



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

CAMPUS RECIFE

TAINÁ PEREIRA DA SILVA OLIVEIRA

**NANOPARTÍCULAS METÁLICAS: ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA
PREVENÇÃO DA FORMAÇÃO E ERRADICAÇÃO DE BIOFILMES
BACTERIANOS**

RECIFE

2022

TAINÁ PEREIRA DA SILVA OLIVEIRA

**NANOPARTÍCULAS METÁLICAS: ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA
PREVENÇÃO DA FORMAÇÃO E ERRADICAÇÃO DE BIOFILMES
BACTERIANOS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Coordenação do curso de
Bacharelado em Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título em Bacharel em Ciências
Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Isabella Macario Ferro Cavalcanti
Coorientador: Prof. Dr. Luís André de Almeida Campos

RECIFE

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

OLIVEIRA , Tainá Pereira da Silva.

Nanopartículas Metálicas: Estratégia terapêutica para prevenção da formação e erradicação de Biofilmes Bacterianos / Tainá Pereira da Silva OLIVEIRA . - Recife, 2022.

61 : il., tab.

Orientador(a): Isabella Macário Ferro CAVALCANTI

Coorientador(a): Luís André de Almeida CAMPOS

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas - Bacharelado, 2022.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Antimicrobianos . 2. Nanopartículas de óxido metálico . 3. Nanopartículas de ouro. 4. Nanopartículas de prata. 5. Resistência bacteriana . I.

CAVALCANTI, Isabella Macário Ferro. (Orientação). II. CAMPOS, Luís André de Almeida. (Coorientação). III. Título.

570 CDD (22.ed.)

TAINÁ PEREIRA DA SILVA OLIVEIRA

**NANOPARTÍCULAS METÁLICAS: ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA
PREVENÇÃO DA FORMAÇÃO E ERRADICAÇÃO DE BIOFILMES
BACTERIANOS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Coordenação do curso de
Bacharelado em Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título em Bacharel em Ciências
Biológicas.

Aprovado em: 05/10/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luís André de Almeida Campos (coorientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Jaqueline Barbosa de Souza
Universidade Federal de Pernambuco

Me. Daniel Charles dos Santos Macedo
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico essa monografia aos meus pais, irmão, amigos, orientadora, coorientador e colegas de laboratório por terem me ensinado e oportunizado experiências, cuidados e aprendizados únicos para finalização do meu curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, juntamente com muito esforço, por ter me proporcionado trilhar meu caminho até o fim desta primeira etapa da jornada acadêmica.

Em seguida, gostaria de agradecer aos meus pais, Itamar Francisco e Patrícia Pereira, por estarem do meu lado durante toda minha vida e mantendo-se sempre presentes em minha graduação, apoiando, aconselhando, acreditando e fazendo diversos esforços para que eu chegasse até aqui. Agradeço também ao meu irmão Arthur Francisco, que mesmo pequeno, sempre se mostrou preocupado comigo e me tomando como um exemplo para sua vida. E aos meus familiares - avós, primos(as) e tios(as) – por todo amor, incentivo e força.

Agradeço aos meus amigos de graduação, Lucianna de Cássia, Ewellyn Gabrielly, Maria Poliana, Gabriel Barboza, Paulo Ricardo, Giovana Rodrigues e tantos outros, que direta ou indiretamente foram contribuidores valiosos não somente em meu processo de formação, mas em minha vida. Agradeço também a Mellina Briano e Ana Laura, amigas que se fizeram presentes fora dos muros da universidade. Deixo meu carinho e agradecimento a Emmanuella Brandão, que dividiu diariamente meus quase dois últimos anos da graduação, por diversas vezes muito cansada e querendo desistir, mas sempre me dizendo e lembrando o quanto me admirava por tanto esforço, organização e persistência – nunca esquecerei cada palavra. Todos vocês foram pontos-chaves durante os quatro anos de curso, tornando os momentos mais difíceis os mais divertidos e leves.

À Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), docentes (Norma Buarque, Ester Ribeiro, Nereide Stela e Isabella Macário), coorientador (Luís André), coordenadores (Marccus Alves e Thiago Napoleão) Laboratório de Microbiologia Clínica e Novas Abordagens Terapêuticas (MICRONAT) e administração como um todo, que me proporcionaram o melhor dos ambientes, comunicação, estrutura e aprendizado para expansão de meus horizontes em minha jornada na instituição.

*“A ciência e a vida cotidiana não podem e
não devem ser separadas.”*

(FRANKLIN, Rosalind)

RESUMO

Os biofilmes bacterianos são uma fonte de preocupação para os profissionais de saúde e para comunidade, impactando a saúde pública, a indústria, a economia e o meio ambiente. Sua formação é apontada em superfícies bióticas e abióticas, incluindo centros de distribuição de água, áreas de plantio e ambiente hospitalar, mostrando-se resistente a desinfetantes e antimicrobianos utilizados em terapêuticas tradicionais. Nesse sentido, tornam-se necessárias estratégias terapêuticas que promovam a inibição e erradicação dos biofilmes, como as nanopartículas metálicas, incluindo as nanopartículas de prata, de ouro e de óxido metálico. Estudos demonstram que essas nanoestruturas apresentam potencial para inibir a produção de biofilmes, uma vez que podem estimular a geração de espécies reativas de oxigênio, a alteração do quorum sensing (QS) e de genes produtores de DNA extracelular (eDNA), da matriz exopolissacarídica (EPS), de proteínas de adesão e motilidade. Essas exibem ainda um potencial para erradicação do biofilme formado, uma vez que elas podem penetrar nos biofilmes e interagir eletrostaticamente, promovendo à desestabilização da matriz polissacarídica, alteração da permeabilidade celular e eliminação das bactérias do núcleo do biofilme. Além de apresentarem-se como estratégia terapêutica inovadora para eliminação deste fator de virulência, bem como para revestimento de superfícies e utensílios hospitalares para evitar a formação de biofilmes, e consequentemente, diminuir o problema mundial das infecções bacterianas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi elaborar um estudo de revisão de literatura integrativa sobre as nanopartículas metálicas como estratégia terapêutica para prevenção e erradicação da formação de biofilmes bacterianos, através da seleção de estudos originais, publicados em periódicos indexados e revistas, compreendidos entre os anos de 2018 e 2022.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Nanopartículas de óxido metálico; Nanopartículas de ouro; Nanopartículas de prata; Resistência bacteriana.

ABSTRACT

Bacterial biofilms are a source of concern for healthcare professionals and the community, impacting public health, industry, the economy, and the environment. Its formation is pointed out on biotic and abiotic surfaces, including water distribution Centers, planting areas and hospital environment, proving to be resistant to disinfectants and antimicrobials used in traditional therapies. In this sense, therapeutic strategies that promote the inhibition and eradication of biofilms, such as metallic nanoparticles, including silver, gold, and metallic oxide nanoparticles, become necessary. Studies show that these nanostructures have the potential to inhibit the production of biofilms, since they can stimulate the generation of reactive oxygen species, the alteration of quorum sensing (QS) and of genes that produce extracellular DNA (eDNA), of the exopolysaccharide matrix (EPS), adhesion and motility proteins. These also show a potential to eradicate the formed biofilm, since they can penetrate the biofilms and interact electrostatically, promoting the destabilization of the polysaccharide matrix, alteration of cellular permeability and elimination of bacteria from the biofilm core. In addition to presenting themselves as an innovative therapeutic strategy to eliminate this virulence factor, as well as for coating surfaces and hospital utensils to prevent the formation of biofilms, and consequently, reduce the worldwide problem of bacterial infections. Therefore, the objective of this work was to elaborate an integrative literature review study on metallic nanoparticles as a therapeutic strategy for the prevention and eradication of bacterial biofilm formation, through the selection of original studies, published in indexed periodicals and magazines, between the years 2018 - 2022.

Keywords: Antimicrobials; Bacterial resistance; Gold nanoparticles; Metal oxide nanoparticles; Silver nanoparticles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Microscopia eletrônica de biofilme bacteriano.....	19
Figura 2 –	Etapas de formação de biofilme bacteriano.....	21
Figura 3 –	Campos das aplicações da nanotecnologia.....	27
Figura 4 –	Síntese de nanopartículas metálicas por top-down e bottom-down.....	28
Figura 5 –	Imagens de nanopartículas de prata com diferentes formas, incluindo (A) nanoesferas, (B) nanoprismas, (C) nanobarras, (D) nanofios, (E) nanocubos, (F) pirâmides, (G) nanoice e (H) nanoflores.....	29
Figura 6 –	Propriedades biológicas das nanopartículas de óxido metálico.....	30
Figura 7 –	Microscopia eletrônica das nanopartículas de ouro.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Atividade antibiofilme de AgNPs.....	36
Tabela 2 –	Atividade antibiofilme de ZnONPs.....	40
Tabela 3 –	Atividade antibiofilme de MgONPs.....	44
Tabela 4 –	Atividade antibiofilme de AuNPs.....	46

LISTA DE SIGLAS

AgNPs	Nanopartículas de prata
Als	Auto-indutores
AuNPS	Nanopartículas de ouro
eDNA	DNA extracelular
EI	Endocardite Infecciosa
EPS	Exopolissacarídeos
ETAs	Enfermidades de transmissão alimentícia
FC	Fibrose Cística
ITUs	Infecções do trato urinário
MDR	Multirresistentes
MEC	Matriz extracelular
MgONPs	Nanopartículas de óxido de magnésio
NPs	Nanopartículas
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
ONU	Organização das Nações Unidas
PchNPs	Nanopartículas de <i>Phanerochaete chrysosporium</i>
QS	Quórum Sensing
RAM	Resistência antimicrobiana
ROS	Espécies reativas de oxigênio
THGR	Transferência horizontal de genes de resistência
UTI	Unidade de terapia intensiva

VRSA *S. aureus* resistente à vancomicina

ZnONPs Nanopartículas de óxido de zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2.1	Objetivos Específicos	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1	BIOFILMES BACTERIANOS	19
3.1.1	Implicações da Formação de Biofilmes	22
3.1.1.1	<i>Sanitárias</i>	22
3.1.1.2	<i>Nutricionais</i>	23
3.1.1.3	<i>Hospitalares</i>	24
3.1.1.3.1	Resistencia antimicrobiana (RAM)	26
3.2	NANOTECNOLOGIA	26
3.2.1	Nanopartículas de Prata (AgNPs)	28
3.2.2	Nanopartículas de Óxido Metálico	29
3.2.2.1	<i>Nanopartículas de Óxido de Magnésio</i> <i>(MgONPs)</i>	30
3.2.2.2	<i>Nanopartículas de Óxido de Zinco (ZnONPs)</i>	31
3.2.3	Nanopartículas de Ouro (AuNPs)	32
4	METODOLOGIA	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1	Nanopartículas de Prata (AgNPs)	34
5.2	Nanopartículas de Óxido Metálico	39
5.2.1	Nanopartículas de Óxido de Zinco (ZnONPs)	39
5.2.2	Nanopartículas de Óxido de Magnésio (MgONPs)	42
5.3	Nanopartículas de Ouro (AuNPs)	45
6	CONCLUSÃO	50
	REFERENCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Os biofilmes bacterianos são uma fonte de preocupação para os profissionais de saúde e para comunidade, impactando a saúde pública, a indústria, a economia e o meio ambiente (FLEMMING et al., 2019; YAN et al., 2019; YIN et al., 2019; BAI et al., 2021; SAUER et al., 2022). Os biofilmes são formados por comunidades complexas de microrganismos envoltas numa matriz polissacarídica contendo proteínas e DNA extracelular, podendo conter associações de organismos diversos, incluindo protozoários, algas, fungos, leveduras e bactérias, em meios bióticos ou abióticos (GEBREYOHANNES et al., 2019; OSHIRO et al., 2019; TITS et al., 2020; VESTBY et al., 2020; ZARA et al., 2020).

A vista disso destaca-se a formação de biofilmes bacterianos, com formação variando entre 40-80% a partir de células bactérias, sendo responsável pelos mais variados efeitos nocivos à saúde humana, de forma direta, incluindo doenças crônicas, infecções nosocomiais e contaminação de alimentos, e indireta a partir do entupimento de tubos industriais e deterioração de canalizações de distribuição de água (FLEMMING et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020;).

Deste modo, a produção de biofilmes promove interferências em processos físicos, químicos, genéticos e biológicos, além do aumentar à resistência aos antimicrobianos (ABEBE et al., 2020; SAUER et al., 2022; VESTBY et al., 2020; YAN et al., 2020). Diante das problemáticas geradas pela produção de biofilmes bacterianos, especialmente a resistência aos antimicrobianos comerciais, à disseminação e persistência das infecções associadas aos utensílios hospitalares, a contaminação de alimentos e destruição de equipamentos utilizados na distribuição de água (GONZÁLEZ-RIVAS et al., 2018; LINDEN et al., 2019; SRIVASTAVA et al., 2019; HU et al., 2022). Um fator que permanece em evidência é a necessidade de investimento em pesquisas que busquem assegurar a inibição da formação de biofilme como meio de garantir a continuidade do uso dos medicamentos, garantindo seu aproveitamento em terapêuticas modernas, bem como prevenir as infecções bacterianas e erradicar os biofilmes (LIU et al., 2019; MALAEKEH-NIKOUEI et al., 2020; ASARE et al., 2022; ZHANG et al., 2022).

Neste sentido, a comunidade científica busca desenvolver estratégias terapêuticas seguras e eficazes para prevenir e erradicar a formação de biofilmes. Deste modo, a nanotecnologia apresenta-se como ciência aplicada no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, a partir de diversos nanomateriais, incluindo as nanopartículas metálicas, que podem se ligar a sítios de ações específicos, tornando-se agentes antibacterianos promissores para eliminação de bactéria e inibição da produção de biofilmes (BHATIA et al., 2021; SHAFIQ et al., 2021; HU et al., 2022).

