UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS

Bárbara Luizy Santos de Castro

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE NANOPARTÍCULAS DE NIÓBIO INCORPORADAS À BIOFILME CICATRIZANTE A BASE DE COLÁGENO E ÁCIDO HIALURÔNICO

Ouro Preto
2026

Bárbara Luizy Santos de Castro

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE NANOPARTÍCULAS DE NIÓBIO INCORPORADAS À BIOFILME CICATRIZANTE A BASE DE COLÁGENO E ÁCIDO HIALURÔNICO

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Dra. Isabela Neves de Almeida

Coorientadora: Dra. Paula L. Armond Carvalho

Ouro Preto

2026

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

C355a Castro, Barbara Luizy Santos de.
Avaliação do potencial antimicrobiano de nanopartículas de nióbio incorporadas à biofilme cicatrizante a base de colágeno e ácido hialurônico. [manuscrito] / Barbara Luizy Santos de Castro. - 2026.
36 f.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida.
Coorientadora: Dra. Paula L. Armond Carvalho.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Agentes antiinfecciosos. 2. Ferimentos e lesões. 3. Biofilmes. 4. Nanopartículas. 5. Nióbio. I. Almeida, Isabela Neves de. II. Carvalho, Paula L. Armond. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 579

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - CRB6/2322

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE ANALISES CLINICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bárbara Luizy Santos de Castro

Avaliação do potencial da atividade antimicrobiana de biofilme cicatrizante a base de colágeno e outros compostos

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Aprovada em 05 de agosto de 2026

Membros da banca

Drª- Isabela Neves de Almeida - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Drª - Lida Jouca de Assis Figueredo - Universidade Federal de Minas Gerais
Drª - Viviane Flores Xavier - Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª- Isabela Neves de Almeida, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 31/08/2026

Documento assinado eletronicamente por **Isabela Neves de Almeida**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 31/08/2026, às 14:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 , informando o código verificador **1179423** e o código CRC **929EA93A**.

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35402-163
Telefone: (31)3559-1071 - www.ufop.br

Aos meus pais, que me ensinaram, com a delicadeza dos gestos e a grandeza do silêncio, que raízes profundas não aprisionam, mas sustentam. Em vocês encontrei o solo firme onde pude crescer, os valores que me ancoram e a força que me mantém de pé diante das incertezas. Ainda assim, nunca me impediram de alcançar o horizonte; ao contrário, foram vocês que me deram asas para voar, mesmo quando isso significava deixar partir um pouco de si, colocando, tantas vezes, os meus sonhos e desejos à frente dos seus. Se hoje caminho com coragem, é porque carrego comigo tudo aquilo que me deram: raízes que me sustentam e asas que me libertam. Com amor, gratidão e a certeza de que cada conquista também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, fonte de fé, força e propósito, por guiar e sustentar meus passos nesta caminhada longa, marcada por pausas, recomeços, desafios e aprendizados;

Aos meus pais, por serem meu alicerce inabalável, exemplo de amor, paciência e renúncia, que mesmo diante de percursos inesperados, nunca deixaram de acreditar em mim e de me incentivar a continuar, sempre colocando meus sonhos à frente de qualquer dificuldade. Tudo o que sou e conquisto carrega um pouco de vocês;

À Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), por proporcionar uma formação pública, gratuita e de excelência; à Escola de Farmácia, pela tradição e pelo compromisso com a formação de profissionais qualificados; e ao Departamento de Análises Clínicas, por disponibilizar os recursos e o ambiente científico indispensáveis a esta pesquisa;

À Professora Dra. Isabela Neves de Almeida, pelo acolhimento durante toda minha trajetória no projeto PREVINA, pela confiança, orientação, apoio e amizade, e por compartilhar seu conhecimento com tanta generosidade;

À minha coorientadora, Dra. Paula Lopes Armond Carvalho, pelo apoio e incentivo dedicados a este trabalho, bem como pela oportunidade de integrar o projeto. Aos professores Dr. Luiz Carlos Alves de Oliveira e Dr. Diego dos Santos Ferreira, pela idealização e concepção da pesquisa que deu origem a esta produção acadêmica. À Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em especial ao Laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia, pela produção dos biofilmes utilizados, contribuição decisiva para a realização deste estudo.

Aos amigos que estiveram comigo no início desta jornada, em 2016, com quem compartilhei os primeiros sonhos e desafios e que, posteriormente, seguiram seus próprios caminhos, levo comigo cada memória com carinho. Em especial, agradeço a Thalita Rafaela, Tatiane Rocha, Sarah Araújo, Marcus Vilaça, Fabrício Sampaio e Lourena Tomazelli.

De forma igualmente especial, agradeço aos amigos que encontrei após meu retorno: Júlio César, Maria Clara, Lucas Leão, Eduarda Martins, Giovanna Ávila, Breno Moreira, Pamella Luizy, Ana Marcarini, Drielly Magalhães e Othavio Carvalho, que tornaram possível um recomeço mais leve, acolhedor e repleto de novos significados. À República Oásis, por ter sido meu lar nessa reta final e por proporcionar momentos de acolhimento, amizade e companheirismo.

A todos que, de alguma forma, fizeram parte desta trajetória nada linear, mas profundamente transformadora, deixo meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

A cicatrização tecidual é um dos processos biológicos indispensáveis para a manutenção da integridade estrutural e funcional do organismo, podendo ser comprometida por fatores que favorecem a cronificação de feridas e o desenvolvimento de infecções associadas a biofilmes polimicrobianos, cenário agravado pela crescente resistência antimicrobiana. Nesse contexto, os curativos bioativos contendo nanomateriais de óxidos metálicos incorporados em sua matriz, surgem como estratégia terapêutica alternativa, destacando-se o nióbio como metal ainda pouco investigado quanto ao seu potencial antimicrobiano. Este trabalho teve como objetivo avaliar o potencial antimicrobiano de nanopartículas de nióbio em suspensão (NbMCO e Nb1Ox) e de biofilmes cicatrizantes à base de colágeno, ácido hialurônico e nanopartículas de nióbio (NbM e NbOxi) frente às cepas padrão de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 e *Escherichia coli* ATCC 25922. Trata-se de estudo experimental, laboratorial, de abordagem quantitativa e caráter *in vitro*, realizado no Laboratório de Pesquisa em Microbiologia Clínica da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), no âmbito de pesquisa desenvolvida na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A atividade antimicrobiana foi determinada pelo método de disco-difusão e, nas amostras com atividade positiva, complementada pela Concentração Inibitória Mínima (CIM) por microdiluição em placa. Os biofilmes NbM e NbOxi não formaram halo de inibição frente a nenhum dos microrganismos testados, não apresentando atividade antimicrobiana nas condições avaliadas. Em contrapartida, as nanopartículas em suspensão mostraram-se ativas: NbMCO foi sensível para ambas as cepas (CIM de 7000 ppm), enquanto Nb1Ox foi intermediário, com CIM de 7000 ppm para *S. aureus* e 700 ppm para *E. coli*, resultado que evidencia maior suscetibilidade deste último microrganismo. De modo geral, observa-se que as nanopartículas de nióbio apresentam potencial antimicrobiano relevante em sua forma livre mas perdem eficácia quando incorporadas à matriz polimérica dos biofilmes, o que pode estar relacionado à limitação de difusão e à menor disponibilidade superficial das nanopartículas. Tais achados reforçam o nióbio como agente promissor no combate a infecções em feridas crônicas, indicando a necessidade de otimizar sua incorporação em curativos biológicos para preservar a atividade antimicrobiana observada em suspensão.

Palavras-chave: Feridas crônicas. Resistência antimicrobiana. Nanopartículas de nióbio. Biofilme. Colágeno.

ABSTRACT

Tissue healing is one of the biological processes indispensable to maintaining the structural and functional integrity of the organism, and it can be compromised by factors that favor wound chronification and the development of infections associated with polymicrobial biofilms, a scenario worsened by the growing problem of antimicrobial resistance. In this context, bioactive dressings containing metal oxide nanomaterials incorporated into their matrix emerge as an alternative therapeutic strategy, with niobium standing out as a metal whose antimicrobial potential remains poorly investigated. This study aimed to evaluate the antimicrobial potential of niobium nanoparticles in suspension (NbMCO and Nb1Ox) and of collagen-based healing biofilms containing hyaluronic acid and niobium nanoparticles (NbM and NbOxi) against standard strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and *Escherichia coli* ATCC 25922. This is an experimental, laboratory-based study with a quantitative approach, conducted *in vitro* at the Clinical Microbiology Research Laboratory of the School of Pharmacy at the Federal University of Ouro Preto (UFOP), as part of a research project developed at the School of Pharmacy of the Federal University of Minas Gerais (UFMG). Antimicrobial activity was determined by the disc-diffusion method and, for samples showing positive activity, further assessed by determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) through broth microdilution. The NbM and NbOxi biofilms did not form an inhibition halo against any of the tested microorganisms, showing no antimicrobial activity under the conditions evaluated. In contrast, the nanoparticles in suspension were active: NbMCO was classified as sensitive for both strains (MIC of 7000 ppm), while Nb1Ox was classified as intermediate, with an MIC of 7000 ppm for *S. aureus* and 700 ppm for *E. coli*, a result that indicates greater susceptibility of the latter microorganism. Overall, niobium nanoparticles were found to present relevant antimicrobial potential in their free form, but to lose efficacy when incorporated into the polymeric matrix of the biofilms, which may be related to diffusion limitations and reduced surface availability of the nanoparticles. These findings reinforce niobium as a promising agent against infections in chronic wounds, indicating the need to optimize its incorporation into biological dressings in order to preserve the antimicrobial activity observed in suspension.

