



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

ADENIA MIRELA ALVES NUNES

**REVESTIMENTO HÍBRIDO BASEADO EM NANOPARTÍCULAS DE PRATA
PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS HOSPITALARES**

**CAMPINA GRANDE - PB
2024**

ADENIA MIRELA ALVES NUNES

**REVESTIMENTO HÍBRIDO BASEADO EM NANOPARTÍCULAS DE PRATA
PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS HOSPITALARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para conclusão do Mestrado em Ciências Farmacêuticas e obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento e controle da qualidade de produtos farmacêuticos.

Orientador: Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior

**CAMPINA GRANDE - PB
2024**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

N972r Nunes, Adenia Mirela Alves.
Revestimento híbrido baseado em nanopartículas de prata para dispositivos médicos hospitalares [manuscrito] / Adenia Mirela Alves Nunes. - 2024.
86 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior ,
Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Nanopartículas metálicas. 2. Materiais híbridos. 3.
Dispositivos médicos. I. Título

21. ed. CDD 615

ADENIA MIRELA ALVES NUNES

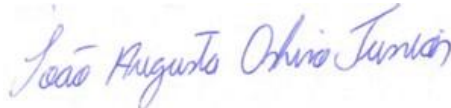
REVESTIMENTO HÍBRIDO BASEADO EM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA
DISPOSITIVOS MÉDICOS HOSPITALARES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para conclusão do Mestrado em Ciências Farmacêuticas e obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento e controle da qualidade de produtos farmacêuticos.

Aprovada em: 19/03/2024.


BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior (Orientador)
Departamento de Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Elquio Eleamen Oliveira (Examinador interno)
Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas (CCBSA)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Meiry Glauca Freire Rodrigues (Examinador externo)
Unidade Acadêmica de Engenharia Química
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Dedico esse trabalho aos meus pais
Adélia e Carlos (*in memoriam*), ao meu
esposo Bruno, e ao meu filho Davi.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre me conceder saúde, força e coragem para seguir todas as etapas do mestrado até a conclusão desse trabalho e por me permitir alcançar esta conquista.

Aos meus pais, Adélia Maria Alves e Carlos Alberto Silva (*in memoriam*) que me trouxeram ao mundo, pela educação, apoio, incentivo e exemplos que me deram ao longo de toda a minha vida.

Ao meu esposo Bruno Rafael Pereira Nunes, por ser sempre presente em todos os momentos, fazendo com que eu alcançasse muitos objetivos, por ser amigo, companheiro, por me dar força e incentivo sempre que preciso, por compartilhar a vida e os sonhos comigo.

Ao meu filho Davi Alves Nunes, a razão da minha vida e a motivação de todos os dias para persistir no estudo e na busca do melhor sempre.

Aos meus irmãos Carlos Zanoni Alves e Silva e Luiz Pedro da Silva Neto pela felicidade e pelo orgulho que me proporcionam.

Ao meu orientador, João Augusto Oshiro Júnior, pela oportunidade, por todos os conhecimentos passados, disponibilidade e incentivos dados durante o mestrado.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UEPB pelo conhecimento repassado.

A todos os meus colegas do grupo de pesquisa Inovação em Nanotecnologia Farmacêutica (I-NANO), sobretudo ao José de Oliveira Alves Júnior, por toda disponibilidade, ajuda e conhecimentos compartilhados.

À Unidade de Bioanálise e Bionanotecnologia (UFPB), ao Laboratório de Tecnologia do Frio (UFCG), ao Laboratório de Desenvolvimento de Novos Materiais (UFCG), ao Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (UFPE), ao Laboratório de Sistemas Dispersos (UFRN), pela colaboração nos experimentos.

Ao Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (UEPB), à Universidade Estadual da Paraíba e a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram na realização desse trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Diversos processos podem ser empregados para garantir a segurança na utilização de dispositivos médicos hospitalares, passíveis de reprocessamento com o objetivo de evitar infecções nosocomiais ocasionadas por contaminação cruzada ou pelo acúmulo de biofilme. Revestimentos a base de materiais híbridos contendo nanopartículas metálicas podem ser produzidos como método para prevenção de infecções por possuírem propriedades antimicrobiana e/ou anti-incrustante. Dessa forma, o presente trabalho objetivou produzir e caracterizar físico-quimicamente materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter (u-PEO) contendo nanopartícula de prata (NP-Ag) para futura aplicação como revestimento antimicrobiano para dispositivos médicos hospitalares. Para tal, inicialmente NP-Ag foram sintetizadas e caracterizadas por meio de espectroscopia UV-Visível (UV-Vis), espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise de rastreamento de nanopartículas (NTA), espalhamento dinâmico de luz (DLS), potencial zeta (PZ), além de submetidas a testes de estabilidade e microbiológicos de microdiluição em caldo para determinação da concentração inibitória mínima (CIM), a concentração bactericida mínima (CBM) e a concentração fungicida mínima (CFM). Precursores híbridos do tipo u-PEO 500 foram sintetizados e deram origem a materiais híbridos do tipo u-PEO 500. Tais materiais incorporaram as NP-Ag e foram caracterizados por meios de FTIR, difratometria de Raios X (DRX), termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA), ângulo de contato e intumescimento. Além disso, testes microbiológicos foram aplicados para avaliar a ação antimicrobiana do material de revestimento. Os resultados obtidos demonstraram que as NP-Ag sintetizadas apresentaram coloração cinza escuro, com formação de banda de absorção em $\lambda_{\max} = 418$ nm. A FTIR indicou NP-Ag formadas pelo complexo nitrato de prata-citrato de sódio. A NTA, indicou a morfologia esférica das NP, com tamanho médio de $69,6 \pm 1,5$ nm e concentração de $1,98 \times 10^9 \pm 6,69 \times 10^7$ partículas/mL. Análises de DLS exibiram diâmetro hidrodinâmico médio (d.nm) = 101,06 nm e índice de polidispersão (IPD) = 0,312. O valor de PZ foi -4,13 mV. Os estudos de estabilidade preliminar demonstraram NP estáveis por até 9 dias. A avaliação da CIM constatou ação bacteriostática contra *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC em concentrações $\geq 9,90 \times 10^8$ partículas/mL, $\geq 1,24 \times 10^8$ partículas/mL e $\geq 4,95 \times 10^8$ partículas/mL, respectivamente. Para CBM e CFM os resultados foram $\geq 2,48 \times 10^8$ partículas/mL e $\geq 9,90 \times 10^8$ partículas/mL para *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC, respectivamente. Os materiais híbridos u-PEO 500 produzidos apresentaram aspecto visual translúcido e uniforme, a FTIR confirmou a formação do precursor e a ausência de interações

entre os componentes do híbrido. Dados de DRX confirmaram a manutenção das características amorfas do híbrido u-PEO 500 após a incorporação das NP-Ag. A TG constatou a estabilidade térmica do material híbrido u-PEO com NP-Ag e a DTA revelou o comportamento endotérmico e ausência de pico. O ângulo de contato médio dos materiais híbridos u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag foram $59,132^\circ \pm 7,155^\circ$ e $53,734^\circ \pm 1,263^\circ$, respectivamente. O ensaio de intumescimento revelou média de porcentagem de absorção de líquido de $63,45\% \pm 0,00571\%$ e $64,36\% \pm 0,00471\%$ para u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag, respectivamente. A atividade antimicrobiana do material híbrido revelou a sensibilidade de *S. aureus* ATCC ao u-PEO:NP-Ag. No entanto, *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC foram classificados como resistentes ao material híbrido testado. Portanto, o trabalho produziu NP-Ag, monodispersas, com tamanho coloidal, estáveis por 9 dias e com atividade antimicrobiana. Os materiais foram produzidos usando uma base híbrida ureasil-poliéter a qual incorporaram completamente as NP-Ag sintetizadas, sem alterar as características físico-químicas do híbrido. Além disso, a matriz u-PEO 500:NP-Ag exibiu atividade antimicrobiana contra *S. aureus* ATCC, sendo um candidato para uso em revestimentos de dispositivos médicos passíveis de reprocessamento. Estudos futuros são necessários para viabilizar o aumento da concentração de NP-Ag, sem comprometimento da matriz polimérica, permitindo assim a melhora no perfil antimicrobiano do u-PEO 500:NP-Ag.

Palavras-chave: nanopartículas metálicas; materiais híbridos; processo sol-gel; ureasil-poliéter.

ABSTRACT

Several processes can be used to guarantee the safety in the use of hospital medical devices, which can be reprocessed with the aim of avoiding nosocomial infections caused by cross-contamination or the accumulation of biofilm. Coatings based on hybrid materials containing metallic nanoparticles can be produced as a method for preventing infections as they have antimicrobial and/or antifouling properties. Therefore, the present work aimed to produce and physically-chemically characterize hybrid materials of the ureasil-polyether (u-PEO) type containing silver nanoparticles (AgNP) for future application as antimicrobial coating for hospital medical devices. To this end, AgNP were initially synthesized and specified using UV-Visible spectroscopy (UV-Vis), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), nanoparticle tracking analysis (NTA), dynamic light scattering (DLS), zeta potential (PZ), in addition to requests for stability and microbiological broth microdilution tests to determine the minimum inhibitory concentration (MIC), the minimum bactericidal concentration (MBC) and the minimum fungicidal concentration (MFC). Hybrid precursors of the u-PEO 500 type were synthesized and gave rise to hybrid materials of the u-PEO 500 type. These materials incorporated AgNP and were characterized by FTIR, X-ray diffractometry (XRD), thermogravimetry (TG) and differential thermal analysis (DTA), contact angle and swelling. Furthermore, microbiological tests were applied to evaluate the antimicrobial action of the coating material. The results obtained revealed that the synthesized AgNP was dark gray in color, with the formation of an absorption band at $\lambda_{\max} = 418$ nm. FTIR indicated AgNP formed by the silver nitrate-sodium citrate complex. NTA indicated the spherical morphology of the NP, with an average size of 69.6 ± 1.5 nm and concentration of $1.98 \times 10^9 \pm 6.69 \times 10^7$ particles/mL. DLS analyzes showed mean hydrodynamic diameter (d.nm) = 101.06 nm and polydispersity index (IPD) = 0.312. The PZ value was -4.13 mV. Preliminary stability studies obtained NP resulted for up to 9 days. The MIC evaluation found bacteriostatic action against *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC and *C. albicans* ATCC at concentrations $\geq 9.90 \times 10^8$ particles/mL, $\geq 1.24 \times 10^8$ particles/mL and $\geq 4.95 \times 10^8$ particles/mL, respectively. For MBC and MFC the results were $\geq 2.48 \times 10^8$ particles/mL and $\geq 9.90 \times 10^8$ particles/mL for *E. coli* ATCC and *C. albicans* ATCC, respectively. The u-PEO 500 hybrid materials produced a translucent and uniform visual appearance, FTIR confirmed the formation of the precursor and the absence of interactions between the components of the hybrid. XRD data confirmed the maintenance of the amorphous characteristics of the u-PEO 500 hybrid after the incorporation of AgNP. TG verified the thermal stability of the u-PEO hybrid material with AgNP and DTA

revealed the endothermic behavior and absence of peak. The average contact angle of the u-PEO 500 and u-PEO 500:AgNP hybrid materials were $59,132^{\circ} \pm 7,155^{\circ}$ and $53,734^{\circ} \pm 1,263^{\circ}$, respectively. The swelling test revealed an average percentage of liquid absorption of $63.45\% \pm 0.00571\%$ and $64.36\% \pm 0.00471\%$ for u-PEO 500 and u-PEO 500:AgNP, respectively. The antimicrobial activity of the hybrid material revealed the sensitivity of *S. aureus* ATCC to u-PEO:AgNP. However, *E. coli* ATCC and *C. albicans* ATCC were classified as resistant to the hybrid material tested. Pointing out, the work produced AgNP, monodisperse, with colloidal size, lasting for 9 days and with antimicrobial activity. The materials were produced using a ureasil-polyether hybrid base that completely incorporated the synthesized AgNP, without altering the physicochemical characteristics of the hybrid. Furthermore, the u-PEO 500:AgNP matrix exhibited antimicrobial activity against *S. aureus* ATCC, being a candidate for use in coatings for medical devices that can be reprocessed. Future studies are necessary to make it possible to increase the concentration of AgNP, without compromising the polymeric matrix, thus allowing an improvement in the antimicrobial profile of u-PEO 500:AgNP.

Keywords: metallic nanoparticles; hybrid materials; sol-gel process; ureasil-polyether.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Métodos de síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag)	23
Figura 2 –	Estrutura química do híbrido u-PEO	28
Figura 3 –	Etapas para o desenvolvimento do trabalho	29
Figura 4 –	Sistema refluxo utilizado na síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag)	
Figura 5 –	Metodologia de execução da microdiluição em caldo na microplaca de 96 poços	36
Figura 6 –	Ilustração esquemática do processo para obtenção do precursor híbrido do tipo ureasil-poli(óxido de etileno) (u-PEO 500)	37
Figura 7 –	Ilustração esquemática do processo para obtenção do material híbrido u- PEO 500	38
Figura 8 –	(a) Espectros de absorção UV-Vis de nanopartículas de prata (NP-Ag) sintetizadas via método químico (Turkevich et al., (1951) (adaptada); (b) NP-Ag	44
Figura 9 –	Espectros de FTIR dos constituintes químicos envolvidos na síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag), (a) nitrato de prata; (b) citrato de sódio dihidratado; (c) hidróxido de sódio, e (d) NP-Ag: nanopartículas de prata sintetizadas e liofilizadas	46
Figura 10 –	(a) Captura de vídeo demonstrando morfologia esférica das NP-Ag. (b) Análise quantitativa da relação entre distribuição de tamanho de partículas e concentração, medida por Análise de Rastreamento de Nanopartículas - NTA (diluição de 100 x) (Média $69,5 \pm 1,5$ nm; moda de $61,9 \pm 1,5$ nm; concentração de $1,98 \times 10^9 \pm 6,69 \times 10^7$ partículas/mL).	47
Figura 11 –	Gráfico distribuição de tamanho médio de partícula (NP-Ag) examinada por medições DLS. Distribuição de tamanho por intensidade	48
Figura 12 –	Espectros de absorção dos ensaios de estabilidade das nanopartículas de prata (NP-Ag). Dia 1 ao dia 9 pós síntese	51
Figura 13 –	Espectros de absorção dos ensaios de estabilidade das nanopartículas de prata (NP-Ag). Dia 10 pós síntese	52
Figura 14 –	Características macroscópica das nanopartículas de prata (NP-Ag) submetidas à avaliação preliminar da estabilidade por diferentes métodos. Dia 1 e dia 10 pós síntese	53

Figura 15 – Precursor híbrido do tipo ureasil-poliéter (u-PEO 500)	56
Figura 16 – Espectros de FTIR do precursor híbrido u-PEO 500	57
Figura 17 – Avaliação do tempo de secagens dos materiais híbridos u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag	58
Figura 18 – Aspectos visuais dos materiais híbridos u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag	58
Figura 19 – Espectros de FTIR do material híbrido u-PEO 500 e do material híbrido u-PEO 500 incorporado com NP-Ag (u-PEO 500:NP-Ag - M3)	60
Figura 20 – Padrões DRX do material híbrido u-PEO, dos materiais híbridos u-PEO:NP-Ag, M3 e M7 e Ag CIF 1100136	61
Figura 21 – Curvas de termogravimetria (TG) para os materiais híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)	63
Figura 22 – Curvas de análise térmica diferencial (DTA) para os materiais híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)	64
Figura 23 – Imagens ópticas da interface água-sólido após a deposição da gota de água na superfície de materiais híbridos ureasil-poliéter u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)	65
Figura 24 – Porcentagem de intumescimento dos materiais híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3), imersos em solução tampão fosfato (pH 7,2). Dados expressos como média ± desvio padrão (n = 3)	67
Figura 25 – Zonas de inibição de crescimento microbiano de u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) contra cepas de <i>S. aureus</i> ATCC, <i>E. coli</i> ATCC e <i>C. albicans</i> ATCC, em milímetros de diâmetro	68
Figura 26 – Avaliação do crescimento microbiano de u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) contra cepas de <i>S. aureus</i> ATCC, <i>E. coli</i> ATCC e <i>C. albicans</i> ATCC, pelo método de inoculação direta em caldo	69
Figura 27 – Avaliação do crescimento microbiano de u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) contra cepas de <i>S. aureus</i> ATCC, <i>E. coli</i> ATCC e <i>C. albicans</i> ATCC, em placas com meio de cultura sólido	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Substâncias químicas e reagentes utilizados durante o desenvolvimento do trabalho	29
Tabela 2	–	Equipamentos utilizados	30
Tabela 3	–	Substâncias químicas envolvidas na síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag)	32
Tabela 4	–	Microrganismos utilizados na atividade antimicrobiana pela técnica de microdiluição em caldo e respectivos meios de cultura	35
Tabela 5	–	Quantidade de reagentes utilizados na síntese do precursor híbrido u-PEO 500	38
Tabela 6	–	Quantidade de reagentes utilizados na preparação do material híbrido u-PEO 500	39
Tabela 7	–	Microrganismos utilizados na avaliação da atividade antimicrobiana do material híbrido u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag	41
Tabela 8	–	Tamanho médio das partículas, índice de polidispersão (IPD), potencial Zeta e concentração de NP-Ag	50
Tabela 9	–	Determinação da CIM de NP-Ag frente a cepas de <i>S. aureus</i> ATCC, <i>E. coli</i> ATCC e <i>C. albicans</i> ATCC	54
Tabela 10	–	Determinação da CBM/CFM de NP-Ag frente a cepas de <i>S. aureus</i> ATCC, <i>E. coli</i> ATCC e <i>C. albicans</i> ATCC	55
Tabela 11	–	Parâmetros termogravimétricos dos híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)	63

LISTA DE ABREVIATURAS

AgNO ₃ :	Nitrato de prata
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
ATCC	American Type Culture Collection
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇	Citrato de sódio
C ₁₀ H ₂₁ NO ₄ S	3-(isocianatopropil)trietoxissilano
CBM	Concentração bactericida mínima
CFM	Concentração fungicida mínima
CHX	Diacetato de clorexidina
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	<i>Clinical Laboratory and Standards Institute</i>
d.nm	Diâmetro hidrodinâmico médio
DLS	Espalhamento dinâmico de luz
DP	Desvio padrão
DRX	Difratometria de raios x
DTA	Análise térmica diferencial
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FCC	Cúbica centrada na face
FTIR	Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier
HCl	Ácido clorídrico
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
IPD	Índice de polidispersão
IsoTrEOS	3-(isocianatopropil)trietoxissilano
JCPDS	<i>Joint Committee on Powder Diffraction Standard</i>
LABDEM	Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos
LABNOV	Laboratório de Desenvolvimento de Novos Materiais
LASID	Laboratório de Sistemas Dispersos
LTM	Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos
MOF	Metal-orgânicas
MTMOS	Metiltrimetoxissilano
NaOH:	Hidróxido de sódio

NP	Nanopartículas
NP-Ag	Nanopartícula de prata
NTA	Análise de rastreamento de nanopartículas
OCT	Dihidroclorato de octenidina
OMS	Organização Mundial da Saúde
part./mL	Partículas/mililitro
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PEO	Poli(óxido de etileno)
PPO	Poli(óxido de propileno)
PZ	Potencial zeta
RPM	Rotações por minuto
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
TEOS	Ortossilicato de tetraetila
T _{final} :	Temperatura final
TG	Termogravimetria
T _{inicial} :	Temperatura inicial
T _{max} :	Temperatura do principal estágio de degradação
T _o :	Temperatura do primeiro evento de perda de massa
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UFC	Unidade formadora de colônia
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UFRN	Universidade Federal do Rio Grande do Norte
UNIBIO	Unidade de Bioanálise e Bionanotecnologia
u-PEO	Ureasil-poliéter
UV-Vis	Ultravioleta-visível
λ_{\max}	Comprimento de onda máximo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo geral	18
2.2	Objetivos específicos	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1	Infecções hospitalares	19
3.2	Dispositivos médicos	20
3.3	Revestimentos para dispositivos médicos hospitalares	21
3.4	Nanopartículas de prata (NP-Ag)	22
3.5	Materiais híbridos	24
3.5.1	<i>Materiais híbridos orgânico-inorgânicos</i>	25
3.5.2	<i>Materiais inorgânicos a base de sílica - siloxanos</i>	26
3.5.3	<i>Materiais híbridos a base de ureasil-poliéter</i>	27
4	MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1	Síntese das nanopartículas de prata (NP-Ag)	30
4.2	Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	32
4.3	Caracterização das nanopartículas de prata (NP-Ag)	32
4.3.1	<i>Análise de Rastreamento de Nanopartículas (NTA)</i>	32
4.3.2	<i>Diâmetro hidrodinâmico médio (d.nm), índice de polidispersão (IPD) e potencial zeta (PZ)</i>	33
4.3.3	<i>Avaliação da estabilidade</i>	33
4.3.3.1	<i>Estudo de fotoestabilidade (fotólise)</i>	34
4.3.3.2	<i>Ensaio de ciclo gelo-degelo</i>	34
4.4	Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro das nanopartículas de prata (NP-Ag)	34
4.5	Síntese do precursor ureasil-poliéter (u-PEO 500)	36
4.6	Obtenção do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)	38
4.8	Caracterização do sistema de revestimento	39
4.8.2	<i>Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)</i>	39
4.8.3	<i>Difratometria de Raios X (DRX)</i>	40
4.8.4	<i>Análises térmicas</i>	40

4.8.5	<i>Avaliação do ângulo de contato (molhabilidade)</i>	40
4.8.6	<i>Avaliação do intumescimento</i>	41
4.9	Avaliação da atividade antimicrobiana do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)	41
4.9.1	<i>Ensaio de difusão em água</i>	42
4.9.2	<i>Ensaio de inoculação direta</i>	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	Síntese das nanopartículas de prata (NP-Ag)	44
5.2	Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	45
5.3	Caracterização das nanopartículas de prata (NP-Ag)	46
5.3.1	<i>Análise de Rastreamento de Nanopartículas (NTA)</i>	46
5.3.2	<i>Diâmetro hidrodinâmico médio (d.nm), índice de polidispersão (IPD) e potencial zeta (PZ)</i>	48
5.3.3	<i>Avaliação da estabilidade</i>	50
5.4	Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro das nanopartículas de prata (NP-Ag)	53
5.5	Síntese do precursor híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500)	56
5.6	Obtenção do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)	57
5.7	Caracterização dos materiais híbridos (u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag)	59
5.7.1	<i>Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)</i>	56
5.7.2	<i>Difratometria de Raios X (DRX)</i>	60
5.7.3	<i>Análises térmicas</i>	62
5.7.3.1	<i>Termogravimetria (TG)</i>	62
5.7.3.2	<i>Análise térmica diferencial (DTA)</i>	64
5.7.4	<i>Avaliação do ângulo de contato (molhabilidade)</i>	65
5.7.5	<i>Avaliação do intumescimento</i>	66
5.8	Atividade antimicrobiana do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)	67
5.8.1	<i>Ensaio de difusão em ágar</i>	67
5.8.2	<i>Ensaio de inoculação direta</i>	69
6	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS	73

1 INTRODUÇÃO

Dispositivos médicos são ferramentas que exercem um papel fundamental no tratamento e diagnóstico de doenças, sejam eles suprimentos médicos comuns ou instrumentos complexos (*Food and Drug Administration*, 2018). Esses dispositivos podem ser classificados como de uso único ou reutilizáveis/passíveis de reprocessamento (Costa; Costa, 2021a). Produtos médicos passíveis de reprocessamento são definidos como todos os utensílios destinados à utilização na prevenção, diagnóstico, terapia/tratamento, reabilitação ou anticoncepção, (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006, 2012).

Estes ainda devem ser fabricados a partir de matérias primas e conformação estrutural que toleram sucessivos procedimentos de limpeza, preparo e desinfecção/esterilização, até a perda da sua função e eficácia. Esse conjunto de medidas tem por objetivo garantir segurança na sua utilização, evitando assim possíveis contaminações e infecções (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006, 2012; Costa; Costa, 2021b).

Infecções hospitalares, ou nosocomiais, são as mais importantes e comuns complicações que ocorrem em pacientes hospitalizados (Dias *et al.*, 2021). No ambiente hospitalar, casos de infecções podem ocorrer por meio de contaminação cruzada (Patrocínio *et al.*, 2018), sendo as superfícies as principais responsáveis pelas contaminações cruzadas secundária que, posteriormente, acabam contaminando pacientes e outras locais manipulados com frequência por profissionais de saúde (Dresch *et al.*, 2018).

Estratégias vêm sendo feitas com o objetivo de produzir dispositivos poliméricos revestidos com propriedades que inibem o crescimento ou eliminam bactérias próximas à superfície do dispositivo, evitando a fixação inicial, colonização e limitando formação de biofilmes (Zander; Becker, 2017). Nesse contexto, revestimentos para dispositivos médicos podem ser produzidos com finalidade antimicrobiana e anti-incrustante (Krishnan; Weinman; Ober, 2008).

Uma alternativa promissora para desenvolvimento de revestimentos hidrofóbicos ou hidrofílicos é a combinação de materiais poliméricos, que pode fornecer resistência térmica, a alta pressão e a meios agressivos (Martin *et al.*, 2019). Para isso, podem ser citados materiais contendo siloxano, que possuem superfícies hidrofóbicas em sua estrutura, conferindo boa propriedade liberação de incrustação, e polímeros com características hidrofílicas, como o poli(óxido de etileno) (PEO) (Oshiro Junior *et al.*, 2016; Krishnan; Weinman; Ober, 2008).

A união de matizes de sílica com PEO dá origem a materiais híbridos orgânico-inorgânico do tipo ureasil-poliéter (Mendes *et al.*, 2021), formando estruturas em nanoescala com excelentes taxas de atividade *in vitro* e *in vivo*, além de biocompatibilidade, flexibilidade, capacidade de liberação sustentada (Barros *et al.* 2022), estabilidades térmicas, mecânicas e estruturais (Palácio *et al.*, 2018). A incorporação desses materiais a nanopartículas metálicas com eficiência antimicrobiana torna-se uma alternativa ao desenvolvimento de revestimento a fim de combater infecções microbianas e cepas resistentes a antibióticos (Birkett *et al.*, 2022; Sharma *et al.*, 2023).

Estudos mostram que nanopartículas de prata (NP-Ag) demonstraram fortes propriedades bacteriostáticas e bactericidas, além de atividade fungicida, mesmo em baixas concentrações (Fernandes *et al.*, 2019; Matras *et al.*, 2022). Uma hipótese para o mecanismo de ação das NP-Ag está associada à possível formação de radicais livres que geram danos às membranas de microrganismos (Hamad; Khashan; Hadi, 2020).

