



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# BIOFILMES BACTERIANOS: IMPLICAÇÕES NAS INFEÇÕES PROTÉSICAS

[Bacterial biofilms: implications in prosthetic infections]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Filipa Raquel Silva Correia

Orientadora:

Doutora Fátima Cerqueira

Setembro 2025







# **BIOFILMES BACTERIANOS: IMPLICAÇÕES NAS INFECÇÕES PROTÉSICAS**

[Bacterial biofilms: implications in prosthetic infections]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Filipa Raquel Silva Correia

Orientadora:

Doutora Fátima Cerqueira

Setembro 2025



*“Põe quanto és no mínimo  
que fazes” Fernando Pessoa*



## **Agradecimentos**

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa por me ter proporcionado uma experiência incrível neste curso, não podia sentir-me mais grata pela faculdade que escolhi para me tornar futura farmacêutica. Um enorme agradecimento a todos os professores, excelentes profissionais e cujo objetivo sempre foi transmitir todo o seu conhecimento para cada um de nós.

Deixo um especial obrigada à minha orientadora, pela paciência e por ter sido incansável neste trabalho, por toda a consideração e dedicação. Muito obrigada por tudo o que me ensinou e por ter sempre acreditado no meu potencial.

Agradeço, do fundo do meu coração, aos meus pais e à minha irmã que sempre fizeram tudo para me poder proporcionar a integração neste curso que sempre foi o meu sonho. Por todo o apoio e carinho que me deram até hoje, por nunca me deixarem ir abaixo e por estarem sempre do meu lado em todas as etapas da minha vida.

Agradeço ao meu namorado, Samuel, que foi uma incrível surpresa neste curso. Um enorme apoio ao longo desta jornada, o meu porto seguro, que esteve sempre do meu lado em todos os altos e baixos, fazendo-me sempre acreditar em mim e nas minhas capacidades. Obrigada por me valorizares tanto.

Deixo um especial obrigada à minha melhor amiga, Maria, que esteve sempre do meu lado ao longo destes 5 anos. A única que sempre me entendeu, que sempre me ajudou e que, principalmente, se tornou um enorme exemplo para mim fazendo-me perceber da importância que é nos dedicarmos e darmos tudo de nós naquilo que fazemos.

Agradeço à minha querida amiga Sofia, por me compreender sempre e por todo o apoio mútuo, tornando-o todos os dias sempre mais leves. E obrigada à minha amiga Mariana, capaz de tornar o ambiente sempre mais divertido para nos esquecermos do quão trabalhoso foi conseguir chegar até aqui. Amigas, com vocês esta caminhada passou a voar e não podia ter sido melhor.

À minha avó, Fernanda, que sempre acreditou no meu potencial desde pequenina e que eu espero que esteja muito orgulhosa de mim. Tenho muitas saudades.

Obrigada a todos os que fizeram de mim o que sou hoje e por estarem sempre presentes ao longo deste percurso.







## Resumo

As infecções bacterianas associadas a próteses constituem um problema clínico cada vez mais relevante, especialmente quando surge a formação de biofilmes que dificultam o diagnóstico e o tratamento destas infecções. Os biofilmes são uma comunidade organizada de microrganismos, da mesma ou de diferentes espécies, revestidos por uma camada de proteção que lhes confere elevada resistência a antibióticos e ao sistema imunitário do hospedeiro. A presença de biofilmes em próteses envolve diversas complicações, desde o impacto económico até à necessidade de remoção da prótese. Desta forma, procura-se entender quais as espécies microbianas mais relevantes e prevalentes associadas a infeções protésicas, mecanismos de resistência dos biofilmes, fatores promotores da sua formação e potenciais tipos de biomateriais e terapêuticas eficientes para a minimização deste problema. Além disso, o farmacêutico representa cada vez mais um papel fundamental numa equipa multidisciplinar para o acompanhamento necessário aos doentes, na deteção de problemas associados à medicação e na reconciliação terapêutica. Nesse âmbito, este trabalho reflete uma revisão narrativa sobre a implicação que a formação de biofilmes bacterianos tem nas infeções em diferentes tipos de próteses com ênfase em possibilidades para a prevenção e alternativas de tratamento dos biofilmes, salientando a importância do estudo em estratégias inovadoras e da investigação contínua para a redução da morbilidade, melhoria do prognóstico dos doentes e diminuição dos custos associados a estas complicações.

Palavras-chave: biofilmes bacterianos; próteses; complicações; tratamento



## **Abstract**

Bacterial infections associated with prosthetic devices are a relevant clinical problem, especially when biofilm formation occurs, as it complicates both diagnosis and treatment of these infections. Biofilms are organized communities of microorganisms, of the same or different species, coated with a protective layer that confers them high resistance to antibiotics and to the host's immune system. The presence of biofilms on different prosthesis leads to multiple complications, ranging from economic impact to the potential need for prosthesis removal. Therefore, it seeks to identify the most relevant and prevalent microbial species involved in prosthetic infections, the resistance mechanisms of biofilms, the factors that promote biofilm formation and potential types of biomaterials and/or therapeutic strategies to mitigate this issue. Furthermore, the pharmacist plays an increasingly key role in a multidisciplinary team, providing essential patient support, detecting medication-related problems and ensuring therapeutic reconciliation. In this context, the present work reflects a narrative review of the implications of bacterial biofilm formation in infections affecting different types of prosthesis with an emphasis on strategies for prevention and alternative treatments for biofilms, highlighting the importance of innovative strategies and continuous research to reduce morbidity, improve patient outcomes and reduce the costs associated with these complicated infections.

Keywords: bacterial biofilms; prosthesis; complications; treatment



## Índice Geral

Resumo .....	xi
Abstract.....	xiii
Índice de Figuras .....	xvii
Índice de Tabelas .....	xix
Lista de Abreviaturas, Siglas ou Acrônimos .....	xxi
1. Introdução .....	1
1.1. Motivação .....	2
1.2. Objetivos.....	2
1.3. Metodologia.....	3
2. O conceito de biofilme bacteriano .....	5
2.1. Definição de biofilmes.....	5
2.2. Componentes dos biofilmes .....	6
2.3. Formação de biofilmes .....	7
2.3.1. Etapas da formação de biofilmes .....	8
2.4. Fatores promotores da formação de biofilmes .....	9
3. Mecanismos de resistência associados a biofilmes .....	11
3.1. Transferência horizontal de genes .....	11
3.2. Persistência celular e tolerância microbiana.....	12
4. Microrganismos relevantes em infecções protésicas.....	15
5. Tipos de próteses sujeitas a infecções .....	21
5.1. Próteses ortopédicas .....	21
5.2. Próteses vasculares .....	22
5.3. Próteses penianas.....	23
5.4. Próteses dentárias .....	23

6. Tipos de materiais protésicos .....	25
7. Diagnóstico.....	27
7.1. Métodos microbiológicos em próteses ortopédicas.....	27
7.2. Métodos de diagnóstico moleculares.....	28
7.3. Sonicação.....	28
8. Métodos de prevenção e tratamento .....	29
8.1. DAIR .....	30
8.2. Revisão da prótese numa só fase .....	31
8.3. Revisão da prótese em duas fases.....	32
8.4. Alternativas de tratamento.....	33
8.4.1. Modificação superficial passiva .....	33
8.4.2. Modificação superficial ativa .....	34
8.4.3. Transportadores locais ou de revestimento .....	35
8.4.4. Interrupção da formação do biofilme .....	35
8.4.5. Nanopartículas transportadoras .....	36
8.4.6. Biomateriais ósseos impregnados com antibióticos.....	37
8.4.7. Bacteriófagos.....	37
9. Intervenção farmacêutica.....	39
10. Conclusão .....	43
11. Referências bibliográficas .....	45

## **Índice de Figuras**

Figura 1 <i>Interior de um biofilme bacteriano</i> .....	7
Figura 2 <i>Ilustração do ciclo de formação de um biofilme bacteriano</i> .....	9
Figura 3 <i>Critérios para decisão da revisão protésica</i> .....	32
Figura 4 <i>Intervenções do farmacêutico numa equipa multidisciplinar</i> .....	40



## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 *Mecanismos de resistência das bactérias proporcionados pelos biofilmes.....* 12

Tabela 2 *Microrganismos patogênicos associados ao tipo de prótese envolvente.....* 18



## **Lista de Abreviaturas, Siglas ou Acrónimos**

ASM- Modificação superficial ativa (*Active Surface Modification*)

DAIR- Desbridamento, antibióticos, retenção do implante (*Debridement, Antibiotics, Implant retention*)

DNA- Ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)

EAU- Associação Europeia de Urologia (*European Association of Urology*)

eDNA- DNA extracelular (*extracellular DNA*)

EPS- Substâncias Poliméricas Extracelulares (*Extracellular Polymeric Substances*)

IPPs- Próteses Penianas Infláveis (*Inflatable Penile Prosthesis*)

IV- Intravenosa

LCC- Transportadores locais ou de revestimento (*Local Carriers or Coating*)

MOs- Microrganismos

PCR- *Polymerase chain reaction*

PJI- Infecções protésicas articulares (*Prosthetic joint infection*)

PMMA- Polimetilmetacrilato

POPI- Entrevista farmacêutica pós-operação (*Postoperative Pharmacist Interviews*)

PP- Próteses penianas

PRM- Problemas Relacionados com a Medicação

PSM- Modificação superficial passiva (*Passive surface modification*)

PSs - Polissacarídeos extracelulares

QS - *Quorum sensing*

RNA- Ácido ribonucleico (*Ribonucleic Acid*)

UTMD- Microbolhas por ultrassons (*Ultrasound targeted microbubble destruction*)

Y-TZP- Zircônio tetragonal policristalino estabilizado (*Yttrium-stabilized tetragonal zirconia*)



## 1. Introdução

De acordo com o Infarmed (2016):

Um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos (...) cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos (...) destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: (...) atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; (...) substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico (...).