Keywords: Chronic wounds. Antimicrobial resistance. Niobium nanoparticles. Biofilm. Collagen.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO **9**
2. REVISÃO DE LITERATURA **12**
2.1 A pele e o processo de cicatrização de feridas 12
2.2 Feridas crônicas 14
2.3 Infecções em feridas e resistência antimicrobiana 15
2.4 Biomateriais e curativos avançados 17
3. OBJETIVOS **20**
3.1 Objetivo geral 20
3.2 Objetivos específicos 20
4. METODOLOGIA **21**
4.1 Tipo de Estudo e Local de Realização 21
4.2 Materiais e Reagentes 21
4.3 Padronização e Controle de Qualidade das Cepas ATCC 22
4.4 Preparo das Nanopartículas e dos Biofilmes 23
4.5 Ensaio de Disco-Difusão 23
4.6 Escala Nefelométrica de MC FARLAND 24
4.7 Testes da Concentração Inibitória Mínima (CIM) 25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO **27**
6. CONCLUSÃO **30**
REFERÊNCIAS **31**

1. INTRODUÇÃO

A cicatrização tecidual é um dos processos biológicos indispensáveis para a manutenção da integridade estrutural e funcional do organismo diante de situações de trauma. Esse processo representa a capacidade do corpo de responder a agressões físicas, químicas ou infecciosas por meio de mecanismos complexos e coordenados, que integram respostas inflamatórias, imunológicas e regenerativas em prol da reparação dos tecidos comprometidos (REA et al., 2024).

Esse processo ocorre por meio de quatro etapas interdependentes, que se sobrepõem parcialmente ao longo do tempo: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento. Alterações em qualquer uma dessas etapas podem comprometer a cicatrização, resultando em reparação tecidual inadequada, formação de cicatrizes patológicas, predisposição ao desenvolvimento de infecção ou cronificação da ferida (REA et al., 2024).

A cronificação dessas lesões pode impactar diretamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos e, por isso, o tratamento de feridas complexas constitui um desafio para os serviços de saúde (ZHU et al., 2022; SILVA et al., 2020). Essa cronificação relaciona-se intimamente com fatores socioeconômicos, visto que populações em situação de vulnerabilidade tendem a apresentar acesso restrito a serviços especializados, maior prevalência de doenças de base sem controle adequado, como diabetes mellitus e hipertensão arterial, além de deficiências nutricionais que comprometem os mecanismos de reparação tecidual. Diante dessa complexidade multifatorial, torna-se necessária a formação de equipes multidisciplinares e especializadas, capazes de contemplar tanto os aspectos clínicos quanto os determinantes sociais envolvidos no manejo dessas feridas (FARINA JUNIOR et al., 2013; MIRANDA et al., 2023).

Feridas complexas estão frequentemente associadas ao desenvolvimento de infecções oportunistas, primárias ou secundárias, cujo risco é determinado por fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados ao tipo de ferida e às comorbidades do paciente (FERREIRA et al., 2006; MICHALSKA-SIONKOWSKA et al., 2018). Essas infecções exercem efeito considerável sobre a morbimortalidade e a qualidade de vida dos pacientes, tornando essencial o diagnóstico microbiológico precoce, com identificação do agente patogênico e de seu perfil de resistência, por meio do isolamento em sítio anatômico específico e da realização de antibiograma (MICHALSKA-SIONKOWSKA et al., 2018; JORGE et al., 2021).

Esse perfil de resistência tem se agravado nas últimas décadas e configura-se atualmente como um dos principais desafios mundiais em saúde pública. O monitoramento global da resistência antimicrobiana (RAM) é realizado, entre outras iniciativas, pelo *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (GLASS), estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Estima-se que, na ausência de intervenções eficazes, a RAM possa causar até 10 milhões de mortes anuais até 2050 (O'NEILL, 2016), reflexo da disseminação crescente de patógenos bacterianos multirresistentes, decorrente do uso intensivo e, muitas vezes, inadequado de antimicrobianos.

Diante desse cenário, que compromete a eficácia dos tratamentos convencionais e dificulta o manejo de infecções associadas a feridas, torna-se fundamental o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, curativos bioativos capazes de reunir proteção mecânica, suporte estrutural ao tecido em regeneração e controle local da infecção representam uma abordagem promissora e clinicamente relevante, sobretudo quando associados a biomateriais com potencial antimicrobiano (ISMAIL et al., 2019).

O colágeno é a principal proteína estrutural da matriz extracelular do corpo humano e desempenha papel central no processo de cicatrização, conferindo suporte aos tecidos e funcionando como arcabouço para a migração celular, a angiogênese e a deposição de novo tecido conjuntivo (MATHEW-STEINER; ROY; SEN, 2021). Por sua biocompatibilidade, alta disponibilidade a partir de origens animais variadas e capacidade de biodegradação, o colágeno é amplamente explorado como biomaterial na fabricação de curativos e filmes cicatrizantes, geralmente associado a outros compostos bioativos, como ácido hialurônico e nanomateriais de óxidos metálicos, a fim de potencializar suas propriedades de hidratação, sinalização celular e ação antimicrobiana (JÚNIOR et al., 2021). Entre esses nanomateriais, destacam-se os óxidos metálicos, que apresentam propriedades de sinalização favoráveis à regeneração do colágeno, baixa toxicidade e atividades bacteriostática e bactericida, além de inibirem a colonização bacteriana nas feridas (MICHALSKA-SIONKOWSKA et al., 2018; ISMAIL et al., 2019).

Nesse contexto, o nióbio (Nb) tem sido apresentado na literatura como um biomaterial promissor para aplicações biomédicas, por ser atóxico, não alergênico e biocompatível *in vitro e in vivo* (MARKHOFF et al., 2017). O nióbio (Nb), elemento de número atômico 41 pertencente à classe dos metais de transição, apresenta elevada estabilidade química em meio fisiológico devido à formação espontânea de uma camada passiva de óxido em sua superfície (SOWA; SIMKA, 2018). Destaca-se ainda que o Brasil detém as maiores reservas mundiais de nióbio e é responsável pela maior parte da produção global do metal, constituindo uma

vantagem estratégica para o desenvolvimento de biomateriais devido à sua ampla disponibilidade e menor custo relativo (USGS, 2019; BRUZIQUESI et al., 2019).

O nióbio tem se destacado como componente promissor em biomateriais, uma vez que sua presença favorece a interação celular, promovendo maior espalhamento, proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno (SAFAVI et al., 2022; MARINS et al., 2020). Sua ação frente a microrganismos envolve uma série de mecanismos distintos, como a desestabilização da membrana bacteriana, a inibição de enzimas, a desnaturação de proteínas e do DNA, e a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) que comprometem o transporte de elétrons na membrana celular (REN et al., 2020). Soma-se a isso a versatilidade das nanopartículas de nióbio, que podem ser funcionalizadas em sua superfície para atender a demandas específicas, como otimização da adesão celular e desenvolvimento de superfícies antibacterianas (KHALID et al., 2025).

Entre os curativos disponíveis para o tratamento de feridas superficiais e pequenas queimaduras, destacam-se os filmes poliméricos, caracterizados pela transparência e flexibilidade que permitem a visualização e o acesso à lesão sem necessidade de remoção do curativo. Embora o poliuretano sintético seja o material de maior uso nessa categoria, observa-se uma tendência crescente na utilização de biopolímeros de origem natural, como o colágeno, motivada por suas superiores características de biocompatibilidade e biodegradabilidade (TENOROVÁ et al., 2022).

Apesar dos avanços recentes na engenharia de biomateriais, ainda são escassos os estudos que investigam, de forma sistemática, o potencial antimicrobiano de filmes de colágeno associados a nanopartículas metálicas frente a microrganismos de relevância clínica em feridas, sobretudo no que se refere ao nióbio, cujo potencial antimicrobiano permanece pouco explorado em comparação a metais já consolidados na literatura, como a prata e o óxido de zinco. Diante desse contexto, o objetivo deste trabalho é avaliar o potencial antimicrobiano de filmes à base de colágeno associados a nanopartículas de nióbio (JÚNIOR et al., 2021; MATHEW-STEINER; ROY; SEN, 2021).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A pele e o processo de cicatrização de feridas

A pele constitui o maior órgão do corpo humano, recobrindo integralmente sua superfície externa. Apresenta arquitetura histológica complexa, lhe conferindo um papel fundamental como barreira primária de defesa do organismo, atuando na proteção contra microorganismos patogênicos, radiação ultravioleta, substâncias químicas e agressões de natureza mecânica. Além dessa função protetora, esse órgão também participa ativamente da regulação térmica do corpo e do controle da perda hídrica através da evaporação (YOUSEF et al., 2017).