Com isso, no contexto da iminente ocorrência de resistência bacteriana e a falta de novos antimicrobianos para tratamento, é destacada a necessidade de métodos alternativos, como o uso revestimentos contendo propriedades antimicrobianos e anti-incrustantes, para prevenção de contaminações e cuidado de infecções através de dispositivos médicos hospitalares passíveis de reprocessamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral desse trabalho foi produzir e caracterizar físico-quimicamente materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter (u-PEO) contendo nanopartícula de prata (NP-Ag) para futura aplicação como revestimento antimicrobiano para dispositivos médicos hospitalares.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desse trabalho foram:

- a) produzir e caracterizar nanopartículas de prata (NP-Ag);
- b) produzir precursores híbridos do tipo ureasil-poliéter (u-PEO);
- c) produzir materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter (u-PEO) com e sem as NP-Ag incorporadas;
- d) caracterizar os materiais híbridos do tipo ureasil-poliéter (u-PEO) com e sem as NP-Ag incorporadas quanto as propriedades físico-químicas e térmicas;
- e) avaliar a atividade antimicrobiana das NP-Ag e do material híbrido com as NP-Ag incorporadas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Infecções hospitalares

Infecções hospitalares, também chamada de infecções nosocomiais, são aquelas que não estavam presentes durante o momento da entrada ao serviço de saúde e que foram que adquiridas no período de 48 h após a internação a 3 dias de alta hospitalar. Estas acometem um em cada dez pacientes, estando relacionada a crescente mortalidade, morbidade e tempo de permanência hospitalar, além de gerarem altos custos para os serviços de saúde (Edwardson; Cairns, 2019). Os biofilmes são responsáveis por mais de 65% das infecções nosocomiais (Makvandi *et al.*, 2020).

Essas infecções, que são consideradas o evento adverso mais comum na assistência à saúde, ocorre em qualquer sistema de saúde, independentemente dos recursos disponíveis, e afetam um número considerável de pacientes em todo o mundo (Haque *et al.*, 2018, Zhang *et al.*, 2020). Geralmente estão relacionadas ao uso de dispositivos médicos, dispositivos protéticos, procedimentos invasivos e cirurgias, tendo como os responsáveis patógenos bacterianos, virais ou fúngicos, que acarreta o surgimento de organismos multirresistentes aos medicamentos (Sikora; Zahra, 2022).

Dentre os microrganismos potencialmente relacionados a infecções nosocomiais estão *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*), cepas típicas do grupo de bactérias gram-positivas e gram-negativas, respectivamente (Al-Otibi *et al.*, 2023), além fungos como *Candida albicans* (*C. albicans*) (Muzahed *et al.*, 2022). O surgimento de cepas resistentes a múltiplos medicamentos antimicrobianos, como é o caso dos patógenos oportunistas *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Bhatta *et al.*, 2022) e *E. coli* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) (Shi *et al.*, 2015), enfatiza a necessidade proeminente de desenvolver alternativas de tratamento para conter esse tipo de infecção (Vaiwala; Sharma; Ayappa, 2022).

Evidências mostram que diversas infecções hospitalares são evitáveis, mas um número reduzido de países possui atividade de prevenção e controle de infecções para além das que são associadas à infecção do trato urinário em decorrência do uso de cateter (Stewart *et al.*, 2021). A Sociedade Brasileira de Infectologia possui diretrizes para prevenir infecção hospitalares que abrange diversos passos e técnicas que devem ser empregadas para esse fim e que deve ser o objetivo de todos os profissionais de saúde. Para isso, destaca que é imprescindível o correto procedimento, processo e técnica de lavagem de mãos, além do isolamento de doenças

transmissíveis e medidas particulares para cada local de infecção (Sociedade Brasileira de Infectologia, 2001).

3.2 Dispositivos médicos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, máquina, implante, material ou outro artigo similar ou relacionado, destinado para ser usado, sozinho ou em combinação, para fins médicos, laboratoriais ou odontológico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024), sendo estes classificados como passíveis de reprocessamento, reutilizáveis, e de uso único (Costa; Costa, 2021a).

Estes produtos para saúde devem ser fabricados a partir de matérias primas e conformação estrutural, que permitem sucessivos procedimentos de limpeza, preparo e desinfecção ou esterilização, até que percam a sua eficácia e funcionalidade (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012). Além disso, não devem ser utilizados meios farmacológicos, imunológicos ou metabólico para alcançar sua principal função, e ainda devem ser reprocessados mediante protocolo validado (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006, 2012).

Para que seja realizado o reprocessamento de produtos médicos, necessariamente estes necessitam ser classificados como “passíveis de reprocessamento” (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006, 2012; Costa; Costa, 2021b). Para isso, um dispositivo, produto ou material médico deve, em primeiro lugar, não constar na lista de uso único da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (ANVISA, 2006).

Como medida para controlar infecções, é extremamente necessário que, após cada uso, os dispositivos médicos sejam tratados por processos para serem esterilizados, visto que a colonização por microrganismos em dispositivos médicos é uma complicação bastante significativa (Tran; Webster, 2013). Entretanto, muitos dispositivos podem se deteriorar com sucessivas esterilizações (Sakurai *et al.*, 2019).

Nesse contexto, revestimentos para dispositivos médicos podem ser produzidos com finalidade antimicrobiana e anti-incrustante, sendo este responsável por minimizar forças de interações entre biomoléculas e superfícies, liberando células aderidas (Krishnan; Weinman; Ober, 2008).

3.3 Revestimentos para dispositivos médicos hospitalares

A colonização por bactérias patogênicas em implantes ou em dispositivos médicos é considerada substancial causa de infecções hospitalares e uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Novos revestimentos antibacterianos vêm sendo produzidos pois se mostram como uma estratégia para o combate e prevenção desse problema (García-Arnáez *et al.*, 2019; Wei *et al.*, 2021).

Estudos recentes mostram que cada vez mais vêm sendo produzidos revestimentos baseados em materiais híbridos para uso em dispositivos médicos hospitalares de várias finalidades. Revestimentos híbridos orgânicos-inorgânicos dotados de boas propriedades químicas e mecânicas e contendo bactericidas para implantes ósseos metálicos foram produzidos (García-Arnáez *et al.*, 2019). Baseados em método de revestimento por imersão e em processos sol-gel, utilizando metiltrimetoxisilano (MTMOS), ortossilicato de tetraetila (TEOS), razão molar de 7:3, e os agentes bactericidas dihidroclorato de octenidina (OCT) e diacetato de clorexidina (CHX), foi comprovado pelos autores, por meio de testes de viabilidade relativa de células bacterianas (*S. aureus*), o fornecimento de ação anti-infecção do revestimento fabricado.

Em outro trabalho (Ferrer *et al.*, 2012), pesquisadores demonstraram que a síntese de um revestimento híbrido antibacteriano contra *S. aureus* baseado em dextrano incorporado a NP-Ag exibiu eficiência, nas concentrações 2 mM e 5 mM de AgNO₃, contra a colonização bacteriana, inibiu a adesão bacteriana e apresentou múltiplas aplicações biomédicas, deste uso em superfícies como revestindo cateteres e implantes. O revestimento foi aplicado nas superfícies por meio imersão/enxerto, e a ação antimicrobiana foi avaliada por método de cultivado em caldo e contagem de colônias por área.

O campo do desenvolvimento de nanocompostos antimicrobianos para utilização em revestimentos, no interior, incorporados ou na superfície de materiais com o objetivo de evitar a adesão microbiana ou eliminar microrganismos após sua ligação com biofilmes vem se tornando cada vez mais desafiador (Makvandi *et al.*, 2020). Revestimentos poliméricos com diferentes íons inorgânicos também podem facilitar diferentes funcionalidades, que incluem agentes antimicrobianos (Nathanael; Oh, 2020).

Nesse contexto, enquadra-se os revestimentos antimicrobianos à base de NP-Ag que vêm sendo aplicados para diversos tipos de superfícies, incluindo madeira, vidro e poliestireno. Pelo imenso potencial biocida, NP-Ag possuem notavelmente aplicação na área médica,

sobretudo na fabricação de revestimentos de instrumentos médicos e laboratoriais (Vigneswari *et al.*, 2021).

3.4 Nanopartículas de prata (NP-Ag)

Nanopartículas (NP) são estruturas fundamentais da nanotecnologia que podem ser definidas como partículas sólidas que se encontram em tamanho dentro da escala nanométrica (1-100 nm), estando presente em diversas áreas científicas e em inúmeros campos da vida cotidiana, dentre eles medicina e produção de equipamentos clínicos (Loula *et al.*, 2018; Kaabipour; Hemmati, 2021; Pérez-de-León *et al.*, 2020;), a exemplo do emprego em dispositivos biotecnológicos produzidos a partir de nanopartículas em materiais médico-hospitalares que vem se tornando cada dia mais promissor devido a características que conferem prevenção e tratamento de infecções e diversas outras enfermidades (Lustosa *et al.*, 2017).

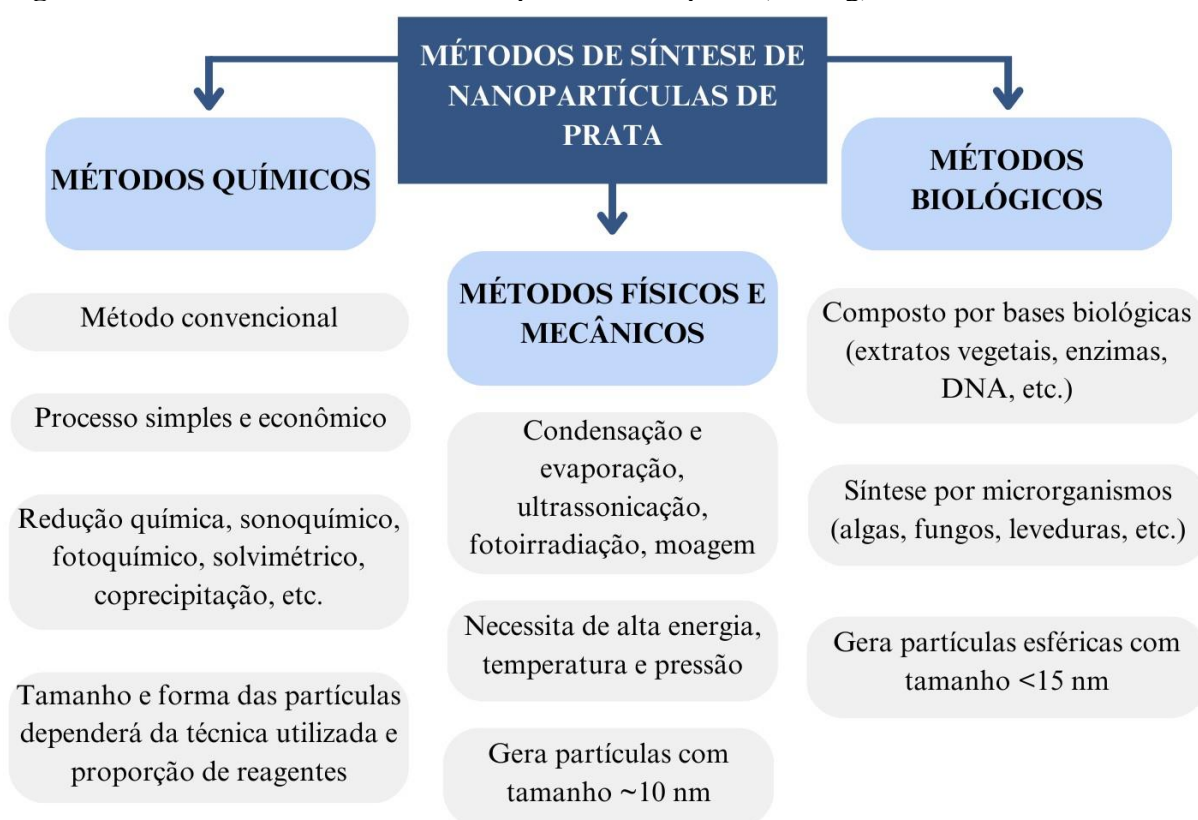
NP metálicas constituídas por prata, ouro, cobre, por exemplo, vem sendo largamente utilizados na biomedicina devido às propriedades químicas, físicas, mecânicas e ópticas, que são determinadas por fatores como morfologia, tamanho, forma, composição, distribuição e cristalinidade do nanomaterial (Pérez-de-León *et al.*, 2020). NP de prata (NP-Ag) em particular, possuem reconhecida atividade antimicrobiana de amplo espectro, que está diretamente relacionada à propriedade do metal em expandir a disponibilidade da forma iônica oxidada Ag em solução. No entanto, seu mecanismo de ação ainda não é bem esclarecido visto que pode agir por diversas formas, incluindo interações com grupos tiol e amina em proteínas, ácidos nucleicos e membranas celulares (Lustosa *et al.*, 2017), geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e adesão à superfície da membrana celular do microrganismo levando a lesões e extravasamento do citoplasma (Wu *et al.*, 2018).

Pesquisas têm evidenciado que NP-Ag possuem atividade contra uma diversidade de patógenos incluindo microrganismos anaeróbios, fungos, vírus, bactérias Gram-positivas e Gram-negativas resistentes a antibióticos, já que o desenvolvimento de resistência é menos provável devido a seus mecanismos de ação singulares e variados. No entanto, possíveis toxicidade associadas a prata, embora baixa, limitam o seu uso clínico em aplicações *in vivo* (Kang *et al.*, 2019). Por outro lado, as características físico-químicas das NP-Ag podem ser modificadas de forma a evitar toxicidade celular (Kaabipour; Hemmati, 2021). Sendo assim, NP-Ag têm sido largamente utilizadas como agentes antibacterianos e antifúngicos com baixa ou nula citotoxicidade para células animais (Shu *et al.*, 2020). Outra característica interessante dessas nanoestruturas é a capacidade de liberação dos íons de prata por meio de mecanismo de

liberação lenta, possibilitando ampla ação antimicrobiana local, e favorecendo proteção cutânea contra diversas infecções (Lustosa *et al.*, 2017).

A síntese de NP-Ag, e normalmente de todos os tipos de nanoestruturas, pode ser categorizada como abordagens "*Top-down*" ou "*Bottom-up*" (Rafique *et al.*, 2017), onde, na primeira, as partículas são produzidas a partir da fragmentação do material a granel. Na segunda, locais de nucleação são criados e partícula de tamanho nanométrico são formadas. Além disso, dentre os métodos para sintetizar nanoestruturas de prata podem ser citados os que utilizam vias químicas, físicas ou verdes (Kaabipour; Hemmati, 2021) (Figura 1). Na abordagem bottom-up, a redução por via química é um método comumente utilizado para a síntese de NP-Ag (Mostafa *et al.*, 2015), onde diversos agentes redutores podem ser utilizados em solução para reduzir íons Ag, dentre eles citrato de sódio como principal agente estabilizador/redutor, gerando grandes quantidades de NP em curto período (Rafique *et al.*, 2017, La Spina *et al.*, 2020). O método de síntese utilizado irá determinar tanto a morfologia quanto o tamanho de nanoestruturas de prata (Kaabipour; Hemmati, 2021).

Figura 1 – Métodos de síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag)



Fonte: Elaborada pela autora, 2024. Referências: (Kaabipour; Hemmati, 2021; Rafique *et al.*, 2017; La Spina *et al.*, 2020).

Embora diferentes métodos sejam aplicados para o processo de obtenção NP-Ag, o método de Turkevich (Turkevich *et al.*, 1951), que utiliza citrato de sódio como agente redutor e estabilizante para obtenção de uma dispersão coloidal de NP metálicas, segue sendo utilizado com diferentes adaptações, como é o caso dos estudos que produziram NP-Ag com finalidade antibacteriana (Mostafa *et al.*, 2015). Os autores sintetizaram NP-Ag para uso como agente antisséptico e controle infeccioso na área médica com característica morfológica esférica, tamanhos entre 40-60 nm, além de comprovarem atividade contra, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella typhi*, em concentrações de NP-Ag de 5 µg/disco em método de difusão em disco de ágar, e atividade contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, em concentrações de NP-Ag $\geq 2,5$ µg/mL, para métodos de concentração inibitória mínima (CIM) (Mostafa *et al.*, 2015).

Em outro trabalho, NP-Ag foram produzidas com diversas concentrações de constituintes com o objetivo de atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (Agnihotri *et al.*, 2014). Neste, obtendo partículas que variaram em tamanho entre 5 nm e 100 nm e morfologia esférica, a ação altamente tóxica contra as cepas bacterianas estudadas foi constatada para todas as NP-Ag sintetizadas desenvolvidas (concentrações entre 20 e 200 µg/mL em testes de CIM). Além disso, puderam demonstrar que quanto menor o tamanho da partícula, maior a atividade antimicrobiana (Agnihotri *et al.*, 2014).

3.5 Materiais híbridos

Materiais híbridos são materiais multifuncionais que possuem inúmeras possibilidades de uso em diversas áreas da ciência (Faustini *et al.*, 2018). A integração, interação e incorporação de compostos de origens distintas, gerando materiais híbridos, vem exibindo excelentes propriedades para aplicação na engenharia de materiais (Koopmann *et al.*, 2020; Heuson *et al.*, 2021). Os principais híbridos encontrados na literatura atual englobam os compósitos de nanopartículas metálicas incorporados a matrizes poliméricas, pequenas moléculas orgânicas, compósitos à base de nanomateriais 2D, misturas poliméricas, estruturas metal-orgânicas (MOF), hibridização MOF-polímeros e híbridos orgânico-inorgânico (Hood *et al.*, 2014; Hwang; Lee, 2018; Kalaj *et al.*, 2020; Cavallaro *et al.*, 2021).

As características dos materiais híbridos reúnem as particularidades de seus componentes formadores, além de propriedades sinérgicas gerada pela interface híbrida (Faustini *et al.*, 2018). Os métodos aplicáveis de síntese desses incluem processos químicos orgânicos, organometálicos, química supramolecular, química de intercalação ou química de

polímeros, que podem ocorrer a baixas temperaturas, sob pressão normal, em solventes aquosos ou orgânicos (Dua; Liu, 2020; Basu *et al.*, 2020; Nugmanova; Kalinina, 2022). Com essas estratégias é possível formar sistemas híbridos em escala molecular ou nanoescala (Faustini *et al.*, 2018; Silvaroli *et al.*, 2023).

O iminente benefício no uso de materiais híbrido, sobretudo os orgânico-inorgânicos, está associado tanto as propriedades físicas e químicas por estes oferecidos como a possibilidade de gerar sistemas em estado coloidal, viabiliza o uso em sistemas biológicos, (Faustini *et al.*, 2018). Além disso, o campo de desenvolvimento de materiais híbridos está em constante e acelerado crescimento, interligando estudos estruturados com abordagens e métodos e específicos (Saveleva *et al.*, 2019).

3.5.1 Materiais híbridos orgânico-inorgânicos

Materiais híbridos orgânico-inorgânicos surgiram como uma nova classe de polímeros nanoestruturados que representam uma possibilidade para o desenvolvimento e a produção de materiais multifuncionais com inúmeras aplicações comerciais e industriais (Mobin *et al.*, 2019; García-Martínez; Collar, 2020), além do potencial uso em diversas áreas, incluindo a biomédica (Silva *et al.*, 2023).

São constituídos pela união de componentes orgânicos e inorgânicos, com características físico-químicas sinérgicas complementares que gera um material único com propriedades distintas daquelas que os originaram. Além disso, possuem boa propriedades mecânicas, ópticas e térmicas, que combinam a estabilidade térmica e química de diversos materiais (Oshiro Junior *et al.*, 2016; Chiavacci *et al.*, 2022).

Para a fase inorgânica alguns componentes utilizados incluem os metais (nanopartículas de prata, ouro, platina, cobre, óxido de ferro, óxido de zinco), nanopartículas de fosfato de cálcio, nanopartículas de sílica mesoporos (MSN) além de MOF. Os componentes orgânicos incluem polímeros e copolímeros naturais e sintético, dendrímeros, membranas celulares isoladas e lipídios (Seaberg *et al.*, 2021).

A associação de compostos orgânicos e inorgânicos possibilita a produção de matrizes com características específicas para exata aplicação ou para alcançar suportes diferentes dos encontrados em materiais convencionais (Martin *et al.*, 2018). As características de um nanocompósito híbrido irá depender dos tipos de polímeros, método de combinação, natureza e conteúdo de seus constituintes. De modo geral, essas associações conferem propriedades

físico-químicas melhores do que as de seus componentes isolados, sobretudo em relação a estabilidade térmica e mecânica (Park *et al.*, 2020; Namsheer; Rout, 2020).

A fase orgânica de um material híbrido é provedora de propriedades ótica, elétrica e de reatividade específicas. A fase inorgânica é responsável pelo aumento da resistência mecânica e estabilidade térmica (Oshiro Junior *et al.*, 2016). A combinação dos componentes orgânicos e inorgânicos na formação de materiais híbridos é considerada ilimitada. Novas combinação pode levar a um novo tipo de materiais híbridos (Seaberg *et al.*, 2021).

De acordo com a natureza da interface entre os componentes orgânicos e inorgânicos, os materiais híbridos podem ser classificados em três classes diferentes. Os híbridos de classe I são formados a partir de ligações de hidrogênio, Van der Waals ou interações eletrostáticas entre as duas fases. Os de classe II são formados por ligações químicas covalentes ou iônicas enquanto os de classe III irão unir interações verificadas nas classes I e II (Chiavacci *et al.*, 2022).

Para obtenção desses materiais pode ser utilizada o processo sol-gel, que gera produtos com grande superfície química interna e possibilita a combinação das propriedades químicas e físicas de componentes com a excelente estabilidade óptica, térmica e química das matrizes (Martin *et al.*, 2018), além de alta pureza e homogeneidade. Tal processo envolve reações de gelificação para desenvolvimento de uma rede polimérica que, a baixas temperaturas, acarreta transição de um líquido para um sólido. Durante essa reação ocorre a formação de um estado sol que, com a evolução, forma o estado gel com ligações entre as unidades de dimensões coloidais, gerando uma rede tridimensional. Nesse método as principais reações de gelificação são hidrólise e condensação, com reagentes precursores alcóxidos de silício ou metais (Benvenuti *et al.*, 2009; Donato *et al.*, 2017).

Em relação ao combate de microrganismos, os nanossistemas híbridos fornecem possibilidade de eliminar de forma seletiva alvos bacterianos, além de reverter resistência aos medicamentos antibióticos (Seaberg *et al.*, 2021). Atualmente, as nanopartículas inorgânicas que vem sendo usadas para compor materiais híbridos com aplicações biomédicas são as metálicas, de sílica mesoporosa e nanotubos de carbono, enquanto as nanopartículas orgânicas são as baseadas em polímeros sintéticos e biopolímeros (Park *et al.*, 2020).

3.5.2 Materiais inorgânicos a base de sílica - siloxanos

Matrizes de sílica são estruturas estáveis, inertes, com vários diâmetros de poros e grande área de superfície e alta capacidade de carga de ativos. Quando funcionalizadas com

compostos orgânicos melhoram o microambiente enzimático, contribuem para manutenção da atividade catalítica, seletividade e especificidade (Bansal *et al.*, 2019, Martin *et al.*, 2019). Componentes inorgânicos que possuem como base a sílica demonstram alta estabilidade da ligação Si-C (Oshiro Junior *et al.*, 2016).

Grupos siloxanos estão presentes em compostos inorgânicos derivados de sílica, como unidade de repetição Si-O-Si (Yi *et al.*, 2021). Materiais contendo siloxanos possuem excelentes características físicas e mecânicas, além de propriedades antiaderente (Yi *et al.*, 2021) e não citotóxicas (Claudio-Rizo *et al.*, 2021), possibilitando ampla aplicação. Os grupos bifuncionais presentes nesses componentes reagem com as duas fases, gerando uma ponte entre elas (Park *et al.*, 2020). Além disso, a função siloxano atua como pontos de reticulação entre cadeias de polímero originando a uma rede tridimensional (Molina *et al.*, 2010).

Híbridos à base de sílica são os mais significativos, estudados e empregados tecnologicamente devido sobretudo à alta estabilidade da ligação Si-O. Além disso, as redes Si-O-Si são fundamentais para as características finais desses materiais, como transparência, estabilidade térmica e resistência mecânica (Chiavacci *et al.*, 2022). Com estas, obtém-se controle maior dos processos químicos envolvidos nos métodos de gelificação devido a atuação mais lenta dos precursores alcóxidos de silício nstas reações (Benvenuti *et al.*, 2009).

3.5.3 Materiais híbridos a base de ureasil-poliéter

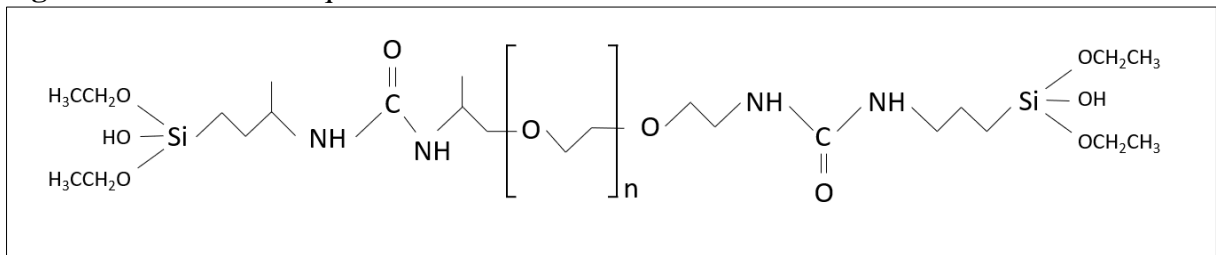
Distintos tipos de materiais a base de polímeros vêm sendo pesquisado ao longo dos últimos anos a fim de gerar materiais com capacidade adesivas e que possibilitem a liberação controlada de ativos (Oshiro Junior *et al.*, 2015). Sistemas híbridos orgânico-inorgânicos do tipo ureasil-poliéter são materiais que combinam propriedades físico-químicas de suas fases, que viabiliza a formação de sistemas multifuncionais capazes de carrear fármacos hidrofílicos ou lipofílicos e controle de liberação desses ativos (Bezerra *et al.*, 2024).

Por possuírem características que conferem biocompatibilidade, alta força de adesão, possibilidade de aplicação e excelente capacidade de formação de filmes funcionais e transparentes que, dentre outras finalidades, pode ser utilizado para revestimento de materiais, os híbridos orgânico-inorgânico do tipo ureasil-poliéter representam uma interessante fonte de uso em aplicações biomédicas (Souza *et al.*, 2013; Oshiro Junior *et al.*, 2016).