Neste sentido, o desenvolvimento de estudos de revisão da literatura torna-se relevante para compreender o processo da produção de biofilmes bacterianos, bem como promover a compilação de estudos que demonstrem as nanopartículas metálicas como estratégia terapêutica para inibição da formação e erradicação de biofilme, possibilitando o aprimoramento da base de conhecimentos acerca da aplicação da nanociência, fixação de conhecimento como abordagem inovadora para garantir a biossegurança ambiental e populacional.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um estudo de revisão da literatura sobre as nanopartículas metálicas como estratégia terapêutica para prevenção e erradicação da formação de biofilmes bacterianos.

2.2.1 Objetivos Específicos

- Realizar um levantamento bibliográfico em bases de dados indexadas sobre o potencial terapêutico para prevenção da formação de biofilmes a partir do uso de nanopartículas metálicas.
- Descrever o potencial antibiofilme das nanopartículas metálicas, incluindo as nanopartículas de prata, óxido metálico e ouro.

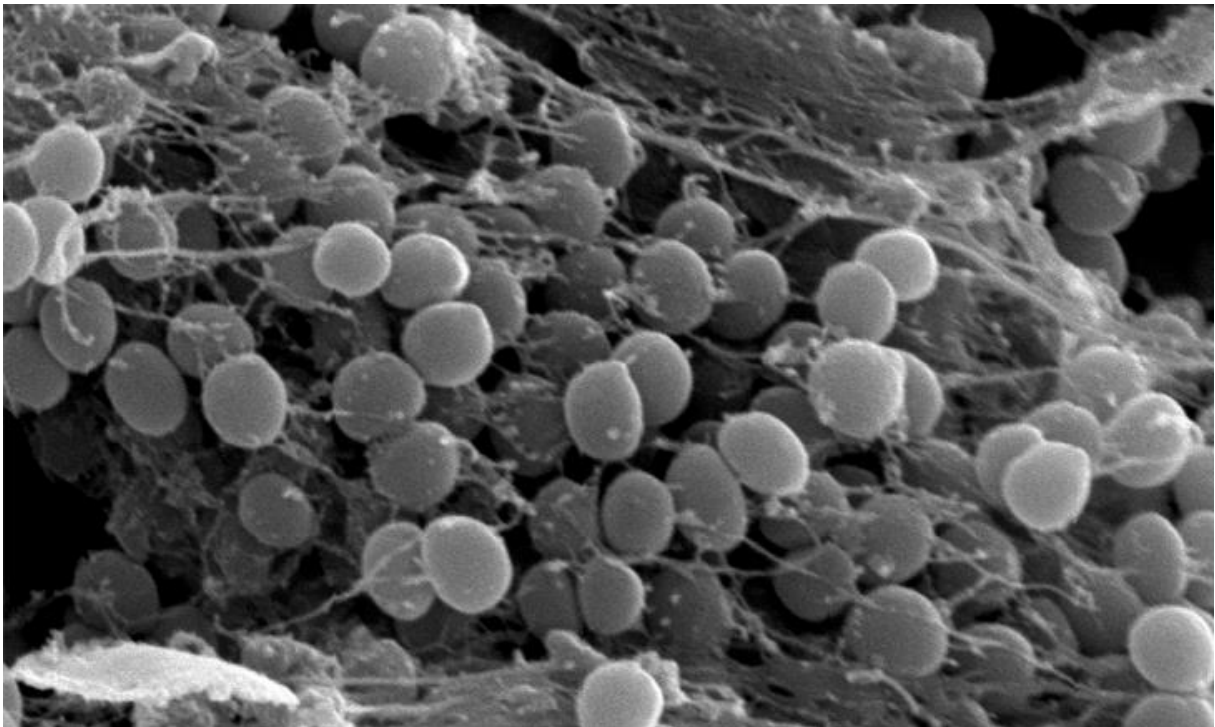
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 BIOFILMES BACTERIANOS

Dentro de um contexto histórico-evolutivo, registros fósseis demonstram que as formas de vida primitivas presentes no globo terrestre eram especialmente microscópicas acelulares e já produziam carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos que possibilitavam a agregação de comunidades microbianas de forma similar aos biofilmes da atualidade (KULASOORIYA, 2019; MUHAMMAD et al., 2020; HERNÁNDEZ, 2021). Deste modo, há muitos milhares de anos as formas bacterianas, patogênicas e não patogênicas, mais encontradas nos ecossistemas naturais, estão organizadas na forma de biofilmes (HASCOËT et al., 2019).

Os biofilmes (figura 1) são compreendidos como comunidades complexas de microrganismos interligados à uma superfície de matriz extracelular (MEC) polimérica composta por polissacarídeos, fragmentos de DNA extracelular (eDNA), proteínas amiloidogênicas e exopolissacarídeos (EPS) formando um complexo de biomacromoléculas importantes para manutenção das comunidades bacterianas (HASCOËT et al., 2019; SHARMA et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020).

Figura 1 – Microscopia eletrônica de biofilme bacteriano.



Fonte: WALKER, SINGH e WEESE (2021).

Outro componente relevante do biofilme é a água, com aproximadamente 97% na composição, considerada como grande contribuidora no fluxo nutricional dentro do *layout* do biofilme (BANERJEE et al., 2020). Esse complexo estabelece-se em estruturas tridimensionais, exibindo caracteres genotípicos e fenotípicos variados, garantindo a sobrevivência das bactérias de forma organizada (HASCOËT et al., 2019).

A formação do biofilme é influenciada pela necessidade de adaptação para a sobrevivência em ambientes variados, contribuindo para seu êxito ecológico global. Eles podem ser compostos de uma ou mais espécies de microrganismos aumentando as interações interespecies e intraespecies, e a complexidade da mistura macromolecular presente (SUTHERLAND, 2001; HASCOËT et al., 2019; BASHIR et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020).

Nos biofilmes há condições de homeostasia, promovendo-lhes um ambiente relativamente constante para o desenvolvimento de complexos interativos entre as células (HALL-STOODLEY et al., 2004; FULAZ et al., 2019). Tal multifário interativo foi capaz de resultar, através de desenvolvimento simultâneo, condições para o desenvolvimento de vias de sinalização e motilidade quimiotática (HALL-STOODLEY et al., 2004; MANNA et al., 2020; DA ROCHA NEVES et al., 2021).

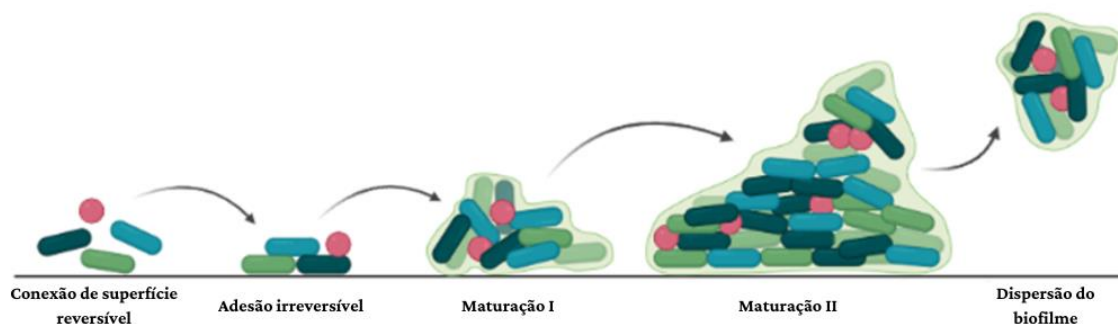
Pesquisas demonstram que as diversas interações entre os microrganismos potencializam a formação de biofilmes compostos ou mistos, aumentando sua resistência às agressões externas e atuando como um “refúgio ambiental”. Aponta-se ainda que, espécies de organismos que compõem o biofilme podem conferir proteção e a potencialização de outras espécies, evidenciando que os biofilmes são estruturas peculiares e complexas (FULAZ et al., 2019; HASCOËT et al., 2019).

A formação do biofilme é um processo complexo multifatorial que envolve fatores genéticos e ambientais (AMANDO et al., 2018; HASCOËT et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020). Mas apesar de tal complexidade, a formação dos biofilmes segue três estágios principais, incluindo a: fase de fixação, crescimento/maturação e dispersão/deslocamento (figura 2) (AMANDO et al., 2018; BASHIR et al., 2019; HASCOËT et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020).

Na fase de fixação/adesão, as bactérias se fixam nas superfícies bióticas ou abióticas através de processos dinâmicos, por meio de proteínas adesinas e fimbrias, que conferem a esses organismos a capacidade de reconhecimento e

ligação a superfície (SCHEMBRI et al., 2002). Nesta fase inicial, o tempo de fixação varia de acordo com o tipo de superfície e a atividade metabólica do biofilme apresenta-se alta, reduzindo-se o desenvolvimento e estabelecimento do biofilme (SCHEMBRI et al., 2002; BANERJEE et al., 2020).

Figura 2 – Etapas de formação de biofilme bacteriano.



Fonte: CAMPOS et al. (2022).

Na fase de fase de colonização e maturação ocorre a síntese e liberação de moléculas sinalizadoras por meio das células bacterianas, para manter a multiplicação dentro da matriz de EPS, objetivando a interação, condução e maturação das microcolônias. Além disso, nesta fase ocorre também a produção de exopolissacarídeos (EPS) através das expressões gênicas (MUHAMMAD et al., 2020).

Nesta fase, a mortalidade bacteriana é pequena, e há uma contínua comunicação por meio da sinalização proporcionada pelo *Quorum sensing* (QS), mecanismo de comunicação e sinalização célula-célula entre os organismos bacterianos, voltados a patogenicidade, fatores de virulência e aumento da densidade populacional (PARSEK et al., 2005; SOLANO et al., 2014; AMANDO et al., 2018; DA SILVA, et al., 2020). À medida que o biofilme se torna maduro, as células microbianas comunicam-se por meio de autoindutores (AIs) que estimulam o agrupamento diversificado destes microrganismos na matriz do biofilme (AMANDO et al., 2018; BANERJEE et al., 2020; MUHAMMAD et al., 2020). Ao final do processo de formação do biofilme uma estrutura tridimensional e heterogênea é formada, servindo como sistema de trocas para nutrientes, oxigênio e metabólitos em geral, além de ser uma barreira que impede a penetração e ação dos antimicrobianos (DA SILVA et al., 2020).

Na fase de dispersão e deslocamento acontece o desprendimento das células bacterianas dos biofilmes e voltam ao estado de vida planctônico (MUHAMMAD et al., 2020). Esta etapa é um fenômeno natural e programado, considerado uma estratégia para formação de outras microcolônias em substratos disponíveis, com capacidade de suprir as novas condições fisiológicas (BASHIR et al., 2019; DA SILVA et al., 2020). A complexidade da criação, formação, Comportamento e do desenvolvimento da arquitetura dos biofilmes são afetados por muitos fatores, incluindo as propriedades microbiológicas, físico-químicas, disponibilidade de nutrientes e fatores ambientais, relativas à topografia da superfície (HASCOËT et al., 2019; FULAZ et al., 2021).

Embora haja uma complexidade para formação destes filmes, cerca de 40 a 80% das células bacterianas são capazes de produzir os biofilmes (FLEMMING et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020). Devido a sua aplicabilidade transdisciplinar, as discussões científicas acerca dos biofilmes vêm ganhando grande relevância, demonstrando-se presente nas áreas da indústria agrícola, alimentícia e no campo da saúde. Essa última, especialmente, voltado à preocupação em função da biossegurança populacional nos centros hospitalares (MUHAMMAD et al., 2020).

3.1.1 Implicações da Formação de Biofilmes

A formação de biofilmes tem sido estudada em diversas áreas do conhecimento, como saúde, botânica, alimentícia e sanitária, uma vez que a presença desta estrutura pode promover efeitos nocivos, como por exemplo, doenças crônicas e infecções nosocomiais, tais como Fibrose Cística (FC), Otitite Média e Periodontite, além do entupimento de tubos industriais, deterioração e contaminação de alimentos (FULAZ et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020; RODRIGUES, 2021). Dentre as implicações mais importantes, devido ao risco da biossegurança humana, estão as questões sanitárias, nutricionais e hospitalares - sendo essa última considerada como grande responsável pela morte de pacientes (LAPPANN et al., 2010; ALVES et al., 2016).

3.1.1.1 Sanitárias

O saneamento básico confere o conjunto de medidas que buscam promover a saúde, prevenção de doenças, melhoria da qualidade de vida, aumento da

produtividade e atividade econômica (PERARD et al., 2018; BAYU et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 2020). Porém, a presença de comunidades microbianas na estrutura dos biofilmes presentes nos canos vem a ferir uma das garantias estabelecidas nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU), que busca garantir a disponibilidade e a gestão sustentável da água potável e do saneamento para todos (SILVA et al., 2018; SANTOS et al., 2019; NAÇÕES UNIDAS BRASIL, sem data). Nesse contexto, os biofilmes vêm representando um grande paradigma na gestão de qualidade da água nos centros de fornecimento, pois promovem a contaminação e deterioração das tubulações responsáveis pela distribuição da água potável (RENEWICK et al., 2019; KILIC et al., 2020; AUGUSTYNIAK et al., 2021).

Neste sentido, as células bacterianas encontram-se fixadas nas superfícies internas das tubulações, modificando-as, à medida que estão captando e metabolizando os nutrientes de modo a aumentar a biocorrosão de canos, causar problemas operacionais de distribuição, deterioração da qualidade da água através da alteração da cor, odor e turbidez, além do aumento da resistência dessa comunidade microbiana aos desinfetantes (RAMOS-MARTÍNEZ et al., 2018; MUHAMMAD et al., 2020). Estas células bacterianas patogênicas podem se desprender do biofilme e contaminar a água corrente, causando surtos infecciosos. Dentre as várias bactérias produtoras de biofilme em água potável, as principais a serem apontadas podem ser *P. aeruginosa*, *Legionella pneumophila* e *Klebsiella pneumoniae* (MUHAMMAD et al., 2020).