Segundo a Sociedade Brasileira de Estomaterapia (SOBEST, 2022), ferida pode ser definida como qualquer alteração da integridade anatômica da pele, decorrente de causas externas ou internas. A partir de uma ruptura tecidual, inicia-se o processo de cicatrização da ferida, processo biológico complexo e altamente regulado, cujo objetivo é restaurar a integridade estrutural e funcional do tecido lesado, sendo de grande importância para a sobrevivência dos seres humanos (ZUCOLOTTO et al., 2023). Esse fenômeno ocorre por meio de uma sequência coordenada e dinâmica de eventos celulares e moleculares, classicamente organizados em fases interdependentes, sendo elas; hemostasia, fase inflamatória, formação do tecido de granulação, com deposição de matriz extracelular (colágeno, elastina e fibras reticulares) e remodelação, resultando na restauração tecidual (OLIVEIRA; DIAS, 2012;ZUCOLOTTO et al., 2023).

Imediatamente após uma lesão, estabelece-se a fase de hemostasia, marcada pela vasoconstrição local mediada por substâncias como o tromboxano A2 (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007; MANUAL MSD, 2025). Em seguida, ocorre a ativação da cascata de coagulação a partir da interação entre o endotélio lesado e as plaquetas, resultando na formação de um tampão primário de fibrina (o coágulo), que atua como matriz provisória para a criação de um microambiente favorável ao início do processo cicatricial, aproxima as bordas da ferida, reduz a perda de fluidos e ainda protegem contra agentes externos (ZUCOLOTTO et al., 2023; VELNAR; BAILEY; SMRKOLJ, 2009). As plaquetas exercem papel central ao liberar fatores de crescimento, citocinas e componentes da matriz extracelular, indispensáveis à progressão do reparo.

Paralelamente, mediadores inflamatórios induzem vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, favorecendo o recrutamento celular, dando início à fase inflamatória. Os neutrófilos chegam primeiro à lesão, com pico em 24 horas, atuando por fagocitose, em seguida são substituídos pelos macrófagos entre 48 e 96 horas, responsáveis por completar o desbridamento e secretar citocinas que sinalizam a transição à fase proliferativa (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

A fase proliferativa inicia-se por volta do quarto dia e se estende até a segunda semana, envolvendo reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e síntese de colágeno (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007). A reepitelização ocorre mais rapidamente quando a membrana basal permanece íntegra, caso contrário, as células das bordas precisam proliferar para reconstituir a barreira cutânea. A angiogênese, estimulada pelo TNF-α, garante o suprimento sanguíneo ao novo tecido, enquanto os fibroblastos, ativados pelo PDGF e estimulados pelo TGF-β, produzem colágeno tipo I e se diferenciam em miofibroblastos, promovendo a contração da ferida (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007; MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009). O equilíbrio entre proliferação celular e síntese de matriz é determinante para a qualidade do reparo, sendo sensível a fatores como idade, oxigenação e estado nutricional (LEAL; CARVALHO, 2014).

Considerada a etapa clinicamente mais relevante, o remodelamento caracteriza-se pela reorganização progressiva da matriz colágena: o colágeno tipo III inicial é então substituído por um colágeno mais espesso e organizado, aumentando a resistência da cicatriz (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007). Velnar, Bailey e Smrkolj (2009) acrescentam que o suporte fisiológico, endócrino e nutricional adequado é decisivo para que essa fase se complete sem cronificação da lesão.

Apesar dessa sequência ordenada, o processo pode ser interrompido por fatores locais e sistêmicos, reversíveis ou não (MORAES et al., 2024). Entre fatores locais, destacam-se infecção, biofilme bacteriano, corpo estranho, tecido necrótico, desequilíbrio de umidade, tensão excessiva nas bordas e técnica de curativo inadequada. Entre os sistêmicos, idade avançada, desnutrição, diabetes, hipóxia tecidual, imobilidade, tabagismo e uso de corticosteroides ou imunossupressores (MORAES et al., 2024).

2.2 Feridas crônicas

A cicatrização fisiológica depende da progressão coordenada entre as fases de hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento (JIN et al., 2025) . Quando esse processo ocorre de forma eficiente, a lesão evolui para o fechamento tecidual esperado e consequentemente à restauração da sua integridade estrutural e funcional. Entretanto, alterações locais ou sistêmicas durante esse processo, podem interromper essa sequência, comprometendo o reparo e favorecendo a cronificação da lesão. Nesse contexto, as feridas são classificadas, quanto à sua evolução clínica, em agudas ou crônicas (RAZIYEVA et al., 2021).

Passadouro et al. (2016) definem as feridas agudas como aquelas que percorrem, de maneira ordenada e dentro do intervalo de tempo esperado, as quatro fases fisiológicas da cicatrização, enquanto as feridas crônicas são aquelas que persistem por mais de seis semanas sem apresentar progressão cicatricial consistente. Dessa forma, a cronicidade é determinada não apenas pela duração da lesão, mas também pela incapacidade de o processo de cicatrização evoluir de maneira fisiológica.

As feridas crônicas apresentam etiologia multifatorial, e entre as causas mais frequentes de cronificação, destacam-se as úlceras venosas, podendo estar relacionadas a alterações vasculares (venosas, arteriais ou mistas), lesões por pressão, neuropatias, doenças infecciosas e condições sistêmicas. Além disso, fatores como hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e síndrome metabólica contribuem para seu desenvolvimento e manutenção (PASSADOURO et al., 2016).

Leal e Carvalho (2014) apontam a isquemia tecidual e a hipóxia prolongada, comuns em úlceras venosas, diabéticas e por pressão, como determinantes centrais desse processo, uma vez que a insuficiência de oxigênio compromete diretamente a angiogênese, a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno. O diabetes mellitus agrava esse cenário ao promover disfunção de neutrófilos e fibroblastos, além de instalar um estado de inflamação sistêmica de baixo grau que perpetua o estado inflamatório. Segundo os mesmos autores, a idade avançada compromete igualmente todas as fases da cicatrização, associando-se a atraso na infiltração celular e na síntese de fatores de crescimento. A imobilidade, por sua vez, favorece o desenvolvimento de úlceras por pressão e dificulta a perfusão adequada dos tecidos, enquanto a presença de biofilme bacteriano – microrganismos ligados uns aos outros ou a uma superfície, reclusos em uma matriz de substância polimérica extracelular, formando um mecanismo de resistência e sobrevivência (BORGES et al., 2022) – impede uma resposta imunológica eficaz e sustenta um estado inflamatório crônico (LEAL; CARVALHO, 2014).

As feridas crônicas não afetam apenas a integridade física de quem as vivencia, mas, configuram-se também como um desafio significativo para a saúde pública, na medida em que impõe elevados custos econômicos sobre os serviços de assistência à saúde. De acordo com Ruiz e Lima (2022), o cuidado prestado a pessoas com feridas crônicas envolve gastos diretos relevantes nos âmbitos ambulatorial, hospitalar e domiciliar, destacando-se os curativos e o acompanhamento médico como os principais responsáveis pela elevação desses valores. Esses dados são reforçados por Oliveira et al. (2019), que descrevem as feridas crônicas como um problema de saúde pública atingindo 5% da população adulta no mundo ocidental, gerando demandas de cuidados domiciliares, internações prolongadas e terapias de alto custo. A longa duração dos tratamentos, somada à recorrência de internações, sobrecarrega os sistemas de saúde e compromete de forma expressiva o bem-estar dos pacientes, que convivem cotidianamente com dor, desconforto e limitações na realização de suas atividades diárias (SOUZA et al., 2013).

Entre os fatores que mais comprometem a resolução das feridas crônicas, a infecção ocupa lugar de destaque. A presença de microrganismos no leito da lesão, sobretudo quando organizados em biofilme, desencadeia uma resposta inflamatória persistente que mantém o tecido em um estado contínuo de agressão e retarda as fases fisiológicas da cicatrização (BORGES et al., 2022). Esse cenário se torna ainda mais preocupante diante do aumento expressivo de microrganismos resistentes aos antimicrobianos disponíveis, fenômeno que amplia a complexidade terapêutica e reduz as possibilidades de intervenção eficaz (DA SILVA et al., 2023).

2.3 Infecções em feridas e resistência antimicrobiana

A infecção em feridas crônicas não é um evento isolado, mas o resultado de um processo progressivo de contaminação, colonização e, por fim, o estabelecimento da infecção, quando a carga microbiana ultrapassa a capacidade de defesa do organismo (BORGES et al., 2022), sendo nesse último estágio em que se forma o biofilme, estrutura apontada como um dos principais fatores de persistência dessas lesões. Diban et al. (2023) destacam que a presença de biofilmes polimicrobianos é significativamente mais frequente em feridas crônicas, sendo observada em aproximadamente 60% dos casos, enquanto nas feridas agudas essa ocorrência é de cerca de 6%. Essa colonização envolve diferentes microrganismos patogênicos, aeróbios e anaeróbios, incluindo tanto bactérias quanto leveduras, sendo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e Estreptococos

β-hemolíticos apontados como os principais responsáveis pelo retardo da cicatrização e pela infecção.

De modo geral, a distribuição desses microrganismos no leito da ferida não é uniforme, onde, *P. aeruginosa* tende a se estabelecer nas camadas mais profundas, enquanto *S. aureus* coloniza preferencialmente as camadas mais superficiais da ferida. (DIBAN et al., 2023). Essa predominância de *P. aeruginosa* e *S. aureus* é reforçada por dados de Riaz et al. (2025), que ao analisarem 100 amostras de feridas crônicas, identificaram crescimento bacteriano em 85% dos casos avaliados, com predomínio de bactérias gram-negativas (82,4%) sobre gram-positivos (17,6%), sendo esses dois patógenos os mais frequentes, seguidos por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, achados que ainda, dialogam com Chimi et al. (2024), que também descreveram associação direta entre a capacidade de formação de biofilme e o perfil de resistência antimicrobiana em isolados de *P. aeruginosa* provenientes de feridas infectadas, reforçando que tais lesões podem atuar como reservatório para a disseminação de cepas multirresistentes.