Os materiais híbridos a base de ureasil-poliéter são constituídos pelos polímeros poli(óxido de etileno) (PEO) e/ou poli(óxido de propileno) (PPO) e porções de siloxano (Oshiro Junior *et al.*, 2015). Nanocompósitos ureasil-poliéter compões o grupo de híbridos de classe II,

originados por moléculas de sílica ligadas covalentemente as cadeias de poliéteres de comprimento distintos através de grupos ureia (Chiavacci *et al.*, 2022). Pela propriedade hidrofílica, estabilidade ao pH do ambiente biológico e toxicidade reduzida, o PEO amplamente utilizado na indústria farmacêutica (Oshiro Junior *et al.*, 2016).

Figura 2 – Estrutura química do híbrido u-PEO



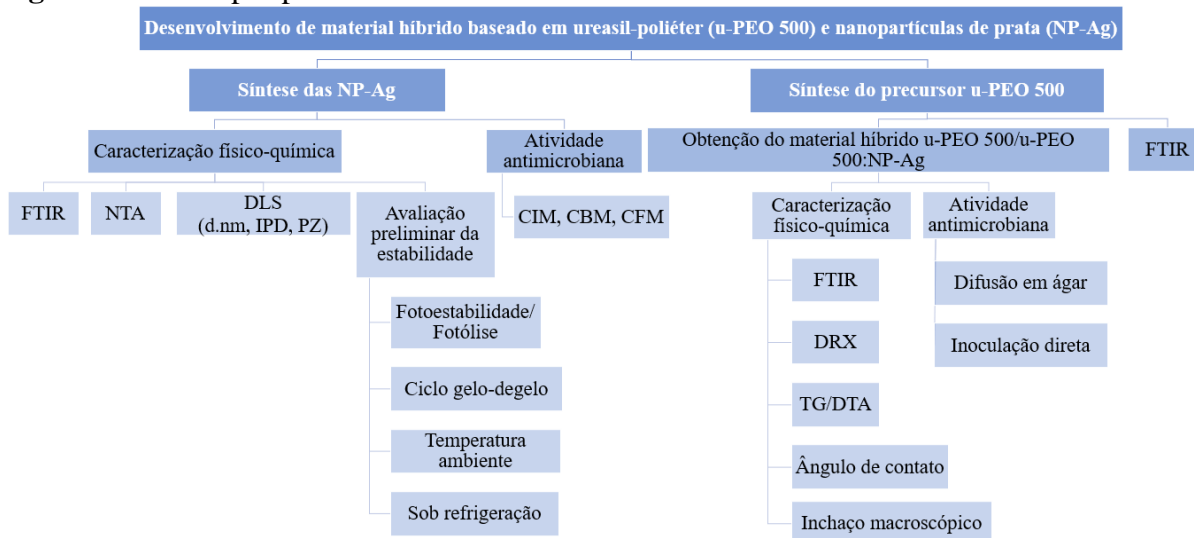
Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Híbridos u-PEO são polímeros formados por cadeias PEO e siloxano, como mostrado na estrutura química (Figura 2). Usualmente, esses materiais híbridos são obtidos por reações de hidrólise e condensação do poliéter funcionalizado PEO, catalisado por ácido clorídrico (HCl), no entanto catálise básica também é possível devendo, portanto, ser observado possíveis alterações estruturais, nas forças de adesão e nas características estéticas do material (Malfatti; Innocenzi, 2011; Molina *et al.*, 2010). Em materiais híbridos orgânico-inorgânico o polímero hidrofílico PEO representa a fase orgânica e confere ao material matrizes mais hidrofílicas, que apresentam capacidade de intumescimento, e que proporcionam liberação mais rápida de possíveis ativos que estejam incorporados (Oshiro Junior *et al.*, 2016).

4 MATERIAL E MÉTODOS

As etapas utilizadas para o desenvolvimento do trabalho estão distribuídas no fluxograma apresentado na Figura 3. Além disso, as técnicas de síntese, caracterização físico-química e os ensaios de atividade antimicrobiana produzidos estão descritos nas seções seguintes.

Figura 3 – Etapas para o desenvolvimento do trabalho



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Legenda: u-PEO 500: ureasil-poliéter (500g/mol); NP-Ag: nanopartículas de prata; FTIR: Espectroscopia infravermelha com transformada de Fourier; NTA: análise de rastreamento de nanopartículas; DLS: espalhamento dinâmico de luz dinâmico; d.nm: diâmetro hidrodinâmico médio; IPD: índice de polidispersão; PZ: potencial zeta; CIM: concentração inibitória mínima; CBM: concentração bactericida mínima; CFM: concentração fungicida mínima; DRX: Difractometria de Raios X; TG: termogravimetria; DTA: análise térmica diferencial.

As substâncias químicas, reagentes e equipamentos utilizados durante o desenvolvimento do trabalho encontram-se descritos nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Substâncias químicas e reagentes utilizados durante o desenvolvimento do trabalho
continua

Substância/reagente	Lote	Fornecedor
Poli(óxido de etileno): O,O'-Bis (2-aminopropil) polipropilenoglicol-bloco-poli-etilenoglicol-bloco-polipropilenoglicol 500" (PEO 500)	BCBH5375V	SIGMA-ALDRICH
3-(isocianatopropil)trietoxissilano 95% (IsoTrEOS)	BCCF4398	SIGMA-ALDRICH
Ácido clorídrico P. A.	37504	NEON
Ácido nítrico 65% P. A.	0903167	VETEC química fina
Álcool etílico P. A.	118092	Dinâmica®
Citrato de sódio P. A.	149043	LABSYNTH®
Nitrato de prata P. A.	1569-07A	CENNABRAS

continuação

Hidróxido de sódio P. A.	113612	LABSYNTH [®]
Hidróxido de potássio Lentilhas P. A.	0806763	VETEC química fina
Ágar Mueller Hinton	0000022210	HIMEDIA
Caldo Mueller Hinton	0000112503	HIMEDIA
Ágar Sabouraud 4%	MC190197	microMED/ ISOFAR
Caldo Sabouraud Dextrose	091217505	KASVI
DinamicaTEC-D27	83099	Dinâmica [®]
Glicerina bi-destilada	AUTO193174	mapric [®]
Ceftriaxona dissódica	687496.3	EMS
Nistatina	LT-S063121	Pharmácia Geranium
Cloreto de trifeniltetrazólio	TT27556RA	Êxodo [®] científica
<i>Phosphate buffered saline</i> (PBS)	1315622	OXOID

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Tabela 2 – Equipamentos utilizados continua

Equipamento	Modelo	Marca
NanoSight	NS300	Malvern Instruments
Zetasizer Nano ZS	ZEN 3600	Malvern Instruments
Autoclave	AV50	Digitale [®]
Estufa de esterelização	Q317M-23	Quimis [®]
Estufa de incubação de microrganismos	502	Fanem [®]
Espectrofotômetro UV-visível	UV-mini-1240	SHIMADZU [®]
Balança eletrônica centesimal	BL3200H	SHIMADZU [®]
Balança analítica	M214-Ai	weblabor
Medidor de pH portátil	K39-0014PA	KASVI
Estufa de secagem	402-4D	ethik
Agitador magnético com aquecimento	D0320	Labnet
AccuPlate [™]		
Agitador	SL-92	SOLAB
Liofilizador	LS3000	TERRONI [®]
Rotaevaporador	RV10	IKA

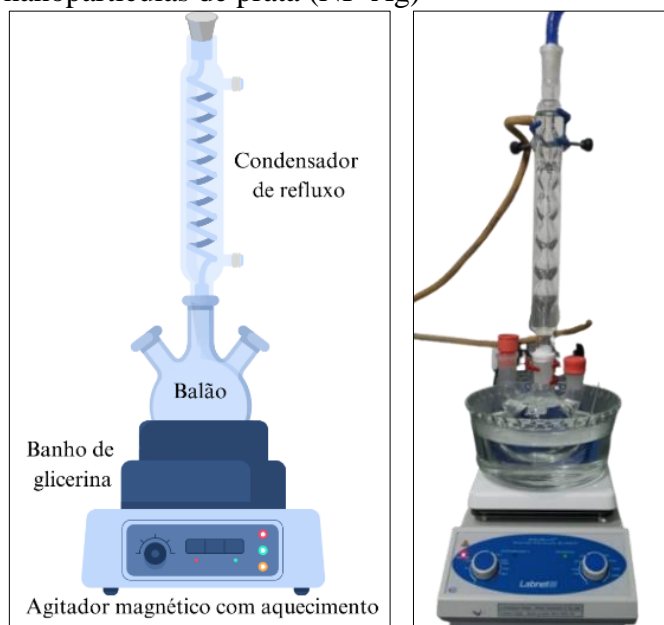
Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

4.1 Síntese das nanopartículas de prata (NP-Ag)

A síntese das nanopartículas de prata (NP-Ag) foi adaptada do método de Turkevich *et al.*, (1951), onde foi proposto a utilização de citrato de sódio como agente estabilizador e redutor da reação. Para isso, inicialmente foi preparado em balão volumétrico uma solução de citrato de sódio dihidratado ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ - P. M. 294,10) (LABSYNTH[®], Diadema - SP, Brasil, Lote1 49043) 1,07 mM (pH 9-9,5), 250 mL, uma solução de hidróxido de sódio (NaOH - P. M. 40,00) (LABSYNTH[®], Diadema - SP, Brasil, Lote 113612) 1 M, 25 mL, para possíveis ajustes de pH, assim como ácido nítrico 65% P. A (VETEC, Duque de Caxias - RJ, Brasil, Lote 0903167). Por fim, 5 mL de solução de nitrato de prata ($AgNO_3$ - P. M. 169,87) 1,07 mM foi

preparada. Em um balão de fundo redondo de três tubuladuras, equipado com barra magnética para formação de um vórtex promovido por agitação magnética (AccuPlate™ D0320, Labnet, Edison - NJ, EUA), e acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado a soluções de citrato de sódio 1,07 mM (pH 9-9,5). Em seguida, e após a estabilização da temperatura do banho de glicerina ($100\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) a solução de AgNO_3 1,07 mM foi adicionado por gotejamento com o auxílio de uma pipeta de *Pasteur*. Então, o sistema foi selado e permaneceu sob refluxo (Figura 4) por 60 minutos, em temperatura de $95\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e 600 RPM, para promover a formação das nanopartículas de prata.

Figura 4 – Sistema refluxo utilizado na síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag)



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Após resfriamento, para confirmação do sucesso da síntese e formação de nanopartículas, a NP-Ag foi analisada por espectroscopia UV-Visível (UV-mini-1240, SHIMADZU, Quioto, Japão), utilizando uma célula de quartzo, com faixa de comprimento de onda entre 190 nm e 1100 nm à temperatura ambiente. Posteriormente, foi fracionada e armazenada em tubos cônicos tipo Falcon 15 mL e em flaconetes tubular de vidro que foram mantidos abrigados da luz.

Anterior a síntese, todos os materiais e vidrarias utilizados foram deixados em solução composta pela solubilização de 120 g de hidróxido de potássio P. A. (KOH - P. M. 56,11) (VETEC, Duque de Caxias - RJ, Brasil, Lote 0806763) em 1000 mL de álcool etílico P. A. ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$) (Dinâmica®, São Paulo - SP, Brasil, Lote 118092) para que houvesse remoção de

possíveis sítios de nucleação. O processo de síntese de NP-Ag foi realizado no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.2 Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A fim de identificar os constituintes utilizados na síntese das NP-Ag e classificação como adequados para uso, foi realizado o controle físico-químico dos componentes, mostradas na Tabela 3, por meio de espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Para isso, foi utilizado um espectrômetro de infravermelho (Spectrum 400, Perkin Elmer, Estados Unidos) (modo de reflexão total atenuada - ATR), utilizando a faixa de varredura de 4000 a 650 cm^{-1} em uma faixa de resolução de 4 cm^{-1} . Essa análise foi realizada no Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE, Recife, Pernambuco, Brasil).

Tabela 3 – Substâncias químicas envolvidas na síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag)

Substância/reagente	Lote	Fornecedor
Citrato de sódio P. A.	149043	LABSYNTH®
Nitrato de prata P. A.	1569-07A	CENNABRAS
Hidróxido de sódio P. A.	113612	LABSYNTH®

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Além disso, para FTIR, amostras da NP-Ag foram submetidas ao congelamento ultrarrápido a $-121\text{ }^{\circ}\text{C}$ no Laboratório de Tecnologia do Frio, da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG - Campina Grande, Paraíba, Brasil), mantida em nitrogênio líquido e submetidas a liofilização (Liofilizador LS3000, TERRONI®, São Carlos – SP, Brasil) no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.3 Caracterização das nanopartículas de prata (NP-Ag)

4.3.1 Análise de Rastreamento de Nanopartículas (NTA)

Visando obter a distribuição de tamanho (nm) e a concentração de partículas dispersas no sistema em um volume conhecido e em tempo real, a análise de rastreamento de nanopartículas (NTA - *nanoparticle tracking analysis*) foi realizada utilizando o instrumento

NanoSight NS300 (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), com módulo laser verde a 532 nm. Para isso, no dia 2 após a síntese uma alíquota da NP-Ag foi diluída em 100x em água ultrapura e injetada lentamente na bomba de amostra com auxílio de uma seringa plástica (1 mL). O comportamento das partículas foi monitorado pelo software do próprio equipamento por meio de imagens microscópicas e filmagens de 5 corridas (60 segundos cada) capturadas por uma câmera de vídeo (tipo sCMOS).

As configurações de análise, em particular o limiar de detecção, foram definidas em função da intensidade de luz espalhada observada nos vídeos capturados e analisados independentemente. Os resultados foram apresentados como média de tamanho e moda (nm), concentração de partículas por mL e desvio padrão. A NTA foi realizada na Unidade de Bioanálise e Bionanotecnologia (UNIBIO) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB, João Pessoa, Paraíba, Brasil).

4.3.2 Diâmetro hidrodinâmico médio (d.nm), índice de polidispersão (IPD) e potencial zeta (PZ)

A determinação do diâmetro hidrodinâmico médio (d.nm) e índice de polidispersão (IPD) das NP-Ag foram realizados pela técnica de espalhamento dinâmico de luz (DLS - *dynamic light scattering*). O potencial zeta (ζ) (PZ) das nanopartículas também foi avaliado utilizando o mesmo equipamento, Zetasizer Nano ZS (ZEN 3600, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido). As medidas se realizaram em réplicas, em temperatura de 25 °C. A amostra foi diluída em água ultra-purificada (1:100), mantida em frascos fechado, vertida em uma cubeta e colocada na célula eletroforética em um ângulo de dispersão de 90 °. O estudo foi realizado no Laboratório de Sistemas Dispersos (LASID) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil).

4.3.3 Avaliação preliminar da estabilidade

Para realização do estudo de estabilidade preliminar e avaliação de possíveis alterações físico-química das NP-Ag, as amostras foram submetidas a diferentes circunstâncias: exposta a condições controladas de luminosidade (estudo de fotoestabilidade/fotólise); exposta a condições cíclicas alternadas (24 h/24 h) de temperatura ambiente (25 °C \pm 2 °C) e resfriamento (5 °C \pm 2 °C) (ensaio de ciclo gelo-degelo); mantida em temperatura (25 °C \pm 2 °C) e luz ambiente; mantida em temperatura ambiente (25 °C \pm 2 °C) e abrigado da luz, mantidas em

ambiente refrigerado ($5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). Os métodos individuais do estudo de fotoestabilidade e de ciclo gelo-degelo estão descritas nos subitens 4.3.3.1 e 4.3.3.2, respectivamente.

Além da análise das características macroscópicas, de forma simultânea durante o período de estudo (10 dias), as amostras passaram por análises diárias em espectrofotômetro UV-Visível (UV-Vis) (UV-mini-1240, SHIMADZU, Quioto, Japão) (modo de absorbância na faixa 190-1100 nm e diluição 1:100) para monitor possíveis processos de instabilidade. Todos os ensaios foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.3.3.1 Estudo de fotoestabilidade (fotólise)

O estudo de fotoestabilidade foi realizado seguindo adaptações da Q1B (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), 1998) com adaptações (Baertschi *et al.*, 2015). Para este, é recomendado o mínimo de 1.200.000 lx.h de energia total irradiada. Nesse estudo, as amostras de NP-Ag foram expostas a uma lâmpada D65 (CZT50W65-8, 6500 K, 50 w, 4000 lm, Kian, São Gonçalo - RJ, Brasil) inserida em uma estufa (ethik, 402-4D, Vargem Grande Paulista - SP, Brasil), a qual irradiou um total de 4.848.484,85 lx de energia luminosa. As características macroscópicas e espectroscópicas das amostras foram avaliadas por um período de ~240 h (10 dias). Além da incidência luminosa, a temperatura durante o ensaio manteve-se em $41\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, calor proveniente da própria fonte de luz.

4.3.3.2 Ensaio de ciclo gelo-degelo

O ensaio de ciclo gelo-degelo foi realizado com adaptações ao método descrito por Ghosh e Rousseau (2009). Para isso, durante o período de estudo as amostras foram submetidas a ciclos alternados de 24 h de resfriamento ($3\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$) seguido de 24 h de temperatura ambiente ($25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$).

4.4 Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* das nanopartículas de prata (NP-Ag)

A atividade antimicrobiana das NP-Ag foi realizada para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) a partir da técnica da microdiluição em caldo, descrito pelo *Clinical Laboratory and Standards Institute* (CLSI) normas M07 (2018) e M27 (2017), com cepas de

microrganismos comumente encontrados em materiais médicos hospitalares, apresentados na Tabela 4.

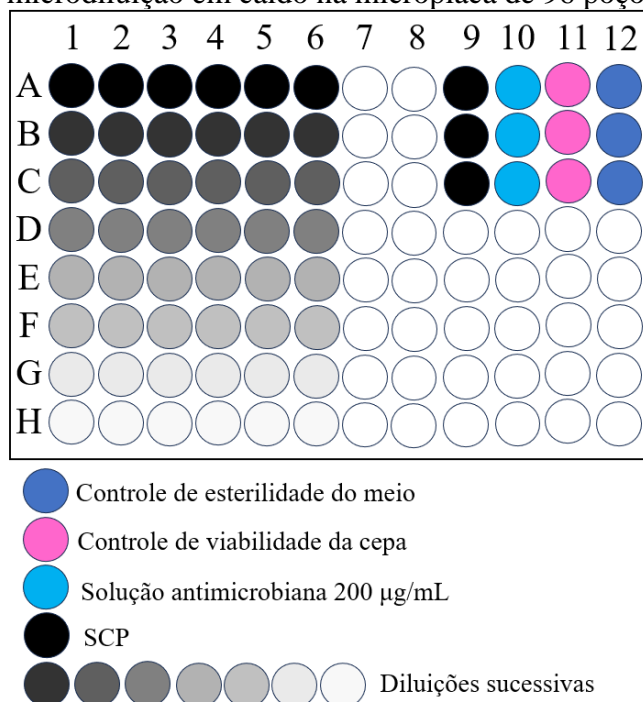
Tabela 4 – Microrganismos utilizados na atividade antimicrobiana pela técnica de microdiluição em caldo e respectivos meios de cultura

Microrganismo	Código	Meio de cultura
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25223	Caldo e ágar Mueller Hinton
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25992	Caldo e ágar Mueller Hinton
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	Caldo e ágar Sabouraud Dextrose

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Para realização desses ensaios microbiológicos, seguindo o esquema demonstrado na Figura 5, inicialmente foi adicionado 100 µL de meio de cultura em todos os poços da microplaca, seguido da adição de 100 µL da solução antimicrobiana comercial (concentração 200 µg/mL) e 100 µL das NP-Ag sintetizadas nos respectivos poços. Em seguida, diluições sucessivas foram realizadas a partir dos poços que continham as NP-Ag (Figura 5). Posteriormente, o inóculo microbiano foi padronizar em espectrofotômetro (absorbância a 625 nm para bactérias e 530 nm para fungos) para ter o controle da turbidez de acordo com a escala 0,5 de McFarland (0,08 a 0,10 de absorbância), que resulta numa suspensão contendo aproximadamente de 1 a 2 x 10⁸ unidades formadoras de colônias (UFC/mL) para bactérias e de 1 a 5 x 10⁶ UFC/mL para fungos. Após essa etapa foi realizada diluição 1:20 na suspensão bacteriana e 1:100 na suspensão fúngica, para obter a concentração final desejada. Por fim, 10 µL do inóculo bacteriano e/ou 5 µL do inóculo fúngico foi adicionado aos respectivos poços da microplaca. As microplacas foram incubadas a 35 °C ± 2 °C por 24 h para bactérias e a 37 °C por 48 h para fungos e a concentração inibitória mínima (CIM) foi definida mediante a observação da menor concentração que inibiu o crescimento microbiano visível, confirmado após adição de 20 µL de solução de cloreto de trifeniltetrazólio 1% (Êxodo[®] científica, Hortolândia - São Paulo, Lote: TT27556RA) em cada poço da microplaca. Paralelamente, foram realizados o controle de esterilidade do meio e o controle da viabilidade da cepa (controle de crescimento). Os fármacos utilizados na preparação das soluções antimicrobianas para os testes com bactérias e fungos foram ceftriaxona dissódica (EMS, Hortolândia - SP, Brasil, Lote 687496) e nistatina (Farmácia Geranium, Barretos - SP, Brasil, Lote LT-S063121), respectivamente.

Figura 5 – Metodologia de execução da microdiluição em caldo na microplaca de 96 poços



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Legenda: NP-Ag: nanopartículas de prata.

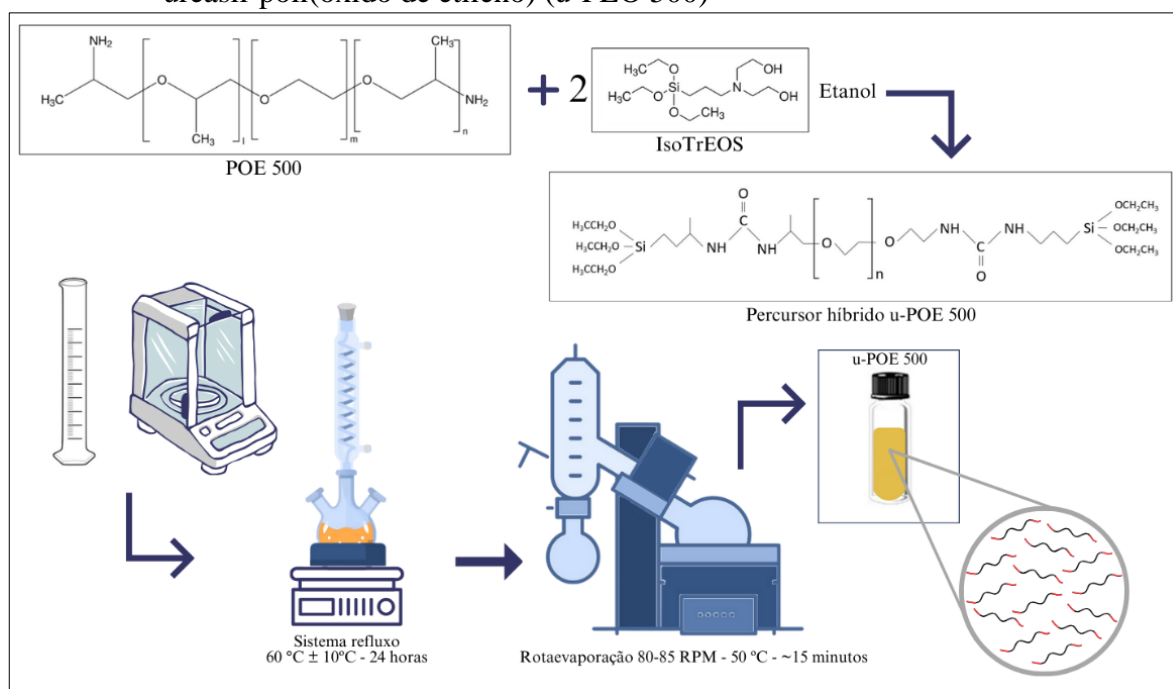
A partir dos resultados da CIM a concentração bactericida mínima (CBM) ou concentração fungicida mínima (CFM) foram determinadas. Para isso, repique de 1µL do conteúdo dos poços onde houve inibição do crescimento em placas contendo meio de cultura foi realizado. Posteriormente a incubação a 35 °C ± 2 °C por 24 h para bactérias, e 37 °C por 48 h para fungos, foi observado se houve ou não crescimento bacteriano. Este ensaio foi realizado no Laboratório de Microbiologia pertencente ao Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.5 Síntese do precursor ureasil-poliéter (u-PEO 500)

Com base nos estudos de Oshiro Junior *et al.* (2021), foi sintetizado um precursor híbrido do tipo ureasil-poli(óxido de etileno), com massa molar de 500 g/mol (u-PEO 500), a partir do processo sol-gel. Para a síntese, inicialmente um precursor foi preparado a partir da solubilização de poliéter “O,O’-Bis (2-aminopropil) polipropilenoglicol-blocopolietilenoglicol-blocopolipropilenoglicol 500” (PEO 500) (Sigma Aldrich, San Luis - Missouri, Estados Unidos, Lote BCBH5375V) em álcool etílico P.A. (Dinâmica®, São

Paulo - SP, Brasil, Lote118092), que posteriormente foi adicionado a um balão de fundo redondo de três tubuladuras equipado com barra magnética para formação de um vórtex promovido por agitação magnética (Agitador magnético SL-92, SOLAB, Piracicaba - SP, Brasil), acoplado a um condensador de refluxo.

Figura 6 – Ilustração esquemática do processo para obtenção do precursor híbrido do tipo ureasil-poli(óxido de etileno) (u-PEO 500)



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Em seguida, e após a estabilização da temperatura do banho de glicerina (85 °C) um alcóxido modificado 3-(isocianatopropil)trióxissilano 95% (IsoTrEOS - C₁₀H₂₁NO₄Si) (Sigma Aldrich, San Luis - Missouri, Estados Unidos, Lote BCCF4398) foi adicionado por gotejamento com o auxílio de uma pipeta (razão molar do polímero:alcóxido - 1:2). O sistema foi selado a solução permaneceu sob refluxo (Figura 6) por 24 h, a uma temperatura de 60 °C ± 10 °C, para promover a formação do precursor híbrido (EtO)₃Si-(CH₂)₃NHC(=O)NHCHCH₃CH₂-(poliéter)-CH₂CH₃CHNH(O=)-NHC(CH₂)₃Si(OEt)₃. Ao final da síntese, o solvente foi removido por rotaevaporação (80-85 RPM) (Rotaevaporador RV10, IKA, Staufen, Alemanha) sobre aquecimento (80-85 °C) e pressão reduzida e o precursor híbrido foi obtido (Figura 6). As soluções híbridas precursoras foram armazenadas em frascos fechados, à temperatura ambiente, em ambiente seco.