3.1.1.2 Nutricionais

Além das implicações sanitárias, pode-se destacar os problemas relacionados a nutrição e contaminação por alimentos que promovem as enfermidades de transmissão alimentícia (ETAs) (DE VASCONCELOS AFFONSO, 2007). As ETAs são alterações do estado de saúde do paciente por meio da aderência dos agentes danosos, incluindo os infecciosos, pelas fontes nutricionais, levando a possíveis danos à integridade do consumidor representando um problema de saúde pública (DE VASCONCELOS AFFONSO, 2007; HASCOËT et al., 2019). Os problemas mais comuns das ETAs estão relacionados ao emprego de metodologias errôneas

durante qualquer etapa do processo de produção dos alimentos e a formação de biofilmes por bactérias patogênicas (HASCOËT et al., 2019; RODRIGUES, 2021; WANG et al., 2021).

Estudos apontam que cerca de 60% dos surtos provindos de origem alimentar são resultado de contaminações por biofilmes. Esses, demonstram ainda que, a formação dessa matriz é capaz de contribuir para a persistência de microrganismos patogênicos, aumentando as chances de ocorrência de contaminações cruzadas, e transferência de microrganismos entre alimentos, superfícies ou utensílios, impactando negativamente a economia, as instalações alimentícias, além de causar riscos graves de biossegurança à saúde pública dos consumidores (ROHDE et al., 2019; WANG et al., 2021).

Dentre as contaminações na indústria alimentícia, as causadas por meio da presença de biofilmes nos equipamentos de processamento são apontadas como de grande perigo à saúde do consumidor (ROHDE et al., 2019; RODRIGUES, 2021). Sabe-se que em indústrias, como a de processamento lácteo, a formação de biofilmes pode ser comum, devido à umidade, temperatura e disponibilidade nutricional (MUHAMMAD et al., 2020; WANG et al., 2021).

Torna-se relevante destacar que existe a dificuldade em inativar células dos biofilmes formados nesses equipamentos, devido a presença da EPS, sendo importante, estratégias para evitar a formação de biofilme. Os impactos diretos à saúde humana pela formação de biofilmes na indústria alimentícia e nos alimentos estão interligados ao tipo de patógeno atuante. Comumente, as bactérias associadas são membros da ordem *enterobacteriales*, incluindo *Salmonella spp.* causadora da síndrome de Reiter, *Escherichia coli* 0157:H7 causadora de colite hemorrágica e *Listeria monocytogenes* causadora de aborto em grávidas, até a morte em indivíduos imunocomprometidos (LITARDO MOREIRA, 2019; MUHAMMAD et al., 2020).

3.1.1.3 Hospitalares

Uma das implicações mais abordadas e estudadas acerca das consequências negativas geradas pelos dos biofilmes inclui prevalência nos centros hospitalares. o biofilme é responsável por gerar diversas infecções hospitalares, além de agravar doenças pré-existentes. (HARTMANN et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020; DA

SILVA et al., 2021). Estimam-se que cerca de 75% das infecções microbianas em seres humanos estão envolvidas com biofilmes (BASHIR et al., 2019), e que em torno de 50-70% das infecções hospitalares estão relacionadas à dispositivos hospitalares (FOLLIERO et al., 2021), e em torno de 65% das infecções microbianas possuem resistência aos agentes antimicrobianos (MOTA et al., 2018; CEPAS et al., 2019; VAN DER ZWET et al., 2022).

Dentro do ambiente hospitalar os biofilmes demonstram-se persistente desde dispositivos para diagnóstico e terapêutica, bem como para pacientes presentes e unidades de terapia intensiva (UTI) (NGUYEN et al., 2020; FOLLIERO et al., 2021; VAN DER ZWET et al., 2022). Tratando-se dos dispositivos hospitalares, os biofilmes bacterianos estão associados às válvulas cardíacas artificiais, implantes mamários, lentes de contato, cateteres implantados, próteses articulares, e até em tecidos humanos, sendo considerados de alto risco para saúde por conseguirem se estabelecer em interfaces bióticas/abióticas e sólido-líquido (VÁZQUEZ-SÁNCHEZ et al., 2018; NGUYEN et al., 2020).

Para erradicação da infecção associada aos biofilmes faz-se necessário a remoção do dispositivo com a superfície contaminada. Contudo, essas infecções são consideradas recalcitrantes, na maioria com tratamento prolongado, ou ainda, como resposta à tolerância genética das bactérias (TAYLOR et al., 2011; BENOIT et al., 2019; CAETANO et al., 2019). As principais infecções associadas a produção desta biopelícula são a fibrose cística, otite média, periodontite, endocardite infecciosa, osteomielite bem como infecções do trato urinário, respiratório associada a ventiladores mecânicos e feridas operatórias em pacientes hospitalizados (CAPELETTI et al., 2019; NGUYEN et al., 2020). Dentro do ambiente hospitalar, as principais produtoras de biofilme são *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (CAPELETTI et al., 2019; FOLLIERO et al., 2021).

Um fator agravante para o tratamento destas infecções é a resistência aos antimicrobianos (RAM), estimulada pela produção de biofilme, pois ele permite o estabelecimento e resistência aos desafios/condições desfavoráveis no meio em que estão inseridas (BENOIT et al., 2019; CAPELETTI et al., 2019). Devido ao desenvolvimento de multirresistência à agentes antimicrobianos, por parte de alguns grupos bacterianos, estudos demonstram o crescimento de biofilmes vem tornando-se um caso grave de alerta a saúde pública, cabendo a urgência do advento de

novas estratégias para combater sua formação e promover sua erradicação (AMANDO et al., 2018; BENOIT et al., 2019; HARTMANN et al., 2019; VAN DER ZWET et al., 2022).

3.1.1.3.1 Resistência antimicrobiana (RAM)

A resistência antimicrobiana (RAM) trata da capacidade que os microrganismos possuem de resistir às atividades de redução ou letalidade de um antimicrobiano, podendo ser intrínsecas, por transferência horizontal de genes de resistência (THGR) ou mutação (WRIGHT et al., 2014). A RAM ocorre quando as mudanças geradas nas bactérias inativam a ação dos fármacos de modo a limitar o espectro de opções antimicrobianas, configurando-se como um desafio para a saúde pública e ambientes clínicos (HASCOËT et al., 2019; MURRAY et al., 2022)

Um fator que promove a RAM é a produção de biofilme, pois bactérias associadas a matriz de EPS exibem maior resistência aos antibacterianos quando comparadas às planctônicas, devido ao impedimento de transporte efetivo para o interior do biofilme (FOLLIERO et al., 2021). Os ambientes considerados mais propícios para resistência bacteriana são os centros hospitalares e as regiões utilizadas para o desenvolvimento da agricultura e à aquicultura, representando um risco, devido ao uso em larga escala (O'NEILL et al., 2016).

Tendo em vista a grande quantidade de implicações geradas pela formação dos biofilmes bacterianos, torna-se necessário a busca por medidas alternativas para impedir a formação do biofilme, bem como erradicá-lo e evitar todas essas implicações. Para isso, a utilização de nanoestruturas é considerada como abordagem terapêutica promissora para ações antibiofilme (FULAZ et al., 2019; HARTMANN et al., 2019; MUHAMMAD et al., 2020).

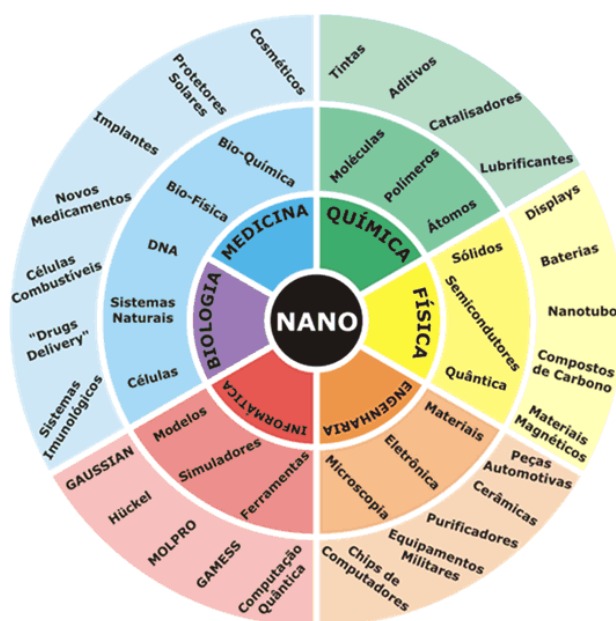
3.2 NANOTECNOLOGIA

O termo nanotecnologia começou a popularizar-se a partir do livro "Engines of Creation", desenvolvido por Eric Drexler, primeiro cientista a doutorar-se na área, no ano de 1986. Esta ciência promove a aplicação e produção de nanoestruturas e dispositivos funcionais de base nanotecnológica por meio de controle manipulação de matéria (CADIOLI et al., 2006; SILVA JÚNIOR et al., 2016).

A nanotecnologia oferece um novo paradigma para a manufatura e comportamento dos biomateriais, polímeros, cerâmicas, metais, semicondutores e compósitos em escala nanométrica, com propriedades mecânicas, químicas, elétricas e magnéticas distintas e particulares, sendo aplicada em muitos campos (figura 3) (SUDHA et al., 2018; BAYDA et al., 2019; MADKOUR et al., 2019; OJHA et al., 2021).

Desde sua descoberta e exploração, a nanotecnologia vem sendo considerada como uma ferramenta de grande potencial dentro de diversos campos de produção, como na engenharia de tecidos e biomateriais (TAYLOR et al., 2011; BAPAT et al., 2018; MOZAFARI et al., 2018; BAPAT et al., 2019; XUAN et al., 2019; KUMAR et al., 2020; AZLAN et al., 2021; WIESMANN et al., 2021).

Figura 3 – Campos das aplicações da nanotecnologia.



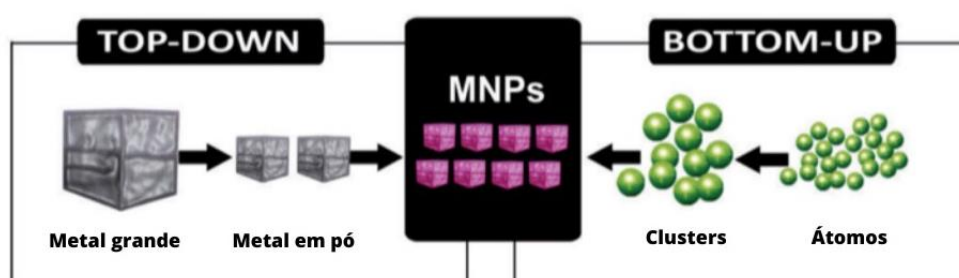
Fonte: MESQUITA (2018).

Um dos exemplos de grande destaque no estudo dessa ciência volta-se ao desenvolvimento de nanomateriais, incluindo as nanopartículas metálicas (NPs), nanoestruturas com dimensões periféricas e boa relação de superfície e volume, apresentando tamanho entre 0,1 e 100 nm (DURAN et al., 2006) com funcionalidade farmacológica, podendo ter utilidade no combate ou controle da formação de biofilmes (DE ARAUJO et al., 2021; ROJAS et al., 2021; SELLAMI et al., 2022).

A utilização de nanopartículas metálicas, têm demonstrando-se como alternativa terapêutica para erradicar infecções bacterianas associadas aos biofilmes, devido à alta relação área, superfície e volume com espectros de propriedades, desde mecânicas e magnéticas. Além disso, as nanoestruturas desempenham o papel de ‘portadores’ de interruptores da matriz de EPS, importante para a proteção, nutrição, impactos externos e sobrevivência das bactérias, capacidade de redução de toxicidade e aumento de penetração nesses (FULAZ et al., 2019; DA SILVA et al., 2020; ROBINO et al., 2020).

As NPs metálicas podem ser sintetizadas a partir de duas metodologias, top-down e bottom-up, onde a principal diferença entre essas relacionam-se ao material inicial da preparação. A abordagem top-down ou de baixo para cima, consiste na redução do metal às nanoestruturas, por meio de métodos físicos por vaporização, litografia, ablação a laser, pirólise em spary, ultrassonificação, além de métodos mecânicos. Enquanto a abordagem bottom-up ou de cima para baixo, compreende na construção dos nanomateriais molécula por molécula, por meio de métodos químicos, como co-precipitação, sol-gel e redução fotoquímica, bem como biológica, através de diferentes organismos, como bactéria, fungos, plantas e algas (THAKKAR et al., 2010; JAMKHANDE et al., 2019; SHNOUDEH et al., 2019; ZHANG et al., 2020).

Figura 4 – Síntese de nanopartículas metálicas por top-down e bottom-up.



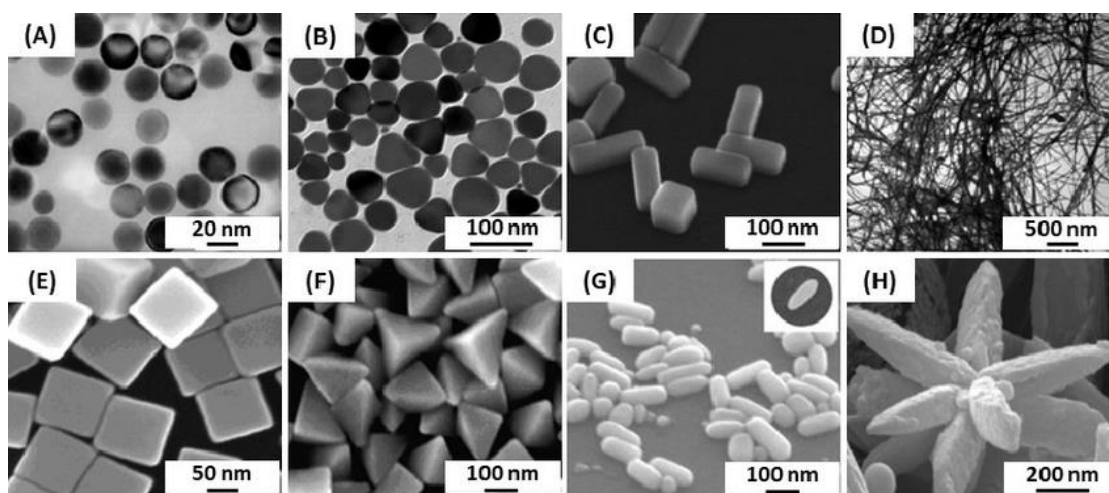
Fonte: DOMÈNECH et al. (2012)

3.2.1 Nanopartículas de Prata (AgNPs)

A utilização da prata (Ag) como agente antibacteriano é conhecida por ser bastante antiga, porém estudos recentes vêm demonstrando que as AgNPs são eficazes no combate a processos infecciosos considerados intratáveis (TAYLOR et

al., 2011; ESTEVEZ et al., 2020). As AgNPs apresentam formatos variados (figura 5) e a sua produção de tem mostrando-se bastante variada, sendo empregadas técnicas físico-químicas e de biossíntese por meio da utilização de microrganismos, plantas e outros organismos, demonstrando-se como ferramenta ecologicamente correta, haja vista que ocorre a redução do uso de componentes tóxicos (ESTEVEZ et al., 2020).