Segundo a diretiva europeia 93/42/EEC, as próteses são dispositivos médicos de alto risco pertencentes à classe III e, independentemente da localização da prótese, são sempre reconhecidos pelo organismo do paciente como um objeto estranho (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

A infecção bacteriana é iniciada a partir da adesão à superfície da prótese e posterior colonização, o que irá desencadear uma resposta imunitária e inflamatória por parte do hospedeiro e manifestar-se por vermelhidão na área, inchaço, dor e sensação de calor (Almasri & Dahman, 2023; Jacqueline & Caillon, 2014).

A contaminação de próteses por agentes microbianos pode levar à falência do dispositivo médico, ao surgimento de infecções crónicas e ao aumento da taxa de mortalidade e morbilidade (Khatoon et al., 2018).

É a presença do biofilme no organismo que contribui para o aumento da resistência antimicrobiana e para o aparecimento de infecções bacterianas incontroláveis, visto que confere características protetoras que permite às células bacterianas escaparem à deteção do sistema imunitário, podendo em casos mais extremos evoluir para uma bacteriemia (Almatroudi, 2025; Rather et al., 2021).

O tratamento deste tipo de infecções implica o uso de elevadas doses de antibióticos e/ou substituição da prótese, que se traduz em cirurgias de alto risco e elevado custo. Além disso, pode acabar por ser ineficaz pelo facto dos biofilmes conferirem alta resistência aos antibióticos, correndo-se o risco de ressurgimento de uma infecção na nova prótese (Khatoon et al., 2018). No entanto, há controvérsia em relação ao tratamento por uso

prolongado de antibióticos pois, além de provocar disbiose no paciente, contribui também para o aumento da resistência bacteriana a estes fármacos, dado a concentração do antibiótico no biofilme se traduzir apenas doses sub-terapêuticas (Almasri & Dahman, 2023).

Desta forma, torna-se importante descobrir e desenvolver novas opções de tratamento ou até mesmo de prevenção, para evitar a formação de biofilmes e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Adicionalmente, este tipo de infeções associadas a dispositivos médicos está diretamente relacionado com um grande impacto económico que compreende custos diretos a nível hospitalar, custos diretos em ambulatório (visitas de acompanhamento, reabilitação, medicação, entre outros) e ainda custos indiretos relacionados com o paciente (perda de produtividade, falta ao trabalho, entre outros) (Sousa et al., 2018).

Em Portugal, o tratamento de uma infeção em próteses articulares com desbridamento, antibioterapia e retenção da prótese custa, em média, 4.009€ ou 5.528€ quando se trata de uma artroplastia total do joelho ou artroplastia total do quadril, respetivamente (Sousa et al., 2018). Deste modo, para além do impacto na saúde do doente, o impacto da formação dos biofilmes em próteses traduz-se também num aumento dos custos de tratamento associados.

### 1.1. Motivação

O crescente surgimento de infeções bacterianas em utentes que possuem algum tipo de prótese, especialmente ortopédica, torna-se impactante a nível clínico, tratando-se também de um tema cientificamente complexo. Uma vez que se trata de um problema difícil de tratar, pois os biofilmes formados não são eliminados pelo sistema imune do doente nem com antibioterapia, e se avista uma necessidade de recorrer à remoção cirúrgica da prótese, é importante tentar perceber o porquê do seu surgimento, que tipos de alternativas existem de forma a minimizar estas complicações e qual o papel do farmacêutico nestas situações. Além disso, acaba por ser um tema desafiante tendo em consideração que atualmente o uso de antibióticos se tornou cada vez mais comum e as bactérias se têm vindo a tornar mais resistentes.

### 1.2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo entender no que consiste um biofilme; descrever o seu processo de formação, bem como avaliar quais os principais fatores que levam à sua

formação; quais os microrganismos mais prevalentes em determinados tipos de próteses; diferentes métodos de prevenção ou tratamento e de que forma os farmacêuticos, em diferentes áreas, conseguem atuar nestas situações.

### 1.3. Metodologia

Esta revisão narrativa foi conduzida envolvendo diversos artigos científicos relacionados com o tema e com os tópicos abordados. A principal base de dados utilizada para a pesquisa foi a PubMed, sendo a pesquisa inicial com as palavras-chave “biofilm”, “prosthesis” e “infection” resultando na seguinte pesquisa (“biofilm”[Title/Abstract] AND “prosthesis”[Title/Abstract] AND “infection”[Title/Abstract]) AND (2015:2025[mdat])” onde foram obtidos 201 resultados. Os artigos foram selecionados de acordo com a sua relevância e utilidade para o tema em estudo, abrangendo artigos originais e de revisão publicados entre 2015 e 2025. Foram excluídos todos os artigos que não continham informação relacionada com o tema em si e sem possibilidade de acesso ao texto integral, resultando em 23 artigos utilizados. Através das referências bibliográficas desses artigos, foi possível utilizar outros artigos para inclusão neste trabalho.

Adicionalmente, foram feitas pesquisas mais direcionadas e pontuais de modo a obter informações necessárias acerca dos diversos tópicos abordados nesta revisão, utilizando palavras-chave como “biofilm”, “prosthesis”, “diagnosis”, “treatment”, “pharmacist” e “intervention” de acordo com as necessidades da pesquisa. Para tal, foram também necessárias outras bases de dados como Google Scholar e Elsevier.



## 2. O conceito de biofilme bacteriano

### 2.1. Definição de biofilmes

Os biofilmes são definidos como uma comunidade organizada de microrganismos (MOs) que crescem no interior de uma matriz constituída por substâncias poliméricas extracelulares (*extracellular polymeric substance*, EPS), produzidas pelos próprios MOs no interior do biofilme, e que estão aderidos uns aos outros sob uma superfície, apresentando diferentes variações na taxa de crescimento e na expressão de genes (Gupta et al., 2016; Jamal et al., 2015).

De uma forma geral, consistem em células microbianas, onde algumas dessas células aderem à superfície da prótese através de fatores de virulência e multiplicam-se inúmeras vezes, formando a matriz polimérica que mais tarde evolui para um biofilme maturado com canais de água, até algumas células se dispersarem novamente na sua forma planctónica (Mikziński et al., 2024).

Entenda-se por forma planctónica a bactéria no seu estado individual e isolado, passível de ser eliminada pelo sistema imunitário do hospedeiro que a reconhece como um elemento estranho no organismo, ou pelo uso de antibióticos.

Em comparação com o MO na sua forma planctónica, as bactérias presentes nos biofilmes apresentam vantagens pois, estando presentes no interior aquoso do biofilme, têm um acesso mais facilitado a nutrientes e um aumento na diversidade genética que permite a troca de genes entre as mesmas (Penesyan et al., 2021).

Num biofilme, as células possuem diferentes fases de crescimento entre si. As bactérias periféricas consomem nutrientes e são metabolicamente ativas, enquanto as bactérias localizadas no centro ou na superfície do biofilme acabam por ficar sem tantos recursos metabólicos. Esta falta de nutrientes é um dos exemplos que leva às bactérias a ficar num estado “adormecido”, metabolicamente inativas e com uma taxa de crescimento mais lenta, designando-se por células persistentes na camada mais funda. Esta é uma das razões que permite a determinadas bactérias resistir a elevadas concentrações de antibiótico pois não possuem atividade metabólica (Liu et al., 2024; Wood et al., 2013).

Esta situação requer a produção de agentes antibiofilmes potentes e sem toxicidade para o organismo, que interfiram nas vias de sinalização que regulam a deteção do *quorum*

*sensing* (QS), na síntese de EPS, nos genes associados a biofilmes, na motilidade, adesão e dispersão bacteriana (Li & Lee, 2017; Parrino et al., 2019; Roy et al., 2018).

## 2.2. Componentes dos biofilmes

Os biofilmes são estruturas heterogêneas rodeadas por uma matriz de EPS, sendo também necessária a existência de espaços intersticiais ou canais de água no seu interior para separar as diferentes micro colônias (Rather et al., 2021). Possuem na sua constituição polissacarídeos, proteínas, lípidos, ácido desoxirribonucleico (DNA) extracelular e água.

De acordo com Zhao et al. (2017) “O biofilme no seu estado de maturação é composto no seu interior por três camadas: a primeira é constituída por uma rede estrutural à superfície, a camada intermédia funciona como uma membrana basal para bactérias compactas e sem motilidade, e a camada superior contém células planctónicas”.

As EPS consistem num conjunto de polissacarídeos, lípidos, proteínas e ácidos nucleicos (Mikziński et al., 2024). Estas substâncias formam um escudo protetor com a função de suportar o biofilme, promover a passagem de nutrientes para as células microbianas, manter disponível o DNA para ocorrer a transferência horizontal de genes – compartilhamento de genes de virulência e de resistência antimicrobiana – e atua também como uma barreira protetora contra o sistema imunitário do hospedeiro, antibióticos e outros fatores externos (Davidson et al., 2019; Rather et al., 2021).