As quantidades dos constituintes envolvidos nessa preparação foram demonstradas na Tabela 5. A síntese do precursor híbrido foi realizada no Laboratório de Desenvolvimento e

Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

Tabela 5 – Quantidade de reagentes utilizados na síntese do precursor híbrido u-PEO 500

Reagente	PEO 500	Álcool Etilico P.A.	IsoTrEOS
Massa/volume	40 g	80 mL	33 g

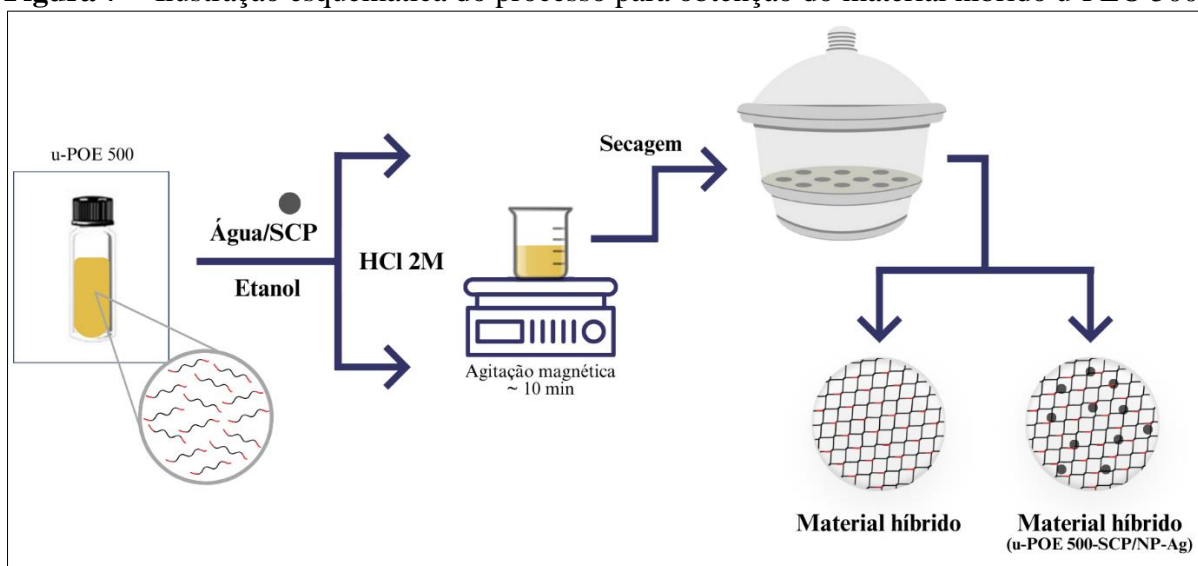
Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: PEO 500: O,O'-Bis (2-aminopropil) polipropilenoglicol-bloco-poli(etilenoglicol)-bloco-polipropilenoglicol 500; IsoTrEOS: 3-isocianatopropiltrióxissilano.

4.6 Obtenção do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)

Para obtenção do material híbrido u-PEO 500, o precursor u-PEO 500 foi submetido a reações de hidrólise e condensação, promovido pela adição de água, álcool etílico P.A. e um catalisador ácido HCl - 2 M – (Ácido clorídrico P. A. 37%, NEON, Suzano - SP, Brasil, Lote 37504). Para isso, as quantidades dos componentes envolvidos (Tabela 6) foram adicionados a um frasco cristal, com intervalos de 3-4 minutos entre cada componente, e sob agitação magnética (AccuPlate™ D0320, Labnet, Edison - NJ, EUA) a 400 RPM. A incorporação das nanopartículas de prata se deu nessa etapa, em substituição à água. Com a mistura dos componentes, grupos OH foram progressivamente eliminados, levando à formação de um gel no qual redes inorgânico-orgânicas foram unidas por ligações covalentes.

Figura 7 – Ilustração esquemática do processo para obtenção do material híbrido u-PEO 500



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Tabela 6 – Quantidade de reagentes utilizados na preparação do material híbrido u-PEO 500

Material híbrido	Reagentes (massa/volume)				
	u-PEO 500	Água	NP-Ag	Álcool Etílico P.A.	HCl - 2M
M0	0,750 g	750 µL	-	500 µL	50 µL
M1	0,750 g	500 µL	250 µL	500 µL	50 µL
M2	0,750 g	250 µL	500 µL	500 µL	50 µL
M3	0,750 g	-	750 µL	500 µL	50 µL
M4	0,750 g	-	1000 µL	500 µL	50 µL
M5	0,750 g	-	1500 µL	500 µL	50 µL
M6	0,750 g	-	2000 µL	500 µL	50 µL
M7	0,750 g	-	3000 µL	500 µL	50 µL
M8	0,750 g	-	5000 µL	500 µL	50 µL

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: ureasil-poli(óxido de etileno) (500 g/mol); NP-Ag: Nanopartículas de prata; HCl: Ácido clorídrico; M: molar; M0: material híbrido em branco; M1: material híbrido (1:0,3); M2: material híbrido (1: 0,67); M3: material híbrido (1:1); ; M4: material híbrido (1:1,3); M5: material híbrido (1:2); M6: material híbrido (1:2,67); M7: material híbrido (1:4); M8: material híbrido (1:6,67).

Após o processo, o material foi transferido para dessecador até a secagem completa. A execução se deu no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.8 Caracterização do sistema de revestimento

Visando determinar as características físico-químicas do material híbrido u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag sintetizados, as metodologias descritas nas subseções seguintes foram realizadas.

4.8.2 Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Para avaliar as possíveis presenças de interações químicas entre os componentes dos materiais híbridos (M0 e M3), a partir da detecção de bandas referentes aos grupos funcionais desses compostos (Mohamed *et al.*, 2017), a FTIR foi utilizada. Para isso, foi utilizado um espectrômetro de infravermelho (Spectrum 400, Perkin Elmer, Estados Unidos) (modo de reflexão total atenuada - ATR), utilizando a faixa de varredura de 4000 a 650 cm^{-1} em uma faixa de resolução de 4 cm^{-1} . Essa análise foi realizada no Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE, Recife, Pernambuco, Brasil).

4.8.3 Difractometria de Raios X (DRX)

A técnica de difratometria de raios X (DRX) foi realizada para determinação de fases cristalinas e/ou morfias presentes nos materiais híbridos estudados (M0, M3 e M7). Para essa análise, foi utilizado o difratômetro XRD 6000, (Shimadzu[®], Japão), com intervalo de varredura (2θ) na faixa 3° a 80° . As análises ocorreram no Laboratório de Desenvolvimento de Novos Materiais (LABNOV), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG, Campina Grande, Paraíba, Brasil). O padrão de difração de raio x da prata metálica (CIF 1100136) foi obtido através do sistema de visualização tridimensional para estudos cristalográficos VESTA.

4.8.4 Análises térmicas

As técnicas de análises térmicas foram utilizadas para determinação da estabilidade térmica dos materiais híbridos (M0 e M3). O equipamento utilizado foi o analisador térmico simultâneo termogravimetria/análise térmica diferencial (TG/DTA) (DTG-60, Shimadzu, Quioto, Japão). Para a análise foram utilizadas amostras de $5 \pm 0,5$ mg, a qual foram acondicionadas em porta amostra de alumina, sob atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 100 mL/min. As programações de temperaturas utilizadas variaram de 25°C até 900°C , com razão de aquecimento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$. As análises foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.8.5 Avaliação do ângulo de contato (molhabilidade)

Para avaliar a molhabilidade da superfície dos materiais híbridos (M0 e M3), o teste de ângulo de contato foi realizado. Para isso, uma gotícula de $20\ \mu\text{L}$ de água foi depositada sobre amostras de materiais híbridos (M0 e M3). A medição computadorizada do ângulo formado entre a superfície dos materiais e a gota de água depositada determinou ângulo contato sólido-líquido. As medidas foram avaliadas após 15 segundos, a $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ e em triplicata, com auxílio do equipamento goniômetro cinético (AGC 002, Alcalitech, Brasil). Imagens da amostra foram registradas pela câmera do equipamento com aumento de 50 vezes e os resultados expressos como média \pm desvio padrão (DP). As análises ocorreram no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.8.6 Avaliação do intumescimento

A avaliação do intumescimento dos materiais híbridos (M0 e M3) se deu seguindo a metodologia descrita por Barros *et al.* (2022), mediante a inserção destes em um béquer contendo 500 mL de tampão fosfato (pH 7,2, a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$) seguido de agitação magnética (AccuPlate™ D0320, Labnet, Edison - NJ, EUA) 100 RPM. Em intervalos de tempo pré-estabelecidos (0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 48 e 72 h), os materiais híbridos foram removidos, secos e pesados em balança analítica (M214-Ai, weblabor, Mogi das Cruzes - SP, Brasil). O percentual de água absorvida pelas membranas foi determinado pelo cálculo da razão de intumescimento (S_w) utilizando a equação:

$$S_w (\%) = (W_1 - W_2) \times 100$$

Onde W_1 e W_2 são a massa de amostras de material híbrido inchada e seca, respectivamente. Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados apresentados como média \pm desvio padrão (DP) destas. Os experimentos ocorreram no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.9 Avaliação da atividade antimicrobiana do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)

A avaliação da atividade antimicrobiana do material híbrido produzido foi realizada com cepas de microrganismos comumente encontradas em materiais médicos hospitalares (Tabela 7). Para isso, duas metodologias foram empregadas: ensaio de difusão em ágar e inoculação direta. Em ambos os experimentos foram avaliadas a atividade antimicrobiana dos materiais híbridos u-PEO 500:NP-Ag (M3) e u-PEO 500 (M0), sem as nanopartículas, como controle.

Tabela 7 – Microrganismos utilizados na avaliação da atividade antimicrobiana do material híbrido u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag

Microrganismo	Código	Meio de cultura
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25223	Caldo e ágar Mueller Hinton
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25992	Caldo e ágar Mueller Hinton
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	Caldo e ágar Sabouraud Dextrose

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

4.9.1 Ensaio de difusão em ágar

O ensaio de difusão em ágar foi realizado seguindo as normas M07 e M44 do CLSI (2018), com modificações (Bezerra *et al.*, 2024). Inicialmente, os inóculos de *S. aureus*, *E. coli* e *C. albicans* foram preparados e padronizados em caldo com meio de cultura, a partir de colônias cultivadas por 24 h, segundo o procedimento anteriormente descrito no subitem 4.4. Posteriormente, utilizando um *swab* estéril, foi realizado um espalhamento uniforme do inóculo padronizado por toda a placa contendo meio de cultura ágar solidificado. Em seguida, amostras de 4 mm de diâmetro dos materiais híbridos M0 (n=2) e M3 (n=3) foram alocados sob essas placas preparadas. Esse experimento foi dividido em dois grupos: um com a deposição de 100 µL de *phosphate buffered saline* (PBS) (pH 7,3 ± 0,2) sob as amostras de materiais híbridos e outro sem deposição de PBS. Após 24 h de incubação a 35 °C ± 2 °C, os halos de inibição formados foram medidos com auxílio de paquímetro. O ensaio foi realizado no Laboratório de Microbiologia pertencente ao Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

4.9.2 Ensaio de inoculação direta

O ensaio de inoculação direta seguiu o método descrito na Farmacopeia Brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a) e a metodologia relatada por Ferrer *et al.*, 2012, com adaptações. Primeiramente, os inóculos de *S. aureus*, *E. coli* e *C. albicans* foram preparados e padronizados em caldo com meio de cultura, a partir de colônias cultivadas por 24 h, segundo o procedimento anteriormente descrito no subitem 4.4. Em seguida, os inóculos padronizados foram distribuídos em tubos de ensaio em volume adequados para a massa do material testado, seguido da deposição individual dos materiais M0 e M3 nos tubos com o inóculo (etapa 1). Após incubação por 24 h a 35 °C ± 2°C (bactérias) ou 48 h a 35 °C (*C. albicans*), com auxílio de pinça estéril, os materiais foram retirados da solução microbiana, lavados com PBS, levemente secos com papel absorvente estéril e secos ao ar por aproximadamente 2 minutos. Posteriormente, depositados em tubos individuais contendo caldo de cultura, seguido de incubação para verificação de possível crescimento microbiano, observado através de turvação do meio (etapa 2).

Após decorrido o tempo de incubação, os materiais foram novamente lavados com PBS e depositados sob placas de meio de cultura solidificado (ágar), seguido de nova incubação para verificação de possível crescimento microbiano através da difusão do crescimento microbiano

na superfície do meio (etapa 3). De forma simultânea, foram realizados o controle de esterilidade dos meios e o controle de esterilidade dos materiais híbridos. Os testes foram realizados no Laboratório de Microbiologia pertencente ao Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB - Campina Grande, Paraíba, Brasil).

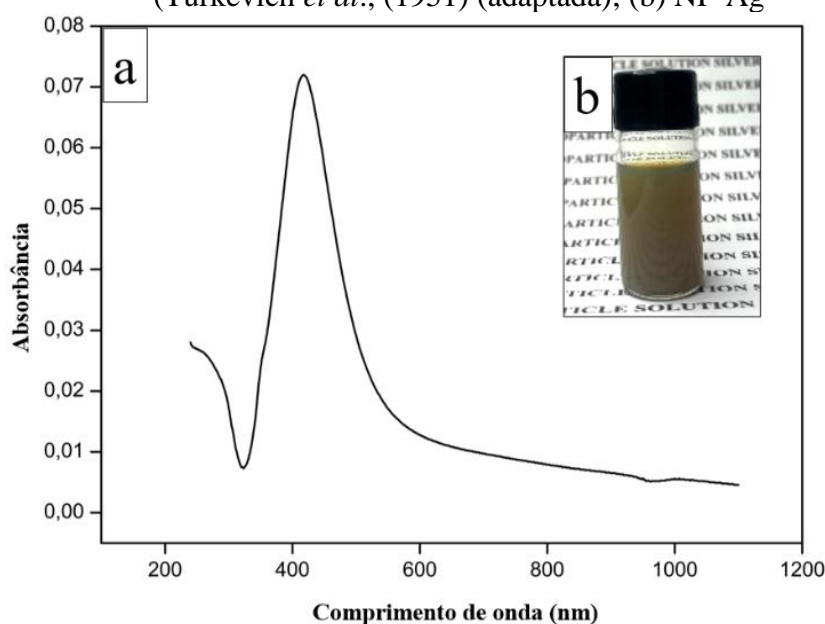
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese das nanopartículas de prata (NP-Ag)

Após o processo de síntese foi observado que a união da solução de nitrato de prata (1,07 mM) com o agente redutor citrato de sódio (1,07 mM), proporcionou a formação de NP-Ag *in situ*, observado inicialmente pela mudança de coloração do sistema, de translúcido para marrom, em aproximadamente 30 minutos de síntese, e cinza escuro ao final da síntese (Figura 8b), originando uma dispersão coloidal homogênea.

Em análises de espectroscopia, a localização do máximo de absorção para NP-Ag irá variar de acordo com o tipo, tamanho e a forma de NP, devendo encontrar-se na faixa entre 380 e 450 nm (Wolny-Kołodka; Malina, 2017). No presente estudo, houve formação de banda absorção em torno de comprimento de onda máximo (λ_{\max}) de 418 nm (Figura 8a), indicando a formação das NP (Araújo *et al.*, 2019), além de estar de acordo os dados de NP-Ag com método de síntese semelhantes encontrados na literatura, que variaram em λ entre 400-440 nm (Skiba *et al.*, 2018), 408-432 nm (Ranoszek-Soliwoda *et al.*, 2017), 417-444,5 nm (Alim-Al-Razy *et al.*, 2020), 400-413 nm (La Spina *et al.*, 2020), λ_{\max} 437 nm (Tessema *et al.*, 2023), λ_{\max} ~400 nm (Pascu *et al.*, 2022); λ_{\max} 415 nm (Kaur *et al.*, 2019); λ_{\max} 416 nm (Pérez-de-León *et al.*, 2020).

Figura 8 – (a) Espectros de absorção UV-Vis de nanopartículas de prata (NP-Ag) sintetizadas via método químico (Turkevich *et al.*, (1951) (adaptada); (b) NP-Ag



Fonte: Dados da pesquisa (2024)

Comprimentos de onda característicos podem conduzir os elétrons de condução presentes no metal a oscilações/vibrações conjuntas, gerando o fenômeno de ressonância plasmônica de superfície, sendo especificadas pelo tamanho e forma das NP-Ag (Leersnyder *et al.*, 2019). Assim, além da confirmação da formação de NP-Ag, com o resultado sobre a de banda absorção proveniente da espectroscopia UV-Vis é possível alcançar o tamanho de partículas aproximado (Alim-Al-Razy *et al.*, 2020). Com isso, é possível estimar o tamanho médio das NP-Ag, a partir da quantidade de luz espalhada na direção direta da seção transversal, em torno de $46 \text{ nm} \pm 5\%$ (Paramelle *et al.*, 2014). Ademais, banda de absorção na faixa do λ obtido é indicativo sistema coloidal de NP-Ag com morfologia predominante esférica (Pascu *et al.*, 2022; Ranoszek-Soliwoda *et al.*, 2019).

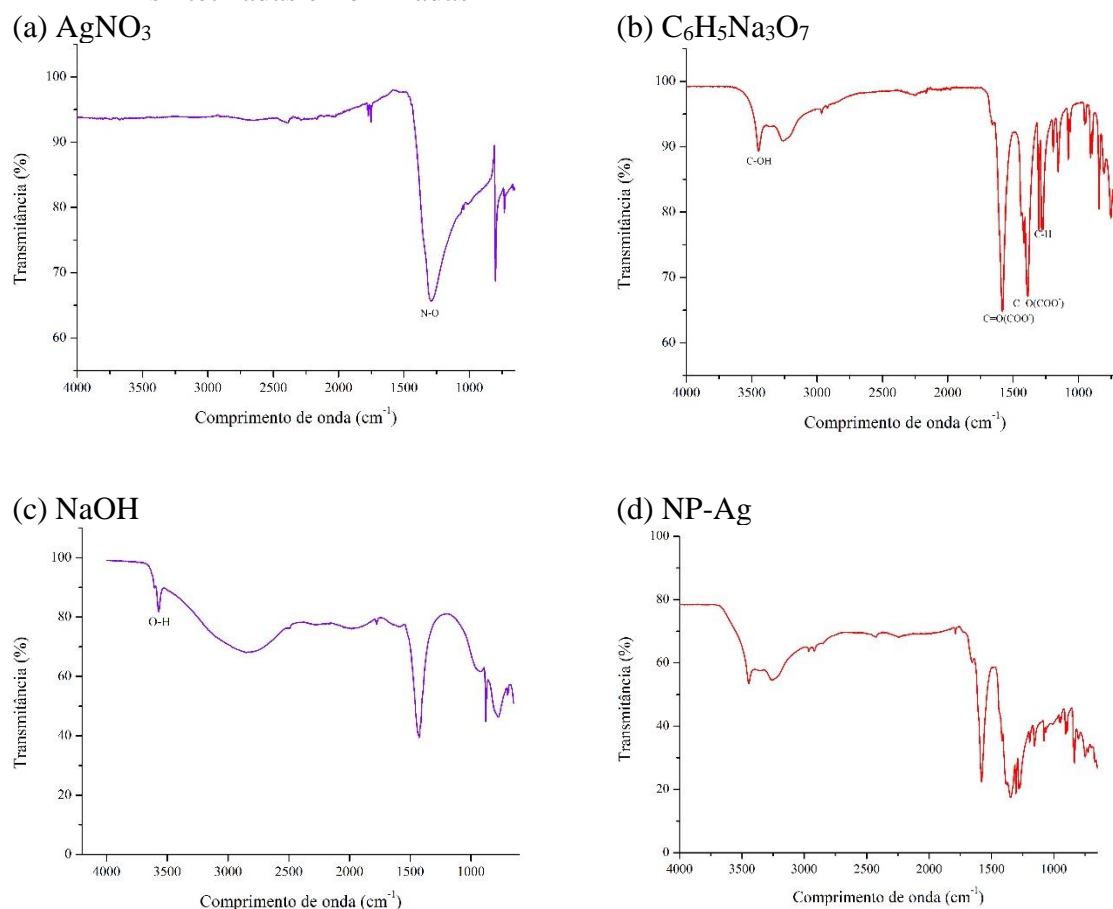
5.2 Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A identificação dos constituintes utilizados nesta síntese (Tabela 3), como também NP-Ag sintetizada e liofilizada, foi realizada por meio da técnica de espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). As características dos espectros de FTIR de cada componente química individual estão apresentadas na Figura 9 (a, b, c e d).

O espectro FTIR do nitrato de prata (AgNO_3) (Figura 9a), demonstrou pico vibracional em torno de 1292 cm^{-1} , que está possivelmente associado ao estreitamento estiramento N-O, referentes a compostos nitrogenados (Sigma-Aldrich, 2023). O espectro FTIR do citrato de sódio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$) (Figura 9b), demonstra os modos vibracionais característicos do estiramento C-H em 1262 cm^{-1} , em aproximadamente 3446 cm^{-1} o estiramento O-H, e do grupo carboxilato (C=O estiramento assimétrico em COO^-) em 1581 cm^{-1} e 1387 cm^{-1} , estando em conformidade similar a outros estudos (Sritham; Gunasekaran, 2017; Ranoszek-Soliwoda *et al.*, 2017).

O espectro FTIR do hidróxido de sódio (NaOH) (Figura 9c) evidencia banda de absorção com pico vibracional em 3570 cm^{-1} , resulta da ligação O-H (Liu, 2023). Com os resultados é possível afirmar que as substâncias utilizadas na síntese das NP-Ag estão de acordo com as características químicas esperadas para cada componente analisado. Ao analisar o espectro FTIR das NP-Ag observa-se bandas características tanto do nitrato de prata (1292 cm^{-1}) quanto do citrato de sódio (1262 cm^{-1} , 3446 cm^{-1} , 1581 cm^{-1} e 1387 cm^{-1}), comprovando que as NP-Ag liofilizadas consistem em complexos nitrato de prata-citrato de sódio, o que pode ser verificado na Figura 9d.

Figura 9 – Espectros de FTIR dos constituintes químicos envolvidos na síntese de nanopartículas de prata (NP-Ag), (a) nitrato de prata; (b) citrato de sódio dihidratado; (c) hidróxido de sódio, e (d) NP-Ag: nanopartículas de prata sintetizadas e liofilizadas



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: (a) AgNO_3 : nitrato de prata; (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$: citrato de sódio; (c) NaOH : hidróxido de sódio; (d) NP-Ag: nanopartículas de prata.

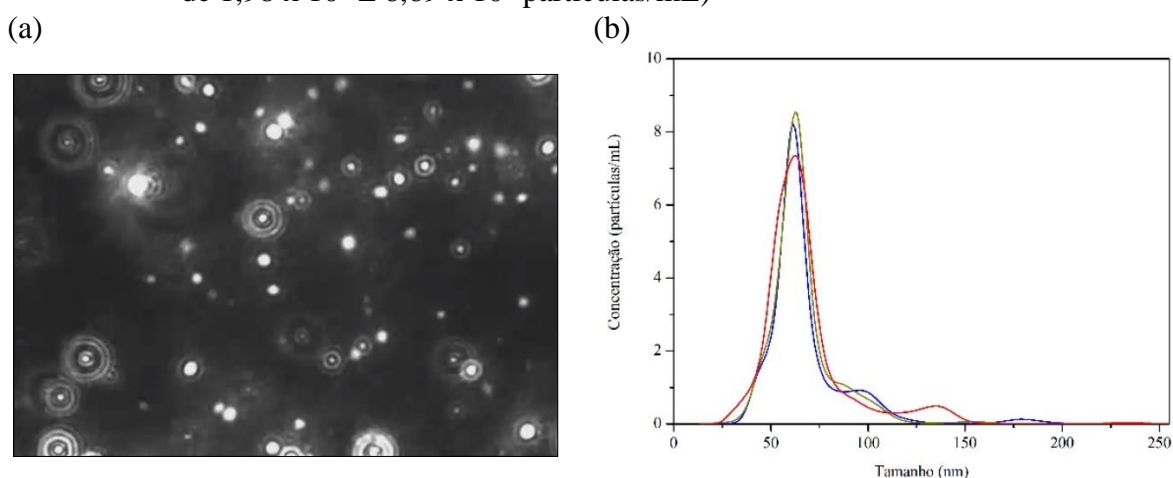
5.3 Caracterização das nanopartículas de prata (NP-Ag)

5.3.1 Análise de Rastreamento de Nanopartículas (NTA)

Visando obter o diâmetro e a concentração de partículas dispersas no sistema em um volume conhecido, em tempo real (Ribeiro *et al.*, 2018), foi realizada a análise de rastreamento de nanopartículas (NTA). Os resultados da NTA realizados com a NP-Ag indicou que o tamanho médio das partículas foi de $69,6 \pm 1,5$ nm, resultando em uma moda de $61,9 \pm 1,5$ nm a uma concentração de $1,98 \times 10^9 \pm 6,69 \times 10^7$ partículas/mL. Além disso, a partir de vídeos fornecidos pelo equipamento (NanoSight NS300, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), foi possível indicar a morfologia esférica das NP-Ag sintetizadas, concordando com os

resultados obtidos da análise de espectroscopia UV-Vis. A Figura 10a mostra, a captura de vídeo demonstrando morfologia das NP-Ag e Figura 10b o gráfico de distribuição de tamanho de partículas e concentração medida por NTA e obtido pelo software do equipamento de análise.