Figura 5 - Imagens de nanopartículas de prata com diferentes formas, incluindo (A) nanoesferas, (B) nanoprismas, (C) nanobarras, (D) nanofios, (E) nanocubos, (F) pirâmides, (G) nanoice e (H) nanoflores.



Autor: LOISEAU et al. (2019).

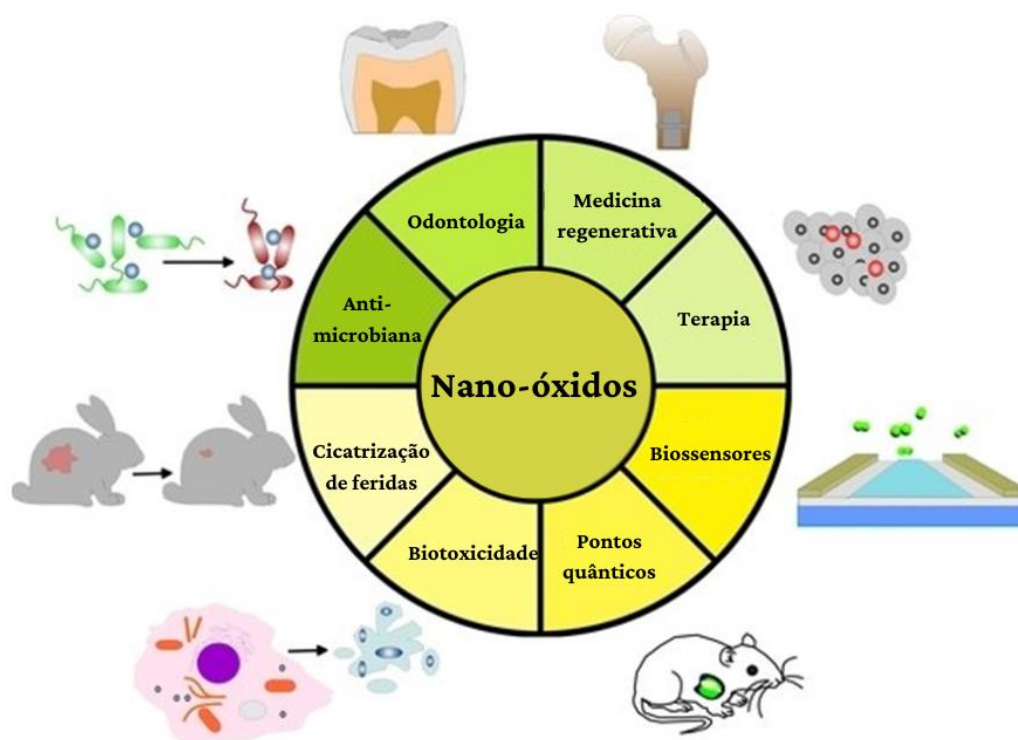
Estudos demonstram que as AgNPs apresentam propriedade antibacteriana particular, pois são capazes de reduzir os componentes presentes na membrana bacteriana, como proteínas, polissacarídeos e ácidos nucleicos, ainda é evidenciado o potencial antibiofilme devido a possibilidade de penetração destas NPs em locais específicos, como os canais de água possibilitando à ligação destas AgNPs com o DNA, receptores de membrana celular e enzimas causando rompimento/danificação das matrizes do biofilme/ligações das forças intermoleculares (BANERJEE et al., 2020; HUSSEIN et al., 2021).

3.2.2 Nanopartículas de Óxido Metálico

Quanto às nanopartículas de óxidos metálicos, como NPs de óxido de magnésio (MgO) e NPs de óxido de zinco (ZnO), estudos afirmam que essas

possuem diversas atividades biológicas (figura 6), incluindo elevada atividade antibacteriana (TAYLOR et al., 2011).

Figura 6 – Propriedades biológicas das nanopartículas de óxido metálico.



Fonte: NIKOLOVA e CHAVALI (2020).

Essas nanopartículas apresentam atividade antimicrobiana através do dano mecânico causado à parede celular por meio das interações eletrostáticas, pelo estresse oxidativo, visto que estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e pela cessação das funções de estruturas celulares e proteínas, devido a liberação de íons metálicos (SHKODENKO et al., 2020).

3.2.2.1 Nanopartículas de Magnésio (MgONPs)

As nanopartículas de óxido de magnésio (MgONPs) tornam-se relevante dentro do campo da nanotecnologia devido a sua diversidade de propriedades e funcionalidades. As MgONPs não apresentam toxicidade, exibem biocompatibilidade, biodegradabilidade, alto ponto de fusão e relação resistência/peso, atividade de reciclagem e natureza higroscópica (FERNANDES et al., 2020). As formas de síntese são variadas, podendo ser por meio de precipitação,

combustão, síntese verde e biológica (WONG et al., 2020). As MgONPs são encontradas, geralmente, com um tamanho variável de 5-100 nm, porém estudos mais antigos demonstram que partículas de menor tamanho possuem melhores propriedades de ação (TAYLOR et al., 2011; FERNANDES et al., 2020).

As MgONPs estão envolvidas no campo industrial, biomédico através de medicamentos antibacterianos e antimicrobianos, na remediação ambiental através do tratamento de resíduos domésticos e industriais em efluentes, poluição atmosférica e sedimentação do solo, na autolimpeza, suplementos alimentares e atividade antibacteriana. Dentre as utilizações, uma, em especial, está sendo apontada como promissora, a ação antibiofilme, resultado de uma propriedade particular dessas nanopartículas, a baixa solubilidade em água (FERNANDES et al., 2020; HOSNEDLOVA et al., 2022).

3.2.2.2 Nanopartículas de Zinco (ZnONPs)

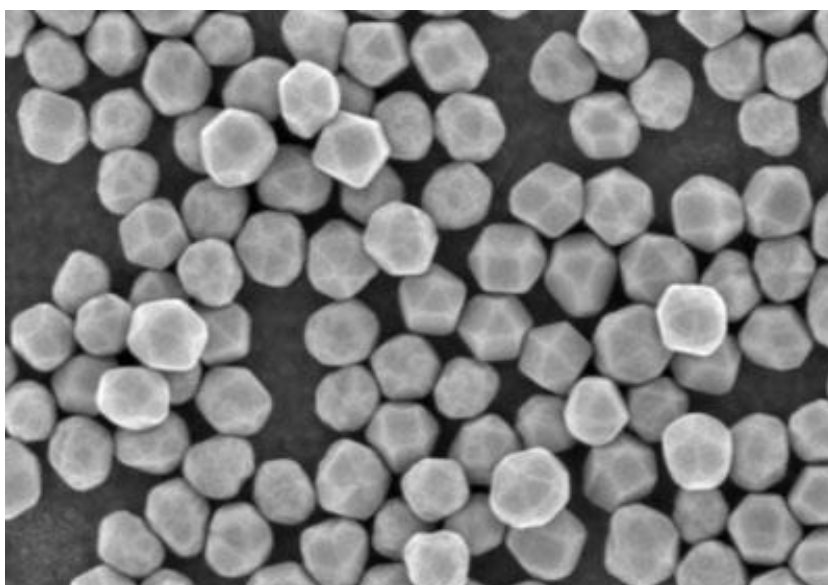
As nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) são consideradas agentes promissores em diversos campos da saúde, como antitumorais, antifúngicas, antidiabéticas, cicatrização de feridas, tratamento de hemorroidas e escoriações (MAHAMUNI-BADIGER et al., 2020; KAUR et al., 2021). As ZnONPs podem ser produzidas por diversos métodos de síntese, incluindo por processos mecânico-químicos, co-precipitação, sol-gel, solvotérmico e hidrotérmico, microemulsão e biológico. Estudos apontam que as NPs de ZnO conseguem apresentar boa atuação estando na forma pura, porém aprimoram sua eficácia de ação com a funcionalização da superfície (MAHAMUNI-BADIGER et al., 2020)

Dentre as propriedades relacionadas ao potencial biológico destas NPs estão a alta relação entre área, superfície e volume, estabilidade ambiental, semicondutores, capacidade de suporte de elevadas temperaturas, potência e excitação, sensor de gás e material eletroluminescente ou magnético (MAHAMUNI-BADIGER et al., 2020; KAUR et al., 2021). Estudos demonstram que essas NPs são consideradas partículas com boa atividade antibacteriana, antibiofilme e baixa toxicidade (DHILLON et al., 2014; MAHAMUNI-BADIGER et al., 2020; KAUR et al., 2021).

3.2.3 Nanopartículas de Ouro (AuNPs)

O ouro, bem como outros materiais metálicos, vem destacando-se no combate de bactérias patogênicas, pois apresenta capacidade de aumentar a permeabilidade da parede e membrana celular bacteriana. As nanopartículas de ouro (AuNPs) (figura 7) podem ser sintetizadas de diversos formatos, incluindo esferas, bastonetes e estrelas e métodos, como por exemplo, por processos químicos, físicos ou biológicos (OKKEH et al., 2021; TIAN et al., 2021).

Figura 7 – Microscopia eletrônica das nanopartículas de ouro.



Fonte: BENKOVIČOVÁ et al. (2013).

As AuNPs podem ser conjugadas com fragmentos de DNA/RNA, antibióticos, peptídeos antimicrobianos e antígenos bacterianos específicos, para a funcionalização e melhoria do desempenho da atividade biológica (ROCCA et al., 2020; TIAN et al., 2021; ABU LILA et al., 2022; HOSNEDLOVA et al., 2022). Além disso, as AuNPs possuem particularidades relacionadas ao tamanho e agregação, como características ópticas e eletrônicas. Dentre as suas possíveis utilizações, as aplicações biomédicas no campo da microbiologia têm-se destacado devido ao alto número de infecções e resistência bacteriana, especialmente a atividade antibiofilme (OKKEH et al., 2021; TIAN et al., 2021).

4 METODOLOGIA

Para desenvolvimento e elaboração da revisão da literatura integrativa, inicialmente, realizou-se a identificação e seleção dos artigos através da busca de artigos científicos nas bibliotecas virtuais do sistema de pesquisa para a informação em saúde da U.S. National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar levando em consideração o resumo, o título e as palavras do manuscrito. Os termos e suas respectivas traduções, que foram utilizados para busca dos artigos nesta pesquisa estão cadastrados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde, sendo eles: “Biofilme”, “Exopolissacarídeos (EPS)”, “Quórum sensing (QS)”, “DNA extracelular (eDNA)”, “Biofilmes bacterianos”, “Resistência aos antimicrobianos (RAM)”, “nanopartículas de prata”, “nanopartículas de óxido metálico”, “nanopartículas de zinco” e “nanopartículas de ouro”.

A busca inicial foi realizada nos idiomas inglês e/ou português e os artigos foram selecionados mediante a adequação aos seguintes critérios de inclusão:

- a) artigos originais de pesquisa publicados em revistas científicas entre 2018 e 2022;
- b) artigos originais de pesquisa publicados em revistas científicas que evidencie o a formação do biofilme;
- c) artigos originais de pesquisa publicados em periódicos indexados que tenham foco na atividade antibiofilme *in vitro* das nanopartículas de prata, de óxido metálico, de zinco e de ouro.

Foram considerados inelegíveis os artigos científicos que não abordaram o potencial antibiofilme das nanopartículas metálicas puras ou combinadas frente a bactérias patogênicas formadoras de biofilme, artigos repetidos nas diferentes plataformas, monografias, dissertações, trabalhos anteriores ao ano de 2018, teses e publicações de anais de eventos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Biofilmes são camadas que se formam pelo acúmulo de substâncias como polissacarídeos, ácidos nucleicos, carboidratos, proteínas ligadas a superfícies vivas ou não vivas. Problemas extremos causados pela camada de biofilme ameaçam a saúde humana e o meio ambiente em muitas áreas, como indústria alimentícia, estação de tratamento de águas residuais, rede de abastecimento de água e na saúde humana (BAYU et al., 2020; WANG et al., 2021; VAN DER ZWET et al., 2022)

5.1 Nanopartículas de Prata (AgNPs)

A prata (Ag) é um metal que apresenta atividade antibacteriana, sendo um elemento promissor no combate de processos infecciosos de difícil tratamento. Devido a seu potencial, a Ag vem sendo utilizada na produção de NPs por diferentes meios, destacando-se a síntese química, o processo de biossíntese através de microrganismos e a síntese verde pela ação dos vegetais (TAYLOR et al., 2011; ESTEVEZ et al., 2020).

Estudos demonstram que, as AgNPs demonstram atividade antimicrobiana e de inibição da formação do biofilme por meio da ligação e alteração do DNA por meio dos receptores de membrana celular e das enzimas. Além do potencial de erradicação dos biofilmes formados a partir da penetração em locais específicos, como os canais de água, pela redução da concentração dos componentes presentes como as proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos e carboidratos, promovendo a desestabilização da matriz do biofilme (BANERJEE et al., 2020; HUSSEIN et al., 2021).