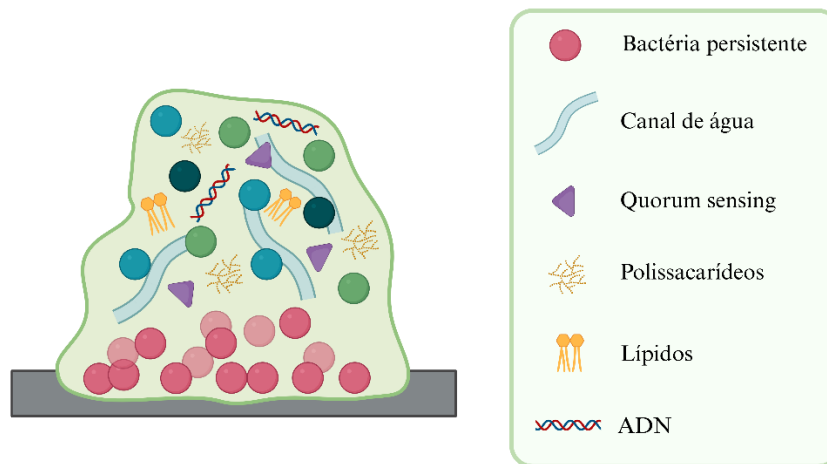
Os polissacarídeos extracelulares (PSs), são cadeias longas de sacarose excretadas pelas células microbianas e que são necessárias para permitir a adesão entre os MOs e dos mesmos à superfície durante a formação inicial do biofilme. Estes constituem uma parte significativa do biofilme pois apresentam influencia na formação e integridade da estrutura. Além disso, também desempenham um papel protetor contra o sistema imunitário (Limoli et al., 2015). Algumas bactérias produzem enzimas que vão degradar PSs da matriz de modo a facilitar a saída de células microbianas para que possam aderir numa outra superfície para formar um novo biofilme. Desta forma, considera-se que os PSs têm um papel na desagregação do biofilme quando necessário (Olaimat et al., 2024).

As proteínas extracelulares das bactérias, como as adesinas, promovem a adesão microbiana às superfícies e entre os MOs através de fimbrias, por exemplo. Estas proteínas interagem com as EPS e componentes de ácidos nucleicos, o que irá promover a estabilização da matriz do biofilme, ajudar na colonização e manter a integridade do mesmo (Rather et al., 2021).

O DNA extracelular (*extracellular DNA*, eDNA) é um dos constituintes essenciais da matriz de EPS, sendo importante para a agregação microbiana no interior do biofilme. A sua origem é diversa, uma vez que pode ser libertado por secreções bacterianas, pela autólise de células microbianas ou pela presença de bacteriófagos, por exemplo (Rather et al., 2021). O eDNA, tendo um papel importante no início da formação do biofilme e visto que promove a adesão celular, mantém a integridade estrutural da matriz polimérica e contribui para a transferência horizontal de genes e resistência a antibióticos (Rather et al., 2021). Na figura 1 poderá observar-se como se apresenta o interior de um biofilme.

### Figura 1

*Interior de um biofilme bacteriano*



*Nota.* Imagem criada pela autora no programa BioRender.

O QS, apesar de não ser um componente propriamente físico, é um sistema que permite às bactérias produzirem um sinal através de uma molécula auto-indutora que se acumula no meio envolvente durante o crescimento do biofilme, onde na presença de uma elevada densidade populacional microbiana resultam elevadas concentrações de sinais que podem induzir a expressão de determinados genes (Fuqua et al., 1996; Simões et al., 2010).

### 2.3. Formação de biofilmes

A formação dos biofilmes é um processo complexo que envolve, essencialmente, quatro etapas, e onde ocorre a transição da bactéria da sua forma planctónica para a sua forma sésil, ou seja, aderida a uma superfície ou dentro dos limites do biofilme (Garrett et al., 2008; Rather et al., 2021).

Os MOs aderem à superfície da prótese, formam inicialmente uma micro colónia que vai crescendo para uma macro colónia, sendo possível alguns se libertarem do biofilme para

se moverem para outros locais e repetir este mesmo ciclo (Olaimat et al., 2024). Na figura 2 pode visualizar-se este ciclo de uma forma ilustrativa.

Após a adesão da micro colónia na prótese, existem algumas espécies bacterianas que não conseguem ficar aderidas à superfície e, por isso, unem-se às células microbianas já aderidas, contribuindo para a formação da matriz do biofilme (Asma et al., 2022; Mikziński et al., 2024).

O QS ocorre essencialmente na fase da formação da micro colónia e é um sistema de intercomunicação bacteriano quando a comunidade microbiana atinge uma determinada densidade populacional (Zhao et al., 2017). Durante a sinalização do QS, as moléculas sinalizadoras ligam-se aos recetores de novos MOs que se agregam ao biofilme e ajudam na regulação da expressão de genes (Jamal et al., 2015).

### 2.3.1. Etapas da formação de biofilmes

A formação de um biofilme envolve diversas etapas e a primeira etapa é definida pela adesão microbiana. Nesta etapa, as bactérias aderem à superfície da prótese em duas fases distintas.

A primeira fase consiste numa adesão reversível em que as bactérias utilizam flagelos, fimbrias – responsáveis pela motilidade bacteriana – e pili para se agarrarem à superfície. Nesta fase, as bactérias podem ser facilmente eliminadas e também começam a produzir EPS, o que leva a iniciar uma forte interação com a superfície protésica. Em seguida, ocorre a segunda fase que consiste na adesão irreversível onde, após a formação de uma monocamada de EPS, as bactérias agregam-se e formam uma micro colónia. Nesta fase, as bactérias estão firmemente aderidas à superfície, ou seja, a sua eliminação torna-se mais difícil (Olaimat et al., 2024; Simões et al., 2010). Na segunda etapa, a partir do momento em que se acumula uma determinada quantidade de MOs, obtém-se a micro-colónia onde as bactérias começam a multiplicar-se e a agregar-se umas às outras no interior da matriz de EPS, formando a colónia na presença de condições apropriadas para o seu crescimento (Rather et al., 2021; Zhao et al., 2017).

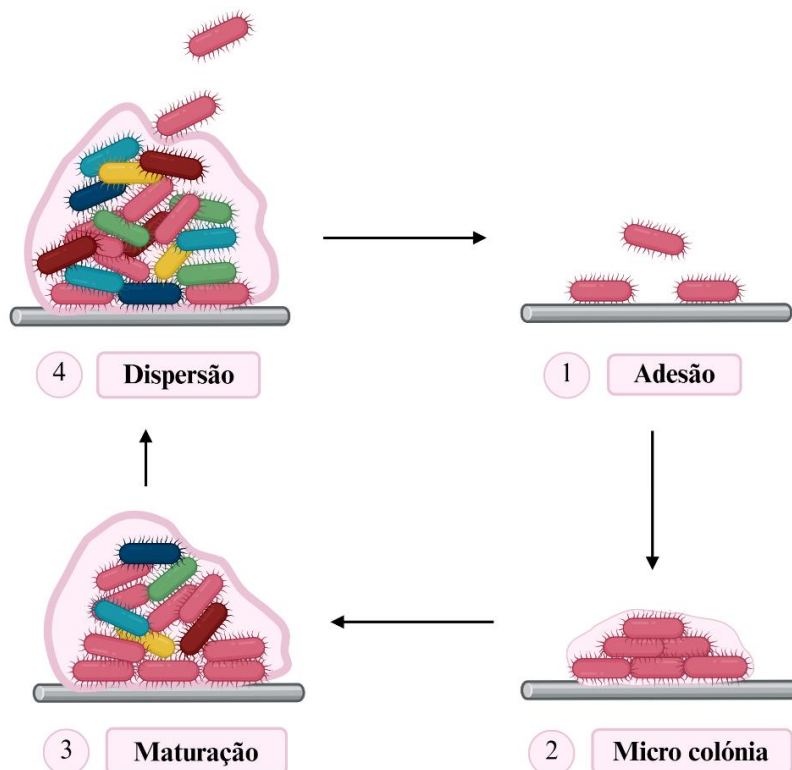
A terceira etapa envolve a maturação do biofilme bacteriano. Com o crescimento da micro colónia, à medida que as bactérias vão libertando EPS, ocorre também o desenvolvimento de canais de água no interior do biofilme para o transporte de água, nutrientes e oxigénio, passando o biofilme a ganhar uma estrutura tridimensional mais consistente (Olaimat et

al., 2024). É nesta fase que o biofilme consiste num agregado estável de células bacterianas com elevada resistência a agentes antimicrobianos.

Por fim, a última etapa é a dispersão durante a qual as bactérias com motilidade e que estão livres, presentes na camada superior do biofilme, se movimentam para fora do mesmo, através de canais existentes e aderem a outra área da superfície protésica para iniciar novamente este ciclo (Olaimat et al., 2024).

**Figura 2**

*Ilustração do ciclo de formação de um biofilme bacteriano*



*Nota.* Imagem criada pela autora no programa BioRender.

#### 2.4. Fatores promotores da formação de biofilmes

A interface sólido-líquido entre a superfície da prótese e o meio líquido envolvente, como a água e o sangue, proporciona o ambiente ideal para a adesão e crescimento de MOs. Além disso, o facto de se formar uma película constituída por plaquetas, albumina, fibrina e fibronectinas sobre a prótese proporciona uma maior adesão para as bactérias planctónicas (Kanakaris & Giannoudis, 2021; Lu et al., 2022).