Esse cenário se conecta a um problema ainda mais amplo, a resistência antimicrobiana. Ela surge quando microrganismos alteram-se ao longo do tempo e deixam de responder a medicamentos aos quais anteriormente eram susceptíveis (CORRÊA et al., 2022), processo acelerado pelo uso excessivo e inadequado de antimicrobianos. A OMS já classifica a RAM como uma das dez maiores ameaças à saúde pública global, estimando que, sem a adoção de medidas efetivas, o problema poderá causar a perda de 10 milhões de vidas por ano em todo o mundo até 2050, além de gerar um prejuízo econômico global de 100 trilhões de dólares (ANVISA, 2019).

Entre os principais patógenos associados às feridas crônicas, Batista e Esmerino (2023), ao analisarem isolados bacterianos de infecções cutâneas, identificaram que *Klebsiella pneumoniae* (24%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%) e *Staphylococcus aureus* (16%) estavam entre os microrganismos mais prevalentes, sendo que todas as cepas de *S. aureus* eram resistentes à meticilina (MRSA) e 8% dos isolados de *K. pneumoniae* eram resistentes a carbapenêmicos (KPC). Já Kulayta et al. (2024), em investigação sobre a relação entre biofilme e resistência em feridas infectadas, constataram que 62,2% dos isolados bacterianos eram formadores de biofilme, e que essa capacidade estava estatisticamente correlacionada à multirresistência, à produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) e à presença de MRSA. Em conjunto, esses resultados evidenciam um padrão consistente no qual bactérias formadoras de biofilme tendem a apresentar perfis de resistência mais amplos, dificultando a

erradicação da infecção e perpetuando o ciclo entre uso de antibióticos e seleção de cepas resistentes.

Diante dessa lacuna, com antibióticos convencionais cada vez menos eficazes contra biofilmes resistentes, cresce a busca por alternativas terapêuticas que atuam por meio de mecanismos distintos dos antimicrobianos tradicionais, a exemplo de curativos incorporados a nanopartículas metálicas**,** capazes de penetrar a matriz do biofilme e interferir diretamente nos processos celulares bacterianos (SLAVIN et al., 2017) . Os biomateriais surgem então como uma alternativa promissora para superar as limitações das terapias convencionais, uma vez que permitem a incorporação controlada de agentes ativos em matrizes com propriedades físico-químicas ajustáveis, favorecendo tanto a ação antimicrobiana quanto o processo de reparo tecidual (SILVA et al., 2023).

2.4 Biomateriais e curativos avançados

Um biomaterial pode ser compreendido como toda substância, isolada ou combinada a outras, que não se enquadre na categoria de fármaco, mas que seja capaz de estabelecer interação com sistemas biológicos com a finalidade de tratar, potencializar ou substituir tecidos, órgãos ou funções orgânicas comprometidas (BERNARDO et al., 2021), devendo atender a um conjunto de exigências técnicas como favorecer o crescimento e a proliferação celular no local de aplicação, apresentar velocidade de degradação compatível com o ritmo de regeneração do tecido inicial, de modo que sua reabsorção acompanhe a formação do novo tecido, ser biocompatíveis, não provocando respostas imunológicas ou tóxicas, possuir capacidade de veicular fatores de crescimento que estimulem o processo reparador e apresentar propriedades mecânicas e configurações geométricas adequadas à função e à região anatômica às quais se destinam (TAMAI et al., 2002 apud OLSSON et al., 2008).

Entre as aplicações que reúnem esse conjunto de exigências técnicas, destacam-se os curativos avançados, projetados não apenas para proteger a lesão, mas também para atuar de forma ativa sobre o microambiente da ferida. Diferentemente dos curativos convencionais, que exercem predominantemente função de cobertura, os curativos avançados são capazes de manter um ambiente úmido adequado, controlar o excesso de exsudato, reduzir o risco de infecção e favorecer a regeneração tecidual, contribuindo para uma cicatrização mais eficiente (DONG; GUO, 2021)

Segundo Stoica, Chircov e Grumezescu (2020), os curativos avançados atualmente disponíveis podem ser classificados em diferentes categorias, definidas principalmente pela

composição do material e pelo mecanismo de interação com o leito da ferida. Entre os principais destacam-se os filmes semipermeáveis, espumas, hidrocoloides, hidrogéis, alginatos, hidrofibras, membranas biológicas e biofilmes poliméricos, cada um desenvolvido para atender às diferentes necessidades fisiológicas das lesões e criar condições favoráveis ao reparo tecidual.

Os biofilmes poliméricos representam uma das principais estratégias entre os curativos avançados, em razão de sua capacidade de combinar proteção física e liberação controlada de compostos bioativos. Ao formar uma membrana flexível e aderente sobre a lesão, esses biomateriais isolam o leito da ferida de contaminantes externos e, simultaneamente, funcionam como veículos para agentes terapêuticos. Além de preservar um microambiente úmido e favorecer as trocas gasosas, possibilitam a liberação sustentada de substâncias com propriedades antimicrobianas e cicatrizantes, o que pode potencializar o reparo tecidual e reduzir a necessidade de trocas frequentes do curativo (SAVENCU et al., 2021).

Nesse contexto, o colágeno destaca-se como um dos biomateriais mais empregados na engenharia tecidual e no desenvolvimento de curativos biológicos. Por constituir a principal proteína estrutural da matriz extracelular, o colágeno apresenta elevada biocompatibilidade, baixa antigenicidade e excelente capacidade de promover adesão, proliferação e migração celular. Além de atuar como suporte estrutural para o crescimento do novo tecido, participa da angiogênese, da deposição da matriz extracelular e do remodelamento da cicatriz, tornando-se um material particularmente atrativo para aplicações em cicatrização (MATHEW-STEINER; ROY; SEN, 2021).

Frequentemente, o colágeno é associado a outros biomateriais capazes de potencializar seu desempenho biológico. Entre eles, destaca-se o ácido hialurônico, um polissacarídeo naturalmente presente na matriz extracelular que desempenha papel importante na manutenção da hidratação dos tecidos, na migração celular e na modulação da resposta inflamatória (GRAÇA et al., 2020) . Sua incorporação em biofilmes favorece a formação de um microambiente úmido e biologicamente ativo, contribuindo para acelerar o reparo tecidual (YANG et al., 2021).

Além dos polímeros naturais, a incorporação de nanopartículas metálicas representa uma estratégia inovadora para conferir propriedades antimicrobianas aos biomateriais. Devido à elevada área superficial e às suas propriedades físico-químicas, essas nanopartículas apresentam múltiplos mecanismos de ação contra microrganismos, incluindo a desestabilização da membrana celular, a geração de espécies reativas de oxigênio, a interferência em proteínas e ácidos nucleicos e a desorganização da matriz extracelular dos

biofilmes bacterianos, reduzindo significativamente a resistência microbiana observada nas infecções crônicas (SLAVIN et al., 2017).

Entre os diferentes nanomateriais investigados, as nanopartículas de nióbio vêm despertando crescente interesse devido à elevada estabilidade química, baixa citotoxicidade e potencial aplicação biomédica, características associadas ao seu longo histórico de uso em revestimentos de implantes ortopédicos e dentários (SAFAVI et al., 2022). Khalid et al. (2025) destacam que compostos à base de nióbio apresentam características promissoras para aplicações biomédicas, reunindo potencial atividade antimicrobiana, elevada biocompatibilidade e estabilidade estrutural, o que favorece sua utilização em biomateriais destinados à regeneração tecidual, especialmente quando associados a matrizes poliméricas, como o colágeno.

A combinação entre colágeno, ácido hialurônico e nanopartículas metálicas possibilita o desenvolvimento de biomateriais multifuncionais, capazes de reunir propriedades regenerativas e antimicrobianas em um único sistema terapêutico. Enquanto a matriz polimérica atua como suporte para o reparo tecidual, os compostos incorporados podem conferir proteção contra infecções, controlar a colonização microbiana e modular o microambiente da ferida, favorecendo uma cicatrização mais rápida e eficiente (JÚNIOR et al. 2021).

Por fim, torna-se fundamental avaliar experimentalmente o desempenho microbiológico desses biomateriais, verificando sua capacidade de inibir o crescimento de microrganismos frequentemente associados às infecções em feridas, como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. A investigação dessa atividade contribui para ampliar o conhecimento sobre o potencial terapêutico dos biofilmes cicatrizantes e subsidia o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento de feridas complexas e infectadas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial antimicrobiano de nanopartículas de nióbio em suspensão (NbMCO e Nb1Ox) e de biofilmes cicatrizantes à base de colágeno, ácido hialurônico e nanopartículas de nióbio (NbM e NbOxi) frente às cepas padrão de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 e *Escherichia coli* ATCC 25922.

3.2 Objetivos específicos

a) Avaliar a atividade antimicrobiana dos biofilmes frente a microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos;

b) Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) das nanopartículas de nióbio para inibição do crescimento de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo e local de realização

O presente trabalho, trata-se de um estudo experimental, de natureza laboratorial e abordagem quantitativa, conduzido *in vitro*, voltado à avaliação da atividade antimicrobiana de biofilmes cicatrizantes à base de colágeno, nanopartículas de nióbio e outros compostos.