Relatórios anteriores mostraram que a atividade antibiofilme das AgNPs depende de suas propriedades físico-químicas, como o tamanho e carga de superfície, causando alterações a nível genético para impedir a síntese dos componentes essenciais para formação do biofilme (SHAH et al., 2019; ESTEVEZ et al., 2020; BARABADI et al., 2022).

Devido ao potencial de inibir a formação do biofilme, alguns estudos recentes foram realizados analisando essa propriedade das AgNPs (tabela 1). Shah et al. (2019), Korkmaz et al. (2020), Barabadi et al. (2021) e Dridi et al. (2022) realizaram a biossíntese de AgNPs a partir de extratos de plantas. Shah et al. (2019), Korkmaz et

al. (2020), Barabadi et al. (2021) demonstraram que ação das NPs biossintetizadas frente a diferentes bactérias patogênicas, onde os resultados mostraram-se dose dependente, destacando-se as maiores concentrações utilizadas. Os resultados apresentados pelos diferentes autores apresentam-se variados por provável variação na metodologia da síntese, extrato utilizado e ação antibiofilme.

Shah et al. (2019) sintetizaram AgNPs através da pimenteira *Piper betle* (Pb-AgNPs) e avaliaram a atividade anti-QS e anti-biofilme frente *P. aeruginosa*, destacando a concentração de 8 µg/mL, com 77% de inibição da formação do biofilme, e alteração de fatores de virulência associado ao QS, provando o potencial anti-QS das Pb-AgNPs. Por outro lado, Korkmaz et al. (2020) executou a biossíntese de NPs de prata (Me-AgNPs) a partir do extrato da fruta de *Mimusops elengi*, planta ornamental. As Me-AgNPs inibiram a formação de biofilme em 86,36% frente a *Escherichia coli* na concentração de 1250 µg/mL e em 80,4% frente a *K. pneumoniae* na concentração de 2500 µg/mL.

Barabadi et al. (2021) desenvolveram AgNPs através do extrato aquoso de *Zataria multiflora* (P-AgNPs). As P-AgNPs apresentaram capacidade inibitória de biofilmes de 94,98% frente a *S. aureus* na concentração de 16 µg/mL. Já no estudo desenvolvido por Dridi et al. (2022), as AgNPs são sintetizadas a partir do extrato da folha de *Anagallis monelli* (Am-AgNPs), espécie mediterrânea bastante conhecida por sua ação antioxidante, mutagênica e antimutagênica. Nesse estudo, as Am-AgNPs não desenvolveram sua ação nos biofilmes produzidos por gram-positivas, mas apresentaram inibição entre 22 e 40% frente aos produzidos pelas gram-negativas (tabela 1).

As AgNPs podem apresentar potencial antibiofilme distinto, pois a metodologia para sua síntese pode influenciar como observado a partir dos resultados dos estudos anteriores. Vale destacar que a produção a partir de extratos vegetais é considerada uma tecnologia limpa, pois não há uso de substâncias tóxicas que agredem o meio ambiente e nem impactam a saúde pública (PARTHASARATHY et al., 2020; RAJIVGANDHI et al., 2020). Além das plantas, a síntese de AgNPs pode ocorrer mediante a outros organismos como observado no estudo de Rajivgandhi et al. (2020), Estevez et al. (2020), Parthasarathy et al. (2020) e Barabadi et al. (2022).

Tabela 1 – Atividade antibiofilme de AgNPs.

NANOPARTÍCULA	MÉTODO	BACTÉRIA	CONCENTRAÇÃO	CAPACIDADE INIBITÓRIA	CAPACIDADE ERRADICAÇÃO	AUTOR
Pb-AgNPs	Biossíntese	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2µg/mL	14,33 ± 4,6 %	-	SHAH et al., 2019
			4µg/mL	36,10 ± 5,4 %		
			6µg/mL	55,09 ± 2,62 %		
			8µg/mL	78,20 ± 3,1 %		
			10µg/mL	8 ± 10 %		
Gc-AgNPs	Biossíntese	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20µg/mL	18 ± 22%	-	RAJIVGANDHI et al., 2020
			40µg/mL	50%		
			80µg/mL	65 ± 73 %		
			100µg/mL	88%		
Pch-AgNPs	Biossíntese	<i>Escherichia coli</i>	-		29%	ESTEVEZ et al., 2020
Tannin-AgNPs	Redução Química	<i>Escherichia coli</i>	16 µg/mL	90%	-	LIU et al., 2020
			25µg/mL	35%		
Ch-AgNPs	Biossíntese	<i>Staphylococcus aureus</i>	75µg/mL	67%	-	PARTHASARATHY et al., 2020
			100µg/mL	85%		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25µg/mL	42%		
			75µg/mL	84%		
			100µg/mL	95%		

			1250µg/mL	86,36%		
		<i>Escherichia coli</i>	2500µg/mL	83,44%		
			5000µg/mL	71,91%		
			1250µg/mL	62,69%		
Me-AgNPs	Biossíntese	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2500µg/mL	80,40%	-	KORKMAZ et al., 2020
			5000µg/mL	72,91%		
			1250µg/mL	8,93%		
		<i>Bacillus subtilis</i>	2500µg/mL	58,65%		
			5000µg/mL	52,51%		
			2µg/mL	62,86%		
P-AgNPs	Biossíntese	<i>Staphylococcus aureus</i>	4µg/mL	91,02%	-	BARABADI et al., 2021
			8µg/mL	94,18%		
			16µg/mL	94,98%		
		<i>Escherichia coli</i>		22 %		
Am-AgNPs	Biossíntese	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2800 µg/mL	26%	-	DRIDI et al., 2022
Pch-AgNPs	Biossíntese	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2µg/mL	90%	-	BARABADI et al., 2022

Autor: Autoria própria.

No estudo realizado por Rajivgandhi et al. (2020), as AgNPs foram sintetizadas a partir de algas marinhas *Gracilaria corticata* e sua atividade antibiofilme foi verificada. Neste estudo foi observado que a inibição do biofilme era dependente da dose, isto é, quanto maior a concentração de AgNPs maior era o potencial antimicrobiano. Testes em diferentes concentrações (10-100 µg/mL) foram executados evidenciando os efeitos inibitórios nos biofilmes das bactérias gram-negativas, contudo, houve uma inibição expressiva no valor de 88% na concentração de 100 µg/mL. Enquanto, Parthasarathy et al. (2020) verificaram a ação antibiofilme de AgNPs utilizando quitosana (Ch-NPs) por meio de biossíntese de casca de camarão. Os autores testaram diferentes concentrações para avaliação da inibição do biofilme contra bactérias causadoras de feridas, incluindo *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Constatou-se que em 100 µg/mL houve inibição da formação de biofilme de *S. aureus* em 85% e de *P. aeruginosa* em 95%.

Estevez et al. (2020) demonstram a utilização de AgNPs biossintetizadas a partir de células extracelulares do fungo *Phanerochaete chrysosporium* (PchNPs). Neste estudo, tornou-se evidente a atividade antibiofilme de PchNPs frente ao biofilme de *E. coli*, resultando na redução da biomassa em 29%, além de promover perda de integridade da parede celular e dos componentes citoplasmáticos. Já Barabadi et al. (2022) desenvolveram AgNPs e testaram a atividade antibiofilme frente a *Acinetobacter baumannii*, bacilo gram-negativo causador de infecções hospitalares associadas ao trato urinário, tecidos moles e corrente sanguínea. O estudo buscou avaliar a atuação de PchNPs contra biofilmes de *A. baumannii* em comparação ao uso de tetraciclina (terapia tradicional). Os resultados demonstram que AgNPs são capazes de inibir 90% da formação do biofilme (2 µg/mL), enquanto a tetraciclina apresentou o mesmo percentual numa dose elevada (4096 µg/mL).

Outros métodos são utilizados na síntese de AgNPs, como a redução química, apresentado no estudo de Liu et al. (2020). Nesta pesquisa, as AgNPs foram funcionalizadas com ácido tânico (Tannin-AgNPs) e tiveram seu potencial antibiofilme aumentado na concentração de 16 µg/mL com 90% inibição no período de 0-24 h, diferentemente das AgNPs não funcionalizadas que inibiram 50%. Apesar do resultado positivo, demonstra-se que a síntese de NPs por métodos químicos é considerada problemática, pois possui baixa biocompatibilidade, são menos sustentáveis, requerem maior consumo de energia, além de problemas de agregação (SCHMIDT et al., 2001; GEOFFRION et al., 2020; SINGH et al., 2020).

Torna-se evidente que as AgNPs são capazes de modular o processo de formação de biofilmes em diferentes modos de fases, incluindo as etapas de crescimento, prolongação e dispersão (LIU et al., 2020; BARABADI et al., 2021; DRIDI et al., 2022).

5.2 Nanopartículas de Óxido Metálico

5.2.1 Nanopartículas de Óxido de Zinco (ZnONPs)

As nanopartículas de óxido de zinco são consideradas agentes promissores em diversos campos da saúde, como antitumorais, antifúngicas, antidiabéticas, cicatrização de feridas, tratamento de hemorroidas e escoriações (MAHAMUNI-BADIGER et al., 2020; KAUR et al., 2021). Dentre as atividades biológicas desempenhadas por essas NPs, destaca-se a atividade antibiofilme (MAHAMUNI-BADIGER et al., 2020; DHILLON et al., 2020; KAUR et al., 2021). Nesse sentido, observa-se muitos estudos relacionados ao desenvolvimento das ZnONPs a partir de extratos vegetais e avaliação da atividade antibiofilme das ZnONPs (tabela 2).

Obeizi et al. (2020) demonstraram a síntese verde para ZnONPs por meio do extrato foliar de *Eucalyptus globulus* (Eg-ZnONPs) avaliando a atividade antibiofilme em bactérias de referência em ambiente hospitalar, como *S. aureus* e *P. aeruginosa*. A atividade do antibiofilme demonstra-se positiva, erradicando os biofilmes formados por *S. aureus* em torno de 80% e de *P. aeruginosa* em torno de 90% na concentração de 100µg/mL. Por outro lado, Pugazhendhi et al. (2022) utilizaram um extrato de outra planta, *Ruellia tuberosa*, para biossíntese considerando o potencial antidiabético, diurético, antibacteriana e antibiofilme frente aos gram-negativos e gram-positivos. Os autores usaram algumas concentrações e foi observada que houve inibição de 50%, apresentando maior taxa para 100µg/mL com 85,37% de inibição.

Enquanto, Husain et al. (2022) realizaram a biossíntese de ZnONPs utilizando o extrato de *Plumbago zeylanica* para analisar os efeitos antibiofilme frente *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os ensaios de inibição da formação de biofilme indicaram que em concentrações subunibitórias houve impedimento da produção em 60% por *E. coli* para 100µg/mL e em 77,69% por *P. aeruginosa* para 200µg/mL.

Tabela 2 – Atividade antibiofilme de ZnONPs.

NANOPARTÍCULA	MÉTODO	BACTÉRIA	CONCENTRAÇÃO	CAPACIDADE INIBITÓRIA	CAPACIDADE ERRADICAÇÃO	AUTOR
Eg-ZnONPs	Biossíntese	<i>Staphylococcus aureus</i>	50µg/mL	48 ± 52 %	-	OBEIZI et al., 2020
			75µg/mL	65 ± 75 %		
			100µg/mL	85 ± 90%		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50µg/mL	52 ± 57%		
			75µg/mL	78 ± 85%		
			100µg/mL	92 ± 96%		
ZnO-NPs	Precipitação	<i>Staphylococcus aureus</i>	10mg/ml	73,95±2,17%	-	JASIM et al., 2020
			5mg/ml	40 ± 50%		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	200µg/mL	77,69%	67.22%	
Pz-ZnONPs	Biossíntese	<i>Escherichia coli</i>	100µg/mL	62,8%	52.69%	HUSAIN et al., 2022
		<i>Staphylococcus aureus</i>		71.57%,	59.79%,	
Rt-ZnONPs	Biossíntese	<i>Serratia marcescens</i>	50µg/mL	83%	-	PUGAZHENDHI et al., 2022
			75µg/mL	70,70%		
			100µg/mL	85,37%		

Btp-Ac-ZnO	Biossíntese	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,95µg/mL	87,15%	-	VINOTHA et al., 2022
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,81µg/mL	49,14%		

Autor: Autoria própria.

Este estudo também demonstrou a erradicação do biofilme, em 65% frente a *P. aeruginosa*. Em outro estudo, Vinotha et al. (2022) demonstram a síntese de ZnONPs a partir do rizoma de plantas (*Acorus calamus*) e toxinas bacterianas (*Bacillus thuringiensis*). As BT-AC-ZnO inibiram a produção de biofilme de *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. faecalis* e *S. aureus* sendo dependente de concentração.

As ZnONPs podem promover a morte bacteriana por inibir processos metabólicos pelo acúmulo no citoplasma destes microrganismos, bem como pode alterar a permeabilidade celular, alterando a produção de moléculas de modo a impedir a formação de biofilme ou promover a desestruturação dele (PUGAZHENDHI et al., 2022; VINOTHA et al., 2022).

Diante da resistência aos antibióticos tradicionais, um estudo de Jasim et al. (2020) avaliou a utilização de ZnONPs para inibição de biofilmes contra *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) advindas de isolados clínicos. A partir dos ensaios observou-se que, os isolados tinham resistência à eritromicina, meticilina, penicilina, tetraciclina e vancomicina, contudo, as ZnONPs demonstraram inibir significativamente os biofilmes de VRSA *in vitro*, sendo dependente de concentração, com resultado expressivo de inibição da formação de biofilme na concentração de 10 mg/ml (74%).

A RAM é um problema de saúde pública mundial, e que sofre influência direta dos biofilmes, pois com a formação desta película há entrada limitada de antibióticos e, portanto, as bactérias residentes nos biofilmes são mais tolerantes e resistentes aos agentes quimioterápicos (JASIM et al., 2020; HUSAIN et al., 2022). Considerando a importância dos biofilmes na resistência aos antibióticos e nos cenários clínicos, o desenvolvimento de ZnONPs é considerado uma nova estratégia na medicina antimicrobiana moderna.