As fibronectinas são glicoproteínas provenientes do hospedeiro que promovem a adesão de algumas estirpes bacterianas, nomeadamente de *Staphylococcus aureus*, pois têm a capacidade de se ligar a elas (Ribeiro et al., 2012).

Referente às propriedades do dispositivo médico, a rugosidade, carga e hidrofobia da superfície são fatores que parecem promover a adesão bacteriana, visto que há um aumento na interação entre a superfície celular microbiana hidrofóbica e a superfície de adesão apolar (Caldara et al., 2022; Donlan & Costerton, 2002).

A adesão bacteriana a superfícies hidrofóbicas e não polares é caracterizada por uma maior força de ligação em comparação com as hidrofílicas, uma vez que é sugerido que a força de repulsão entre a superfície e as bactérias é reduzida. Além disso, as superfícies hidrófobas tendem a reduzir o contacto com fluídos e, as bactérias presentes no mesmo, não conseguirão atingir a superfície protésica (Jamal et al., 2018; Pecha et al., 2024).

É importante perceber que a textura da superfície protésica é um dos maiores fatores que influencia na adesão bacteriana. Paulitsch-Fuchs et al. (2022) reforça que “com o aumento da rugosidade (...) é mais propensa a formação de biofilmes, exibindo elevados níveis de proteínas e polissacarídeos.” Assim, as bactérias tendem a aderir a superfícies que sejam mais rugosas e irregulares pois têm maior facilidade em se adaptar, de modo a maximizar a área de contacto entre si e a superfície e, assim, se protegerem das tensões de corte que acabam por ser menos intensas neste tipo de material protésico (Scheuerman et al., 1998). As próteses dentárias, superfícies de carga positiva, tendem também a ser mais suscetíveis à adesão bacteriana (Song et al., 2015). Um outro fator que também influencia o número de bactérias aderidas à superfície são as condições de fluxo, onde em taxas de fluxo mais elevadas há menor adesão bacteriana (Ribeiro et al., 2012).

### **3. Mecanismos de resistência associados a biofilmes**

Os fatores maioritários que contribuem para a resistência antimicrobiana são a permeação restrita dos antibióticos através do biofilme, enzimas na matriz que inativam os antibióticos, bombas de efluxo, eDNA e proteínas, QS, transferência horizontal de genes de resistência e elevada taxa de mutações (Hall & Mah, 2017).

Algumas propriedades do biofilme mencionadas no capítulo anterior, nomeadamente a matriz de EPS (que serve como uma barreira física que desencadeia alterações fisiológicas nas bactérias, contribuindo para o aumento da sua resistência) e as células persistentes, são propriedades intrínsecas que conferem resistência aos antibióticos. Existem alguns antibióticos que formam complexos com os componentes da matriz (Almatroudi, 2025; Goel et al., 2021).

Os aminoglicosídeos, por exemplo, por terem carga positiva ligam-se às moléculas de eDNA de carga negativa levando à diminuição da permeação do fármaco (Almatroudi, 2025; Goel et al., 2021).

As células persistentes podem atuar como pequenos reservatórios de plasmídeos que conferem resistência antimicrobiana que, aliada à elevada capacidade de transferência horizontal de genes, contribui para uma rápida resistência dos MOs à antibioterapia, provocando infeções crónicas e persistentes (Liu et al., 2024). Na tabela 1 é apresentado um resumo dos principais mecanismos de resistência conferidos pelos biofilmes bacterianos.

#### **3.1. Transferência horizontal de genes**

O DNA do meio envolvente é absorvido pelas bactérias, ocorrendo a sua posterior tradução e que, em seguida, esses genes de resistência serão transmitidos diretamente entre MOs patogénicos para não patogénicos, através de pili que se encontra à superfície da célula microbiana (von Wintersdorff et al., 2016).

Esta troca genética ocorre com maior frequência entre células que vivem em comunidade, tal como acontece nos biofilmes, comparativamente com as células na sua forma planctónica. Isto deve-se ao facto da proximidade entre os MOs que permite uma comunicação intercelular mais eficiente e à diversidade de diferentes genes presentes (Liu et al., 2024).

### 3.2. Persistência celular e tolerância microbiana

Uma vez que as células bacterianas persistentes apresentam um crescimento lento, tornam-se mais tolerantes a fatores externos. Isto é, apresentam uma capacidade de sobrevivência face à exposição temporária de concentrações antimicrobianas que usualmente seriam fatais (Liu et al., 2024).

**Tabela 1**

*Mecanismos de resistência das bactérias proporcionados pelos biofilmes*

Mecanismo de resistência	Modo de atuação
Barreira física (EPS)	Diminuição da permeabilidade dos antibióticos
<i>Quorum sensing</i>	Regulação da expressão genética, contribuindo igualmente para a regulação de fatores virulentos como bombas de efluxo
Alterações metabólicas	Diminuição da atividade metabólica e divisão celular permitem uma menor suscetibilidade a antibióticos cujo alvo são bactérias com elevada taxa metabólica/proliferação
Variabilidade genética	Mutações genéticas e transferência horizontal de genes (transformação, transdução e conjugação)
Bactérias persistentes	Células sem atividade metabólica, designadas por “células adormecidas”, capazes de restaurar a população bacteriana após antibioterapia
Cooperação entre bactérias	As bactérias no interior do biofilme atuam coletivamente

*Nota.* Tabela adaptada de “Biofilm Resilience: Molecular Mechanisms Driving Antibiotic Resistance in Clinical Contexts”, de A. Almatroudi, 2025, *Biology*, 14, 165, p. 14 (<https://doi.org/10.3390/biology14020165>); “Understanding the Role of Bacterial Biofilm in Antibiotic Resistance: Defensive Strategies and Clinical Challenges”, de S. Abbas et al., 2025, *Exploring Bacterial Biofilms* (10.5772/intechopen.1009440); “Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms”, de H. Liu, E. L. Prentice, e M. A. Webber, 2024, *NPJ Antimicrob Resist*, 2(1), 27 (<https://doi.org/10.1038/s44259-024-00046-3>). Copyright 2024 e 2025 dos autores.

Estas células estão relacionadas a alterações fenotípicas, sendo descritas como possuírem uma síntese de macromoléculas restrita e tolerância a uma ampla gama de antibióticos, dada que, uma vez que estes têm ação sobre células microbianas que estão ativamente em crescimento e multiplicação, a sua ação em células persistentes será nula (Liu et al., 2024).



## 4. Microrganismos relevantes em infecções protésicas

Cada tipo de prótese, independentemente do local cirúrgico e do tipo de material pelo qual é constituído, possui uma ou várias espécies microbianas associadas e que possivelmente são capazes de formar biofilmes na interface da prótese e o meio envolvente. A tabela 2 descreve quais os microrganismos patogénicos mais associados a cada prótese abordada nesta revisão.

### 4.1. Bactérias Gram positivo

#### 4.1.1. *Staphylococcus aureus*

A contaminação de dispositivos médicos permanentes representa uma via de infeção por *S. aureus* que ocorre frequentemente em ambiente hospitalar. O principal mecanismo de infeção por este MO deve-se à sua capacidade de adesão ao material desses mesmos dispositivos, bem como às moléculas da matriz/película que os revestem logo após a inserção cirúrgica, formando facilmente um biofilme na superfície da prótese (Otto, 2018).

Este MO é capaz de persistir no ambiente articular em redor da prótese, uma vez que esse mesmo ambiente apresenta variáveis que promovem o surgimento de uma infeção bacteriana ou recidiva (Lamret et al., 2020).

A  $\alpha$ -hemolisina de *S. aureus* desempenha um papel na interação entre células na formação do biofilme. Foi demonstrado que estirpes que apresentam uma mutação no gene da  $\alpha$ -hemolisina, são capazes de colonizar uma superfície mas sem atingir a fase de maturação do biofilme (Caiazza & O'Toole, 2003).

A rifampicina, doxiciclina e daptomicina parecem ser os antibióticos mais eficientes contra biofilmes de *S. aureus*, apresentando boa permeação nos tecidos ósseos (Lamret et al., 2020).

#### 4.1.2. *Staphylococcus epidermidis*

Presente essencialmente na flora comensal da pele, *S. epidermidis* pode atravessar barreiras cutâneas do hospedeiro através de procedimentos cirúrgicos, tal como acontece na inserção de um dispositivo médico, atingido tecidos mais profundos. No entanto, o sistema imune do hospedeiro é capaz de eliminar este MO quando o mesmo se encontra em pequeno número e se o hospedeiro não for imunocomprometido (Burke et al., 2024).

A sua adesão à superfície da prótese é facilitada pelas adesinas que a bactéria possui, promovendo a formação do biofilme (Burke et al., 2024).

#### 4.1.3. *Enterococcus* spp.

As espécies microbianas de *Enterococcus* spp são MOs comensais do trato gastrointestinal, entre elas *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, conhecidos pela sua capacidade de sobrevivência face condições ambientais adversas e pela crescente resistência de *E. faecium* a múltiplos antibióticos, incluindo a vancomicina (Şchiopu et al., 2023; Tamrat et al., 2025).

O seu envolvimento em infeções crónicas associadas a dispositivos médicos e a sua persistência em reservatórios ambientais (ambientes agrícolas, ambientes de processamento de alimentos e sistemas de água), reforçam a necessidade urgente de aplicar estratégias para minimizar o seu impacto (Sadanandan & Yogendraiah, 2025).