Integra o projeto de pesquisa intitulado "Desenvolvimento de um biofilme cicatrizante, para uso como curativo biológico a base de colágeno, nanopartículas de nióbio e ácido hialurônico", desenvolvido na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob orientação dos professores Dr. Luiz Carlos Alves de Oliveira e Dr. Diego dos Santos Ferreira, no âmbito do doutorado da coorientadora deste trabalho, Dra. Paula Lopes Armond Carvalho.

Os biofilmes analisados foram desenvolvidos no Laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG e enviados ao Laboratório de Pesquisa em Microbiologia Clínica da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), onde foram submetidos aos testes microbiológicos.

4.2 Materiais e Reagentes

O Quadro 1 apresenta os principais materiais, reagentes e equipamentos utilizados na etapa experimental.

Quadro 1 – Materiais e reagentes utilizados nos ensaios microbiológicos

Categoria	Itens
Meios de cultura	Ágar Mueller-Hinton
Solução tampão	PBS (Solução Salina Tamponada com Fosfato)
Cepas microbianas padrão	*Escherichia coli* ATCC 25922; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213
Antimicrobianos (discos)	Clindamicina, eritromicina, levofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, cefoxitina, ceftriaxona, ampicilina

Nanopartículas de nióbio	Nb1OX (derivada de fosfato de nióbio); NbMCO (derivada de oxalato de nióbio, acrescida de cloreto de cobalto a 16 mg/mL)
Biofilmes	NbOxi (Nb1OX + colágeno hidrolisado 5% + ácido hialurônico 0,02%); NbM (NbMCO + colágeno hidrolisado 5% + ácido hialurônico 0,02%)
Padrão de turbidez	Padrão Nefelobac®
Equipamentos	Estufa bacteriológica (37 °C); paquímetro; capela de fluxo; swabs, alças plásticas bacteriológicas descartáveis, placa de petri descartável, placas de 24 poços

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

4.3 Padronização e Controle de Qualidade das Cepas ATCC

Em conformidade com as diretrizes de controle interno de qualidade, de rotina e estendido, estabelecidas pelo Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST) para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e para os ensaios de disco-difusão, as cepas padrão foram submetidas à avaliação de sensibilidade antimicrobiana, empregando-se os seguintes agentes: clindamicina, eritromicina, levofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, cefoxitina, ceftriaxona e ampicilina (COMITÊ BRASILEIRO DE TESTES DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS, 2023).

Os antimicrobianos recomendados para o controle de qualidade (CQ), de acordo com o BrCAST/EUCAST, estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2 – Antimicrobianos de referência utilizados no método de disco-difusão

Fármaco	Concentração do Disco utilizado	Classe Farmacológica	Alvo Celular/Molecular	Microrganismo padronizado
Clindamicina	2 µg	Lincosamida	Síntese Proteica. 50S ribossomal	*S. aureus*
Eritromicina	15 µg	Macrolídeo	Síntese Proteica. 50S ribossomal	*S. aureus*

Levofloxacino	5 µg	Fluoroquinolona	Inibição da topoisomerase IV e DNA girasse	*S. aureus e E.coli*
Sulfametoxazol + trimetoprima	25 µg	Sulfonamida	Síntese proteica/ ácido tetrahidrofílico	*S. aureus e E.coli*
Cefoxitina	30 µg	Betalactâmico	Síntese de parede celular	*S. aureus e E.coli*
Ceftriaxona	30 µg	Cefalosporinas	Síntese de parede celular	*E.coli*
Ampicilina	10 µg	Betalactâmico	Síntese de parede celular	*E.coli*

Fonte: BrCAST, 2023 modificado pela autora

O controle de qualidade microbiológico foi realizado em conformidade com as diretrizes do BrCAST, em alinhamento ao European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), contemplando os procedimentos de controle interno de rotina e estendido para os ensaios de disco-difusão e de determinação da CIM. As cepas-controle recomendadas pelo BrCAST/EUCAST foram empregadas com o objetivo de monitorar o desempenho dos testes, assegurando confiabilidade, reprodutibilidade e conformidade com os parâmetros normativos vigentes.

4.4 Preparo das Nanopartículas e dos Biofilmes

Os biofilmes, compostos por colágeno hidrolisado (5%), ácido hialurônico (0,02%) e nanopartículas de nióbio em diferentes composições, foram sintetizados e encaminhados para avaliação microbiológica de forma codificada. As nanopartículas de nióbio utilizadas, foram obtidas a partir de diferentes precursores e apresentando estruturas distintas: Nb1OX, derivada de fosfato de nióbio, e NbMCO, derivada de oxalato de nióbio, acrescida de cloreto de cobalto (16 mg/mL) (CARVALHO, 2025).

A partir dessas dispersões, foram formulados os biofilmes NbOxi (Nb1OX + colágeno hidrolisado + ácido hialurônico) e NbM (NbMCO + colágeno hidrolisado + ácido hialurônico), permitindo avaliar o efeito da origem e da composição das nanopartículas sobre a atividade antimicrobiana (CARVALHO, 2025).

4.5 Ensaio de Disco-Difusão

Cada composto foi submetido ao ensaio de disco-difusão frente a suspensão microbiana padronizada de *Escherichia coli* e para a cepa padrão de *Staphylococcus aureus*, em triplicata técnica, ou seja, três repetições realizadas simultaneamente, a partir da mesma amostra, no mesmo dia de execução, sem intervalo temporal entre as repetições, eliminando possíveis variações decorrentes de diferenças entre dias de ensaio.

Para a avaliação dos biofilmes NbM e NbOxi, foi empregado o método de difusão em disco. Nesse caso, os discos foram obtidos a partir dos biofilmes de colágeno já contendo as nanopartículas de nióbio incorporadas, cortados em diâmetro de aproximadamente 2 cm de diâmetro e submetidos à descontaminação em cabine com radiação ultravioleta por 20 minutos em cada face. Em seguida, os discos foram aplicados diretamente sobre a superfície do ágar Mueller-Hinton previamente inoculado. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas, e os halos de inibição foram mensurados com paquímetro.

Figura 1 – Ensaio de disco-difusão para avaliação da atividade antimicrobiana



Fonte: Elaborada pela autora, com auxílio de inteligência artificial (ChatGPT, 2026).

A atividade antimicrobiana foi igualmente avaliada pelo método de difusão em disco, utilizando suspensões de nanopartículas de nióbio (NbMCO e Nb1Ox) na concentração de 70.000 ppm. Discos de papel-filtro foram impregnados com as suspensões e, em seguida, dispostos sobre placas contendo ágar Mueller-Hinton previamente inoculado com as cepas bacterianas em análise. As placas foram incubadas em estufa a 37 °C por 24 horas, sendo posteriormente realizada a mensuração dos halos de inibição com o auxílio de paquímetro.

O princípio do método baseia-se na difusão do agente antimicrobiano a partir do disco através do meio de cultura sólido, promovendo a formação de uma zona de inibição do crescimento bacteriano (BALOUIRI; SADIKI; IBNSOUDA, 2016). O diâmetro do halo de

inibição apresenta correlação inversa com a CIM, de modo que halos maiores estão geralmente associados a menores valores de CIM, indicando maior suscetibilidade do microrganismo ao agente antimicrobiano (MATUSCHEK; BROWN; KAHLMETER, 2014). Trata-se de um método qualitativo que possibilita a classificação dos microrganismos quanto à suscetibilidade ao agente antimicrobiano testado, sendo categorizados como sensíveis (S), sensíveis com aumento da exposição (I) ou resistentes (R), conforme os pontos de corte estabelecidos pelo BrCAST.

4.6 Escala Nefelométrica de MC FARLAND

A turbidez de uma suspensão bacteriana está diretamente relacionada à densidade de microrganismos presentes no meio: à medida que as bactérias se multiplicam em um meio de cultura líquido, a suspensão torna-se progressivamente mais opaca, dificultando a passagem da luz. Esse princípio óptico fundamenta a escala nefelométrica de McFarland, um dos padrões de turvação mais amplamente empregados nos laboratórios de microbiologia para estimar, de forma indireta, a concentração bacteriana em suspensões líquidas (MCFARLAND, 1907).

A escala é constituída por uma série de tubos com diferentes proporções de cloreto de bário e ácido sulfúrico, cuja reação origina concentrações crescentes de um precipitado de sulfato de bário. Cada nível de turbidez resultante corresponde a uma contagem bacteriana aproximada, o que permite ao analista comparar visualmente a suspensão em teste com os padrões da escala e estimar sua densidade celular (PROBAC DO BRASIL, [s.d.]).

Esse tipo de padronização de turbidez do inóculo é essencial em testes de sensibilidade antimicrobiana, já que garante reprodutibilidade e confiabilidade nos resultados de antibiogramas, sendo inclusive recomendado por normas internacionais de referência (CLSI, 2018; BALOUIRI; SADIKI; IBNSOUDA, 2016).

A equivalência destas contagens está expressa na tabela abaixo:

Quadro 3 – Equivalência da escala nefelométrica de McFarland

Tubo nº	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nº aprox. de bactérias ($\times 10^8$/mL)	1,5	3	6	9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0

Fonte: Nefelobac®

Conforme essa equivalência, o tubo nº 5 corresponde a aproximadamente $1,5 \times 10^8$ bactérias por mL de meio, e o tubo nº 10 corresponde a aproximadamente $3,0 \times 10^8$ bactérias por mL.