5.2.2 Nanopartículas de Óxido de Magnésio (MgONPs)

As nanopartículas de óxido de magnésio (MgONPs) estão envolvidas no campo industrial, biomédico, remediação ambiental, autolimpeza, fabricação de mísseis, suplementos alimentares, atividade antibacteriana e antibiofilme, resultado de uma propriedade particular dessas nanopartículas, a baixa solubilidade em água (TAYLOR et al. 2011; FERNANDES et al., 2020; WONG et al., 2020). Nesse sentido,

observa-se muitos estudos relacionados ao desenvolvimento das MgONPs a partir de extratos vegetais e avaliação da atividade antibiofilme das MgONPs (tabela 3).

Mubarakali et al. (2019) avaliou a ação de MgONPs frente a bactérias orogênicas (*Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus sp.*) associadas à urolitíase, popularmente conhecida como pedra nos rins, uma doença multifatorial causada pela formação de massas sólidas ou conglomerados cristalinos (DE OLIVEIRA et al., 2020). O estudo trouxe resultados positivos demonstrando a que na concentração de 50 µg/mL houve inibição da formação de biofilme em 80,98% e 74,3% para *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus sp.*, respectivamente. Um estudo recente realizado por Wong et al. (2020) realizou a síntese de MgONPs pela técnica de sol-gel e ultrassom, para a investigação da inibição de biofilmes produzidos por patógenos multirresistentes (MDR) causadoras de infecções do trato urinário (ITU), incluindo *S. aureus* e *E. coli*. No estudo foi relatado que MgONPs em 10µg/mL de concentração é capaz de impedir a formação de *S. aureus* e *E. coli* em 76,85% e 84,23%, respectivamente.

A aplicação de métodos verdes para síntese de NPs de MgO também são bastante exploradas, como aponta o estudo realizado por Younis et al. (2021). Neste estudo, os autores demonstraram a biossíntese de NPs por meio do extrato de *Rosa floribunda* charisma (Rc) produzindo as Rc-MgONps. Foi observada que na concentração de 0,98 µg/mL inicia-se a supressão da formação dos biofilmes de *S. epidermidis*, *S. pyogenes* e *P. aeruginosa*, contudo, nas concentrações de 1.95, 1.95, 7.81 µg/ml houve inibição de 76,35%, 87,15% e 49,14%, respectivamente.

Dentre outras aplicações, responsáveis pelo sucesso do emprego de NPs de MgO são provenientes de um conjunto de propriedades, incluindo a não toxicidade, boa biocompatibilidade e biodegradabilidade, alto ponto de fusão e relação resistência/peso, atividade de reciclagem e natureza higroscópica (FERNANDES et al., 2020; YOUNIS et al., 2021).

Tabela 3 – Atividade antibiofilme de MgONPs.

NANOPARTÍCULA	MÉTODO	BACTÉRIA	CONCENTRAÇÃO	CAPACIDADE INIBITÓRIA	AUTOR
MgONPs	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50µg/mL	80,00%	MUBARAKALI et al., 2019
		<i>Staphylococcus sp.</i>		74,30%	
		<i>Escherichia coli</i>		33,33%	
MgONPs	Sol-gel e Ultrassom	<i>Staphylococcus aureus</i>	10µg/mL	76,85%	WONG et al., 2020
		<i>Escherichia coli</i>		84,23%	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		76,35%	
Rc-MgONps	Biossíntese	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,95µg/mL	87,15%	YOUNIS et al., 2021
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,81µg/mL	49,14%	

Autor: Autoria própria.

5.3 Nanopartículas de Ouro (AuNPs)

As nanopartículas de ouro (AuNPs) apresentam aplicações biomédicas sendo aplicadas na terapia fotoinduzida, tratamento contra câncer, bioimagem, entrega de genes, entrega de drogas direcionadas, diagnósticos, combate a bactérias do tipo Gram-positivas e negativas, além da produção de nanobiossensores. (OKKEH et al., 2021; TIAN et al., 2021). As AuNPs são bastante exploradas nos processos de obtenção, incluído no campo da síntese verde, como apontam Singh et al. (2018), Majumdar et al. (2019), Perveen et al. (2021), Qais et al. (2021) e Wang et al. (2021) (tabela 4).

No estudo de Singh et al. (2018), buscou-se explorar a atividade antibiofilme frente a *P. aeruginosa* e *E. coli* de AuNPS sintetizada a partir de *Cannabis sativa*. Foi apontado que para a concentração 6,25 µg/mL houve inibição de 90% para e 12,5 µg/mL houve inibição de 85% frente a *P. aeruginosa* e *E. coli*, respectivamente. Já na pesquisa de Majumdar et al. (2019) houve a avaliação da ação antibiofilme frente a *P. aeruginosa* de AuNPS desenvolvidas com o extrato do suco da fruta/ de *Citrus macroptera Montrouz* (CM-AuNPS). A inibição do crescimento do biofilme mostrou-se dependente de dose, e na concentração de 12 µg/ml houve 60% de inibição.

Outras pesquisas recentes foram realizadas com a biossíntese através de plantas. Perveen et al. (2021) utilizou a síntese por meio do extrato de sementes de *Trachyspermum ammi* para obter as NPs de ouro (TA-AuNPs), e avaliaram a eficácia de erradicação dos biofilmes produzidos por *Listeria monocytogenes* e *Serratia marcescens*. Neste estudo, na concentração de (0,5 x MIC) houve erradicação de 81% e 73% frente *S. marcescens* e *L. monocytogenes*, respectivamente. Já Qais et al. (2021) sintetizaram AuNPs a partir do extrato aquoso de *Capsicum annuum*, e a atividade antibiofilme para formação destas estruturas foram testadas para *P. aeruginosa* PAO1 e *S. aureus*. As AuNPs apresentaram resposta dependente de dose, e dose de 200 µg/mL inibiram a formação do filme de *P. aeruginosa* PAO1 em 90% e *S. aureus* em 74,12%. Enquanto, Wang et al. (2021) demonstraram que a síntese verde de AuNPs por meio do extrato *Viola betonicifolia* (VB-AuNPs) apresentaram inibição de biofilmes de *P. aeruginosa* entre 85 e 90%.

Tabela 4 – Atividade antibiofilme de AuNPs.

NANOPARTÍCULA	MÉTODO	BACTÉRIA	CONCENTRAÇÃO	CAPACIDADE INIBITÓRIA	AUTOR
Cs-AuNPs	Biossíntese	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,25 µg/mL	90 ± 98%	SINGH et al., 2018
		<i>Escherichia coli</i>	12,5 µg/mL	85 ± 93%	
			180 ng/ml	± 70%	
CM-AuNPs	Biossíntese	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	120 ng/ml	60%	MAJUMDAR et al., 2019
CM-AuNPs + GEN			120 ng/ml	85%	
Au-Ag-NPs	Biossíntese	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 µg/mL	70 - 90%	BHATIA et al., 2020
		<i>Staphylococcus aureus</i>			
Amoxi-AuNPs	Síntese química	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,5 µg/mL	70%	ROCCA et al., 2020
		<i>Staphylococcus aureus</i>		55%	
TA-AuNPs	Biossíntese	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,5 x MIC	73%	PERVEEN et al., 2021
		<i>Serratia marcescens</i>		81%	
Ca-NPs	Biossíntese		25 µg/mL	16,96 ±3,02%	QAIS et al., 2021
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50 µg/mL	47,98 ±1,66%	
			100 µg/mL	65,03%	
			200 µg/mL	90%	
		<i>Serratia marcescens</i>	25 µg/mL	14,89 ±3,20%	
			50 µg/mL	32,36 ±3,21%	

			100 µg/mL	42,88 ±2,10%	
			200 µg/mL	74,12 ±3,45%	
		<i>Staphylococcus aureus</i>		75 - 80%	
VB-AuNPs	Biossíntese	<i>Bacillus subtilis</i>	-	80 - 85%	WANG et al., 2021
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		85 - 90%	
		<i>Escherichia coli</i>		80 -85%	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3,57 ± 0,26%	
Ch-AuNPs	Biossíntese	<i>Escherichia coli</i>		11,64 ± 0,17%	MOSTAFA et al., 2022
		<i>Bacillus subtilis</i>	-	50.62 ±0.25%	
		<i>Staphylococcus aureus</i>		32,91 ±0,21%	
AuNPs	Síntese química	<i>Bacillus subtilis</i>	-	29,43 ± 0,21 %	
Ch-AuNPs	Biossíntese	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	125 µg/mL	79,39 ± 2,45 %	FATHIL et al., 2022
		<i>Staphylococcus aureus</i>	250 µg/mL	48,16 ± 27,95%	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1000 µg/mL	54,11 ± 16,21%	
Au-NPs	Síntese química	<i>Staphylococcus aureus</i>	1000 µg/mL	73,04 ± 1,73%	

Autor: Autoria própria.

A biossíntese utilizando fungos vem sendo amplamente utilizada na síntese AuNPs, como aponta estudos recentes de Mostafa et al. (2022) e Fathil et al. (2022) que avaliaram a atividade antibiofilme de AuNPs biossintetizadas e revestidas com quitosana, comparando com a ação da AuNPs não revestidas. Mostafa et al. (2022) produziram as NPs de ouro a partir de *Alternaria sp.*, fungo marinho endofítico (Ch-AuNPs) testando a atividade de inibição do biofilme em isolados clínicos. Foi observado que as Ch-AuNPs apresentaram maior potencial antibiofilme comparado as AuNPs, onde nas revestidas, e dentre os isolados testados houve maior inibição em *B. subtilis* (50%), enquanto AuNPs, demonstraram 29% de inibição. Já Fathil et al. (2022) obtiveram as nanopartículas por meio de *Lignosus rhinocerotis*, cogumelo leite de tigre, revestidas com quitosana. A presença da CS demonstrou resultados relevantes, promovendo a inibição do biofilme de *S. aureus* em 73% na concentração de 1000 µg/mL e de *P. aeruginosa* em 79% na dose de 125 µg/mL.

Como demonstrado nos estudos acima, a quitosana é um polissacarídeo muito utilizado na funcionalização de superfície das nanopartículas para inibir a formação de biofilme e atenuar as propriedades de virulência de bactérias patogênicas, especialmente, por apresentar biodegradabilidade, biocompatibilidade, ser não alergênico e não tóxico (CARLSON et al., 2008; KHAN et al., 2020; BAIDAMSHINA et al., 2021).

O potencial antibiofilme da quitosana ocorre pela sua carga positiva da que reaja eletrostaticamente com os componentes do biofilme carregados negativamente, como EPS, proteínas e DNA, resultando em um efeito inibitório no biofilme bacteriano, e com os resíduos carregados negativamente, como carboidratos, proteínas e lipídios presentes no citoplasma microbiano ou na membrana celular. Esses tipos de interações alteram a permeabilidade da membrana celular e resultam no vazamento do conteúdo citoplasmático, levando à morte celular (KHAN et al., 2020; BAIDAMSHINA et al., 2021).

Alguns estudos desenvolveram AuNPs com superfícies funcionalizadas com antimicrobianos, como nos estudos de Singh et al. (2018), Rocca et al. (2020). No estudo de Singh et al. (2018), buscou-se explorar a atividade antibiofilme frente a *P. aeruginosa* e *E. coli* de CM-AuNPs funcionalizada com a gentamicina (CM-AuNPs + GEN), e houve inibição do biofilme em torno de 85% de *P. aeruginosa* e *E. coli* na dose de 12,5 µg/mL. Já na pesquisa desenvolvida por Rocca et al. (2020) foram desenvolvidas NPs funcionalizadas com amoxicilina (Amoxi-AuNPs) para

tratamentos de biofilmes gerados por bactérias resistentes à meticilina, incluindo *S. aureus* (MRSA) e *P. aeruginosa* (PAE). No estudo foi apontada a erradicação do biofilme através da redução da viabilidade dos patógenos na concentração de 1,5 g/m com 55% de redução (MRSA 771) e 70% (PAE 191150).

Outros estudos demonstram a síntese de NPs associadas a dois metais, como mostra o estudo de Rocca et al., (2020). Nessa pesquisa é demonstrada a síntese de NPs mista, envolvendo prata e ouro (Au-Ag-NPs) como agentes promissores na supressão de biofilmes por meio de estresse oxidativo. Analisou-se que, a atividade das NPs é dose dependente, onde a formação de biofilme polimicrobiano (*S. aureus* e *P. aeruginosa*) foi suprimida entre 70 e 90% na concentração de 20 µg/ml.

6 CONCLUSÃO

Foi realizado um levantamento de artigos científicos que foram a base para compreender a estrutura, os mecanismos de formação e a importância dos biofilmes para ecologia, para saúde humana, nas infecções, para resistência bacteriana e para economia mundial.

Os biofilmes são estruturas que fazem parte da ecologia bacteriana produzido através de um processo dinâmico e multifatorial, contudo, a formação destes agregados microbianos é capaz de desencadear diferentes eventos e respostas a depender da superfície a qual está inserida (bióticas ou abióticas). Alguns elementos são essenciais para formação do biofilme, incluindo eDNA, *Quorum Sensing* e a matriz de EPS.

Os biofilmes bacterianos apresentam impacto sanitário, alimentícios e na saúde, pois podem destruir tubulações de água, contaminar os alimentos e promover a persistência da infecção, bem como facilita o processo de aquisição da resistência aos agentes antimicrobianos. Para evitar esses impactos e superar esta problemática mundial, as nanopartículas metálicas, podem ser utilizadas por apresentarem propriedades antibiofilme.

Os estudos desenvolvidos demonstraram o potencial das NPs metálicas para inibir a formação do biofilme pela alteração na produção de elementos estruturais e funcionais, impedimento da adesão as superfícies, desregulação do QS e produção de ROS. As NPs exibem capacidade de promover a erradicação do biofilme que é influenciada pelo tamanho da partícula, carga de superfície e funcionalização das NPs. A erradicação acontece pela desestruturação da arquitetura e funcionalidade do biofilme por meio da deposição citoplasmática das NPs e alteração da permeabilidade celular.