Os fatores de virulência relacionados com os biofilmes podem ser divididos em fatores microbianos excretados (citolisina e gelatinase, por exemplo) que promovem a adesão, disseminação e maturação microbiana e fatores da superfície celular (pili) que promovem essencialmente a adesão (Şchiopu et al., 2023).

No interior do biofilme, *E. faecalis* exibe um metabolismo alterado, com taxas de crescimento reduzidas, o que limita a permeação de antibióticos e o ataque do sistema imunitário do hospedeiro. Por consequência, torna-se necessária uma antibioterapia prolongada ou até mesmo a remoção do dispositivo médico (Sadanandan & Yogendraiah, 2025).

## 4.2. Bactérias Gram negativo

### 4.2.1 *Escherichia coli*

*Escherichia coli* é um bacilo conhecido por fazer parte da flora comensal intestinal mas também por provocar diversas doenças devido à presença de fatores de virulência que lhe permite escapar das defesas imunológicas do hospedeiro e desenvolver resistência a antibióticos (Zhou et al., 2022).

Apesar de ser pouco aderente ao endocárdio, a presença de material protésico parece facilitar a adesão bacteriana. Por isso, apesar de mínima, há sempre a possibilidade de ocorrer uma endocardite infecciosa por *E. coli* (Shimizu et al., 2021).

### 4.2.2. *Pseudomonas* spp.

*Pseudomonas aeruginosa*, é um dos MO patogénicos oportunistas multirresistentes a múltiplos antibióticos, capaz de provocar facilmente uma infeção aguda ou crónica em indivíduos imunocomprometidos. Os tratamentos contra infeções provocadas por este MO são dificultados pela extrema facilidade em criar mutações que conferem maior resistência antimicrobiana (Qin et al., 2022).

**Tabela 2**

*Microrganismos patogênicos associados ao tipo de prótese envolvente*

Prótese	Microrganismo(s)	Conclusões dos estudos	Referência
Articular	<i>Staphylococcus aureus</i>	Estima-se que 80% das infecções estão relacionadas com a existência de biofilmes, nomeadamente por MRSA. Em alguns casos é necessária a remoção da prótese.	Sousa et al. (2017)* Lamret et al. (2023) Mikziński et al. (2024) Espíndola et al. (2022)*
	<i>Streptococcus</i> spp. ( $\beta$ -hemolíticos), <i>Staphylococcus</i> spp. (coagulase negativo), <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Enterococcus</i> spp.	Após <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , é o microrganismo mais comuns associados a biofilmes em infecções de próteses ortopédicas.	Mikziński et al., (2024)
Vocal	<i>Staphylococcus aureus</i>	Maioritariamente compostas por borracha de silicone, sofrem uma deterioração pelo biofilme com aumento da resistência ao fluxo de ar e conseqüente diminuição da sua funcionalidade, o que pode levar ao aparecimento de penumônias.	Caciandone-Cringureanu et al. (2023) Spałek et al. (2020)
Vascular	<i>Staphylococcus aureus</i>	A acumulação de plaquetas e fibrinas no dispositivo médico facilita a colonização	Caldara et al. (2022) Gupta et al. (2016)

		bacteriana nos tecidos que envolvem a prótese.	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.	Estudos referem que cerca de 37% das infecções se devem a <i>S. epidermidis</i> e 26%	Gharamti and Kanafani (2018)* Siracuse et al. (2013)* Caldara et al. (2022) Gupta et al. (2016)
	<i>Escherichia coli</i>	Pode levar à excisão da prótese.	Teixeira et al. (2010)*
	Bactérias anaeróbicas Gram negativo, <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Em próteses dentárias com superfícies suaves de zircônio tetragonal policristalino estabilizado (Y-TZP), há uma menor colonização bacteriana, tornando a prótese menos suscetível a infecções.	Pawar et al. (2022)
Oral (dentária)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i>	Verificou-se 62% da superfície interna das próteses cobertas por biofilmes, responsáveis pelo aparecimento de diversos tipos de infecções a nível bucal. Em pacientes com idade superior a 65 anos, os MOs responsáveis pelo biofilme presente na prótese foram <i>Enterococcus</i> spp. e <i>S. aureus</i> (100%).	Matthes de Freitas Pontes et al. (2022)
Peniana	<i>Escherichia coli</i>	Entre 227 pacientes com infecção protésica após revisão cirúrgica, 18% foi provocada por <i>E. coli</i> pois é um MO que se encontra	Gross et al. (2017)

	maioritariamente presente no trato urinário.	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	A destruição dirigida de microbolhas por ultrassons ( <i>ultrasound targeted microbubble destruction</i> , UTMD) associado a um péptido catiónico antimicrobiano ( <i>Human <math>\beta</math>-3-defensin 3</i> , HBD-3) demonstrou uma diminuição no número de unidades formadoras de colónias nos biofilmes em próteses de titânio em modelos de rato.	Li et al. (2015)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Muitos estudos reportam que este é o MO mais comum, responsável por infecções penianas, sendo encontrado isoladamente em 50% das infecções.	Dawn et al. (2017)

Nota. \*Não há indicação específica sobre a presença de biofilmes.

## 5. Tipos de próteses sujeitas a infecções

### 5.1. Próteses ortopédicas

Existem diferentes tipos de próteses com funcionalidades próprias, e na área da ortopedia as infecções em próteses do joelho, anca ou tornozelos são designadas por infecções protésicas articulares (*prosthetic joint infection*, PJI) (Mikziński et al., 2024).

Uma das complicações mais comuns relativamente à existência de biofilmes em próteses ortopédicas, são as infecções crónicas no osso e na medula óssea, designada por osteomielite, causada tanto por bactérias Gram positivo como por Gram negativo capazes de formar biofilmes no osso e/ou na superfície da prótese (Tedeschi et al., 2025).

As PJI ocorrem através de diversos fatores, sejam eles a carga bacteriana presente ao redor da prótese, fatores específicos do MO envolvente, fatores do hospedeiro, técnicas cirúrgicas ou o ambiente peri operatório. O que existe em comum em todas estas infecções relacionadas a próteses é a colonização microbiana no local da cirurgia e o tipo de material da prótese (Davidson et al., 2019).

Estas infecções podem ser classificadas em três tipos, tendo em consideração as formas de tratamento cirúrgico a sugerir. As (i) infecções hematogénicas agudas, com duração inferior a 3 semanas, e as (ii) infecções pós intervencionais precoces, que ocorrem um mês após cirurgia, são geralmente tratadas com desbridamento pelo método DAIR (*Debridement, Antibiotics, Implant Retention*) que implica a remoção de tecido morto em torno da prótese. Já as (iii) infecções crónicas que persistem por mais de 1 mês, e estão normalmente associadas à presença de biofilmes impossíveis de eliminar por antibioterapia, necessitam de uma intervenção cujo objetivo é remover e/ou substituir a prótese. Alguns sintomas característicos deste tipo de infeção são inchaço pela acumulação de fluídos, dor associada à inflamação, eritema local e hipertermia (Zimmerli, 2014; Zimmerli et al., 2004).

Além disso, as infecções em próteses ortopédicas podem também ser divididas de acordo com o seu tempo de surgimento: infeção precoce, infeção retardada e infeção tardia entre a cirurgia e a situação clínica após a mesma. As (i) infecções precoces ocorrem num período inferior a 3 meses após a inserção da prótese, sendo geralmente adquiridas durante o processo cirúrgico e provocadas por MOs virulentos; as (ii) infecções retardadas, provocadas por MOs menos virulentos, ocorrem entre 3 a 24 meses após cirurgia e as (iii) infecções tardias, adquiridas por disseminação de infecções à distância, surgem após 2 ou

mais anos da inserção da prótese (Trampuz & Zimmerli, 2005). No entanto, esta classificação não permite averiguar qual o tipo de tratamento indicado para a mesma (Zimmerli, 2014).

As infeções consideradas de baixo grau, ou seja, as infeções retardadas, podem ser também consideradas um tipo de infeção crónica (Caldara et al., 2022).

Neste tipo de próteses, os MOs mais prevalentes são *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, sendo que ambos têm a capacidade de formar biofilmes (Caldara et al., 2022; Davidson et al., 2019). Por exemplo, num estudo realizado por Tsai et al. (2019) verificou-se que 23,3% e 30,4% das infeções em próteses da anca e joelho, respetivamente, foram provocadas por *S. aureus*. No entanto, não há qualquer indicação sobre a presença de biofilmes neste estudo.

Pacientes com PJI precoce apresentam geralmente a área da articulação quente, inchada e com eritema. Estes sintomas podem estar associados a febre, algo comum provocado pelos MOs virulentos característicos destas infeções (Ayoade et al., 2025).

A existência de um biofilme causador da infeção protésica, será responsável pelas elevadas taxas de falha terapêutica existentes, pela perda da função articular e aumento da mortalidade (Espíndola et al., 2022).

Normalmente, o tratamento de PJIs pode envolver duas etapas: a remoção da prótese para substituição com um espaçador com antibiótico, seguida por antibioterapia sistémica para, mais tarde, se recorrer à colocação de uma nova prótese (Caldara et al., 2022).

No caso de se tratar de uma PJI crónica, esta requer a remoção da prótese com um desbridamento completo associado a antibioterapia sistémica de forma a eliminar totalmente a infeção. Este tipo de tratamento pode ser feito numa revisão de uma só fase ou em duas fases (Cai et al., 2021).

## 5.2. Próteses vasculares

O surgimento de biofilmes em próteses vasculares implica uma doença grave e potencialmente fatal designada por endocardite infecciosa, cujo tratamento é praticamente impossível (Tong et al., 2025).