Padronização da densidade bacteriana por comparação visual (Nefelobac)

A padronização da densidade bacteriana foi realizada por comparação visual utilizando o padrão de turbidez Nefelobac. Inicialmente, o tubo do padrão foi homogeneizado por agitação vigorosa, a fim de ressuspender o sulfato de bário, evitando sua sedimentação. Da mesma forma, as suspensões bacterianas foram cuidadosamente homogeneizadas para garantir a distribuição uniforme das células.

A comparação entre a turbidez da suspensão bacteriana e o padrão foi realizada visualmente, posicionando os tubos contra um fundo contendo texto impresso. A nitidez das letras observadas através dos tubos foi utilizada como referência para estimar a turbidez, permitindo ajustar a suspensão bacteriana ao padrão desejado.

4.7 Testes da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da Concentração Mínima Inibitória foi realizada por meio do método de microdiluição em placa, sendo aplicada apenas às amostras que demonstraram atividade antimicrobiana nos ensaios qualitativos de difusão em disco (suspensões contendo nanopartículas de Nb). O protocolo experimental foi baseado na metodologia descrita por Li et al. (2024), com adaptações, sendo todos os ensaios conduzidos também em triplicata.

Para a realização dos testes de suscetibilidade microbiana, suspensões bacterianas foram previamente preparadas e, ao atingirem a fase logarítmica de crescimento, tiveram sua turbidez ajustada ao padrão 0,5 da escala de McFarland (equivalente a aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL), utilizando solução salina estéril (PBS). Em seguida, procedeu-se à diluição seriada das suspensões de nanopartículas de nióbio (diluição seriada em base 10, obtendo-se uma sequência de concentrações (10^1 a 10^{20} UFC/mL), distribuídas em placas de 24 poços) partir de uma solução estoque de 70.000 ppm, gerando concentrações sucessivas do agente antimicrobiano testado. Após a inoculação seguindo o método *pour plate* as placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas e em seguida procedeu-se à avaliação visual do crescimento bacteriano em comparação aos poços controle negativo, controle positivo de crescimento, sendo a CIM definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento visível dos microrganismos, conforme descrito por Xiong et al. (2022).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A atividade antimicrobiana das nanopartículas de nióbio foi avaliada frente às cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, microrganismos amplamente associados a infecções cutâneas e frequentemente utilizados como modelos experimentais em estudos microbiológicos. Os resultados obtidos são apresentados e discutidos a seguir.

A interpretação dos resultados do teste de inibição por formação de halo foi realizada com base na mensuração dos diâmetros observados, comparando-os com faixas de aceitação previamente padronizadas, conforme as diretrizes do Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST) (Quadro 4). Os microrganismos foram classificados como sensíveis, intermediários ou resistentes, de acordo com a correspondência dos valores obtidos com os padrões estabelecidos. Considerando o caráter qualitativo deste ensaio, os resultados foram complementados pela determinação da CIM, a fim de fornecer uma avaliação mais precisa da atividade antimicrobiana.

Quadro 4 – Teste de halo inibição

Microrganismos	**Faixa de aceitação** (BrCAST)	**NbM (biofilme)**	**NbOxi (biofilme)**	**NbMCO (suspensão)**	**Nb1Ox (suspensão)**
Staphylococcus aureus	23-29 mm	Não houve formação de halo	Não houve formação de halo	Sensível (25mm)	Intermediário (10-11mm)
Escherichia coli	23-37mm	Não houve formação de halo	Não houve formação de halo	Sensível (15-20mm)	Intermediário (9-10mm)

Dados representados como média (n = 3)

Os resultados que evidenciam que os biofilmes NbM e NbOxi não promoveram formação de halo de inibição frente aos microrganismos avaliados, indicando ausência de atividade antimicrobiana nas condições testadas. De outro modo, as amostras de nióbio em suspensão apresentaram atividade relevante, com NbMCO classificado como sensível para *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, enquanto Nb1Ox foi considerado intermediário para ambos os microrganismos.

Em estudo conduzido por Ismail et al. (2019), biofilmes à base de goma gelana incorporados com nanopartículas de dióxido de titânio foram avaliados quanto às suas propriedades físico-químicas e biológicas, incluindo a atividade antimicrobiana. Embora o

material tenha apresentado efeito antibacteriano, os autores discutem que a incorporação das TiO_2-NPs na matriz polimérica pode alterar seu comportamento funcional. Especificamente, foi observado um efeito de blindagem associado à dispersão das nanopartículas no polímero, o qual reduz a transmissão de radiação e, consequentemente, pode limitar a exposição direta das nanopartículas ao meio externo (ISMAIL et al., 2019).

Esse fenômeno pode estar relacionado à interação entre as nanopartículas e a matriz de goma gelana, que pode restringir sua mobilidade e diminuir o contato efetivo com as células bacterianas, impactando negativamente sua atividade antimicrobiana quando comparada às nanopartículas livres. Por outro lado, o estudo também destaca que esse efeito de blindagem não é exclusivamente prejudicial, pois contribui para a estabilidade estrutural do biofilme, prevenindo sua degradação. Além disso, mesmo incorporadas, as nanopartículas de TiO_2 mantêm a capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs), mecanismo fundamental para a sua atividade antibacteriana (ISMAIL et al., 2019).

Os resultados da CIM, apresentados no Quadro 4, demonstram que a amostra NbMCO exibiu valores de 7000 ppm para *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Por sua vez, a amostra Nb1Ox apresentou CIM de 7000 ppm para *S. aureus* e 700 ppm para *E. coli*, indicando maior eficácia frente a este microrganismo.

Quadro 5 – Teste de Concentração Inibitória Mínima(CIM)

Nanopartícula de nióbio	***Staphylococcus aureus***	***Escherichia coli***
NbMCO	7000 ppm	7000 ppm
Nb1Ox	7000 ppm	700 ppm

As diferenças observadas na atividade antimicrobiana entre as amostras podem estar relacionadas aos distintos mecanismos de ação dos íons metálicos. Esses mecanismos podem atuar de forma isolada ou combinada, incluindo a inibição de sistemas enzimáticos, a desestabilização da membrana e da parede celular, a degradação do material genético, alterações em proteínas celulares e a indução de estresse oxidativo, fatores que, em conjunto, comprometem a viabilidade bacteriana (CARVALHO, 2025).

A parede celular bacteriana é constituída majoritariamente por peptideoglicano (PG), um polímero reticulado por ligações peptídicas que confere rigidez estrutural e é essencial à manutenção da forma e da integridade celular (SCHEFFERS; PINHO, 2005). A presença de componentes de membrana com grupos polares carregados, como colina e etanolamina, pode favorecer interações eletrostáticas entre a superfície bacteriana e nanopartículas dispersas no

meio. Tanto bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas apresentam parede celular com carga predominantemente negativa, característica que influencia diretamente sua interação com nanopartículas (SLAVIN et al., 2017).

Em bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, essa suscetibilidade é amplificada pela presença de lipopolissacarídeos (LPS) na membrana externa, os quais não se distribuem de forma uniforme, mas se organizam em domínios aniônicos localizados, o que pode intensificar o acúmulo pontual de nanopartículas nessas regiões e, consequentemente, potencializar sua toxicidade (SLAVIN et al., 2017). Adicionalmente, estudos de mobilidade eletroforética indicam que a *E. coli* apresenta maior densidade de carga negativa e maior rigidez de parede celular em comparação à *Staphylococcus aureus*, o que pode explicar, ao menos em parte, a maior eficácia observada para determinadas nanopartículas frente a esse microrganismo (SLAVIN et al., 2017).

Essa adsorção na parede celular pode levar à toxicidade direta, comprometendo a integridade estrutural do envoltório bacteriano por meio da interrupção do transporte de elétrons transmembrana, de alterações no potencial de membrana e de danos físicos que resultam no extravasamento do conteúdo intracelular. Paralelamente, dependendo das características específicas de cada nanopartícula, pode ocorrer também uma toxicidade indireta, associada à geração de subprodutos nocivos, como EROs ou íons tóxicos liberados por dissolução, os quais amplificam o dano celular para além do simples contato físico com a superfície bacteriana (PAGNOUT et al., 2012). Nesse sentido, a carga superficial das nanopartículas configura-se como um fator relevante para a eficácia do processo de interação com a célula bacteriana, embora essa relação não seja necessariamente linear (KRYCHOWIAK-MAŚNICKA et al., 2024).

Assim, a diferença de atividade antibacteriana entre as nanopartículas NbMCO e Nb1Ox pode estar relacionada, entre outros fatores, às suas distintas densidades de carga superficial, o que possivelmente influencia sua afinidade eletrostática com a célula bacteriana, porém ressaltando que essa relação não é necessariamente linear, já que o equilíbrio entre carga e demais propriedades físico-químicas da nanopartícula também é determinante para o desempenho antibacteriano. Esse potencial de aplicação é reforçado por sistemas nanoestruturados semelhantes, como filmes de hidrogel nanocompósito incorporados com nanopartículas de extrato de semente de toranja, eficazes contra *E. coli* e *S. aureus* (KONERU; DHARMALINGAM; ANANDALAKSHMI, 2020).