Embora, muitos estudos já tenham sido realizados, ainda se tornam necessárias a compreensão detalhada dos mecanismos de ação e segurança para administração na terapia, além do financiamento para desenvolvimento de estratégias terapêuticas de prevenção utilizando estas nanopartículas para recobrir superfícies e utensílios hospitalares. Assim, percebe-se a necessidade de mais estudos investigativos para aplicação de NPs metálicas nos diferentes campos da sociedade, visando a melhora da saúde humana e do meio ambiente.

REFERÊNCIAS

- ABEBE, Gedif Meseret. The role of bacterial biofilm in antibiotic resistance and food contamination. **International journal of microbiology**, v. 2020, 2020.
- ABU LILA, Amr Selim et al. Delafloxacin-Capped Gold Nanoparticles (DFX-AuNPs): An Effective Antibacterial Nano-Formulation of Fluoroquinolone Antibiotic. **Materials**, v. 15, n. 16, p. 5709, 2022.
- ALVES, Jaqueline Evangelista et al. Atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico de jatobá-do-cerrado (*Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne) e barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville). **Revista Bionorte**, v. 5, n. 1, 2016.
- AMANDO, Bruno Rocha et al. Impregnação de cateteres urinários com moduladores de quorum sensing e inibidor de bombas de efluxo para inibição de biofilmes bacterianos associados a infecção do trato urinário. 2018.
- ASARE, Evans O. et al. Nanotechnologies for control of pathogenic microbial biofilms. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 10, n. 27, p. 5129-5153, 2022.
- AUGUSTYNIAK, Adrian et al. Biofilms in the gravity sewer interfaces: making a friend from a foe. **Reviews in Environmental Science and Bio/Technology**, v. 20, n. 3, p. 795-813, 2021.
- AZLAN, Ahmad Yasser Hamdi Nor et al. Metal nanoparticles and biomaterials: The multipronged approach for potential diabetic wound therapy. **Nanotechnology Reviews**, v. 10, n. 1, p. 653-670, 2021.
- BAI, Xingjian; NAKATSU, Cindy H.; BHUNIA, Arun K. Bacterial biofilms and their implications in pathogenesis and food safety. **Foods**, v. 10, n. 9, p. 2117, 2021.
- BAIDAMSHINA, Diana R. et al. Biochemical properties and anti-biofilm activity of chitosan-immobilized papain. **Marine Drugs**, v. 19, n. 4, p. 197, 2021.
- BANERJEE, Debjani et al. A review on basic biology of bacterial biofilm infections and their treatments by nanotechnology-based approaches. **Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences**, v. 90, n. 2, p. 243-259, 2020.
- BAPAT, Ranjeet A. et al. An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. **Materials Science and Engineering: C**, v. 91, p. 881-898, 2018.
- BAPAT, Ranjeet A. et al. The use of nanoparticles as biomaterials in dentistry. **Drug discovery today**, v. 24, n. 1, p. 85-98, 2019.
- BARABADI, Hamed et al. Green synthesis, characterization, antibacterial and biofilm inhibitory activity of silver nanoparticles compared to commercial silver nanoparticles. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 129, p. 108647, 2021.

BARABADI, Hamed et al. Penicillium chrysogenum-derived silver nanoparticles: exploration of their antibacterial and biofilm inhibitory activity against the standard and pathogenic Acinetobacter baumannii compared to tetracycline. **Journal of Cluster Science**, v. 33, n. 5, p. 1929-1942, 2022.

BASHIR, Asma et al. Development of Biofilms for Antimicrobial Resistance. In: **Pathogenic Bacteria**. IntechOpen, 2019.

BAYDA, Samer et al. The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical–physical applications to nanomedicine. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 112, 2019.

BAYU, Tidar; KIM, Hyungjun; OKI, Taikan. Water governance contribution to water and sanitation access equality in developing countries. **Water Resources Research**, v. 56, n. 4, p. e2019WR025330, 2020.

BENKOVIČOVÁ, Monika et al. Preparation of sterically stabilized gold nanoparticles for plasmonic applications. **Chemical Papers**, v. 67, n. 9, p. 1225-1230, 2013.

BENOIT, Danielle SW; SIMS JR, Kenneth R.; FRASER, David. Nanoparticles for oral biofilm treatments. **ACS nano**, v. 13, n. 5, p. 4869-4875, 2019.

BHATIA, Eshant; BANERJEE, Rinti. Hybrid silver–gold nanoparticles suppress drug resistant polymicrobial biofilm formation and intracellular infection. **Journal of materials chemistry B**, v. 8, n. 22, p. 4890-4898, 2020.

BHATIA, Ranjana; GULATI, Divij; SETHI, Gavin. Biofilms and nanoparticles: applications in agriculture. **Folia Microbiologica**, v. 66, n. 2, p. 159-170, 2021.

CADIOLI, Luiz Paulo; SALLA, Luzia Dizulina. Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia. **Revista de Ciências exatas e tecnologia**, v. 1, n. 1, p. 98-105, 2006.

CAETANO, Ana Laura. Evaluación de los biofilms de cepas mutantes de Proteus mirabilis uropatogénico en modelos in vivo. 2019.

CAMPOS, Luís André de Almeida et al. Nanotechnological Therapeutic Strategies to Treat of Biofilm-Producing Gram-Positive and Gram-Negative Pathogenic Bacteria. 2022.

CARLSON, Ross P. et al. Anti-biofilm properties of chitosan-coated surfaces. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 19, n. 8, p. 1035-1046, 2008.

CAPELETTI, Larissa Brentano et al. Gram-negative bacteria targeting mediated by carbohydrate–carbohydrate interactions induced by surface-modified nanoparticles. **Advanced Functional Materials**, v. 29, n. 48, p. 1904216, 2019.

CEPAS, Virginio et al. Relationship between biofilm formation and antimicrobial resistance in gram-negative bacteria. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 1, p. 72-79, 2019.

DA ROCHA NEVES, Marina Luizy et al. The influence of the quorum sensing on the formation of biofilm by *Pseudomonas aeruginosa*. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e33910212659-e33910212659, 2021.

DA SILVA, Amanda Sales et al. Quórum sensing e suas implicações na formação de biofilme bacteriano em hospitais. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 37-42, 2020.

DE ARAUJO, Jennifer Thayanne Cavalcante et al. Development of anacardic acid-loaded zein nanoparticles: Physical chemical characterization, stability, and antimicrobial improvement. **Journal of Molecular Liquids**, v. 332, p. 115808, 2021.

DE OLIVEIRA, Rafael Rocha Gomes; DE SOUZA, Maria Cristina Almeida. UROLITÍASE: REVISÃO DA LITERATURA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 7, p. 1157-1165, 2022.

DE VASCONCELOS AFFONSO, Christianne. A Alimentação e a Saúde Humana Saúde coletiva e atividade física. In: VILARTA, Roberto (Org.). Conceitos e aplicação à graduação em educação física - Campinas, IPES Editorial, 2007. 161p.: il. p. 71-77.

DHILLON, Gurpreet Singh; KAUR, Surinder; BRAR, Satinder Kaur. Facile fabrication and characterization of chitosan-based zinc oxide nanoparticles and evaluation of their antimicrobial and antibiofilm activity. **International Nano Letters**, v. 4, n. 2, p. 1-11, 2014.

DOMÈNECH, Berta et al. Bifunctional polymer-metal nanocomposite ion exchange materials. **Ion exchange technologies**, p. 35-72, 2012.

DRIDI, Rihaab et al. Biosynthesized silver nanoparticles using *Anagallis monelli*: Evaluation of antioxidant activity, antibacterial and antifungal effects. **Journal of Molecular Structure**, v. 1251, p. 132076, 2022.

DURAN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. Nanotechnology: introduction, preparation and characterization of nanomaterials and application examples. **Editores Artliber, Sao Paulo**, p. 87-92, 2006.

ESTEVEZ, María Belén et al. Biofilm eradication using biogenic silver nanoparticles. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 2023, 2020.

FATHIL, Mohammad Aqil M. et al. Roles of chitosan in synthesis, antibacterial and anti-biofilm properties of bionano silver and gold. **RSC advances**, v. 12, n. 30, p. 19297-19312, 2022.

FERNANDES, Manuel et al. Recent applications of magnesium oxide (MgO) nanoparticles in various domains. **Advanced Materials Letters**, v. 11, n. 8, p. 1-10, 2020.

FLEMMING, Hans-Curt; WUERTZ, Stefan. Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 4, p. 247-260, 2019.

FOLLIERO, Veronica et al. Evaluation of antibiotic resistance and biofilm production among clinical strain isolated from medical devices. **International Journal of Microbiology**, v. 2021, 2021.

FULAZ, Stephanie et al. Nanoparticle–biofilm interactions: the role of the EPS matrix. **Trends in microbiology**, v. 27, n. 11, p. 915-926, 2019.

GEBREYOHANNES, Gebreselema et al. Challenges of intervention, treatment, and antibiotic resistance of biofilm-forming microorganisms. **Heliyon**, v. 5, n. 8, p. e02192, 2019.

GEOFFRION, Luke D. et al. Naked selenium nanoparticles for antibacterial and anticancer treatments. **ACS omega**, v. 5, n. 6, p. 2660-2669, 2020.

GONZÁLEZ-RIVAS, Fabián et al. Biofilms in the spotlight: Detection, quantification, and removal methods. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 17, n. 5, p. 1261-1276, 2018.

HALL-STOODLEY, Luanne; COSTERTON, J. William; STOODLEY, Paul. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. **Nature reviews microbiology**, v. 2, n. 2, p. 95-108, 2004.

HARTMANN, Raimo et al. Emergence of three-dimensional order and structure in growing biofilms. **Nature physics**, v. 15, n. 3, p. 251-256, 2019.

HASCOËT, Anne-Sophie et al. **Desarrollo de biofilms de listeria monocytogenes y microbiota acompañante en instalaciones cárnicas: cuantificación, acción sinérgica y antagonista**. Universitat Autònoma de Barcelona, 2019.

HERNÁNDEZ, Feliberto Mohar. El origen de la vida. **Anuario Ciencia en la UNAH**, v. 19, n. 2, 2021.

HOSNEDLOVA, Bozena et al. Effect of Biosynthesized Silver Nanoparticles on Bacterial Biofilm Changes in *S. aureus* and *E. coli*. **Nanomaterials**, v. 12, n. 13, p. 2183, 2022.

HU, Yanling et al. Biofilm microenvironment-responsive nanoparticles for the treatment of bacterial infection. **Nano Today**, v. 46, p. 101602, 2022.

HUB, I. Mulheres em STEAM — Rosalind Franklin a mãe do DNA. Disponível em: <<https://medium.com/institutohub/mulheres-em-steam-rosalind-franklin-a-m%C3%A3e-do-dna-7881d48d1243>>. Acesso em: 25 de agosto 2022.

HUSAIN, Fohad Mabood et al. Biosynthesized zinc oxide nanoparticles disrupt established biofilms of pathogenic bacteria. **Applied Sciences**, v. 12, n. 2, p. 710, 2022.

HUSSEIN, Nehia; KHADUM, Mina M. Evaluation of the biosynthesized silver nanoparticles' effects on biofilm formation. **Journal of Applied Sciences and Nanotechnology**, v. 1, n. 1, p. 23-31, 2021.

JAMKHANDE, Prasad Govindrao et al. Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 53, p. 101174, 2019.

JASIM, Nabaa A. et al. ZnO nanoparticles inhibit growth and biofilm formation of vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA). **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 29, p. 101745, 2020.

KAUR, Tanvir et al. Zinc oxide nanoparticles inhibit bacterial biofilm formation via altering cell membrane permeability. **Preparative Biochemistry & Biotechnology**, v. 51, n. 4, p. 309-319, 2021.

KHAN, Fazlurrahman et al. Chitosan and their derivatives: Antibiofilm drugs against pathogenic bacteria. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 185, p. 110627, 2020.

KILIC, TUGBA; COLERI CIHAN, A. Biofilm formation of the facultative thermophile *Bacillus pumilus* D194A and effects of sanitation agents on its biofilms. **Microbiology**, v. 89, n. 1, p. 64-73, 2020.

KORKMAZ, Nesrin et al. Biogenic silver nanoparticles synthesized via *Mimusops elengi* fruit extract, a study on antibiofilm, antibacterial, and anticancer activities. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 59, p. 101864, 2020.

KULASOORIYA, S. A. The amazing world of microorganisms. **Ceylon Journal of Science**, v. 48, n. 4, p. 303-310, 2019.

KUMAR, Sandeep et al. Nanotechnology-based biomaterials for orthopaedic applications: Recent advances and future prospects. **Materials science and engineering: C**, v. 106, p. 110154, 2020.

LAPPANN, Martin et al. A dual role of extracellular DNA during biofilm formation of *Neisseria meningitidis*. **Molecular microbiology**, v. 75, n. 6, p. 1355-1371, 2010.

LINDEN, Karl G.; HULL, Natalie; SPEIGHT, Vanessa. Thinking outside the treatment plant: UV for water distribution system disinfection. **Accounts of Chemical Research**, v. 52, n. 5, p. 1226-1233, 2019.