Figura 10 – (a) Captura de vídeo demonstrando morfologia esférica das NP-Ag. (b) Análise quantitativa da relação entre distribuição de tamanho de partículas e concentração, medida por Análise de Rastreamento de Nanopartículas - NTA (diluição de 100 x) (Média $69,5 \pm 1,5$ nm; moda de $61,9 \pm 1,5$ nm; concentração de $1,98 \times 10^9 \pm 6,69 \times 10^7$ partículas/mL)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

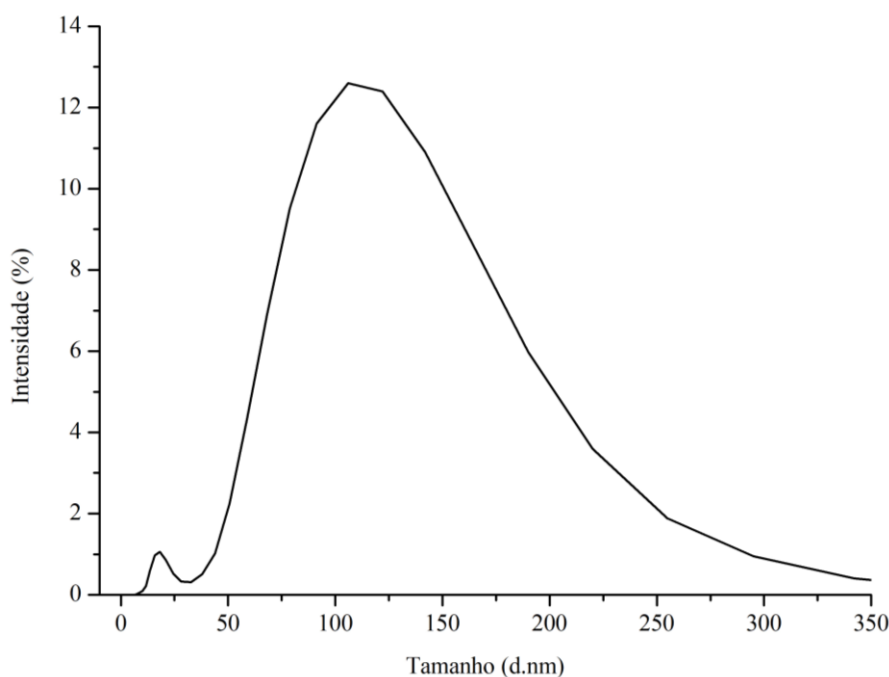
Conforme observado no gráfico (Figura 10b), é possível destacar que houve uma distribuição unimodal, obtendo-se nanopartículas com dimensões que variaram entre ~ 25 nm e ~ 190 nm, com predominância em ~ 63 nm. Tendo como base que o tamanho de NP-Ag pode variar de 8 a 100 nm (Begum *et al.*, 2021), e dados encontrados na literatura, é possível inferir que os resultados obtidos no presente trabalho estão em conformidade com trabalhos realizados. Como por exemplo, um estudo que relatou a formação de NP-Ag por método assistido por micro-ondas, com tamanho em torno de 60 nm, resultou em concentração de $1,04 \times 10^{10}$ partículas/mL dos apresentados por (Loula *et al.* 2018). Em outro trabalho, por redução química, NP-Ag sintetizadas demonstraram concentração de $2,3 \times 10^{12}$ partículas/mL, fato explicado pelo inferior tamanho de NP do estudo, $17 \text{ nm} \pm 1,5$ nm (Pérez-de-León *et al.* 2020).

Ao correlacionar os dados de distribuição de tamanho de partículas com os resultados da análise de espectroscopia UV-Vis é possível notar diferença nos valores de tamanho de partículas, no entanto, vale ressaltar que os dados fornecidos pela espectroscopia apenas estimam valores, sendo necessário a realização de uma análise com maior precisão de resultado.

5.3.2 Diâmetro hidrodinâmico médio (d.nm), índice de polidispersão (IPD) e potencial zeta (PZ)

Diferentes características no processo de síntese, incluindo na metodologia, equipamentos, reagente, concentração, temperatura, pH e tempo empregados irão influenciar nas propriedades estruturais de nanopartículas de prata relacionadas ao tamanho, distribuição e morfologia (Kaabipour; Hemmati, 2021). O estado coloidal e o tamanho hidrodinâmico das NP-Ag foram obtidos por meio de DLS. Resultados provenientes dessa análise demonstraram que o tamanho distribuição médio para as NP-Ag foi de $101,06 \pm 4,87$ nm (Figura 11).

Figura 11 – Gráfico distribuição de tamanho médio de partícula (NP-Ag) examinada por medições DLS. Distribuição de tamanho por intensidade



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Estudos mostram que, a utilização de métodos de síntese semelhantes, mas com pequenas variações, originam NP-Ag de tamanhos distintos. NP sintetizadas a partir de reação entre AgNO_3 , citrato de sódio e diferentes concentrações de ácido tânico o que proporcionou variados tamanhos de NP-Ag, na faixa de 10 a 200 nm, com características monodispersos, estáveis e funcionalizáveis (Bastús *et al.* 2014).

Em outra investigação, pesquisadores sintetizaram NP-Ag por meio de redução química com utilização de citrato como agente estabilizador. Os resultados de distribuição de tamanho obtidos revelaram tamanhos entre 5 nm e 249 nm, dependendo do pH reacional utilizado. Além

disso, avaliaram a interação entre o tamanho de partícula e a atividade antimicrobiana, constatando que, embora as diferentes amostras ofereçam a ação proposta, NP-Ag menores e sem presença de aglomerados exibiram melhores propriedades antimicrobianas (Gontijo *et al.* 2020).

Por outro lado, estudos avaliaram a influência entre o tamanho e a ação antimicrobiana de NP-Ag. Analisando os resultados de ensaios microbiológicos com NP-Ag incorporadas a matérias-primas de materiais odontológicos, com tamanhos de NP que variaram entre 10-20 nm, 30-50 nm, 50-80 nm e 80-100 nm, os autores indicaram que NP-Ag na faixa de tamanho 80-100 nm são superiores em conferir ação antimicrobiana e prevenir a formação de biofilmes (Ginjupalli *et al.* 2018).

Outro dado fornecido por essa análise DLS foi o IPD, um valor variável entre 0 e 1 que se destina a fornecer informações sobre a polidispersidade da amostra, apresentando a largura da distribuição de tamanho de partícula. Valores de IPD acima de 0,400 indicam um sistema polidisperso, sendo uma amostra possivelmente inadequada para análise por DLS visto que os dados gerados não podem ser confiáveis (Leersnyder *et al.*, 2019). Em relação NP-Ag testada, o valor de IPD obtido foi $0,312 \pm 0,08$, sendo classificada como monodispersa (Abdelsalam *et al.*, 2019; Rigon *et al.*, 2018).

O potencial zeta (ζ) - PZ, um importante parâmetro ligado à estabilidade, descreve o potencial elétrico entre duas camadas no sistema coloidal. Para que o sistema seja estabilizado por um efeito de repulsão eletrostática, é necessário valores de PZ menores que ± 30 mV (Pérez-de-León *et al.*, 2020; Rashmi; Kumar; Sanjay, 2021). No presente estudo, o valor médio de PZ foi $-4,13 \text{ mV} \pm 1,18$. O valor de PZ negativo representa a carga líquida que envolve a partícula sob o campo elétrico em solução, sendo assim, a distribuição de uma partícula é fortemente influenciada pela carga que envolve a superfície (Alam, 2022). Para NP-Ag, segregações de partícula podem ser causadas pela repulsão elétrica da carga negativa dos íons citrato adsorvidos na superfície das NP (Cunha *et al.*, 2017). No entanto, valores de PZ inferiores a -20 mV indicam que sedimentação de partículas pode ser observada (Skiba *et al.*, 2018).

Na Tabela 8 é apresentado o resumo dos resultados de tamanho médio das NP-Ag sintetizadas, por meio de DLS e NTA, assim como os valores referentes ao IPD, PZ e concentração de partículas por mL de NP-Ag.

Tabela 8 – Tamanho médio das partículas, índice de polidispersão (IPD), potencial Zeta e concentração de NP-Ag

d.mn (nm) - DLS	Tamanho médio (nm) - NTA	IPD	PZ (mV)	Concentração (part./mL) - NTA
101,06 ± 4,87	69,55 ± 1,5	0,312 ± 0,08	-4,13 ± 1,18	1,98 x 10 ⁹ ± 6,69 x 10 ⁷

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: d.mn: d.mn: diâmetro hidrodinâmico médio; DLS: espalhamento dinâmico de luz; NTA: análise de rastreamento de nanopartículas; IPD: índice de polidispersão; PZ: potencial zeta; part.: partículas; mL: mililitro

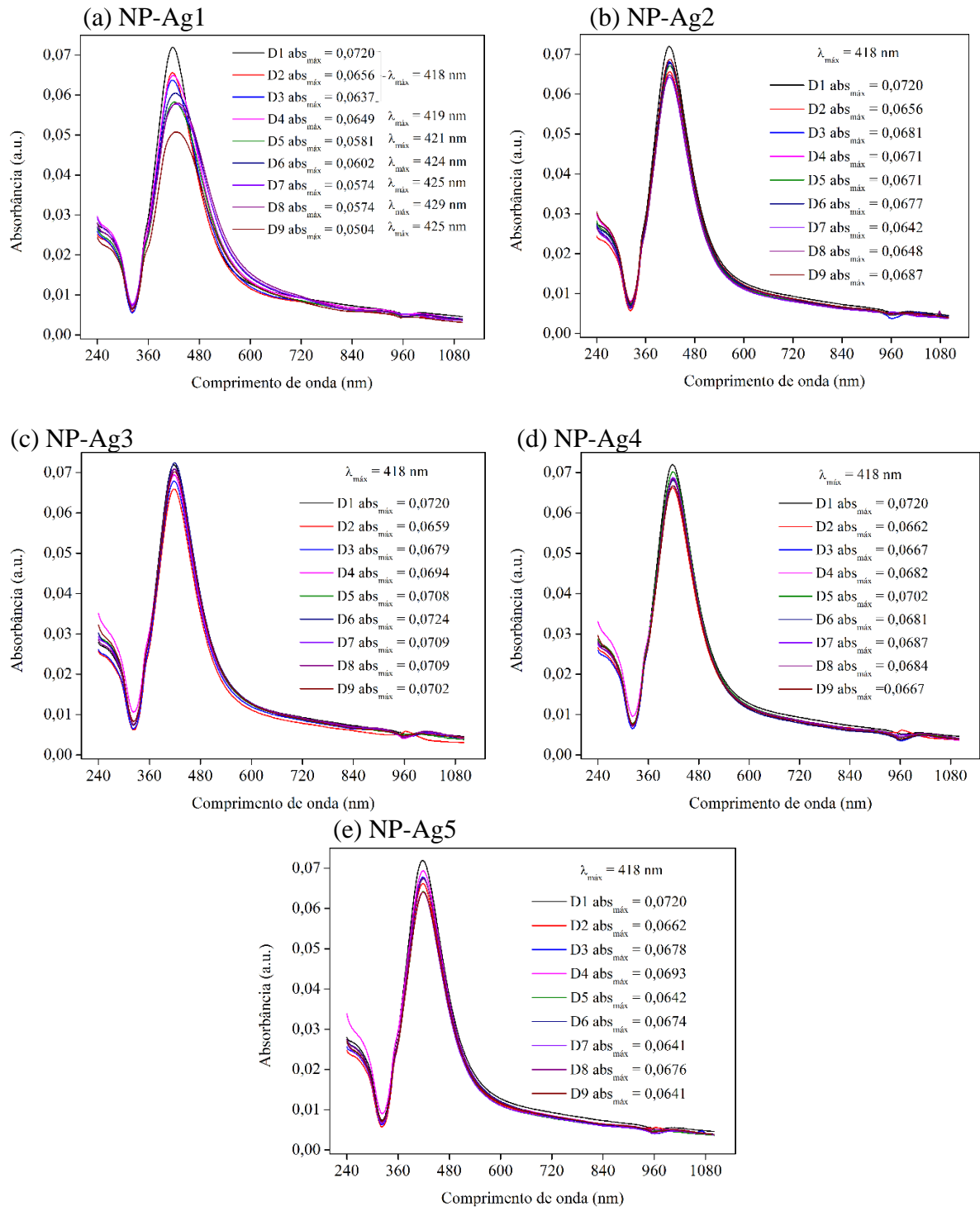
5.3.3 Avaliação preliminar da estabilidade

A avaliação da estabilidade é um importante parâmetro para assegurar a qualidade, segurança e eficácia de produtos farmacêuticos. Os estudos de estabilidade consistem em testes que tem por objetivo determinar a capacidade de um produto permanecer dentro de suas características e manter integridade física e quimicamente durante um determinado tempo, indicando assim sua validade, além das condições adequadas para armazenamento e transporte (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019b; Jyothi *et al.*, 2022; Pokharana *et al.*, 2018).

Estudos de fotoestabilidade de produtos farmacêuticos devem ser realizados a fim de avaliar e constatar que exposições à luz não irá causar modificações significativas (fotólise). O conhecimento geral de possíveis processos de fotodegradação devem ser conhecido e estudado tanto para precauções durante o processo de produção e armazenamento quanto para otimizar a estabilidade de uma formulação (Facci *et al.*, 2020; Kleinman, 2013).

Os resultados da avaliação preliminar da estabilidade, avaliados com auxílio de análises em espectrofotômetro UV-Vis, demonstraram que, em todas as condições testadas (estudo de fotoestabilidade (NP-Ag1), ensaio de ciclo gelo-degelo (25 °C ± 2 °C/5 °C ± 2 °C) (NP-Ag2), mantida em temperatura (25 °C ± 2 °C) e luz ambiente (NP-Ag3), mantida em temperatura ambiente (25 °C ± 2 °C) abrigado da luz (NP-Ag4) e mantidas em ambiente refrigerado (5 °C ± 2 °C) (NP-Ag5), exibiram que, de modo geral, houve a manutenção das características espectrométricas, não havendo grandes variações nos espectros ópticos (Figura 12a-e). Foi possível evidenciar que para NP-Ag1 os resultados de λ exibiram valores entre 418 nm e 429 nm (Figura 12a), NP-Ag2 λ_{\max} = 418 nm (Figura 12b), NP-Ag3 λ_{\max} = 418 nm (Figura 12c), NP-Ag4 λ_{\max} = 418 nm (Figura 12d) e NP-Ag5 λ_{\max} = 418 nm (Figura 12e).

Figura 12 – Espectros de absorção dos ensaios de estabilidade das nanopartículas de prata (NP-Ag). Dia 1 ao dia 9 pós síntese

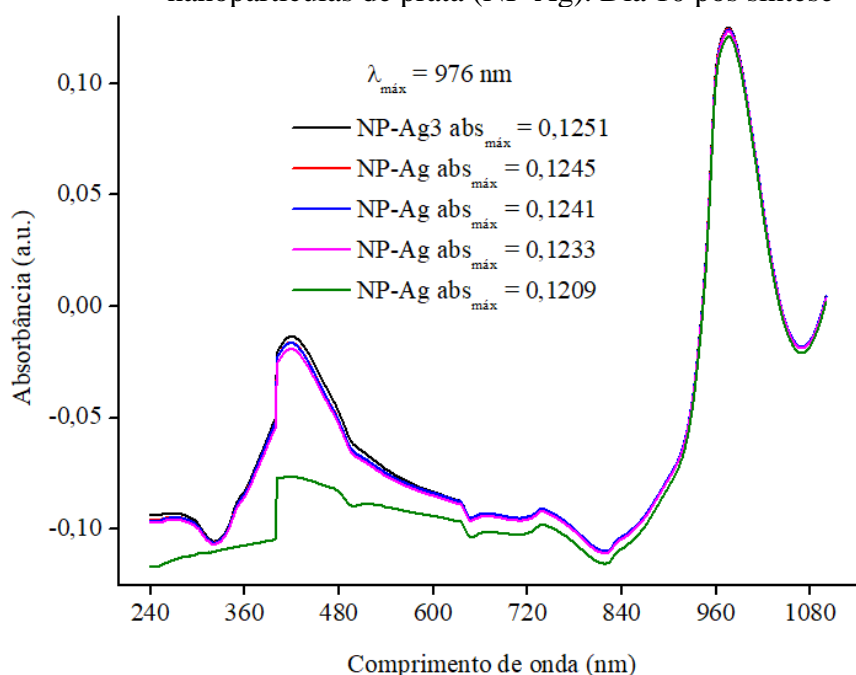


Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: D: dia; NP-Ag: nanopartículas de prata; NP-Ag1: estudo de fotoestabilidade, NP-Ag2: ensaio de ciclo gelo-degelo ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/5\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$), NP-Ag3: mantida em temperatura ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) e luz ambiente, NP-Ag4: mantida em temperatura ambiente ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) abrigado da luz, NP-Ag5: mantidas em ambiente refrigerado ($5\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$).

Os espectros de absorbância oferecem dados que indicam se a NP-Ag desestabilizou ao longo do tempo (Leersnyder *et al.*, 2019). Observando os dados do dia 10 pós síntese, em todas as condições analisadas nota-se um deslocamento brusco do pico (Figura 13), deslocamento do azul para o vermelho, com $\lambda_{\text{máx}} = 976$ nm, indicando que processos de instabilidade, como alterações na forma, estado de agregação, e conseqüentemente aumento de tamanho de partículas, poderiam estar ocorrendo visto que NP-Ag exibe propriedades ópticas dependentes do tamanho (Adrianto *et al.*, 2022; Aragão *et al.* 2019; Elemike *et al.*, 2017; Smitha *et al.*, 2008). Também houve o estreitamento da largura dos espectros e aumento dos valores de absorbância. Partículas cada vez mais agregadas ocasionam deslocamento dos espectros de absorção típicos até o total desaparecimento da faixa de leitura UV-Vis (Leersnyder *et al.*, 2019).

Figura 13 – Espectros de absorção dos ensaios de estabilidade das nanopartículas de prata (NP-Ag). Dia 10 pós síntese



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

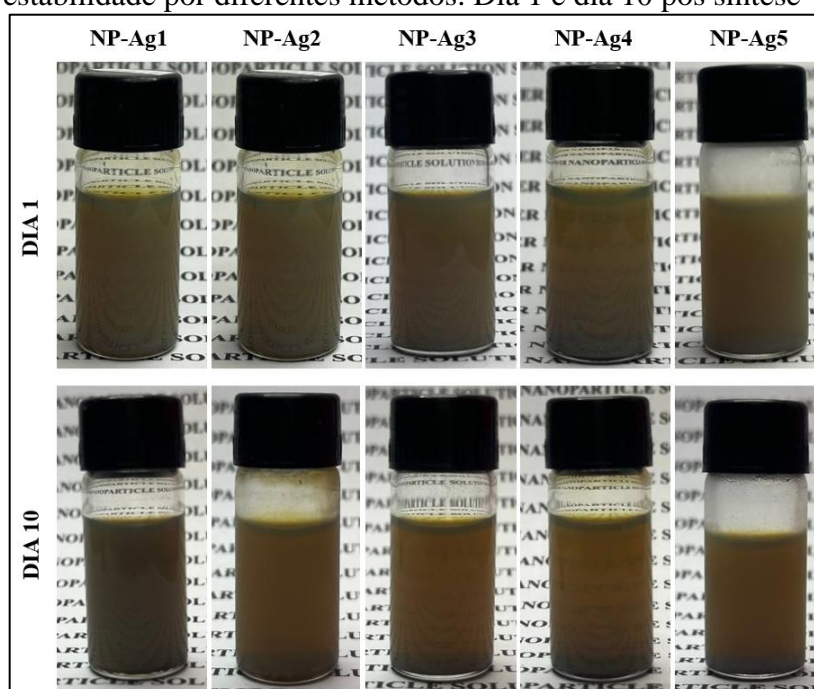
Legenda: NP-Ag: nanopartículas de prata; NP-Ag1: estudo de fotoestabilidade, NP-Ag2: ensaio de ciclo gelo-degelo ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/5\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$), NP-Ag3: mantida em temperatura ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) e luz ambiente, NP-Ag4: mantida em temperatura ambiente ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) abrigado da luz, NP-Ag5: mantidas em ambiente refrigerado ($5\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$).

Na literatura é possível encontrar estudos de estabilidade de NP-Ag produzidas por métodos de síntese semelhantes (Cunha *et al.*, 2017) que sintetizaram NP-Ag pelo método de redução de citrato na presença de polímeros e lacase que apresentaram estabilidade por até 13 dias. De forma semelhante, em outro estudo, a estabilidade de NP-Ag sintetizadas com agente

reductor citrato trissódico foi avaliada, no qual se mantiveram estáveis por um período de 10 dias (Rodríguez-Iruretagoiena *et al.*, 2022).

A Figura 14 apresenta as características visuais das NP-Ag que passaram pelas diferentes metodologias aplicadas no estudo da estabilidade. É possível notar que, no dia 1 pós síntese, a dispersão coloidal contendo NP-Ag apresentou-se homogênea, com coloração cinza escuro, e ausência de precipitação. Frequentemente, na ocorrência de alterações nos espectros de absorvância, simultaneamente será visível mudança de coloração da amostra (Leersnyder *et al.*, 2019), como observado macroscopicamente ao longo dos dias pós síntese, onde aspecto sutilmente mais claro foi percebido nas NP-Ag no dia 10. Além disso, presença de precipitado foi notada.

Figura 14 – Características macroscópica das nanopartículas de prata (NP-Ag) submetidas à avaliação preliminar da estabilidade por diferentes métodos. Dia 1 e dia 10 pós síntese



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: NP-Ag: nanopartículas de prata; NP-Ag1: estudo de fotoestabilidade, NP-Ag2: ensaio de ciclo gelo-degelo ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/5\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$), NP-Ag3: mantida em temperatura ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) e luz ambiente, NP-Ag4: mantida em temperatura ambiente ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) abrigado da luz, NP-Ag5: mantidas em ambiente refrigerado ($5\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$).

5.4 Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* das nanopartículas de prata (NP-Ag)

Diversas espécies de microrganismos envolvidos em casos de infecções hospitalares são relatadas na literatura, dentre algumas principais encontram-se *Staphylococcus aureus*,

representante do grupo de bactérias gram-positivas, *Escherichia coli*, representante do grupo de bactérias gram-negativas, além de espécies de fungos, como *Candida albicans* (Khan; Baig; Mehboob, 2017; Neubeiser *et al.*, 2020; Nimer, 2022; Szabó *et al.*, 2022; Tajeddin *et al.*, 2016). Para desenvolver uma alternativa a essa problemática, NP-Ag que possuem elevada propriedade antimicrobianas (Leersnyder *et al.*, 2019) foram definidas para o estudo contra as cepas citadas.

Ao testar a formulação de NP-Ag por meio de teste de microdiluição em caldo, os resultados obtidos demonstraram que houve importante atividade antimicrobiana devido à capacidade de inibir o crescimento bacteriano e fúngico, mesmo em baixas concentração molares, como demonstrado na Tabela 9. O resultado de CIM obtido para *S. aureus* demonstraram inibição do crescimento bacteriano em concentração em $\geq 9,90 \times 10^8$ partículas/mL. Para *E. coli*, a concentração para inibição foi ainda menor, com valor de inibição $\geq 1,24 \times 10^8$ partículas/mL. Resultados de inibição para *C. albicans* a NP-Ag manifestou inibição do crescimento em concentração em $\geq 4,95 \times 10^8$ partículas/mL.

Tabela 9 – Determinação da CIM de NP-Ag frente a cepas de *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC

Concentração inibitória mínima (CIM)			
Formulação testada	Microrganismos		
	<i>S. aureus</i> ATCC 25223	<i>E. coli</i> ATCC 25992	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
	part./mL	part./mL	part./mL
NP-Ag AgNO ₃ :Redutor [1,07 mM:1,07 mM]	$\geq 9,90 \times 10^8$	$\geq 1,24 \times 10^8$	$\geq 4,95 \times 10^8$

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: NP-Ag: nanopartículas de prata; AgNO₃: nitrato de prata; mM: milimolar; mL: mililitro; part.: partículas.

A diferença de sensibilidade antimicrobiana das NP-Ag sintetizadas contra de bactérias gram-negativas e gram-positivas possivelmente está associada à diferença em sua estrutura da parede celular bacteriana (Zhao *et al.*, 2014), visto que peptidoglicano, constituinte essencial da parede celular das bactérias, é um alvo importante para ativos antibacterianos. Bactérias gram-positivas possuem parede celular formada por uma espessa camada de peptidoglicano, com cadeias lineares de polissacarídeos reticuladas, formando assim uma estrutura mais rígida em comparação com a parede celular de gram-negativas, que possuem fina camada de peptidoglicano (Vaiwala; Sharma; Ayappa, 2022).

A partir dos resultados da CIM foi possível obter os resultados de CBM e CFM. Ao observar os resultados descritos na Tabela 10 é possível verificar que as NP-Ag sintetizadas, além de inibir o crescimento microbiano, também foi capaz de inativar totalmente células de *E. coli* e *C. albicans*, demonstrando assim atividade bactericida e fungicida em concentrações $\geq 2,48 \times 10^8$ partículas/mL e $\geq 9,90 \times 10^8$ partículas/mL, respectivamente. No entanto, para *S. aureus* houve ação somente bacteriostática.

Tabela 10 – Determinação da CBM/CFM de NP-Ag frente a cepas de *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC

Concentração bactericida mínima (CBM)/Concentração fungicida mínima (CFM)			
Formulação testada	Microrganismos		
	<i>S. aureus</i> ATCC 25223	<i>E. coli</i> ATCC 25992	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
	part./mL	part./mL	part./mL
NP-Ag AgNO ₃ :Redutor [1,07 mM:1,07 mM]	-	$\geq 2,48 \times 10^8$	$\geq 9,90 \times 10^8$

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: NP-Ag: nanopartículas de prata; AgNO₃: nitrato de prata; part.: partículas; mM: milimolar; mL: mililitro; (-): sem atividade bactericida.

Para avaliar a atividade antibacteriana das NP-Ag, pesquisadores sintetizaram NP pelo método de redução química a partir de soluções de AgNO₃ em diferentes concentrações (0,00025 a 0,003 mol/L) unidas a citrato trissódico. Utilizando o método de difusão em disco, os autores expressaram a atividade antibacteriana contra as bactérias gram-positivas *S. aureus* e gram-negativas *E. coli* por meio de zona de inibição formada, que aumentou com o aumento da concentração de NP-Ag. Assim como no presente estudo, houve maior atividade antibacteriana contra *E. coli* em comparação com *S. aureus* (Skiba *et al.* 2018).

Em estudo recente, a avaliação do potencial antimicrobiano de NP-Ag sintetizadas pelo método de Turkevich frente a *C. albicans* também foi realizada. Para isso, NP-Ag formadas a partir de reações entre solução de AgNO₃ (4 mM) com agente redutor citrato de sódio (10 mM) foram submetidas aos testes de CIM e CFM. Neste, foi constatado que o potencial fungistático e fungicida das NP em concentrações $\geq 0,25$ mM (Peralta *et al.*, 2023).

NP-Ag são uma das NP metálicas com excelentes propriedades antimicrobiano mais utilizadas (Leersnyder *et al.*, 2019). Os ensaios microbiológicos do presente estudo puderam comprovar o potencial antibacteriano e antifúngico de NP-Ag sintetizadas por rota química, pelo método proposto por Turkevich.

5.5 Síntese do precursor híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500)

Para a síntese do híbrido (u-PEO 500) emprega-se o processo sol-gel (Paredes *et al.*, 2014), rota química considerada um excelente método para a síntese de materiais do tipo ureasil-poliéter que proporciona condições moderadas de temperatura e pressão, além da utilização de solventes de baixa toxicidade (Chiavacci *et al.*, 2022). No presente estudo, as características macroscópicas observadas no processo de síntese variaram desde translúcido e amarelo claro, no início da síntese, a translúcido, com coloração amarelo escuro e com característica viscosa ao final, após rotaevaporação (Figura 15).