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicam que as nanopartículas de nióbio possuem potencial antimicrobiano relevante em sua forma isolada, sendo capazes de inibir o crescimento de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Já nos biofilmes contendo essas nanopartículas, não foi observada atividade antimicrobiana significativa, o que sugere que a incorporação em matriz polimérica pode restringir sua eficácia, possivelmente em decorrência da limitação de difusão, redução da disponibilidade superficial ou menor contato com as células bacterianas.

Os ensaios de Concentração Inibitória Mínima confirmaram que as propriedades físico-químicas das nanopartículas influenciam diretamente sua atividade biológica, com variações de eficácia entre as formulações testadas. A interação com componentes da membrana bacteriana, particularmente em microrganismos Gram-negativos, mostrou-se um fator determinante para essa atividade.

Esses achados reforçam as nanopartículas de nióbio como alternativa promissora no combate a infecções, especialmente como agentes adjuvantes no tratamento de feridas crônicas, ainda que sua incorporação em biofilmes exija otimização para melhorar a sua biodisponibilidade e eficácia.

Conclui-se, portanto, que o aprofundamento de estudos sobre a modulação das propriedades das nanopartículas de nióbio pode contribuir para o avanço de novas estratégias no combate à resistência antimicrobiana e na melhoria dos processos de cicatrização.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resistência antimicrobiana é ameaça global, diz OMS. Brasília: Anvisa, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms. Acesso em: 16 jul. 2026.

BALOUIRI, Mounyr; SADIKI, Moulay; IBNSOUDA KORAICHI, Saad. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: a review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 6, n. 2, p. 71-79, 2016.

BATISTA, T. D.; ESMERINO, L. A. Resistência antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções cutâneas. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 17959-17969, jul./ago. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-309.

BERNARDO, Marcela Piassi; PASCHOALIN, Rafaella Takehara; MARTINS, Danilo; MATTOSO, Luiz Henrique Capparelli. Processamento e aplicação de biomateriais poliméricos: avanços recentes e perspectivas. *Química Nova*, v. 44, p. 1311-1327, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/vKBByXBynTY5H3mbRRd5LNw. Acesso em: 17 jul. 2026.

BORGES, Eline Lima; SPIRA, Josimare Aparecida Otoni; AMORIM, Gilmara Lopes; COELHO, Ana Carolina Silva Martins. Biofilm formation in cutaneous wounds and its behavior in the face of interventions: an integrative review. *Rev Rene*, v. 23, e78112, 2022.

BRUZIQUESI, C. G. O.; BIAZZI, E. J.; BRUZIQUESI, P. M.; LOURO, L. H. L.; COSTA, H. L. Niobium pentoxide (Nb2O5): a promising material for biomedical applications. *Bioengineering*, v. 6, n. 1, p. 13, 2019. DOI: 10.3390/bioengineering6010013.

CAMPOS, Antonio Carlos Ligocki; BORGES-BRANCO, Alessandra; GROTH, Anne Karoline. Cicatrização de feridas. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 51-58, 2007. DOI: 10.1590/S0102-67202007000100010.

CARVALHO, Paula Lopes Armond. Desenvolvimento de um biofilme cicatrizante, para uso como curativo biológico à base de colágeno, nanopartículas de nióbio e ácido hialurônico. 2025. Tese (Doutorado em Inovação Tecnológica) – Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2025.

CHIMI, Larissa Yetendje; NOUBOM, Michel; BISSO, Borel Ndezo; NJATENG, Guy Sedar Singor; DZOYEM, Jean Paul. Biofilm formation, pyocyanin production, and antibiotic resistance profile of Pseudomonas aeruginosa isolates from wounds. *BioMed Research International*, v. 2024, art. 1207536, 2024. DOI: 10.1155/2024/1207536.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 13. ed. Wayne, PA: CLSI, 2018. (CLSI standard M02).

CORRÊA, J. S.; ZAGO, L. F.; SILVA-BRANDÃO, R. R.; OLIVEIRA, S. M.; FRACOLLI, L. A.; PADOVEZE, M. C.; CURREA, G. C. Resistência antimicrobiana no Brasil: uma agenda integrada de pesquisa. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 56, e20210589, 2022.

DIBAN, Firas; DI LODOVICO, Silvia; DI FERMO, Paola; D'ERCOLE, Simonetta; D'ARCANGELO, Sara; DI GIULIO, Mara; CELLINI, Luigina. Biofilms in chronic wound infections: innovative antimicrobial approaches using the in vitro Lubbock chronic wound biofilm model. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 2, p. 1004, 2023. DOI: 10.3390/ijms24021004.

DONG, Ruonan; GUO, Baolin. Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today*, v. 41, p. 101290, 2021.

FARINA JUNIOR, J. et al. Tratamento multidisciplinar de feridas complexas: proposta de criação da "Unidade de Feridas" no Hospital das Clínicas da FMRP-USP. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 46, n. 4, p. 355-360, 2013. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v46i4p355-360.

FERREIRA, M. C.; TUMA JÚNIOR, P.; CARVALHO, V. F.; KAMAMOTO, F. Complex wounds. *Clinics*, v. 61, n. 6, p. 571-578, 2006. DOI: 10.1590/S1807-59322006000600014.

GRAÇA, Mariana F. P. et al. Hyaluronic acid-based wound dressings: a review. *Carbohydrate Polymers*, v. 241, p. 116364, 2020.

ISMAIL, N. A.; AMIN, K. A. M.; MAJID, F. A. A.; RAZALI, M. H. Gellan gum incorporating titanium dioxide nanoparticles biofilm as wound dressing: physicochemical, mechanical, antibacterial properties and wound healing studies. *Materials Science and Engineering C*, v. 103, 2019.

JIN, C.; JIN, Y.; DING, Z.; NUCH, K. S.; HAN, M.; SHIM, J.; CHIEN, P. N.; HEO, C. Y. Cellular and molecular mechanisms of wound repair: from biology to therapeutic innovation. *Cells*, v. 14, n. 23, p. 1850, 2025. DOI: 10.3390/cells14231850.

JORGE, H.; SILVA, C.; PINTO, C.; ALMEIDA, A.; PEDRO, L. M. Feridas complexas. *Angiologia e Cirurgia Vascular*, v. 17, n. 2, p. 125-133, 2021.

JÚNIOR, Dario Mendes et al. A new dermal substitute containing polyvinyl alcohol with silver nanoparticles and collagen with hyaluronic acid: in vitro and in vivo approaches. *Antibiotics*, v. 10, n. 6, p. 742, 2021.

KHALID, Muhammad Usman; RUDOKAITE, Austeja; DA SILVA, Alessandro Marcio Hakme; KIRSNYTE-SNIOKE, Monika; STIRKE, Arunas; MELO, Wanessa C. M. A. A comprehensive review of niobium nanoparticles: synthesis, characterization, applications in health sciences, and future challenges. *Nanomaterials*, v. 15, n. 2, art. 106, 2025. DOI: 10.3390/nano15020106.

KONERU, Aditya; DHARMALINGAM, K.; ANANDALAKSHMI, R. Cellulose based nanocomposite hydrogel films consisting of sodium carboxymethylcellulose–grapefruit seed extract nanoparticles for potential wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 148, p. 833-842, 2020.

KRYCHOWIAK-MAŚNICKA, Marta et al. The substantial role of cell and nanoparticle surface properties in the antibacterial potential of spherical silver nanoparticles. *Nanotechnology, Science and Applications*, p. 227-246, 2024.

KULAYTA, K.; ZERDO, Z.; SEID, M.; DUBALE, A.; MANILAL, A.; KEBEDE, T.; ALAHMADI, R. M.; RAMAN, G.; AKBAR, I. Biofilm formation and antibiogram profile of

bacteria from infected wounds in a general hospital in southern Ethiopia. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 26359, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-78283-9.

LEAL, E. C.; CARVALHO, E. Cicatrização de feridas: o fisiológico e o patológico. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 9, n. 3, p. 133-143, set. 2014. Disponível em: http://www.revportdiabetes.com. Acesso em: 15 jul. 2026.

LI, Q.; AI, R.; FAN, J.; FU, X.; ZHU, L.; ZHOU, Q.; CHEN, L. et al. AgNPs-loaded chitosan/sodium alginate hydrogel film by in-situ green reduction with tannins for enhancing antibacterial activity. *Materials Today Communications*, v. 38, p. 107927, 2024.

MANUAL MSD. Visão geral de hemostasia. Hematologia e Oncologia, edição para profissionais. [S. l.], 2025. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/hemostasia/visão-geral-de-hemostasia. Acesso em: 14 jul. 2026.

MARINS, Natan H. et al. Fabrication of electrospun poly(lactic acid) nanoporous membrane loaded with niobium pentoxide nanoparticles as a potential scaffold for biomaterial applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 108, p. 1559-1567, 2020.

MARKHOFF, Jana et al. Influence of different grained powders and pellets made of Niobium and Ti-42Nb on human cell viability. *Materials Science and Engineering C*, v. 73, p. 756-766, 2017.

MATHEW-STEINER, Shomita S.; ROY, Sashwati; SEN, Chandan K. Collagen in wound healing. *Bioengineering*, v. 8, n. 5, p. 63, 2021. DOI: 10.3390/bioengineering8050063.

MATUSCHEK, Erika; BROWN, Derek F. J.; KAHLMETER, Gunnar. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, n. 4, p. O255-O266, 2014.

MCFARLAND, J. The nephelometer: an instrument for estimating the number of bacteria in suspensions used for calculating the opsonic index and for vaccines. *Journal of the American Medical Association*, v. 49, n. 14, p. 1176-1178, 1907.