- LITARDO MOREIRA, Vanessa Carolina. **Síndrome de Reiter**. 2019. Trabajo de titulación, médico regeral. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba – Ecuador
- LIU, Lulu et al. Tannic acid-modified silver nanoparticles for enhancing anti-biofilm activities and modulating biofilm formation. **Biomaterials Science**, v. 8, n. 17, p. 4852-4860, 2020.
- LIU, Yong et al. Nanotechnology-based antimicrobials and delivery systems for biofilm-infection control. **Chemical Society Reviews**, v. 48, n. 2, p. 428-446, 2019.
- LOISEAU, Alexis et al. Silver-based plasmonic nanoparticles for and their use in biosensing. **Biosensors**, v. 9, n. 2, p. 78, 2019.
- MADKOUR, Loutfy H. Introduction to nanotechnology (NT) and nanomaterials (NMs). In: **Nanoelectronic Materials**. Springer, Cham, 2019. p. 1-47.
- MAHAMUNI-BADIGER, Pranjali P. et al. Biofilm formation to inhibition: Role of zinc oxide-based nanoparticles. **Materials Science and Engineering: C**, v. 108, p. 110319, 2020.
- MAJUMDAR, Moumita et al. Synthesis of gold nanoparticles using citrus macroptera fruit extract: anti-biofilm and anticancer activity. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 19, p. 5714-5723, 2019.
- MALAEKEH-NIKOUEI, Bizhan et al. The role of nanotechnology in combating biofilm-based antibiotic resistance. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, p. 101880, 2020.
- MANNA, Sounik et al. Electrochemical communication in biofilm of bacterial community. **Journal of basic microbiology**, v. 60, n. 10, p. 819-827, 2020.
- MOSTAFA, Ehab M. et al. Chitosan Silver and Gold Nanoparticle Formation Using Endophytic Fungi as Powerful Antimicrobial and Anti-Biofilm Potentialities. **Antibiotics**, v. 11, n. 5, p. 668, 2022.
- MOTA, FS da; OLIVEIRA, HA de; SOUTO, Renata Carneiro Ferreira. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. **RBAC**, v. 50, n. 3, p. 270-277, 2018.
- MOZAFARI, Masoud. Nanotechnology in wound care: one step closer to the clinic. **Molecular Therapy**, v. 26, n. 9, p. 2085-2086, 2018.
- MUBARAKALI, D. et al. An investigation of antibiofilm and cytotoxic property of MgO nanoparticles. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 18, p. 101069, 2019.
- MUHAMMAD, Musa Hassan et al. Beyond risk: bacterial biofilms and their regulating approaches. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 928, 2020.

MURRAY, Christopher JL et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, 2022.

NGUYEN, Hoai TT; NGUYEN, Thuan H.; OTTO, Michael. The staphylococcal exopolysaccharide PIA–Biosynthesis and role in biofilm formation, colonization, and infection. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 18, p. 3324-3334, 2020.

NIKOLOVA, Maria P.; CHAVALI, Murthy S. Metal oxide nanoparticles as biomedical materials. **Biomimetics**, v. 5, n. 2, p. 27, 2020

OBEIZI, Zahra et al. Biossíntese de nanopartículas de óxido de zinco de óleo essencial de Eucalyptus globulus com atividade antimicrobiana e antibiofilme. **Materials Today Communications**, v. 25, p. 101553, 2020.

OBJETIVOS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL. Nações Unidas - Brasil, sem data. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>. Acesso em: 29 de março de 2022.

OJHA, Brijesh et al. Nanotechnology: Introduction and Basic Concepts. In: **Dendrimers in Nanomedicine**. CRC Press, 2021. p. 1-17.

OKKEH, Mohammad et al. Gold nanoparticles: can they be the next magic bullet for multidrug-resistant bacteria?. **Nanomaterials**, v. 11, n. 2, p. 312, 2021.

O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.

OSHIRO, Karen GN et al. Bioactive peptides against fungal biofilms. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 2169, 2019.

PARSEK, Matthew R.; GREENBERG, E. P. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. **Trends in microbiology**, v. 13, n. 1, p. 27-33, 2005.

PARTHASARATHY, Ayyanar et al. Chitosan-coated silver nanoparticles promoted antibacterial, antibiofilm, wound-healing of murine macrophages and antiproliferation of human breast cancer MCF 7 cells. **Polymer Testing**, v. 90, p. 106675, 2020.

PERARD, Edouard. Economic and financial aspects of the sanitation challenge: A practitioner approach. **Utilities Policy**, v. 52, p. 22-26, 2018.

PERVEEN, Kahkashan et al. Microwave-assisted rapid green Synthesis of gold nanoparticles using seed extract of Trachyspermum ammi: ROS mediated biofilm inhibition and anticancer activity. **Biomolecules**, v. 11, n. 2, p. 197, 2021.

PUGAZHENDHI, Arivalagan et al. In vitro efficacy of green synthesized ZnO nanoparticles against biofilm and virulence of Serratia marcescens. **Progress in Organic Coatings**, v. 166, p. 106781, 2022.

QAIS, Faizan Abul et al. Biofabrication of gold nanoparticles using Capsicum annum extract and its antiquorum sensing and antibiofilm activity against bacterial pathogens. **ACS omega**, v. 6, n. 25, p. 16670-16682, 2021.

RAJIVGANDHI, Govindan Nadar et al. Anti-oxidant, anti-bacterial and anti-biofilm activity of biosynthesized silver nanoparticles using Gracilaria corticata against biofilm producing K. pneumoniae. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 600, p. 124830, 2020.

RAMOS-MARTÍNEZ, Eva et al. Biofilms en los sistemas de distribución de agua potable: Aproximación basada en sistemas multi-agente. **Proceedings of the Formación de Biopelículas y su Impacto en Los Sistemas de Conducción de Agua, Valencia, Spain**, v. 14, 2018.

RENEWICK, Deborah Vacs et al. Potential public health impacts of deteriorating distribution system infrastructure. **Journal-American Water Works Association**, v. 111, n. 2, p. 42, 2019.

ROBINO, Luciana; SCAVONE, Paola. Nanotechnology in biofilm prevention. **Future Microbiology**, v. 15, n. 6, p. 377-379, 2020.

ROCCA, Diamela M. et al. Rapid and effective photodynamic treatment of biofilm infections using low doses of amoxicillin-coated gold nanoparticles. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 31, p. 101811, 2020.

RODRIGUES, Dara Elizabeth Barbosa. Caracterização de biofilmes multiespécies formados por bactérias isoladas de leite. 2021.

ROHDE, Manfred. The Gram-positive bacterial cell wall. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 3, p. 7.3. 10, 2019.

ROJAS, Beatriz et al. Antibacterial activity of copper nanoparticles (Cunps) against a resistant calcium hydroxide multispecies endodontic biofilm. **Nanomaterials**, v. 11, n. 9, p. 2254, 2021.

SANTOS, Gesmar Rosa dos; KUWAJIMA, Julio Issao. Assegurar a disponibilidade e gestão sustentável da água e saneamento para todas e todos. 2019.

SAUER, Karin et al. The biofilm life cycle: Expanding the conceptual model of biofilm formation. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1-13, 2022.

SCHEMBRI, Mark A.; GIVSKOV, Michael; KLEMM, Per. An attractive surface: gram-negative bacterial biofilms. **Science's STKE**, v. 2002, n. 132, p. re6-re6, 2002.

SCHMIDT, Helmut. Nanoparticles by chemical synthesis, processing to materials and innovative applications. **Applied organometallic chemistry**, v. 15, n. 5, p. 331-343, 2001.

SELLAMI, Hanen et al. Olea europaea mediated bioengineered biocompatible gold nanoparticles for antimicrobial, cytotoxic applications, and molecular docking study. **Journal of King Saud University-Science**, p. 102133, 2022.

SHAFIQ, Tayyab et al. Green Synthesis of Metallic Nanoparticles and Their Potential in Bio-Medical Applications. **Nano Biomedicine & Engineering**, v. 13, n. 2, 2021.

SHAH, Saloni et al. Biofilm inhibition and anti-quorum sensing activity of phytosynthesized silver nanoparticles against the nosocomial pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. **Biofouling**, v. 35, n. 1, p. 34-49, 2019.

SHARMA, Divakar; MISBA, Lama; KHAN, Asad U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2019.

SHKODENKO, Liubov; KASSIROV, Ilia; KOSHEL, Elena. Metal oxide nanoparticles against bacterial biofilms: perspectives and limitations. **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1545, 2020.

SHNOUDEH, Abeer Jabra et al. Synthesis, characterization, and applications of metal nanoparticles. In: **Biomaterials and bionanotechnology**. Academic Press, 2019. p. 527-612.

SILVA JÚNIOR, José Otávio Carréra et al. Obtenção e caracterização de carreadores lipídicos nanoestruturados a partir de gordura vegetal de murumuru (*Astrocaryum murumuru* Mart.). 2016.

SILVA, Enid Rocha Andrade da Coordenadora. Agenda 2030: ODS-Metas nacionais dos objetivos de desenvolvimento sustentável. 2018.

SINGH, Kshitij RB et al. Cerium oxide nanoparticles: properties, biosynthesis, and biomedical application. **RSC advances**, v. 10, n. 45, p. 27194-27214, 2020.

SINGH, Priyanka et al. Green synthesis of gold and silver nanoparticles from *Cannabis sativa* (industrial hemp) and their capacity for biofilm inhibition. **International journal of nanomedicine**, v. 13, p. 3571-3591, 2018.

SINGH, Priyanka et al. Silver nanoparticles produced from *Cedecea* sp. exhibit antibiofilm activity and remarkable stability. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2021.

SOLANO, Cristina; ECHEVERZ, Maite; LASA, Iñigo. Biofilm dispersion and quorum sensing. **Current opinion in microbiology**, v. 18, p. 96-104, 2014.

SRIVASTAVA, Ankita; CHANDRA, Niharika; KUMAR, Sunil. The role of biofilms in medical devices and implants. In: **Biofilms in Human Diseases: Treatment and Control**. Springer, Cham, 2019. p. 151-165.

SUDHA, Parappurath N. et al. Nanomaterials history, classification, unique properties, production, and market. In: **Emerging applications of nanoparticles and architecture nanostructures**. Elsevier, 2018. p. 341-384.

SUTHERLAND, Ian W. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. **Microbiology**, v. 147, n. 1, p. 3-9, 2001.

TAYLOR, Erik; WEBSTER, Thomas J. Reducing infections through nanotechnology and nanoparticles. **International journal of nanomedicine**, v. 6, p. 1463, 2011.

THAKKAR, Kaushik N.; MHATRE, Snehit S.; PARIKH, Rasesh Y. Biological synthesis of metallic nanoparticles. **Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine**, v. 6, n. 2, p. 257-262, 2010.

TIAN, Er-Kang et al. Gold nanoparticle: recent progress on its antibacterial applications and mechanisms. **Journal of Nanomaterials**, v. 2021, 2021.

TITS, Jana; CAMMUE, Bruno PA; THEVISSEN, Karin. Combination therapy to treat fungal biofilm-based infections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8873, 2020.

VAN DER ZWET, W. C. et al. Role of the environment in transmission of Gram-negative bacteria in two consecutive outbreaks in a haematology-oncology department. **Infection Prevention in Practice**, v. 4, n. 2, p. 100209, 2022.

VASCONCELOS AFFONSO, Christianne; SONATI, Jaqueline. Segurança Alimentar. In: VILARTA, Roberto (Org.). Alimentação Saudável, Atividade Física e Qualidade de Vida. Roberto Vilarta et. al. - Campinas, IPES Editorial, 2007. 229p.

VÁZQUEZ-SÁNCHEZ, Daniel; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, Pedro. Biofilm formation of *Staphylococcus aureus*. In: **Staphylococcus aureus**. Academic Press, 2018. p. 87-103.

VESTBY, Lene K. et al. Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. **Antibiotics**, v. 9, n. 2, p. 59, 2020.

VINOTHA, Viswanathan et al. Synthesis and characterization of cry protein coated zinc oxide nanocomposites and its assessment against bacterial biofilm and mosquito vectors. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 208, p. 935-947, 2022.

WANG, Mincong et al. Green synthesized gold nanoparticles using *Viola betonicifolia* leaves extract: Characterization, antimicrobial, antioxidant, and cytobiocompatible activities. **International Journal of Nanomedicine**, v. 16, p. 7319, 2021.

WANG, Yuhang et al. Efficacy and safety of dalbavancin in the treatment of Gram-positive bacterial infections. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 72-80, 2021.

WIESMANN, Nadine et al. Zinc Oxide Nanoparticles Exhibit Favorable Properties to Promote Tissue Integration of Biomaterials. **Biomedicines**, v. 9, n. 10, p. 1462, 2021.

WONG, Chiew Wee et al. Response surface methodology optimization of mono-dispersed MgO nanoparticles fabricated by ultrasonic-assisted sol–gel method for outstanding antimicrobial and antibiofilm activities. **Journal of Cluster Science**, v. 31, n. 2, p. 367-389, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Water and sanitation. 2020.

WRIGHT, Peter M.; SEIPLE, Ian B.; MYERS, Andrew G. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 34, p. 8840-8869, 2014.

XUAN, Mingjun; SHAO, Jingxin; LI, Junbai. Cell membrane-covered nanoparticles as biomaterials. **National Science Review**, v. 6, n. 3, p. 551-561, 2019.

YAN, Jing; BASSLER, Bonnie L. Surviving as a community: antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms. **Cell host & microbe**, v. 26, n. 1, p. 15-21, 2019.
YAN, Zisui et al. Dispersal and inhibition of biofilms associated with infections. **Journal of applied microbiology**, v. 128, n. 5, p. 1279-1288, 2020.

YIN, Wen et al. Biofilms: the microbial “protective clothing” in extreme environments. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 14, p. 3423, 2019.

YOUNIS, Inas Y. et al. Green synthesis of magnesium nanoparticles mediated from Rosa floribunda charisma extract and its antioxidant, antiaging and antibiofilm activities. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-15, 2021.

ZARA, Giacomo et al. Yeast biofilm in food realms: Occurrence and control. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 36, n. 9, p. 1-10, 2020.

ZHANG, Dan et al. Green synthesis of metallic nanoparticles and their potential applications to treat cancer. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 799, 2020.

ZHANG, Li et al. Combination and nanotechnology based pharmaceutical strategies for combating respiratory bacterial biofilm infections. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 121507, 2022.

ZHU, Tingwei et al. Strategies for controlling biofilm formation in food industry. **Grain & Oil Science and Technology**, 2022.