Figura 15 – Precursor híbrido do tipo ureasil-poliéter (u-PEO 500)



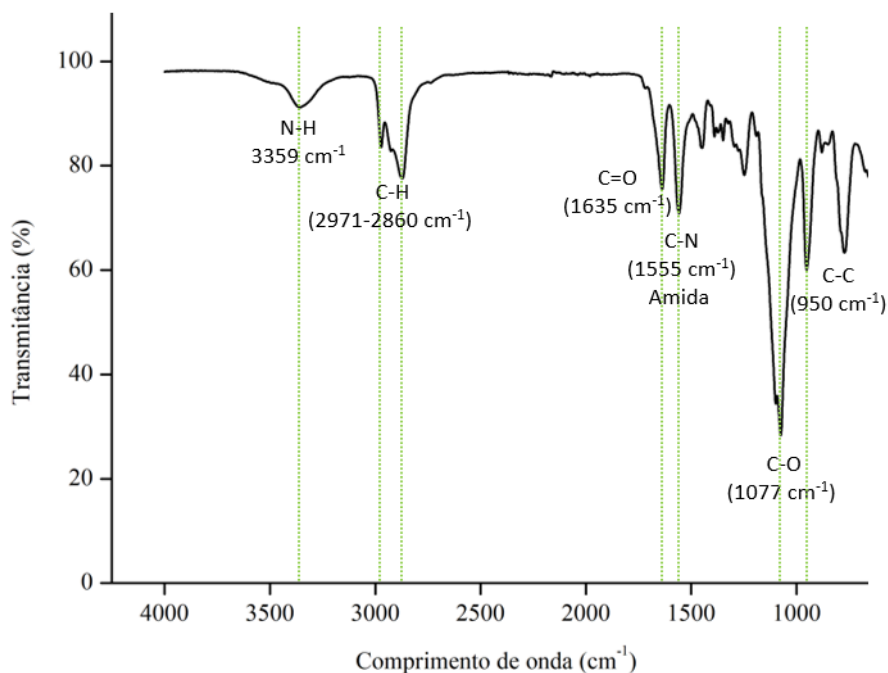
Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

5.5.1 Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) do precursor híbrido u-PEO 500

Os espectros de FTIR do precursor híbrido u-PEO 500 estão apresentados na Figura 16. As primeiras bandas, que se referem ao estiramento N-H dos grupos ureia, aparecem em 3359 cm^{-1} . Em seguida, é observado picos referentes a estiramento CH_2 assimétrico e simétrico em cerca de 2971 cm^{-1} e 2860 cm^{-1} , respectivamente. As ligações ureia ($-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$) podem ser visualizadas por meio de bandas nas regiões em torno 1635 cm^{-1} , referente a amida I, e em aproximadamente 1555 cm^{-1} as bandas da amida II. O pico mais intenso no espectro, em cerca

de 1077 cm^{-1} , pode ser atribuído ao estiramento de ligações C-O. Os resultados obtidos nessa análise estão em conformidade com os encontrados na literatura (Mendes *et al.*, 2021; Oshiro-Júnior *et al.*, 2021), sendo possível inferir a obtenção e caracterização correta desse material.

Figura 16 – Espectros de FTIR do precursor híbrido u-PEO 500



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

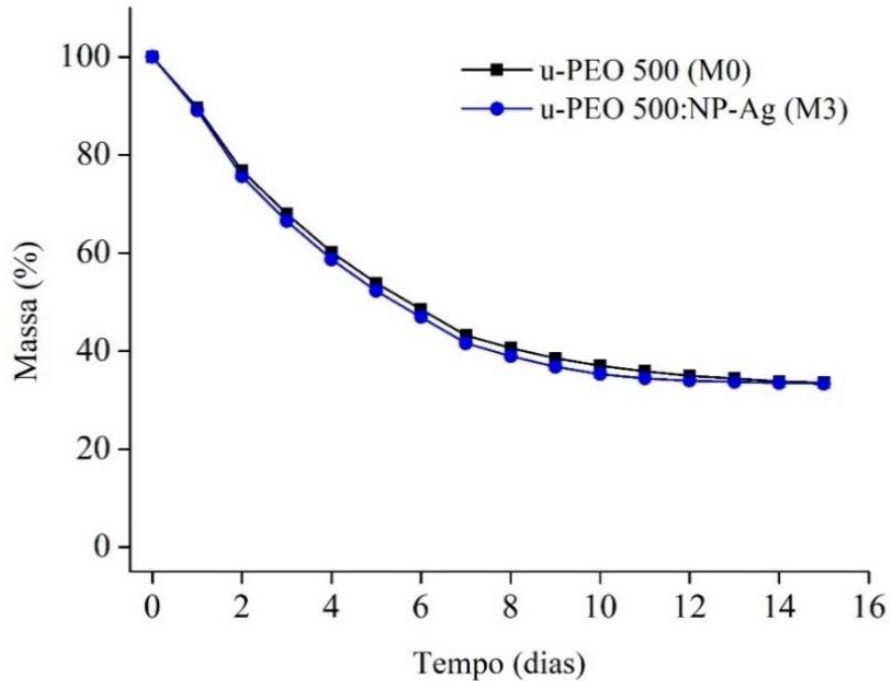
Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter (500 g/mol).

5.6 Obtenção do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)

Os materiais híbridos ureasil-poliéter sem e com NP-Ag secos foram obtidos em aproximadamente 15 dias (Figura 17) após as reações de hidrólise e condensação dos precursores híbridos u-PEO 500, descritos na seção 4.5.

Os aspectos visuais dos materiais híbridos produzidos podem ser observados na Figura 18. Notando as diferentes proporções u-PEO 500:NP-Ag (g/mL) (Tabela 6), no dia 1 após secagem completa, os materiais híbridos M1, M2, M3, M4 e M5 (1:0,3, 1: 0,67, 1:1, 1:1,3, 1:2, respectivamente) apresentaram aspecto translúcido, com uniformidade estrutural e ausência de trincas, fissuras ou bolhas, assim como o M0 (branco). No entanto, essas características foram modificadas com o aumento das concentrações de NP-Ag, conforme observado na Figura 16.

Figura 17 – Avaliação do tempo de secagens dos materiais híbridos u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag

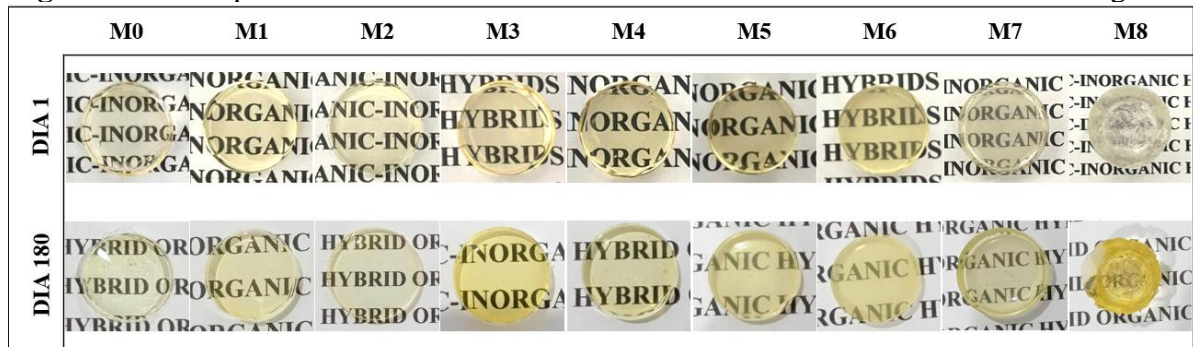


Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter; NP-Ag: Nanopartículas de prata; M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com 750µL NP-Ag.

Ainda no dia 1, o M6 (1:2,67) apresentou opacidade do material formado e o M7 (1:4) apresentou precipitado na superfície, além de opacidade. No M8 (1:6,67) foi observado opacidade, trincas, retração e perda de uniformidade do material. No dia 180, o M5 também apresentou opacidade. Isso demonstra que os materiais M5, M6, M7 e M8, não são capazes de reter as concentrações mais elevadas de NP-Ag em seu interior, sendo inviáveis para uso.

Figura 18 – Aspectos visuais dos materiais híbridos u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Legenda: M0: material híbrido em branco; M1: material híbrido (1:0,3); M2: material híbrido (1: 0,67); M3: material híbrido (1:1); M4: material híbrido (1:1,3); M5: material híbrido (1:2); M6: material híbrido (1:2,67); M7: material híbrido (1:4); M8: material híbrido (1:6,67).

Na literatura, diferentes materiais orgânico-inorgânicos foram produzidos utilizando u-PEO 500 como precursores para matrizes híbridas (Santana *et al.*, 2021; Paredes *et al.*, 2014), filmes híbridos (Wang *et al.*, 2022), membranas híbridas (Barros *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023), géis/hidrogéis híbridos (Jesus *et al.*, 2021), com características de transparência, flexibilidade, com boa estabilidade térmica e capacidade de incorporar ativos, assim como o material produzido no presente trabalho. No entanto, não foram encontrados relatos de NP-Ag incorporadas matrizes híbridas compostas por híbridos u-PEO 500, ressaltando a inovação tecnológica do presente estudo.

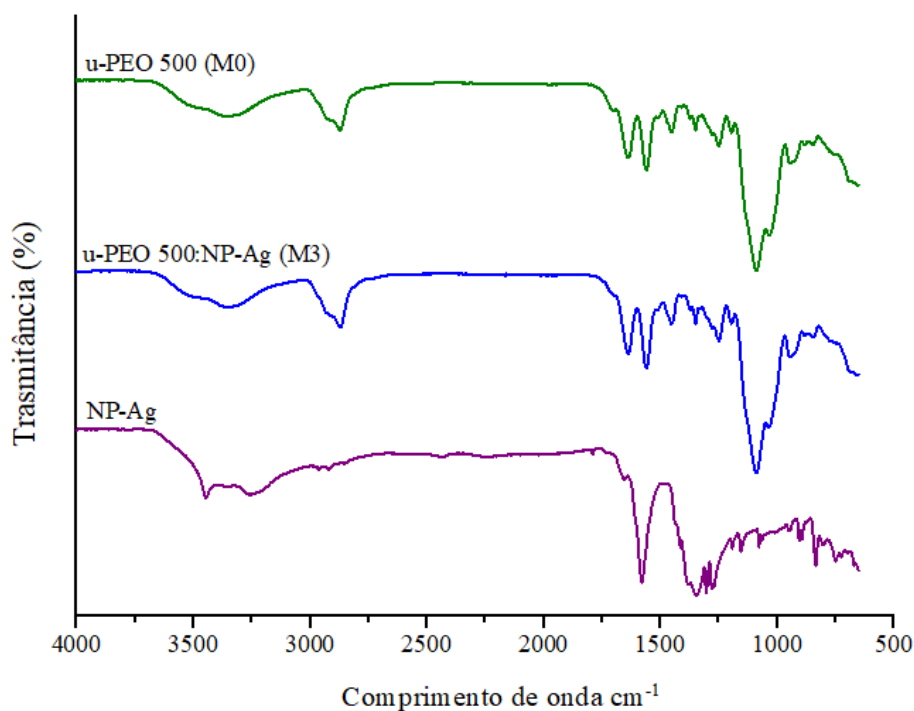
5.7 Caracterização dos materiais híbridos (u-PEO 500 e u-PEO 500:NP-Ag)

5.7.1 Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Buscando avaliar possíveis interações entre os componentes da matriz híbrida e as NP-Ag, análise FTIR do material híbrido u-PEO 500 e do material híbrido u-PEO 500 com NP-Ag também foram realizadas e os espectros se encontram apresentados na Figura 19.

Ao visualizarmos o espectro do material M0, pode ser observado que não houve deslocamento de banda significativo. Além deste, no material M3, não foi verificada banda corresponde as NP-Ag, inferindo que a adição dessas nanopartículas ao material não alterou banda de vibração, que permaneceu essencialmente invariante após a incorporação ao material. Esse fato pode ser atribuído possivelmente a quantidade reduzida de NP-Ag adicionada na síntese do material híbrido e/ou a incorporação das NP-Ag as redes poliméricas do material. Com isso, os resultados observados em ambos os materiais também podem ser interpretados como ausência de interações entre os componentes dos materiais híbrido (M0 e M3) produzidos.

Figura 19 – Espectros de FTIR do material híbrido u-PEO 500 e do material híbrido u-PEO 500 incorporado com NP-Ag (u-PEO 500:NP-Ag - M3)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter; NP-Ag: Nanopartículas de prata; M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com 750 μ L NP-Ag.

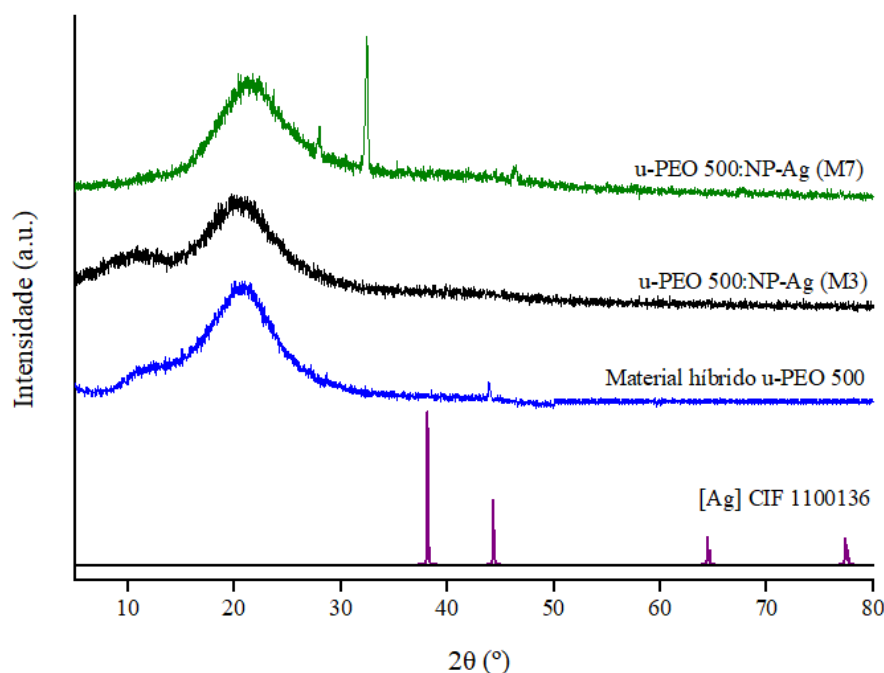
5.7.2 Difractometria de Raios X (DRX)

A difração de raios X do material híbrido u-PEO 500 (M0), u-PEO 500:NP-Ag (M3), u-PEO 500:NP-Ag (M7) e o padrão da prata (Ag - CIF 1100136) (Momma; Izumi, 2011), são demonstrados na Figura 19. Ao observar o difratograma (Figura 20), é possível identificar os picos intensos e típicos em 38,12°, 44,31°, 64,45° e 77,41° correspondente, aos planos cristalinos no ângulo de 2θ (111), (200), (220) e (311), respectivamente (John *et al.*, 2019), classificados como estrutura cúbica centrada na face (FCC) de cristais de Ag, de acordo com o banco de dados do *Joint Committee on Powder Diffraction Standard* (JCPDS N°. 04-0783 e N°. 03-0921), demonstrando a natureza cristalina da Ag (Mohaghegh *et al.*, 2020).

Ao verificar os resultados para os materiais híbridos, é possível verificar que, de modo característico às matrizes u-PEO, não há presença de picos de difração bem definidos, notando-se apenas um pico largo e centrado próximo a 21°, sendo atribuído à rede de siloxano amorfo inorgânicos, típico dos híbridos ureasil-poliéter (Oshiro Junior *et al.*, 2021; Molina *et al.*, 2013;

Paredes *et al.*, 2014), indicando a característica amorfa do material e corroborando com resultados encontrados na literatura para o mesmo tipo de material híbrido.

Figura 20 – Padrões DRX do material híbrido u-PEO, dos materiais híbridos u-PEO:NP-Ag, M3 e M7 e Ag CIF 1100136



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter; NP-Ag: Nanopartículas de prata; M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com $750\mu\text{L}$ NP-Ag; M7: material híbrido u-PEO 500 com $1000\mu\text{L}$ NP-Ag.

Em estudo realizado por meio de análise de DRX com materiais híbridos ureasil-poliéter constituídos por diferentes proporções de precursores, foi verificado que, independentemente da mistura realizada, padrões como presença de um pico largo e características amorfas, foram mantidos (Silva *et al.*, 2023). Observando no difratograma o comportamento do híbrido M3 perceber-se que a característica amorfa se manteve, fato possivelmente explicado pela total incorporação das nanopartículas pela matriz do polímero. Essa hipótese corrobora com a aparência visual dos materiais obtidos após a incorporação da NP-Ag. Com o resultado do material híbrido M7, nota-se presença de picos de difração de baixa intensidade em $2\theta = 28,38^\circ$, $32,46^\circ$ e $46,44^\circ$ possivelmente associado ao solvente utilizado na síntese de NP-Ag, e/ou a compostos orgânicos, como o citrato de sódio, responsável pela redução efetiva de íons Ag a partículas de Ag (Anandan *et al.*, 2019; Tessema *et al.*, 2023), e como no M3, não há picos característicos de Ag.

Outras hipóteses para os resultados do M7 seria uma possível mudança de fase dos cristais de Ag nas NP que poderia ter alterado a face cúbica central das NP-Ag e,

consequentemente, o ângulo de difração. No entanto, estas modificações, associada a estruturas defeituosas em uma rede cristalina, foram relatadas na literatura para nanofios ou nanobastões, que se apresentaram em estado tetragonal (Sun *et al.*, 2012; Helmlinger *et al.*, 2016). Além deste, deslocamentos nos ângulos de difração foram encontrados em sínteses de NP de prata associadas a outros metais, como cobre (Rahaghi; Poursalehi; Miresmaeili, 2015).

Em estudo que sintetizou NP-Ag com alginato de sódio como agente estabilizante foram obtidos resultados de difração em ângulos semelhantes aos encontrados nesse trabalho, com picos intensos em 27,94 ° e 32,27 °, onde os autores associaram a formação de nanopartículas de óxido de prata (Ag₂O) na ausência de um estabilizante (Skiba *et al.*, 2020).

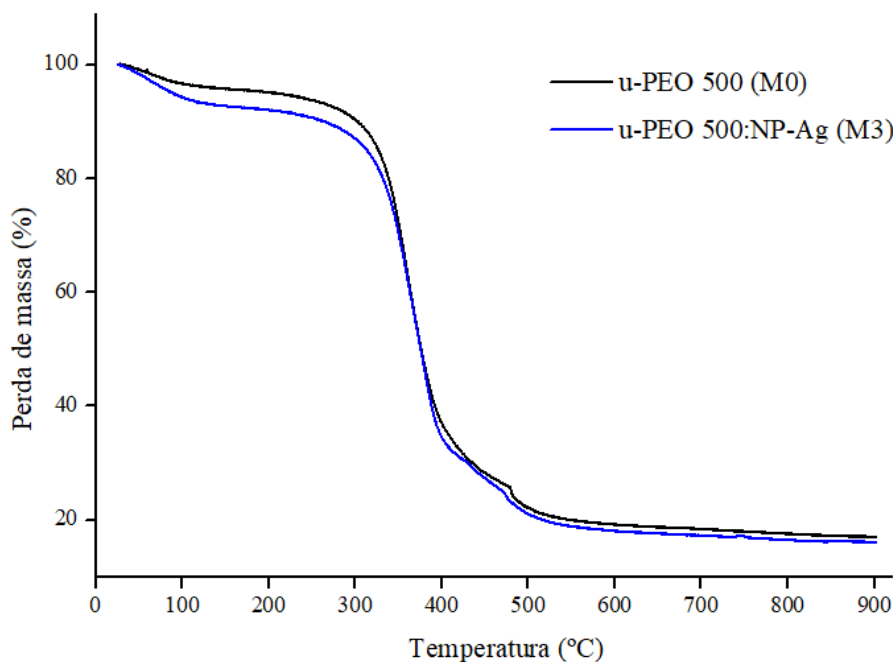
5.7.3 Análises térmicas

5.7.3.1 Termogravimetria (TG)

A estabilidade térmica do material híbrido u-PEO 500 (M0) e do u-PEO 500:NP-Ag (M3) foi estudada por meio de análise termogravimétrica (TG), analisando-se a perda de massa em função da temperatura. As curvas TG dos materiais híbridos são exibidas na Figura 21. Os resultados mostram que ocorreram três etapas de decomposição térmica para ambos os materiais analisados (M0 e M3). O primeiro evento de perda de massa (T_o) é observado nas temperaturas entre 27,98 °C e 150,83 °C para M0 e entre 25,79 °C e 157,01 °C para M3, com 4,13% e 7,30% de perda de massa (Δm), respectivamente, possivelmente associado à liberação de resultado da evaporação de voláteis, como moléculas de etanol, além de evaporação da umidade (Zaldivar *et al.*, 2017).

O principal estágio de degradação dos materiais híbridos (T_{max}) inicia por volta de 150,83 °C até 433,57, com Δm de 63,53% e 157,01 °C até 440,48 °C, com Δm de 63,78, para M0 e M3, respectivamente. Esse evento pode ser atribuído à decomposição dos componentes poliméricos do sistema híbrido, unidades ureasil, assim como a degradação dos grupos silanol (Truffault *et al.*, 2015). Para M0, o último estágio ocorre entre 433,57 °C e 900,00 °C, Δm de 12,87% de perda de massa, e para M3, o último estágio ocorre entre 440,48 °C e 900,00 °C, com Δm de 12,24. Além disso, para o M3 ainda é possível destacar que perda de massa superior a 700 °C-800 °C pode ser atribuída à desintegração de NP-Ag, como resíduo final (Huang *et al.*, 2022).

Figura 21 – Curvas de termogravimetria (TG) para os materiais híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter; NP-Ag: Nanopartículas de prata; M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com 750 μ L NP-Ag.

Tabela 11 – Parâmetros termogravimétricos dos híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)

Material híbrido	Evento	T _{início} -T _{final} (°C)	Perda de massa (%)
M0	Primeiro (T _o)	27,98 - 150,83	4,13
	Segundo (T _{max})	150,83 - 433,57	63,53
	Terceiro	433,57 - 900,00	12,87
	Cinzas	-	19,47
M3	Primeiro (T _o)	25,79 - 157,01	7,30
	Segundo (T _{max})	157,01 - 440,48	63,78
	Terceiro	440,48 - 900,00	12,24
	Cinzas	-	16,68

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

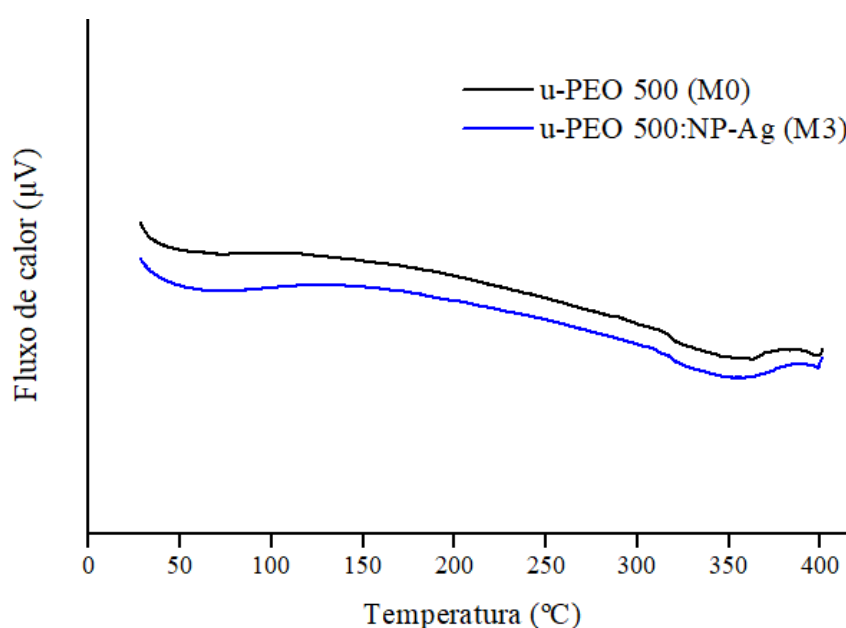
Legenda: M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com 750 μ L NP-Ag; T_o: Temperatura do primeiro evento de perda de massa; T_{max}: temperatura do principal estágio de degradação; T_{inicial}: temperatura inicial; T_{final}: temperatura final.

Os parâmetros termogravimétricos dos híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) também estão apresentados na Tabela 11. O comportamento geral observado para a degradação térmica do material híbrido u-PEO 500:NP-Ag foi semelhante ao encontrado para o híbrido u-PEO 500 isoladamente. Sendo assim, é possível verificar que não houve variações significativas nos valores de perda percentual de massa quando incorporado NP-Ag ao material, além de ser destacando a alta estabilidade térmica dos híbridos produzidos.

5.7.3.2 Análise térmica diferencial (DTA)

Por possuírem caráter amorfo, materiais híbridos do tipo u-PEO não apresentam temperatura de fusão definida (Palácio; Pulcinelli; Santilli, 2022; Molina *et al.*, 2014). A análise térmica diferencial (DTA) (Figura 22) não constatou pico de evento significativo em suas curvas e revelou o comportamento endotérmico do M0 e a manutenção deste no M3, indicando que as interações inter-cadeias da fase polimérica amorfa do híbrido não foram afetadas (Palácio *et al.*, 2018). Isto pode apontar que a dissolução das NP-Ag no precursor híbrido líquido reduziu o seu caráter cristalino para níveis indetectáveis ou ainda que as NP-Ag passaram para um estado amorfo. Esse dado pode inferir a compatibilidade térmica entre o material híbrido u-PEO 500 e as NP-Ag. Ademais, esse comportamento está em conformidade com os resultados obtidos por DRX.

Figura 22 – Curvas de análise térmica diferencial (DTA) para os materiais híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter; NP-Ag: Nanopartículas de prata; M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com 750µL NP-Ag.

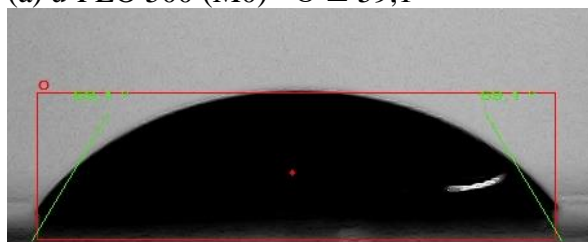
5.7.4 Avaliação do ângulo de contato (molhabilidade)

O efeito do comportamento de molhabilidade do material híbrido à base de u-PEO 500 foi avaliado pela medição do ângulo de contato (Θ). Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão ($n = 3$). O ângulo médio formado entre a superfície do material híbrido u-PEO 500 puro (M0) e a gota foi de $59,132^\circ \pm 7,155^\circ$ enquanto o ângulo médio u-PEO 500:NP-Ag (M3) gota foi de $53,734^\circ \pm 1,263^\circ$. Apesar da incorporação de NP-Ag ao material induzir redução nos valores do ângulo de contato, não ocorreram alterações estatisticamente significativas ($p > 0,05$) nos resultados o perfil de molhabilidade. A Figura 23 (a e b) apresenta imagens ópticas e informações que possibilitam a comparação na dispersão da gota de água depositada na superfície dos materiais híbridos M0 e M3.