As infeções em próteses vasculares podem ocorrer no período inicial pós-operatório, devendo-se em grande parte à contaminação no momento da cirurgia através de técnicas de esterilização inadequadas por exemplo, ou após um período longo desde a cirurgia

inicial através da disseminação de uma bacteriemia ou ativação de uma infecção latente (Gharamti & Kanafani, 2018).

### 5.3. Próteses penianas

As próteses penianas (PP) têm como finalidade tratar a disfunção erétil. As infecções provocadas por MOs nos dispositivos médicos podem ocorrer durante o procedimento cirúrgico ou por disseminação hematogênica, tal como já anteriormente referido. Usualmente, os mecanismos de defesa imunitários do paciente e a antibioterapia profilática são suficientes para eliminar as bactérias, no entanto, quando se envolve a inserção de uma prótese que está posteriormente associada à sua ferida cirúrgica, aquela fica rapidamente revestida com proteínas séricas, alterando as características da sua superfície. Este tipo de revestimento promove a adesão bacteriana e a consequente formação do biofilme (Wilson & Gross, 2022).

A formação de uma cápsula fibrosa em torno da prótese torna-se um obstáculo complementar ao tratamento com antibióticos, uma vez que os mesmos não têm a capacidade de penetrar pela cápsula. Normalmente, são cápsulas avasculares que não permitem uma distribuição eficaz dos antibióticos na área de tratamento desejada (Leong et al., 2022).

Este tipo de prótese pode ser inflável (*Inflatable Penile Protheses*, IPPs) ou maleável. Antigamente, 80% das infecções que surgiam após cirurgia eram provocadas por bactérias Gram positivo, nomeadamente *S. epidermidis*. No entanto, atualmente, verifica-se que as bactérias Gram negativo são mais prevalentes, como *E. coli* e *P. mirabilis*. Além disso, as IPP demonstram ser mais suscetíveis a infecções do que as próteses maleáveis (Ioannis et al., 2025).

No entanto, a antibioterapia profilática, preparação antiséptica do dispositivo, melhoria nas técnicas de colocação da prótese e modificações nas próteses permitiram uma redução nas taxas de infeção (Herati & Lo, 2018).

### 5.4. Próteses dentárias

A acumulação de biofilmes na superfície da prótese desencadeia uma resposta inflamatória que pode afetar apenas a mucosa peri-implantar, provocando assim uma mucosite peri-implantar, ou progredir mais a fundo, destruindo a interface entre o osso e a prótese, designando-se por peri-implantite (Ferreira Ribeiro et al., 2016). A formação

de biofilmes é uma das maiores causas de peri-implantite, e, quanto mais rugosa a superfície, mais provável é a formação dos mesmos (Pawar et al., 2022; Zhao et al., 2009).

Por exemplo, num estudo realizado por Bravo et al. (2023) verificou-se que os biofilmes formados na *turned surface* (superfície suave com algumas ranhuras) eram finos e não cobriam totalmente a superfície, ocorrendo exatamente o oposto nas superfícies rugosas que, adicionalmente, apresentavam maior densidade microbiana. Assim, pode considerar-se importante avaliar a mudança na textura das próteses.

## 6. Tipos de materiais protésicos

A seleção do tipo de material protésico tem por base fatores relacionados com as propriedades mecânicas, resistência ao desgaste, biocompatibilidade e custo. Deste modo, o seu foco é otimizar a longevidade da prótese e garantir excelentes resultados para os pacientes (Moon et al., 2025).

O titânio é amplamente utilizado nos dispositivos médicos ortopédicos devido às suas propriedades mecânicas, resistência à corrosão e biocompatibilidade. No entanto, é um tipo de material associado ao crescimento bacteriano que, por sua vez, leva ao aparecimento de infecções e inflamação nos tecidos envolventes (Cao et al., 2018).

Os materiais ortopédicos mais comumente utilizados em próteses articulares incluem o cromo-cobalto, titânio, polietileno, polimetilmetacrilato (PMMA) e cerâmicos, sendo mais suscetíveis a sofrer colonização de bactérias, ficando assim sujeitos ao aparecimento de biofilmes (Davidson et al., 2019).

Um estudo recente realizado por Moon et al. (2025) avaliou a importância dos tipos de materiais utilizados em próteses reais de cabeças femorais em relação à potencial formação de biofilmes pelas espécies *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Neste estudo, foram utilizados três materiais diferentes como cromo-cobalto, *oxinium* e cerâmica para determinar se algum representava fatores de resistência superior à colonização bacteriana.

Os resultados obtidos no estudo indicaram a presença de biofilmes por *S. aureus* nos três tipos de materiais, ao contrário da *P. aeruginosa* que só foram visualizados em pequeno número na superfície de cerâmica. No entanto, concluiu-se que o tipo de material não difere significativamente quanto à suscetibilidade da adesão bacteriana e na formação de biofilmes.

Quanto aos implantes e próteses dentárias, por exemplo, são utilizados materiais como titânio, resina acrílica e de cerâmica. Na maioria dos casos, as próteses fixas são feitas de resina acrílica por serem de fácil manutenção e apresentarem menor custo. No entanto, as superfícies acrílicas são mais suscetíveis à colonização microbiana no ambiente oral (Matthes de Freitas Pontes et al., 2022; Sivakumar et al., 2014).

Por exemplo, o PMMA utilizado na base de próteses dentárias, é um polímero sintético que não apresenta carga iônica, impedindo assim adsorção de moléculas orais de defesa,

como defensinas e histatinas, na sua superfície. Este processo permite facilitar a adesão microbiana e a formação de biofilmes (Sivakumar et al., 2014).

Pradhan et al. (2024) determinou, num estudo, a quantidade de biofilme acumulado em diferentes tipos de materiais protésicos dentários ao longo de 6 meses. Deste modo, observou-se diferenças significativas entre o grupo de pacientes com próteses metálicas e o grupo com próteses cerâmicas, sendo a presença de biofilmes bem como a inflamação gengival superior na utilização de próteses metálicas.

Adicionalmente, um estudo realizado por Malhotra et al. (2019) avaliou a adesão celular e a capacidade de formação de biofilmes através de determinadas estirpes bacterianas (*S. aureus*; *S. epidermidis*; *E. coli*; *P. aeruginosa*) em diferentes biomateriais utilizados em próteses. Desta forma, foi possível analisar quais os biomateriais mais resistentes à adesão para, conseqüentemente, prevenir a formação de biofilmes e diminuir a probabilidade da ocorrência de infecções. Como resultados deste estudo, o autor conclui que próteses constituídas por cromo-cobalto proporcionam uma menor adesão para todas as espécies incluídas no estudo.

Tello-Díaz et al. (2023) realizou um estudo onde se verificou que próteses como Dacron com prata e triclosan são mais resistentes à formação de biofilmes por MSSA, ou seja, desenvolvem pouco ou nulo crescimento bacteriano nestes materiais. Isto porque a utilização de próteses de acetato de prata contém melhores propriedades antimicrobianas quando se adiciona o triclosan, mesmo contra *Escherichia coli* e MRSA (Berard et al., 2016).

## 7. Diagnóstico

A identificação de um biofilme bacteriano por técnicas de cultura convencionais é difícil porque, uma vez que as bactérias se encontram num estado metabólico praticamente inativo, não irão crescer em meios de cultura ricos em nutrientes utilizados para avaliar a sua presença e identificar o MO responsável pela infeção (Davidson et al., 2019).

### 7.1. Métodos microbiológicos em próteses ortopédicas

As culturas microbiológicas diretas são o método mais comum para diagnosticar infeções articulares protésicas, no qual é recolhido líquido sinovial durante o procedimento cirúrgico. Através do líquido sinovial também é importante realizar a contagem total de leucócitos, neutrófilos e da proteína C-reativa com o intuito de fornecer algumas informações adicionais para um diagnóstico. Citador por Mikziński et al. (2024), as recomendações do *National PJI Sampling and Culture Guide* de 2018 indicam que a melhor combinação para semear amostras é em agar sangue (5 dias), agar chocolate (7 dias) e algum meio anaeróbico (14 dias) (Ayoade et al., 2025).

Mesmo que as culturas obtidas a partir do líquido sinovial pré-operatório revelem a existência de um agente etiológico relevante em PJI, a realização de culturas com tecidos é fundamental para complementação do diagnóstico visto que muitas PJI são polimicrobianas, isto é, provocadas por diferentes espécies microbianas. A confirmação do diagnóstico microbiológico de uma PJI requer a deteção do mesmo MO em duas ou mais amostras (Ayoade et al., 2025).

Porém, um dos maiores problemas na cultura de amostras recolhidas durante a cirurgia é o risco de obter falsos negativos pelo facto do paciente fazer antibioterapia antes da recolha dessas mesmas amostras ser realizada (Mikziński et al., 2024). Assim, o ideal seria que as amostras fossem obtidas antes do início da antibioterapia, nas melhores condições assépticas, para se obter amostras fidedignas (Macià et al., 2018). No entanto, na prática, esse procedimento é impossível uma vez que os doentes estão sempre sujeitos à antibioterapia antes e após cirurgia. Além disso, outro fator que influencia nos resultados de falsos negativos é quando a infeção é provocada por MOs que requerem condições específicas de crescimento (Mikziński et al., 2024).