MENDONÇA, Ricardo José de; COUTINHO-NETTO, Joaquim. Aspectos celulares da cicatrização. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 84, n. 3, p. 257-262, jul. 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000300007. Acesso em: 15 jul. 2026.

MICHALSKA-SIONKOWSKA, M.; KACZMAREK, B.; WALCZAK, M.; SIONKOWSKA, A. Antimicrobial activity of new materials based on the blends of collagen/chitosan/hyaluronic acid with gentamicin sulfate addition. *Materials Science and Engineering C*, v. 86, p. 103-108, 2018.

MIRANDA, L. S. G.; AMADO, J. D. N.; ALVES, P. J. P. Feridas complexas: abordagem por equipa multidisciplinar. Uma scoping review. *Revista Nursing*, v. 26, n. 306, p. 10030-10037, 2023.

MORAES, Juliana Tavares de; CASTRO, Larissa Chaves de; FERREIRA, Jéssica Ribeiro Diniz; CUSTODIO, Larissa Barros; SILVA, Letícia Oliveira; FARIA, Larissa Gabrielle da

Silva. Fatores que desfavorecem a cicatrização de feridas cutâneas: scoping review. In: CONGRESSO PAULISTA DE ESTOMATERAPIA, 2024, São Paulo. Anais [...]. São Paulo: SOBEST, 2024. Disponível em: https://anais.sobest.com.br/cpe/article/view/1103. Acesso em: 14 jul. 2026.

OLIVEIRA, Aline Costa; ROCHA, Dhiane de Menezes; BEZERRA, Sherida Karanini Paz de Oliveira; ANDRADE, Elaine Maria Leite Rangel; SANTOS, Ana Maria Ribeiro dos; NOGUEIRA, Lidya Tolstenko. Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 194-201, mar. 2019. DOI: 10.1590/1982-0194201900027.

OLIVEIRA, Ilanna Vanessa Pristo de M.; DIAS, Regina Valéria da Cunha. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. *Acta Veterinaria Brasilica*, v. 6, n. 4, p. 267-271, 2012. Disponível em: https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/view/2959. Acesso em: 14 jul. 2026.

OLSSON, Débora Cristina; PIPPI, Ney Luis; TOGNOLI, Guilherme Kanciukaits; RAISER, Alceu Gaspar. Comportamento biológico de matriz scaffold acrescida de células progenitoras na reparação óssea. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 38, n. 8, p. 2403-2412, 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/j/cr/a/57F3ZCtQYvjgYjwcqphVTHJ/. Acesso em: 17 jul. 2026.

O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. Londres, 2016.

PAGNOUT, Christophe et al. Role of electrostatic interactions in the toxicity of titanium dioxide nanoparticles toward Escherichia coli. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 92, p. 315-321, 2012.

PASSADOURO, Rui; SOUSA, Anabela; SANTOS, Cristina; COSTA, Helena; CRAVEIRO, Isabel. Características e prevalência da ferida crônica. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, v. 74, n. 1, p. 71-77, 2016.

PROBAC DO BRASIL. Nefelobac: escala nefelométrica de McFarland. São Paulo: Probac, [s.d.]. Bula do produto.

RAZIYEVA, K.; KIM, Y.; ZHARKINBEKOV, Z.; KASSYMBEK, K.; JIMI, S.; SAPAROV, A. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*, v. 11, n. 5, p. 700, 2021. DOI: 10.3390/biom11050700.

REA, Gabriela Kasinsky et al. Cicatrização de feridas, infecção de sítio cirúrgico e antibioticoprofilaxia. In: FREITAS, Guilherme Barroso L. de; SILVA, Roberta da (org.). *Trauma, cirurgia e medicina intensiva: teoria e prática*. Irati: Pasteur, 2024. cap. 26, p. 253-267.

REN, En; ZHANG, Chang; LI, Dengfeng; PANG, Xin; LIU, Gang. Leveraging metal oxide nanoparticles for bacteria tracing and eradicating. *VIEW*, v. 1, n. 3, art. 20200052, 2020. DOI: 10.1002/VIW.20200052.

RIAZ, Sidra; LATIF, Shanza; QUDDUS, Sonia; BUKHARI, Nain Taara; ALI, Kashmala; ALVEENA; ASGHAR, Sundas; SHAH, Syed Muhammad Ahmad. Role of biofilm-forming bacteria in chronic wound infections and their antibiotic resistance profiles. *Journal of Medical & Health Sciences Review*, v. 2, n. 3, 2025. DOI: 10.62019/adzs3w86.

RUIZ, Paula Buck de Oliveira; LIMA, Antônio Fernandes Costa. Custos diretos médios da assistência ambulatorial, hospitalar e domiciliar prestada aos pacientes com feridas crônicas. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v. 56, e20220295, 2022. DOI: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0295pt.

SAFAVI, Mir Saman; WALSH, Frank C.; VISAI, Livia; KHALIL-ALLAFI, Jafar. Progress in niobium oxide-containing coatings for biomedical applications: a critical review. *ACS Omega*, v. 7, n. 11, p. 9088-9107, 2022.

SAVENCU, Ioana; IURIAN, Sonia; PORFIRE, Alina; BOGDAN, Cătălina; TOMUȚĂ, Ioan. Review of advances in polymeric wound dressing films. *Reactive and Functional Polymers*, v. 168, p. 105059, 2021.

SCHEFFERS, Dirk-Jan; PINHO, Mariana G. Bacterial cell wall synthesis: new insights from localization studies. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 69, n. 4, p. 585-607, 2005.

SILVA, Álef Lucas Dantas de Araújo et al. Fatores preditores ao agravamento de feridas crônicas. *Rev Rene*, Fortaleza, v. 21, e43615, jul. 2020. Disponível em: http://periodicos.ufc.br/rene/article/view/43615/161804. Acesso em: 24 jun. 2026.

SILVA, Makcine Timm da; KREMER, Thais Sberse; COSTA, Suelen Piasecki da; RUIZ, Luciana da Silva; GANDRA, Rinaldo Ferreira; AULER, Marcos Ereno. Os desafios na conduta terapêutica em pacientes acometidos com feridas crônicas. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 27, n. 3, e013, 2023. DOI: 10.25110/arqsaude.v27i3.2023-013.

SLAVIN, Yael N.; ASNIS, Jason; HÄFELI, Urs O.; BACH, Horacio. Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 15, n. 1, p. 65, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTOMATERAPIA (SOBEST). Feridas. [S. l.], 2022. Disponível em: https://sobest.com.br/feridas/. Acesso em: 14 jul. 2026.

SOUZA, D. M. S. T. et al. Qualidade de vida e autoestima de pacientes com úlcera crônica. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 283-288, 2013.

SOWA, M.; SIMKA, W. Electrochemical behavior of plasma electrolytically oxidized niobium in simulated physiological environment. *Surface and Coatings Technology*, v. 344, p. 121-131, 2018. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2018.03.013.

STOICA, Alexandra Elena; CHIRCOV, Cristina; GRUMEZESCU, Alexandru Mihai. Nanomaterials for wound dressings: an up-to-date overview. *Molecules*, v. 25, n. 11, p. 2699, 2020.

TENOROVÁ, K.; KURFÜRSTOVÁ, J.; MASTEIKOVÁ, R.; PAVLOKOVÁ, S.; BERNATONIENĖ, J. Formulation and evaluation of novel collagen/carboxymethylcellulose blend film wound dressing. *Česká a Slovenská Farmacie*, v. 71, n. 5, p. 190-199, 2022.

UNITED STATES GEOLOGICAL SURVEY (USGS). Mineral commodity summaries 2019. Reston, VA: USGS, 2019. 200 p. Disponível em: https://pubs.usgs.gov/publication/70202434. Acesso em: 24 jun. 2026.

VELNAR, Tomaz; BAILEY, Tara; SMRKOLJ, Vladka. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, v. 37, n. 5, p. 1528-1542, set./out. 2009.

XIONG, J. et al. Self-adhesive hyaluronic acid/antimicrobial peptide composite hydrogel with antioxidant capability and photothermal activity for infected wound healing. *Macromolecular Rapid Communications*, v. 43, 2022.

YANG, H.; SONG, L.; ZOU, Y.; SUN, D.; WANG, L.; YU, Z.; GUO, J. Role of hyaluronic acids and potential as regenerative biomaterials in wound healing. *ACS Applied Bio Materials*, v. 4, n. 1, p. 311-324, 2021.

YOUSEF, Hani; ALHAJJ, Mandy; SHARMA, Sandeep. Anatomy, skin (integument), epidermis. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2017.

ZHU, X.; OLSSON, M. M.; BAJPAI, R.; JÄRBRINK, K.; TANG, W. E.; CAR, J. Health-related quality of life and chronic wound characteristics among patients with chronic wounds treated in primary care: a cross-sectional study in Singapore. International Wound Journal, v. 19, n. 5, p. 1121-1132, 2022. DOI: 10.1111/iwj.13708.

ZUCOLOTTO, Thiago Elias; SILVA, Deleon Ilidio da; CRUZ, Débora da Silva; SILVA, Pedro Igor Jeronimo; GERÔNIMO, Renan Miguel Porcini; COSTA, Laiane Cristina Silva da. Cicatrização de feridas: uma revisão sob o escopo cirúrgico. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 31210-31220, nov./dez. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n6-356. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65528. Acesso em: 14 jul. 2026.