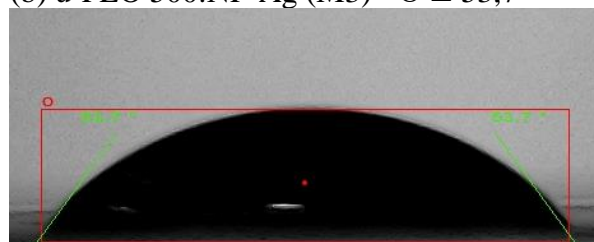
A manutenção no perfil de molhabilidade possivelmente é devido ao fato de que a NP-Ag foi completamente incorporada à matriz polimérica, não sendo encontrado vestígios de NP-Ag na superfície do material, corroborando com os resultados obtidos por meio de análise DRX. Além disso, ambos os resultados demonstram que o material híbrido produzido apresenta $\Theta < 90^\circ$, indicando uma superfície hidrofílica (Marmur *et al.*, 2017), que está diretamente associado a natureza e comportamento hidrofílico do u-PEO (Santana *et al.*, 2021).

Figura 23 – Imagens ópticas da interface água-sólido após a deposição da gota de água na superfície de materiais híbridos ureasil-poliéter u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3)

(a) u-PEO 500 (M0) - $\Theta \cong 59,1^\circ$



(b) u-PEO 500:NP-Ag (M3) - $\Theta \cong 53,7^\circ$



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter; NP-Ag: Nanopartículas de prata; M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com 750 μ L NP-Ag.

Ademais, ângulos de contato baixos proporcionam o espalhamento e a formação de uma película contínua em superfícies (Kawamoto *et al.*, 2023). Em materiais híbridos a estruturação de redes reticuladas comporta-se preservando as características dos polímeros e mantendo alta afinidade pela água (Molina *et al.*, 2014). O resultado encontrado no presente trabalho está de acordo com estudo semelhante que produziram pelo método sol-gel filmes híbridos baseados

em u-PEO500. Neste, o valor médio de ângulo de contato no u-PEO 500 descarregado de ativo foi de $56,9^\circ \pm 1,48^\circ$ (Oshiro Junior *et al.*, 2021),

5.7.5 Avaliação do intumescimento

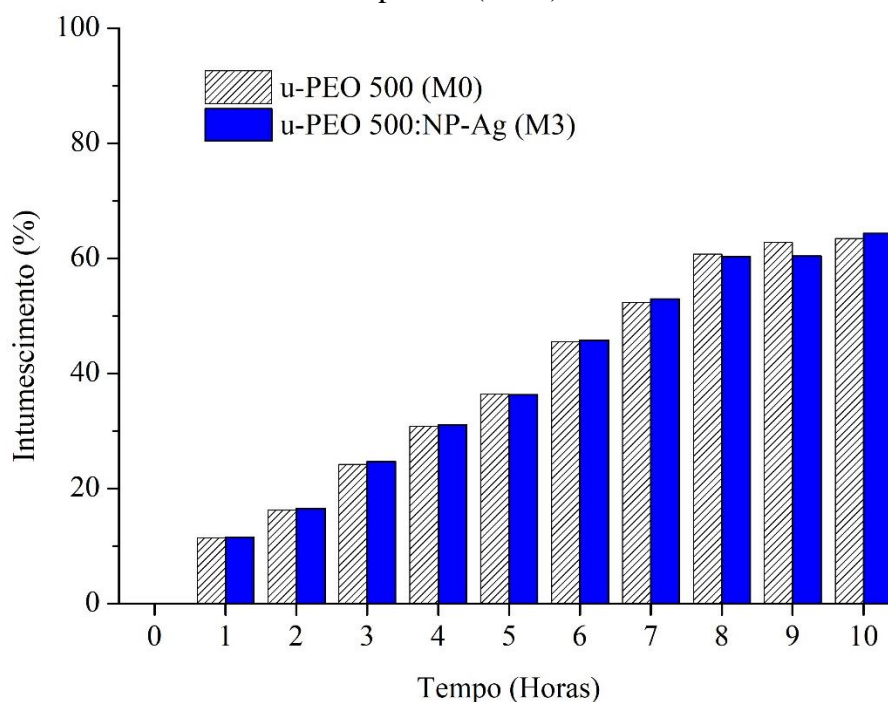
O intumescimento de um material híbrido u-PEO reflete na capacidade deste interagir com moléculas absorvidas e mostra a absorção de meio, em peso (g), do u-PEO 500 em solução tampão fosfato, em função do tempo de imersão (Barros *et al.*, 2022)). Diferentes fatores como pH, temperatura, ambiente de intumescimento, natureza dos polímeros e grau de reticulação podem interferir nos resultados de absorção de meio por esse material (Ahmed *et al.*, 2020).

O grau de intumescimento dos materiais híbrido M0 e M3 imersos em solução tampão fosfato (pH 7,2) é exibido na Figura 24. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão ($n = 3$). O equilíbrio de absorção do meio foi alcançado após 24 h em todos os materiais estudados, resultando em uma média de porcentagem de intumescimento de $63,45\% \pm 0,00571\%$ e $64,36\% \pm 0,00471\%$ para M0 e M3, respectivamente. Os resultados apresentados indicam que, ao comparar os dados dos materiais híbrido M0 e M3, não houve diferença estatisticamente significativa de absorção de água. Os dados também concordam com a avaliação do comportamento de molhabilidade superficial (determinada por meio de medidas de ângulo de contato).

O intumescimento do material híbrido u-PEO é diretamente relacionado a sua estrutura, composta por grupamentos hidrofílicos como ureia, oxigênios do tipo éter e silanóis laterais (Molina *et al.*, 2014b; Jesus *et al.*, 2018) o que confere às amostras caráter hidrofílico e, portanto, afinidade com o meio (Caravieri *et al.*, 2019). Sob imersão em meio aquoso, há um aumento da distância entre os nanodomínios siloxanos presentes na rede orgânico-inorgânica, favorecendo a capacidade de intumescimento macroscópico desses materiais (Chiavacci *et al.*, 2022; Jesus *et al.*, 2018).

O caráter hidrofílico do híbrido u-PEO e a presença de sais e outros componentes presentes nas diferentes soluções a qual estão imersos pode modificar a hidratação e solvatação desses materiais, fazendo com que apresentem maior ou menor afinidade pela solução e, conseqüentemente, alterando sua capacidade de entumescimento (Silva *et al.* 2023; Oshiro Junior *et al.*, 2015).

Figura 24 – Porcentagem de intumescimento dos materiais híbridos u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3), imersos em solução tampão fosfato (pH 7,2). Dados expressos como média \pm desvio padrão (n = 3)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: Material híbrido ureasil-poliéter; NP-Ag: Nanopartículas de prata; M0: material híbrido u-PEO 500 puro; M3: material híbrido u-PEO 500 com 750 μ L NP-Ag.

Trabalhos semelhantes encontrados na literatura exibem resultados de intumescimento que variam em porcentagem de absorção de água/intumescimento. Em estudos realizados com membranas de u-PEO 500 sintetizadas pelo processo sol-gel e imersas em solução simulada de fluido corporal, houve aumento da massa do material de \approx 55% em 6 h (Silva *et al.*, 2023), enquanto um xerogel de PEO 500, obtido por sol-gel, apresentou rápido aumento da razão de intumescimento, levando a 80% de aumento de massa em 6 h quando imersos em água destilada (Vargas *et al.*, 2023).

5.8 Atividade antimicrobiana do material híbrido ureasil-poliéter (u-PEO 500) contendo nanopartículas de prata (NP-Ag)

5.8.1 Ensaio de difusão em ágar

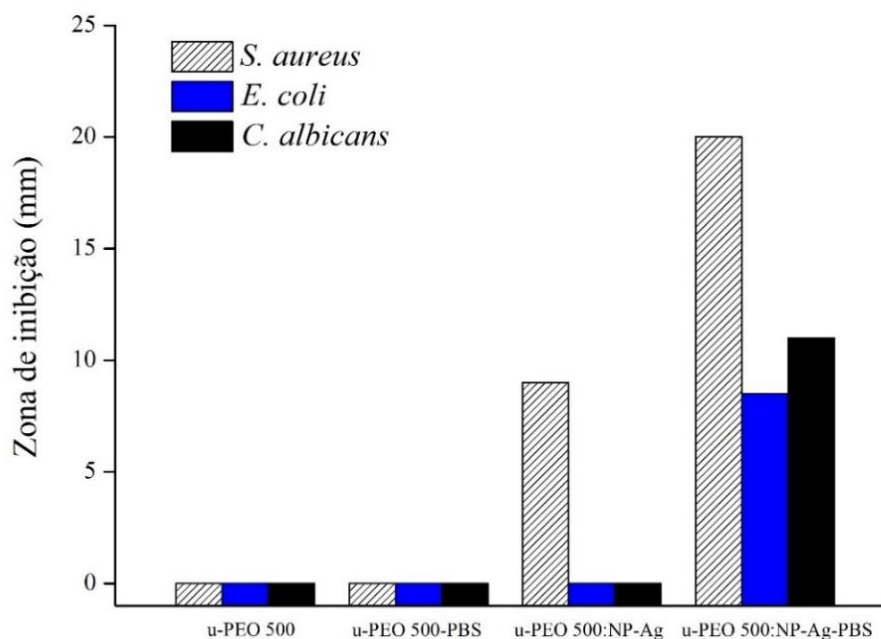
Os resultados dos halos de inibição de crescimento microbiano formados a partir dos experimentos para avaliação da atividade antimicrobiana dos materiais híbridos u-PEO 500

(M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) em meio de cultura sólido, por difusão em ágar, estão demonstrados na Figura 25.

Em ambos os grupos (com e sem deposição 100 μ L de PBS), o material híbrido M0 não apresentou halo de inibição para os microrganismos testados constatando que, isoladamente, o material não possui atividade antimicrobiana. Para o M3, na ausência de PBS, houve formação de halo de 8 mm para *S. aureus*, enquanto que para *E. coli* e *C. albicans* não. Com a deposição de PBS nos materiais M3, os resultados demonstram que ocorreu difusão efetiva no meio ágar hidrofílico, evidenciado pela formação de halo de inibição para todos os microrganismos testados, sendo 20 mm para *S. aureus*, 8,5 mm para *E. coli* e 11 mm para *C. albicans*.

Meios aquosos termodinamicamente compatível com o polímero, podem proporcionar o processo de relaxamento e erosão da cadeia polimérica, a que a torna mais flexível, ocasionando intumescimento do material e promovendo a difusão de ativos para o exterior da matriz (Oshiro Junior *et al.*, 2016).

Figura 25 – Zonas de inibição de crescimento microbiano de u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) contra cepas de *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC, em milímetros de diâmetro



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: material híbrido ureasil-poliéster; NP-Ag: nanopartículas de prata; PBS: *phosphate buffered saline*; mm: milímetros.

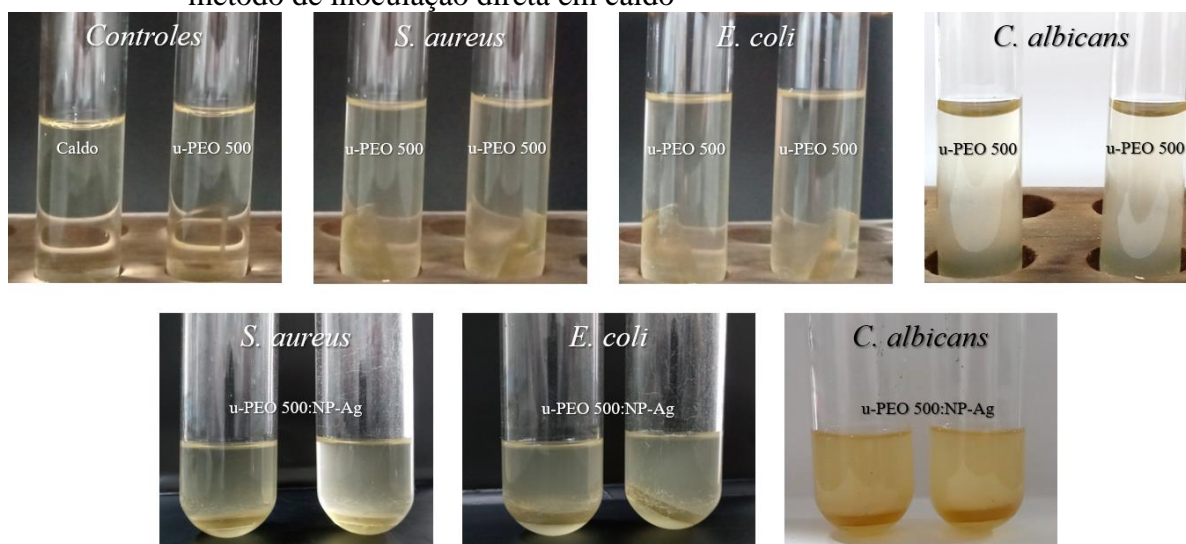
Segundo a norma M07 e M44 (CLSI, 2018) a suscetibilidade aos antibacterianos e antifúngicos, respectivamente, pode ser interpretada pelo tamanho da zona de inibição. A

sensibilidade de um agente antimicrobiano é determinada pelo diâmetro da zona de inibição, assim halos de ≥ 20 mm indicam sensibilidade. Zonas de inibição entre 15 e 19 mm podem sugerir suscetibilidade dose-dependente ou intermediária, enquanto inibição ≤ 14 mm de diâmetro aponta para a resistência da cepa ao antimicrobiano. Com isso, os valores de halos de inibição do presente estudo sinalizaram a sensibilidade de *S. aureus* ao u-PEO:NP-Ag. No entanto, *E. coli* e *C. albicans* foram classificados como resistentes ao material híbrido testado. Vale ressaltar a baixa concentração molar da NP-Ag utilizada na síntese do material híbrido (1,06 mM), além da proporção polímero:NP (g/mL) utilizada, as quais podem ter afetado a ação antimicrobiana das NP-Ag.

5.8.2 Ensaio de inoculação direta

Os resultados do ensaio de inoculação direta em caldo evidenciaram que, na etapa 2 (deposição no caldo de cultura) houve turvação do meio para todos os materiais testados (u-PEO 500 - M0 e PEO:NP-Ag - M3) e em todos os microrganismos (*S. aureus*, *E. coli* e *C. albicans*) (Figura 26).

Figura 26 – Avaliação do crescimento microbiano de u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) contra cepas de *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC, pelo método de inoculação direta em caldo



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

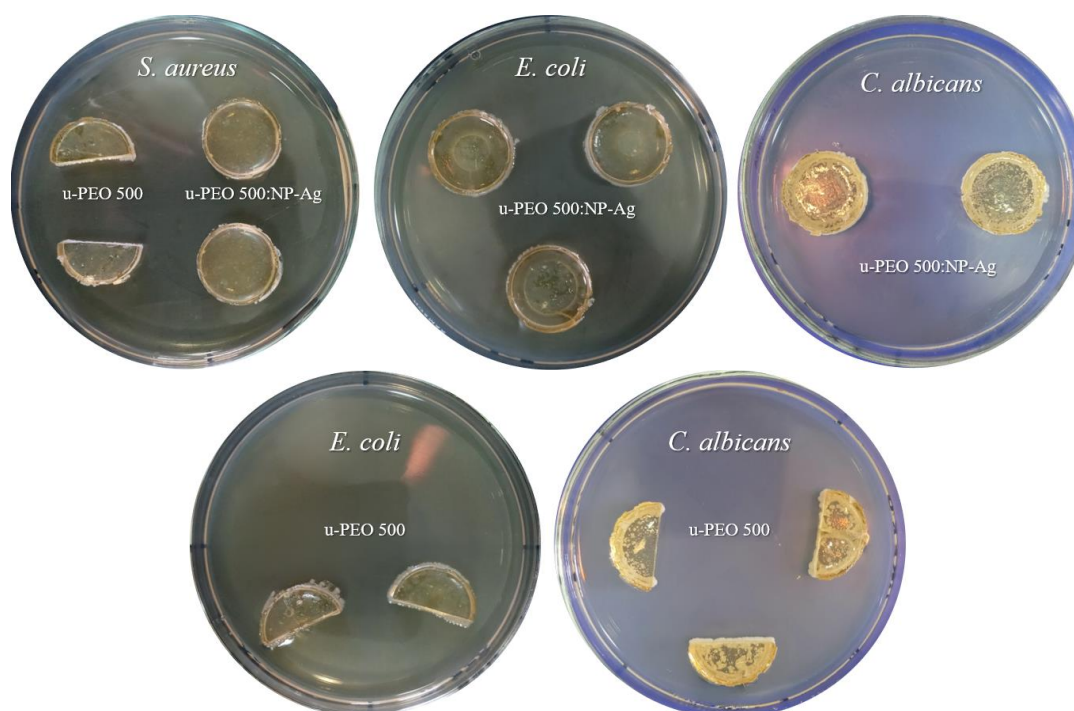
Legenda: u-PEO 500: material híbrido ureasil-poliéster; NP-Ag: nanopartículas de prata.

Após a transferência dos materiais híbridos lavados com PBS para os meios de cultura sólidos (etapa 3), foi possível verificar colonização, através da difusão do crescimento microbiano na superfície dos meios, após 24 h da deposição. Foi observado que o controle M0

foi colonizado mais abundantemente do que M3, contendo as NP-Ag. Diferenças no tamanho das colônias microbianas também foram notadas, com as maiores colônias em M0 (Figura 27). O teste também revelou a esterilidade dos controles dos meios e dos materiais híbridos.

Para revestimentos à base de prata a atividade antimicrobiana é diretamente proporcional à concentração de íons liberados, além da presença de íons dissolvidos (Kędziora *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021). Com isso, embora sejam observadas diferenças entre a colonização dos materiais híbridos, os resultados pouco expressivos de redução no crescimento microbiano exibidos pelo M3 provavelmente foram devido à baixa concentração de NP-Ag incorporada ao material híbrido, notadamente insuficiente para ocasionar efetiva ação antimicrobiana pelo método de avaliação utilizado.

Figura 27 – Avaliação do crescimento microbiano de u-PEO 500 (M0) e u-PEO 500:NP-Ag (M3) contra cepas de *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC e *C. albicans* ATCC, em placas com meio de cultura sólido



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: u-PEO 500: material híbrido ureasil-poliéster; NP-Ag: nanopartículas de prata.

Revestimentos ou materiais híbridos u-PEO contendo NP-Ag não foram encontrados na literatura para comparação. No entanto, em estudos realizados com revestimentos para implantes metálicos baseado em NP-Ag/politetrafluoretileno, pesquisadores avaliaram a aplicabilidade antimicrobiana do material por método semelhante (Zhang *et al.*, 2021). Neste, ao verificar células de *E. coli* aderidas e determinar sua viabilidade, os autores demonstraram

que as amostras revestidas inibiram significativamente o crescimento bacteriano em ~50% a ~90%, em 7 dias de avaliação.

Em outro estudo, que avaliou a colonização e adesão de *S. aureus* a revestimentos híbridos (filmes) proposto para variadas superfícies, incluindo implantes e cateteres, os autores pontuaram a inibição do crescimento bacteriano a partir da redução de 54% a 93% no número de colônias em relação aos grupos controles do estudo com a utilização de materiais híbridos compostos por dextrano-NP-Ag (2 mM e 5 mM) (Ferrer *et al.*, 2012)

Para melhor entendimento da atividade antimicrobiana do u-PEO 500:NP-Ag, e proporcionar a aplicabilidade como revestimentos antimicrobianos para dispositivos médicos faz-se necessário a realização de estudos futuros para avaliação do número de bactérias viáveis *versus* bactérias totais. Ademais, a possibilidade do aumento das concentrações de NP-Ag, sem comprometimento da matriz polimérica, além da redução no tamanho das partículas, para permitir melhora no perfil antimicrobiano do u-PEO 500:NP-Ag, devem ser levadas em consideração para estudos futuros.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho produziu NP-Ag, monodispersas, coloidais, estáveis por 9 dias e com atividade antimicrobiana (bacteriostática, bactericida e fungicida). Materiais híbridos foram produzidos usando uma base do tipo ureasil-poliéter a qual deram origem a produtos translúcidos, uniformes, com características amorfas e alta estabilidade térmica. Esses incorporaram completamente as NP-Ag sintetizadas, sem alterações nas características físico-químicas do híbrido. Além disso, a matriz u-PEO 500:NP-Ag exibiu atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, sendo um candidato para uso em revestimentos de materiais médico-hospitalares passíveis de reprocessamento prata esse microrganismo. Estudos futuros são necessários para viabilizar o aumento das concentrações de NP-Ag, sem comprometimento da matriz polimérica, permitindo assim a melhora no perfil antimicrobiano do u-PEO 500:NP-Ag e viabilizar o uso como revestimentos antimicrobianos para materiais médicos.

REFERÊNCIAS

- ABDELSALAM, N. R. *et al.* Assessment of silver nanoparticles decorated starch and commercial zinc nanoparticles with respect to their genotoxicity on onion. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 133, p. 1008–1018, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.134>
- ADRIANTO, N. *et al.* Localized surface plasmon resonance properties of green synthesized silver nanoparticles. **Nano-Structures & Nano-Objects**, v. 31, p. 100895. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2022.100895>
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed., v. 1, 1904 p. Brasília, DF: ANVISA, 2019a.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução de diretoria colegiada - RDC n° 15, de 15 de março de 2012**. Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências. [Brasília, DF]: ANVISA, 2012.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução de diretoria colegiada - RDC n° 156, de 11 de agosto de 2006**. Dispõe sobre o registro, rotulagem e re-processamento de produtos médicos, e dá outras providências. [Brasília, DF]: ANVISA, 2006.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução de diretoria colegiada - RDC n° 318, de 6 de novembro de 2019**. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. [Brasília, DF]: ANVISA, 2019b.
- AGNIHOTRI, S.; MUKHERJI, S.; MUKHERJI, S. Size-controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5–100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy. **RSC Advances**, v. 4, n. 8, p. 3974–3983, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3ra44507k>
- AHMED, A. *et al.* Enhancing the Thermal, Mechanical and Swelling Properties of PVA/Starch Nanocomposite Membranes Incorporating g-C3N4. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 28, n. 1, p. 100–115, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10924-019-01592-y>
- ALAM, M. Analyses of biosynthesized silver nanoparticles produced from strawberry fruit pomace extracts in terms of biocompatibility, cytotoxicity, antioxidant ability, photodegradation, and in-silico studies. **Journal of King Saud University - Science**, v. 34, n. 8, p. 102327–102327, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102327>
- ALIM-AL-RAZY, M. *et al.* Silver nanoparticle synthesis, UV-Vis spectroscopy to find particle size and measure resistance of colloidal solution. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1706, p. 012020, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1706/1/012020>
- ALMATROUDI, A. Silver nanoparticles: synthesis, characterisation and biomedical applications. **Open Life Sciences**, v. 15, n. 1, p. 819–839, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1515/biol-2020-0094>

AL-OTIBI, F. O. *et al.* Green Biofabrication of Silver Nanoparticles of Potential Synergistic Activity with Antibacterial and Antifungal Agents against Some Nosocomial Pathogens. **Microorganisms**, v. 11, n. 4, p. 945–945, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040945>

ANANDAN, M. *et al.* Green synthesis of anisotropic silver nanoparticles from the aqueous leaf extract of *Dodonaea viscosa* with their antibacterial and anticancer activities. **Process Biochemistry**, v. 80, p. 80–88, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.02.014>

ARAGÃO, A. P. de *et al.* Green synthesis of silver nanoparticles using the seaweed *Gracilaria birdiae* and their antibacterial activity. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 4182–4188, dez. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.04.014>

BAERTSCHI, S. W. *et al.* Implications of In-Use Photostability: Proposed Guidance for Photostability Testing and Labeling to Support the Administration of Photosensitive Pharmaceutical Products, Part 2: Topical Drug Product. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 9, p. 2688–2701, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.24396>

BANSAL, K. K. *et al.* therapeutic potential of polymer-coated mesoporous silica nanoparticles. **Applied Sciences**, London, v. 10, n. 1, p. 289, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/app10010289>.

BARROS, R. M. *et al.* Dexamethasone-Loaded Ureasil Hydrophobic Membrane for Bone Guided Regeneration. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 1027, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051027>

BASTÚS, N. G. *et al.* Synthesis of Highly Monodisperse Citrate-Stabilized Silver Nanoparticles of up to 200 nm: Kinetic Control and Catalytic Properties. **Chemistry of Materials**, v. 26, n. 9, p. 2836–2846, 2014. DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/cm500316k>

BASU, H. *et al.* Present status of hybrid materials for potable water decontamination: a review. **Environmental Science: Water Research & Technology**, v. 6, n. 12, p. 3214–3248, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0EW00619J>

BEGUM, I. *et al.* Facile fabrication of malonic acid capped silver nanoparticles and their antibacterial activity. **Journal of King Saud University - Science**, v. 33, n. 1, p. 101231, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.101231>

BENVENUTTI, E. V. *et al.* Materiais híbridos à base de sílica obtidos pelo método sol-gel. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1926–1933, 2009.

BEZERRA, B. M. S. *et al.* The Efficacy of Hybrid Vaginal Ovules for Co-Delivery of Curcumin and Miconazole against *Candida albicans*. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 3, p. 312–312, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030312>

BHATTA, D. R. *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Contamination of Frequently Touched Objects in Intensive Care Units: Potential Threat of Nosocomial Infections. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 2022, p. 1–6, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/1023241>

BIRKETT, M. *et al.* Recent Advances in Metal-Based Antimicrobial Coatings for High-Touch Surfaces. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1162, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031162>

CARAVIERI, B. B. *et al.* Ureasil Organic–Inorganic Hybrid as a Potential Carrier for Combined Delivery of Anti-Inflammatory and Anticancer Drugs. **ACS Applied Bio Materials**, v. 2, n. 5, p. 1875–1883, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00798>

CAVALLARO, G.; MICCIULLA, S.; CHIAPPISI, L. Chitosan-based smart hybrid materials: a physico-chemical perspective. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 9, n. 3, p. 594–611, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0TB01865A>

CHIAVACCI, L. A. *et al.* Control of the structure and of the release profile of biological active molecules from materials prepared via sol-gel. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 101, n. 1, p. 71–86, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10971-021-05690-z>

CLAUDIO-RIZO, J. *et al.* Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos. **Mundo Nano: Revista Interdisciplinaria en Nanociencias Y Nanotecnología**, Ciudad de México, v. 14, n. 26, p. 1e-29e, 2021. DOI: <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.26.69634>.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **M07 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically**. 11th ed, v. 37, n. 13. [Wayne, PA, USA]: CLSI, 2018.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **M27 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts**. 4th ed, v. 37, n. 13. Wayne, PA, USA: CLSI, 2017.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **M44 Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing for Yeasts**. 3th ed, v. 37, n. 13. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.