## 7.2. Métodos de diagnóstico moleculares

Os métodos moleculares são realizados em amostras do local da infecção, como por exemplo biópsias de tecido intra-operatórias, onde posteriormente se realiza um *Polymerase Chain Reaction* (PCR) para amplificar e identificar DNA ou RNA (ácido ribonucleico) dos MOs patogênicos específicos. No caso das PJI, o alvo é normalmente o 16S rDNA (Mikziński et al., 2024).

Esta técnica de diagnóstico permite a identificação de MOs quando os resultados em culturas microbiológicas são negativos, apresentando maior sensibilidade a nível dos resultados (Macià et al., 2018).

## 7.3. Sonicação

Um método de diagnóstico eficiente é a sonicação do dispositivo médico, após a sua remoção, para conseguir retirar o biofilme da superfície e dispersar as células microbianas no fluido de sonicação. Este método apresenta maior sensibilidade em comparação com um diagnóstico utilizando apenas amostras de tecido, uma vez que as células microbianas retidas na matriz não seriam detetáveis (Caldara et al., 2022).

Quando o material protésico é removido total ou parcialmente, também são removidos tecidos aderidos a esse mesmo material. Estes tecidos, devem ser processados separadamente como biópsias (Macià et al., 2018).

## 7.4. Hibridização *in situ* com fluorescência

Uma vez que os métodos de cultura e moleculares exigem a desintegração da amostra e, consequente, rutura do biofilme, não são diagnósticos tão específicos para biofilmes. Por isso, a hibridização *in situ* com fluorescência é uma técnica que combina a deteção molecular de MOs com microscopia de fluorescência altamente sensível utilizada para detetar a presença de biofilmes associados a uma infecção. No entanto, uma vez que se trata de uma técnica mais invasiva e robusta, a sua aplicação é restrita a laboratório especializados (Xu et al., 2017).

## 8. Métodos de prevenção e tratamento

Segundo a norma clínica da Direção-Geral da Saúde (2022) “A profilaxia antibiótica cirúrgica deve aplicar-se à idade pediátrica e ao adulto, em certas cirurgias limpas, nomeadamente com prótese vascular ou articular (...)”. E, uma vez que os resultados relativamente ao diagnóstico laboratorial, é crucial iniciar uma terapêutica empírica efetiva (Sousa et al., 2010).

O período de tempo entre a fase inicial da adesão bacteriana à superfície da prótese até à fase de adesão irreversível, é vista como uma oportunidade para iniciar a terapêutica contra uma possível PJI antes do biofilme estabelecer uma ligação completa à prótese, uma vez que nesta fase as bactérias se encontram mais vulneráveis aos antibióticos e a ataques do sistema imunitário do hospedeiro (Mikziński et al., 2024). Por isso, a melhor resposta de prevenção nas infeções provocadas por biofilmes é impedir a adesão inicial das bactérias planctónicas de forma a evitar a formação do biofilme (Khatoon et al., 2018).

A aplicação de intervenções aos pacientes antes da cirurgia, como por exemplo, um regime de profilaxia sistémica durante vinte e quatro horas em pacientes de elevado risco, pode ser uma estratégia para prevenir ou reduzir infeções locais em próteses ortopédicas (Lu et al., 2022).

A partir do momento em que o biofilme já esteja formado, é extremamente difícil de o eliminar e, por vezes, identificar que o mesmo esteja relacionado a uma infeção protésica (Davidson et al., 2019).

A concentração mínima de eliminação de biofilmes é geralmente 100 a 1000 vezes superior à concentração mínima inibitória em comparação à bactéria na sua forma planctónica (Olson et al., 2002).

Na maioria dos casos de PJI, quando se sucede à abertura na zona do joelho, é iniciada a antibioterapia após a colheita de amostras para exames microbiológicos. Esta antibioterapia é empírica, iniciada no bloco operatório, e consiste na associação de vancomicina com um carbapenemo (Sousa et al., 2017).

Em ambulatório, prolonga-se a antibioterapia oral durante três meses em pacientes com próteses na anca e seis meses para próteses no joelho. No entanto, para não excluir a

hipótese de existir biofilmes, o esquema da antibioterapia inclui rifampicina – sempre em associação com outro antibiótico – para infeções por *Staphylococcus* spp. e ciprofloxacina para bactérias Gram negativo (Sousa et al., 2017).

Citado por Herati and Lo (2018), a Associação Europeia de Urologia (*European Association of Urology*, EAU) indica que o tratamento sugerido nas infeções em PP é a utilização de uma cefalosporina de segunda ou terceira geração ou um  $\beta$ -lactâmico associado a um inibidor das  $\beta$ -lactamases. No entanto, a administração intravenosa de antibióticos e/ou o seu uso oral prolongado sem a remoção do dispositivo médico, é uma primeira linha de tratamento considerada ineficaz em IPPs.

Citado por Herati and Lo (2018), as recomendações da *International Consultation on Sexual Medicine* indicam que se deve efetivamente recorrer à eliminação de todos os componentes do dispositivo médico num paciente estável, ou seja, sem comorbilidades de elevado risco, para substituir por uma nova IPP. Além disso, durante a remoção da prótese, é necessário eliminar e quebrar os biofilmes residuais com antibióticos via IV (intravenosa); irrigação intensa com antibióticos nos tecidos que envolviam a prótese e sempre presentes com técnicas estéreis.

Dada a prevalência de biofilmes em dispositivos médicos permanentes, tal como as próteses, defende-se a utilização de protocolos de limpeza rigorosa com antissépticos na intenção de diminuir a infeção, mesmo quando os pacientes não apresentam quaisquer sinais ou sintomas da mesma. Adicionalmente, a inserção de novas próteses revestidas com antibiótico complementa um ambiente estéril pois a eluição do antibiótico pode tratar a contaminação bacteriana na cirurgia de revisão (Henry et al., 2005).

### 8.1. DAIR

Em próteses ortopédicas com infeções agudas, é comum realizar o desbridamento cirúrgico em associação com antibioterapia e com a retenção da prótese, ou seja, sem haver a necessidade de remover a prótese inicial. Este procedimento é possível em pacientes com próteses estáveis, bem fixadas e com curta duração de sintomas onde se inclui ainda a completa remoção de todo o tecido infetado e necroso (Cai et al., 2021; Kuiper et al., 2014; Visperas et al., 2022).

O desbridamento tem como objetivo diminuir a carga bacteriana presente na articulação para aumentar a eficácia dos antibióticos e do sistema imune do paciente, e, talvez funcione como uma medida de prevenção na formação de biofilmes, uma vez que estaria

a eliminar-se a principal causa da sua existência. No entanto nunca se descarta a possibilidade de estar presente um biofilme bacteriano residual e, por isso, deve optar-se também pelo uso de antibióticos de largo espectro (Sousa et al., 2017).

Este método é utilizado em PJI precoces desde que o implante esteja estável (sem sinais de degradação), se a duração dos sintomas for inferior a 3 semanas e se o MO responsável pela infeção seja suscetível a antibióticos que sejam ativos contra biofilmes. Também é passível de ser realizado em pacientes que apresentem bacteriemia aguda com menos de 72 horas de sintomas (Ayoade et al., 2025).

A taxa de sucesso do desbridamento em pacientes com PJI foi de 57% num estudo realizado por Bedair et al. (2020), sendo que a taxa de sucesso contra infeções por *Staphylococcus* spp. foi inferior em comparação com infeções provocadas por outras espécies microbianas.

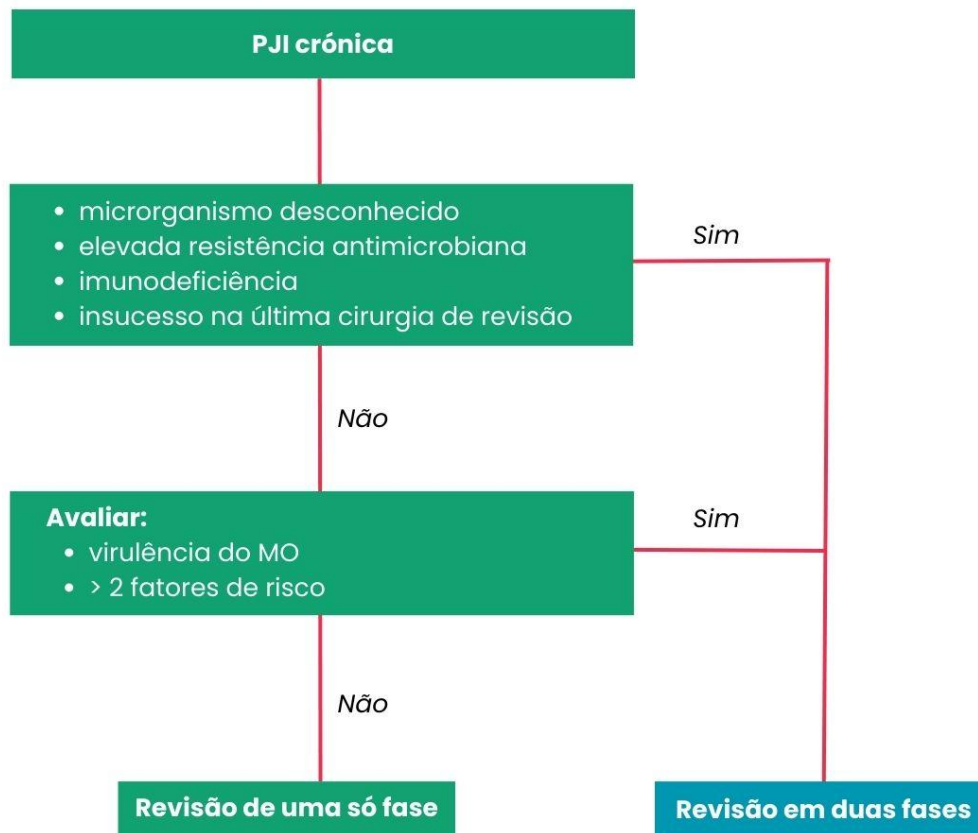
## 8.2. Revisão da prótese numa só fase

A revisão da prótese numa só fase envolve a remoção da prótese, um desbridamento extenso para que fique apenas o tecido saudável e, posteriormente, a recolocação de uma nova prótese num único procedimento. Quando ocorre a inserção da nova prótese, é necessária a administração local e sistémica de antibióticos bactericidas como por exemplo aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e vancomicina (Bedair et al., 2020; Lum et al., 2020).