COSTA, E. A. M.; COSTA, E. O dilema do reuso de dispositivos médicos de uso único: aspectos históricos e atuais. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia**, [Rio de Janeiro], v. 9, n.1, p. 91-98, 2021a. DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01411>.

COSTA, E. A.; COSTA, E. Dispositivos de uso único: políticas de regulação de reuso e implicações para a saúde coletiva. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 130, p. 902-914, 2021b. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202113025>.

CUNHA, M. *et al.* Synergistically enhanced stability of laccase immobilized on synthesized silver nanoparticles with water-soluble polymers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 154, p. 210–220, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.03.023>

ARAÚJO, A. de *et al.* Identification of Eschweilenol C in derivative of Terminalia fagifolia Mart. and green synthesis of bioactive and biocompatible silver nanoparticles. **Industrial**

Crops and Products, v. 137, p. 52–65, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.05.012>

DIAS, A. T. P. *et al.* Perfil das infecções hospitalares em um Hospital Universitário do Submédio do Vale do São Francisco: Brasil. **Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde**, Petrolina, v. 2, n. 1, p. 101-110, 2021. ISSN 2675-9683. DOI: <https://doi.org/10.51909/recis.v2i1.117>.

DONATO, K. Z. *et al.* Recent Applications of Ionic Liquids in the Sol-Gel Process for Polymer-Silica Nanocomposites with Ionic Interfaces. **Colloids Interfaces**, v. 1, n. 1, p. 5, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/colloids1010005>

DRESCH, F. *et al.* Contaminação de superfícies localizadas em unidades de terapia intensiva e salas de cirurgia: uma revisão sistemática da literatura. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 1, p. 85-91, 2018. e-ISSN 2238-3360. DOI: <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v1i1.9897>

DU, Y.; LIU, H. Cage-like silsesquioxanes-based hybrid materials. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 17, p. 5396–5405, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0DT00587H>

EDWARDSON, S.; CAIRNS, C. Nosocomial infections in the ICU. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, Amsterdam, v. 20, p. 14-18, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2018.11.004>.

ELEMIKE, E. E. *et al.* Plant-mediated biosynthesis of silver nanoparticles by leaf extracts of *Lasienthra africanum* and a study of the influence of kinetic parameters. **Bulletin of Materials Science**, v. 40, n. 1, p. 129–137, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12034-017-1362-8>

FACCI, Julia; DINIZ, Luan F.; REIS, Naialy F. A.; FERNANDES, Christian. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. **Química Nova**, [S. l.], v. 43, n. 7, p. 959–973, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170565>

FAUSTINI, Marco *et al.* History of organic–inorganic hybrid materials: prehistory, art, science, and advanced applications. **Advanced Functional Materials**, v. 28, n. 27, p. 1704158, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201704158>

FERNANDES *et al.* Antimicrobial and anti-biofilm activity of silver nanoparticles biosynthesized with *Cystoseira* algae extracts. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 28, n. 4, p. 439–450, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00775-023-01999-y>

FERRER, M. C. C. *et al.* Antibacterial biomimetic hybrid films. **Soft Matter**, Cambridge, v. 8, n. 8, p. 2423, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1039/c2sm06969e>.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Medical device safety action plan**: protecting patients, promoting public health. [Silver Spring]: FDA, [2018?]. 17 p. (versão *online*) Disponível em: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Medical-Device-Safety-Action-Plan--Protecting-Patients--Promoting-Public-Health-%28PDF%29.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2021.

GARCÍA-ARNÁEZ, I. *et al.* A single coating with antibacterial properties for prevention of medical device-associated infections. **European Polymer Journal**, Oxford, v. 113, p. 289-296, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.02.002>.

GARCÍA-MARTÍNEZ, J. M.; COLLAR, E. P. Organic–Inorganic Hybrid Materials. **Polymers**, v. 13, n. 1, p. 86, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13010086>

GHOSH, S.; ROUSSEAU, D. Freeze–thaw stability of water-in-oil emulsions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 339, n. 1, p. 91–102, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2009.07.047>

GINJUPALLI, K. *et al.* Does the size matter? Evaluation of effect of incorporation of silver nanoparticles of varying particle size on the antimicrobial activity and properties of irreversible hydrocolloid impression material. **Dental Materials**, v. 34, n. 7, p. e158–e165, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.03.016>

GONTIJO, L. A. P. *et al.* pH effect on the synthesis of different size silver nanoparticles evaluated by DLS and their size-dependent antimicrobial activity. **Matéria**, v. 25, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1517-707620200004.1145>

HAMAD, A.; KHASHAN, K. S.; HADI, A. Silver nanoparticles and silver ions as potential antibacterial agents. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10904-020-01744-x>

HAQUE, M. *et al.* Health care-associated Infections - an overview. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, n. 11, p. 2321-2333, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>

HEMLINGER, J. *et al.* On the crystallography of silver nanoparticles with different shapes. **Crystal Growth & Design**, v. 16, n. 7, p. 3677–3687, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00178>

HEUSON, E. *et al.* Optimisation of catalysts coupling in multi-catalytic hybrid materials: perspectives for the next revolution in catalysis. **Green Chemistry**, v. 23, n. 5, p. 1942–1954, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0GC04172F>

HUANG, L. *et al.* Synthesis of phytonic silver nanoparticles as bacterial and ATP energy silencer. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 231, p. 111802–111802, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111802>

HWANG, B.; LEE, J. S. Recent Advances in Memory Devices with Hybrid Materials. **Advanced electronic materials**, v. 5, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/aelm.201800519>

JESUS C. R. N. *et al.* Highly Controlled Diffusion Drug Release from Ureasil-Poly(ethylene oxide)-Na⁺-Montmorillonite Hybrid Hydrogel Nanocomposites. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 22, p. 19059-19068, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b04559>

- JESUS, N. A. M. *et al.* Facile and scalable design of light-emitting and ROS-generating hybrid materials made of polyurea gels embedding a molybdenum cluster-based salt. **Dalton Transactions**, v. 50, n. 25, p. 8907–8916, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1039/D1DT00962A>
- JOHN, M. S. *et al.* Synthesis of bioactive silver nanoparticles by a pseudomonas strain associated with the antarctic psychrophilic protozoon euplotes focardii. **Marine Drugs**, v. 18, n. 1, p. 38, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/md18010038>
- JYOTHI, S. V. G. S. *et al.* Stability characterization for pharmaceutical liposome product development with focus on regulatory considerations: An update. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 624, p. 122022, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122022>
- KAABIPOUR, S.; HEMMATI, S. A review on the green and sustainable synthesis of silver nanoparticles and one-dimensional silver nanostructures. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 12, p. 102–136, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3762/bjnano.12.9>
- KALAJ, M. *et al.* MOF-Polymer hybrid materials: from simple composites to tailored architectures. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 16, p. 8267–8302, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00575>
- KANG, J. *et al.* Silver nanoparticles present high intracellular and extracellular killing against *Staphylococcus aureus*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 6, p. 1578–1585, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz053>
- KAUR, A. *et al.* Synergetic effect of vancomycin loaded silver nanoparticles for enhanced antibacterial activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 176, p. 62–69, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.12.043>
- KĘDZIORA, A. *et al.* Similarities and Differences between Silver Ions and Silver in Nanoforms as Antibacterial Agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 2, p. 444, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19020444>
- KHAN, H. A.; BAIG, F. K.; MEHBOOB, R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 5, p. 478–482, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.019>
- KLEINMAN, Mark H. Using photoreactivity studies to provide insight into the photosafety of pharmaceutical therapies. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, [S. l.], v. 49, p. 100–107, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.06.003>
- KOOPMANN, A.-K. *et al.* Tannin-based hybrid materials and their applications: a review. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 4910, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25214910>
- KRISHNAN, S.; WEINMAN, C. J.; OBER, C. K. Advances in polymers for anti-biofouling surfaces. **Journal of Materials Chemistry**, Cambridge, v. 18, n. 29, p. 3405–3413, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1039/B801491D>

LA SPINA, R. *et al.* Synthesis of citrate-stabilized silver nanoparticles modified by thermal and ph preconditioned tannic acid. **Nanomaterials**, v. 10, n. 10, p. 2031, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano10102031>

LEERSNYDER, I. *et al.* Revealing the importance of aging, environment, size and stabilization mechanisms on the stability of metal nanoparticles: a case study for silver nanoparticles in a minimally defined and complex undefined bacterial growth medium. **Nanomaterials**, v. 9, n. 12, p. 1684, 2019. DOI: <http://doi.org/10.3390/nano9121684>

LIU, X. **IR Spectrum and Characteristic Absorption Bands**. In: ORGANIC CHEMISTRY I, LibreTexts Project, 240 p. Disponível em: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_I_\(Liu\)/06%3A_Structural_Identification_of_Organic_Compounds-_IR_and_NMR_Spectroscopy/6.03%3A_IR_Spectrum_and_Characteristic_Absorption_Bands](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_I_(Liu)/06%3A_Structural_Identification_of_Organic_Compounds-_IR_and_NMR_Spectroscopy/6.03%3A_IR_Spectrum_and_Characteristic_Absorption_Bands). Acesso em: 09 dez 2023.

LOULA, M. *et al.* Analysis of silver nanoparticles using single-particle inductively coupled plasma: mass spectrometry (ICP-MS): parameters affecting the quality of results. **Analytical Letters**, v. 52, n. 2, p. 288–307, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/00032719.2018.1459657>

LUSTOSA, A. *et al.* In situ synthesis of silver nanoparticles in a hydrogel of carboxymethyl cellulose with phthalated-cashew gum as a promising antibacterial and healing agent. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, p. 2399, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18112399>

MAKVANDI, P. *et al.* Metal-based nanomaterials in biomedical applications: antimicrobial activity and cytotoxicity aspects. **Advanced Functional Materials**, Weinheim, v. 30, n. 22, p. 1910021, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201910021>.

MALFATTI, L.; INNOCENZI, P. Sol–gel chemistry: from self-assembly to complex materials. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 60, n. 3, p. 226–235, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10971-011-2475-y>

MARTIN, L. S. *et al.* Different organic components on silica hybrid matrices modulate the lipase inhibition by the glycerol formed in continuous transesterification reactions. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, New York, v. 62, p. 462-470, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.01.029>.

MATRAS, E. *et al.* Surface properties-dependent antifungal activity of silver nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 18046, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22659-2>

MENDES, J. F. *et al.* Synthesis of ureasil-polyether film forming materials by using environmentally friendly solvent. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicadas - RCFBA**, v. 42, p. e730, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4322/2179-443X.0730>

MOBIN, R. *et al.* Organic-Inorganic Hybrid Materials and Their Applications. **Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series**, p. 1135–1156, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-95987-0_33

- MOHAGHEGH, S. *et al.* A comparative study of eco-friendly silver nanoparticles synthesis using *Prunus domestica* plum extract and sodium citrate as reducing agents. **Advanced Powder Technology**, v. 31, n. 3, p. 1169–1180, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appt.2019.12.039>
- MOHAMED, M. A. *et al.* Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy. In: **Membrane Characterization**, p. 3–29, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63776-5.00001-2>
- MOLINA, E. F. *et al.* Controlled Cisplatin Delivery from Ureasil-PEO1900 Hybrid Matrix. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 10, p. 3461–3466, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp9097638>
- MOLINA, E. F. *et al.* Tri-ureasil gel as a multifunctional organic–inorganic hybrid matrix. **Polymer Chemistry**, v. 4, n. 5, p. 1575–1582, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1039/C2PY21049E>
- MOLINA, E. F. *et al.* Ureasil-poly(ethylene oxide) hybrid matrix for selective adsorption and separation of dyes from water. **Langmuir**, v. 30, n. 13, p. 3857–3868, 2014b. DOI: <https://doi.org/10.1021/la404812e>
- MOLINA, E. F. *et al.* Ureasil–polyether hybrid blend with tuneable hydrophilic/hydrophobic features based on U-PEO1900 and U-PPO400 mixtures. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 70, n. 2, p. 317–328, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10971-014-3300-1>
- MOMMA, K.; IZUMI, F. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. **Journal of Applied Crystallography**, v. 44, n. 6, p. 1272–1276, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1107/S0021889811038970>
- MOSTAFA, A. A. *et al.* Evaluation of biological activities of chemically synthesized silver nanoparticles. **Journal of Nanomaterials**, v. 2015, p. 1–7, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/789178>
- MOURA, A. *et al.* Influence of the hydrophilic/hydrophobic nature of polyetheramines on the interaction between amine–alcohol–silicate hybrids and anionic dyes for effective water cleaning. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 3, n. 31, p. 16020–16032, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5ta04022a>
- MUZAHEED *et al.* A 20-year retrospective clinical analysis of candida infections in tertiary centre: single-center experience. **Journal of Infection and Public Health**, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.014>
- NAMSHEER, K.; ROUT, C. S. Conducting polymers: a comprehensive review on recent advances in synthesis, properties and applications. **RSC Advances**, v. 11, n. 10, p. 5659–5697, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0ra07800j>
- NATHANAEL, A. J.; OH, T. H. Biopolymer coatings for biomedical applications. **Polymers**, Basel, v. 12, n. 12, p. 3061, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12123061>

NEUBEISER, A. *et al.* Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 2, p. 204–210, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.025>

NIMER, N. A. Nosocomial infection and antibiotic-resistant threat in the middle east. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 631–639, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S351755>

NUGMANOVA, A. G.; KALININA, M. A. Supramolecular self-assembly of hybrid colloidal systems. **Colloid Journal**, v. 84, n. 5, p. 642–662, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1061933X22700107>

OSHIRO JUNIOR, J. A. *et al.* Development of cutaneous bioadhesive ureasil-polyether hybrid films. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, p. 1–7, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/727324>

OSHIRO JUNIOR, J. A. *et al.* Drug delivery systems obtained from silica based organic-inorganic hybrids. **Polymers**, Basel, v. 8, n. 4, p. 91, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym8040091>.

OSHIRO JUNIOR, J. A. *et al.* Nanostructural Arrangements and Surface Morphology on Ureasil-Polyether Films Loaded with Dexamethasone Acetate. **Nanomaterials**, v. 11, n. 6, p. 1362, 21 maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano11061362>

PALÁCIO, G. *et al.* Coupling photoluminescence and ionic conduction properties using the different coordination sites of ureasil–polyether hybrid materials. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 43, p. 37364–37373, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b11149>

PALÁCIO, G.; PULCINELLI S. H.; SANTILLI, C. V. Fingerprint of semi-crystalline structure memory in the thermal and ionic conduction properties of amorphous ureasil–polyether hybrid solid electrolytes. **RSC Advances**, v. 12, n. 9, p. 5225–5235, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1ra09138g>

PARAMELLE, D. *et al.* A rapid method to estimate the concentration of citrate capped silver nanoparticles from UV-visible light spectra. **The Analyst**, v. 139, n. 19, p. 4855, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4an00978a>

PAREDES, M. *et al.* Chitosan/(ureasil–PEO hybrid) blend for drug delivery. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, n. 2, p. 233–238, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10971-014-3314-8>

PARK, W. *et al.*, Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications. **Progress in Materials Science**, Oxford, v. 114, p. 100686, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100686>.

PASCU, B. *et al.* Silver nanoparticle synthesis via photochemical reduction with sodium Citrate. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 255, 1 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010255>

- PATROCÍNIO, V. H. *et al.* Fatores de risco para contaminação cruzada: relato de experiência em um pronto atendimento médico. **PECIBES: Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde**, [Campo Grande, MS], v. 4, n. 2, p. 25-101, 13 nov. 2018. Trabalho apresentado no 6 ° Simpósio Multiprofissional em Saúde, 28 de set. 2018, [Campo Grande, MS]. [ISSN 2594-9888]. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/pecibes/issue/view/457>. Acesso em: 4 ago. 2022.
- PERALTA, L. C. F. *et al.* Silver nanoparticles in denture adhesive: An antimicrobial approach against *Candida albicans*. **Journal of Dentistry**, v. 131, p. 104445, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104445>
- PÉREZ-DE-LEÓN, A. *et al.* Comparison of the in vitro antifungal and anti-fumonigenic activities of copper and silver nanoparticles. **Against Fusarium verticillioides**. v. 31, n. 1, p. 213–220, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10876-019-01638-0>
- POKHARANA, M. *et al.* Stability testing guidelines of pharmaceutical products. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 8, n. 2, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v8i2.1564>
- PRYSHCHEPA, O.; POMASTOWSKI, P.; BUSZEWSKI, B. Silver nanoparticles: synthesis, investigation techniques, and properties. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 284, p. 102246, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102246>
- RAFIQUE, M. *et al.* A review on green synthesis of silver nanoparticles and their applications. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 45, n. 7, p. 1272–1291, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1241792>
- RAHAGHI, S. H. H.; POURSALEHI, R.; MIRESMAEILI, R. Optical properties of ag-cu alloy nanoparticles synthesized by dc arc discharge in liquid. **Procedia Materials Science**, v. 11, p. 738–742, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mspro.2015.11.062>
- RANOSZEK-SOLIWODA, K. *et al.* The role of tannic acid and sodium citrate in the synthesis of silver nanoparticles. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 19, n. 8, ago. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11051-017-3973-9>
- RANOSZEK-SOLIWODA, K. *et al.* The synthesis of monodisperse silver nanoparticles with plant extracts. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 177, p. 19–24, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.01.037>
- RASHMI, V.; PRAKASH KUMAR, J.; RAJESH SANJAY, K. Mathematical modelling and optimization studies of photo-mediated green synthesis of 2 hydroxy 4 methoxybenzaldehyde conjugated silver nanoparticles using *Decalepis hamiltonii*: A note on antioxidant and nanocatalytic activity. **Materials Today: Proceedings**, v. 43, p. 3635–3642, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.09.833>
- RIBEIRO, L. N. M.; COUTO, V. M.; FRACETO, L. F.; PAULA, E. Use of nanoparticle concentration as a tool to understand the structural properties of colloids. **Scientific Reports**, v. 8, p. 982, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18573-7>

RIGON, R. B. *et al.* Solid lipid nanoparticles optimized by 22 factorial design for skin administration: Cytotoxicity in NIH3T3 fibroblasts. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 171, p. 501–505, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.07.065>

RODRÍGUEZ-IRURETAGOIENA, A. *et al.* A new procedure to quantify silver nanoparticles in sediments. **Gondwana Research**, v. 110, p. 264–269, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gr.2021.07.012>

SAKURAI, K. *et al.* Evaluation of sliding properties and durability of DLC coating for medical devices. **Diamond and Related Materials**, Lausanne, v. 96, p. 97-103, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2019.03.021>.

SANTANA, W. M. O. S. *et al.* Ureasil–Polyether–CoFe₂O₄ Nanocomposites: Coupling a Drug Delivery System and Magnetic Hyperthermia. **ACS applied polymer materials**, v. 3, n. 10, p. 4837–4848, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsapm.1c00496>

SAVELEVA, M. S. *et al.* Hierarchy of Hybrid Materials: The Place of Inorganics-in-Organics in it, Their Composition and Applications. **Frontiers in Chemistry**, v. 7, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00179>

SEABERG, J. *et al.* Hybrid nanosystems for biomedical applications. **ACS Nano**, Washington, DC, v. 15, n. 2, p. 2099-2142, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c09382>.

SHARMA, R. P. *et al.* Nano-antimicrobial Materials: Alternative Antimicrobial Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23(3), p. 137–171, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-99-1635-1_5

Sigma-Aldrich. **Tabela de espectro IV por faixa de frequência**. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/photometry-and-reflectometry/ir-spectrum-table>. Acesso em: 07 de dez. de 2023.

SIKORA, A.; ZAHRA, F. Nosocomial infections. *In*: ABAI, B. *et al.* **StatPearls**, [Treasure Island, FL]: StatPearls Publishing, 2022. (online). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559312/>. Acesso em: 9 ago. 2022.

SILVA, G. C. *et al.* Hybrid Membranes of the Ureasil-Polyether Containing Glucose for Future Application in Bone Regeneration. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1474–1474, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051474>

SILVAROLI, A. J. *et al.* Role of Nanoscale Heterogeneity in the Mechanical Performance of Hybrid Elastomers. **Macromolecules**, v. 56, n. 11, p. 4075-4086, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.3c00466>

SKIBA, M. I. *et al.* Green Synthesis of Silver Nanoparticles in the Presence of Polysaccharide: Optimization and Characterization. **Journal of Nanomaterials**, v. 2020, p. 1–10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/3051308>

SKIBA, M. *et al.* Plasma-chemical Synthesis of Silver Nanoparticles in the Presence of Citrate. **Chemistry Journal of Moldova**, v. 13, n. 1, p. 7–14, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.19261/cjm.2018.475>

SMITHA, S. L. *et al.* Studies on surface plasmon resonance and photoluminescence of silver nanoparticles. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 71, n. 1, p. 186–190, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2007.12.002>

Sociedade Brasileira de Infectologia. **Prevenção da Infecção Hospitalar**. [São Paulo, SP]; Associação Médica Brasileira, [Brasília, DF]; Conselho Federal de Medicina, [Brasília, DF], 23 p., 2001. versão *online*. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/infeccao-hospitalar.pdf. Acesso em: 4 ago. 2022.

SOUZA, L. K.; BRUNO, C. H.; LOPES, L.; PULCINELLI, S.H.; SANTILLI, C.V.; CHIAVACCI, L.A. Ureasil–polyether hybrid film-forming materials. **Colloids Surf. B.**, 101, 156–161, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.06.009>

SRITHAM, E.; GUNASEKARAN, S. FTIR spectroscopic evaluation of sucrose-maltodextrin-sodium citrate bioglass. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 371–382, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.04.023>

STEWART *et al.*, Epidemiology of healthcare-associated infection reported from a hospital-wide incidence study: considerations for infection prevention and control planning. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 114, p. 10-22, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.031>

SUN, Y. *et al.* Ambient-stable tetragonal phase in silver nanostructures. **Nature Communications**, v. 3, n. 1, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms1963>

SZABÓ, S. *et al.* An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 11, p. 3204, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11113204>

TAJEDDIN, E. *et al.* The role of the intensive care unit environment and health-care workers in the transmission of bacteria associated with hospital acquired infections. **Journal of Infection and Public Health**, v. 9, n. 1, p. 13–23, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2015.05.010>

TESSEMA, B. *et al.* Synthesis and characterization of silver nanoparticles using reducing agents of bitter leaf (*Vernonia amygdalina*) extract and tri-sodium citrate. **Nano-Structures and Nano-Objects**, v. 35, p. 100983–100983, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2023.100983>

THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Topic Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products**. European Medicines Agency, London, 1998.

TRAN, P. A.; WEBSTER, T. J. Antimicrobial selenium nanoparticle coatings on polymeric medical devices. **Nanotechnology**, Bristol, v. 24, n. 15, p. 155101, 2013. DOI: <http://doi.org/10.1088/0957-4484/24/15/155101>.

TRUFFAULT, L. *et al.* Structural and optical features of ureasiloxane–polyethylene oxide hybrids containing CeO₂ nanoparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 471, p. 73–80, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.02.028>

TURKEVICH, J.; STEVENSON, P. C.; HILLIE, J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. **Discussions of the Faraday Society**, v. 11, p. 55-75, 1951. DOI: <https://doi.org/10.1039/DF9511100055>

VAIWALA, R.; SHARMA, P.; AYAPPA, K. G. Differentiating interactions of antimicrobials with Gram-negative and Gram-positive bacterial cell walls using molecular dynamics simulations. **Biointerphases**, v. 17, n. 6, p. 061008–061008, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1116/6.0002087>

VARGAS, J. G. *et al.* Influence of Polyether Backbone PEO–PPO on the Drug Release Behavior of Polyurea Xerogels. **Future Pharmacology**, v. 3, n. 2, p. 426–439, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3020026>

VIGNESWARI, S. *et al.* Transformation of Biowaste for Medical Applications: Incorporation of Biologically Derived Silver Nanoparticles as Antimicrobial Coating. **Antibiotics**, v. 10, n. 3, p. 229, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030229>

WANG, Y. *et al.* Highly Luminescent and Stable Organic: Inorganic Hybrid Films for Transparent Luminescent Solar Concentrators. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 14, n. 4, p. 5951–5958, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmi.1c20698>

WEI, T. *et al.* Exploration of smart antibacterial coatings for practical applications. **Current Opinion in Chemical Engineering**, Oxford, v. 34, p. 100727, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coche.2021.100727>.

WOLNY-KOŁADKA, K. A.; MALINA, D. K. Silver nanoparticles toxicity against airborne strains of *Staphylococcus* spp. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, v. 52, n. 13, p. 1247–1256, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10934529.2017.1356186>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medical devices**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/medical-devices#tab=tab_1>. Acesso em 01 março 2024

WU, Y. *et al.* A facile method to prepare size-tunable silver nanoparticles and its antibacterial mechanism. **Advanced Powder Technology**, v. 29, n. 2, p. 407–415, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apt.2017.11.028>

YI, B. *et al.* Dynamic siloxane materials: from molecular engineering to emerging applications. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 405, p. 127023, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127023>.

ZALDÍVAR *et al.* Thermal properties, nanoscopic structure and swelling behavior of chitosan/(ureasil–polyethylene oxide hybrid) blends. **Journal of Thermal Analysis and**

Calorimetry, v. 130, n. 2, p. 791–798, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6454-6>

ZANDER, Z. K.; BECKER, M. L. Antimicrobial and antifouling strategies for polymeric medical devices. **ACS Macro Letters**, Washington, v. 7, n. 1, p. 16-25, 14 2017. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00879>.

ZHANG, J. *et al.* Hospitals' responsibility in response to the threat of infectious disease outbreak in the context of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Implications for low- and middle-income countries. **Global Health Journal**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2020.11.005>

ZHANG, S. *et al.* A sol–gel based silver nanoparticle/polytetrafluorethylene (AgNP/PTFE) coating with enhanced antibacterial and anti-corrosive properties. **Applied Surface Science**, v. 535, p. 147675, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.147675>

ZHAO. X. *et al.* Microwave-assisted synthesis of silver nanoparticles using sodium alginate and their antibacterial activity. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 444, p. 180–188, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.12.008>