A seleção do paciente para integrar o tratamento através da revisão em uma só fase deve seguir alguns critérios tais como: ser imunocompetente com mínimas comorbidades médicas; apresentar tecidos moles saudáveis; conhecer o MO etiológico e a sua sensibilidade aos antibióticos antes da operação; não possuir histórico de falha em dois ou mais tratamentos cirúrgicos anteriores. A figura 3 representa um fluxograma com os principais critérios para a decisão de escolha no tratamento de infeções protésicas através da revisão cirúrgica. Apesar da taxa de erradicação da infeção ser elevada em pacientes que sigam rigorosamente estes critérios, não significa que não seja igualmente eficaz em pacientes que não apresentem estes mesmos critérios (Ayoade et al., 2025; Jenny et al., 2016).

### Figura 3

#### Critérios para decisão da revisão protésica



*Nota.* Imagem adaptada de “Systematic review of single stage revision for prosthetic joint infection”, Z. Lum et al., 2020, World Journal of Orthopedics, 11 (<https://dx.doi.org/10.5312/wjo.v11.i12.559>); “One-versus two-stage septic hip and knee revision surgery: a comparative cohort outcome study with short- to mid-term follow up”, J. Jacobs et. al, 2025, Bone Jt Infect, 10(3). Copyright 2020 e 2025 dos autores.

A principal vantagem na escolha desta revisão em PJI, em comparação com a revisão em duas fases, é o facto da remoção e recolocação de uma prótese ser realizada num só procedimento cirúrgico, o que leva a uma consequente redução na ocorrência de riscos associados a múltiplos procedimentos, no período de internamento hospitalar, no uso de antibiótico e nos custos. No entanto, existe sempre um risco aumento de infeção residual (Ayoade et al., 2025; Bedair et al., 2020; Pangaud et al., 2019).

#### 8.3. Revisão da prótese em duas fases

O procedimento da revisão da prótese em duas fases consiste na remoção completa da prótese infetada, colocação de um espaçador articular temporário impregnado com antibiótico, antibioterapia via IV por 2 a 8 semanas e a subsequente colocação de uma

nova prótese. Este tratamento continua a ser o mais fiável para infecções crónicas (Ayoade et al., 2025; Sousa et al., 2010).

A utilização destes espaçadores permite a libertação de antibiótico diretamente na área articular de forma a controlar localmente a infeção; mantém simultaneamente o espaço articular e reduz a contratura do tecido mole para facilitar a recolocação da nova prótese; e mantém a estabilidade articular, fornecendo as funções básicas para atender às necessidades diárias do paciente relativamente à sua locomoção (Cai et al., 2021).

#### 8.4. Alternativas de tratamento

Existem duas formas principais para melhorar o tipo de material utilizado nas próteses, através de um revestimento que pode ser passivo ou ativo. Essas formas podem visar prevenir a adesão de biofilmes através da modificação superficial passiva (*passive surface modification*, PSM) ou erradicar MOs através da modificação superficial ativa (*active surface modification*, ASM). No entanto, também existe uma terceira forma, que apesar de não se envolver diretamente com a prótese, é a utilização de transportadores locais ou de revestimento (*local carriers or coating*, LCC) aplicados durante o procedimento cirúrgico (Mikziński et al., 2024; Rodríguez-Merchán et al., 2021; Romanò et al., 2015).

No entanto, as técnicas mencionadas acima apenas têm o propósito de prevenir a formação dos biofilmes. Atualmente, quando a prótese já se encontra afetada pela presença do biofilme, recorre-se à excisão cirúrgica, a desbridação completa e terapia prolongada com antibióticos, o que além de ser um processo difícil para o paciente também acaba por ser dispendioso pelos cuidados necessários (Lu et al., 2022).

##### 8.4.1. Modificação superficial passiva

O PSM consiste numa alteração química na superfície da prótese ou pela sua modificação estrutural, sem haver libertação local de substâncias farmacológicas nos tecidos mais próximos de forma a reduzir a adesão microbiana, tal como referido (Rodríguez-Merchán et al., 2021).

Relativamente às superfícies de titânio nanoestruturadas, estas oferecem propriedades únicas, tais como o aumento da área de superfície, força mecânica aperfeiçoada, possível biocompatibilidade e potencial redução da adesão bacteriana. Além disso, se as nanoestruturas apresentarem uma forma alongada e pontiaguda foi comprovado que a adesão das bactérias é muito mais inferior (Cao et al., 2018; Mikziński et al., 2024).

O revestimento de próteses de titânio com material polimérico na sua superfície, tais como ácido polimetacrílico hidrófilo ou óxido de polietileno resistente a proteínas, reduz de forma significativa a adesão bacteriana (Romanò et al., 2015).

O revestimento com hidroxiapatite pode ser alterado pela sua imersão numa solução com antibiótico, resultando numa superfície com antibióticos adsorvidos (Khatoon et al., 2018).

Um estudo realizado por Pecha et al. (2024) abordou a eficácia de resistência à colonização bacteriana em próteses vasculares hidrófobas e rugosas com nanorevestimento a partir de nanopartículas de dióxido de silício. Deste modo, ao observar uma redução significativa de adesão de 87% e 83% por *S. aureus* e *E. coli*, respetivamente, confirmou-se que estas características em biomateriais protésicos podem melhorar a prevenção da formação de biofilmes em dispositivos médicos.

#### 8.4.2. Modificação superficial ativa

O revestimento ativo consiste na libertação de substâncias farmacologicamente ativas incorporadas, com funções bactericidas, na qual se incluem antibióticos, antisépticos, iões metálicos ou moléculas orgânicas que vão ajudar a diminuir as possíveis infeções (Davidson et al., 2019; Rodríguez-Merchán et al., 2021). Desta forma, o revestimento pode ser classificado em três tipos: inorgânico (com, por exemplo, nanopartículas, iões metálicos ou não metálicos), orgânico (com antibióticos, péptidos antimicrobianos, citocinas ou agentes capazes de quebrar as ligações do biofilme) ou sintético (compostos não antimicrobianos). No entanto, os mais utilizados em larga escala são os iões de prata, as nanopartículas e aqueles que estão interligados com antibióticos (Mikziński et al., 2024).

Porém, estes tipos de revestimentos acabam por não ser completamente eficientes, uma vez que as próteses tendem facilmente a ficar cobertas por proteínas plasmáticas e, por isso, vão acabar por mascarar os agentes anti-biofilmes diminuindo a sua eficácia de ação (Lu et al., 2022).

Para aumentar e promover a sua ação, os antibióticos utilizados localmente em próteses requerem a presença de veículos para os transportar. Desta forma, um potencial transportador em próteses articulares é o PMMA que atualmente já é utilizado na ortopedia (Mikziński et al., 2024).

No entanto, o PMMA não foi desenvolvido especificamente para este efeito e, o antibiótico ao não atingir o MBEC e estar presente em doses sub-terapêuticas por estar eluído – ou seja, adsorvido – pode levar ao aumento da resistência aos antibióticos (Romanò et al., 2015).

Em próteses penianas podem ser utilizados revestimentos com rifampicina e minociclina, designado por InhibiZone<sup>®</sup>, ou revestimentos com polivinilpirrolidona, uma substância com propriedades antisépticas e hidrófila, que absorve os antibióticos presentes na solução onde a IPP foi mergulhada antes da cirurgia, designado por Coloplast. Este revestimento também permite reduzir a adesão microbiana (Herati & Lo, 2018; Welliver et al., 2014).

Adicionalmente, num estudo realizado por (Chiang et al., 2016) verificou-se que houve uma diminuição entre a taxa de infecção pós-operação nos pacientes com uma prótese IPP convencional e nos que foram submetidos ao tratamento com InhibiZone<sup>®</sup>, de 9,6% para 2,6%, respetivamente. Porém, apesar da taxa de infecção permanecer ligeiramente mais elevada em pacientes de alto risco, houve uma redução de infecção de 25% para 5,6%.

#### 8.4.3. Transportadores locais ou de revestimento

Os LCC podem ser aplicados no momento do procedimento cirúrgico, na própria prótese ou no ambiente ao seu redor (Romanò et al., 2015).

Uma alternativa biodegradável ao PMMA é a utilização de hidrogéis biocompatíveis com propriedades desejadas de eluição de fármacos, levando a uma elevada concentração de antibiótico num curto prazo pós-operatório quando a prótese está mais suscetível a possíveis infecções (Pitarresi et al., 2013).

#### 8.4.4. Interrupção da formação do biofilme

Uma estratégia estudada tem sido a prevenção de QS de forma a inibir a presença das moléculas sinalizadoras envolvidas neste processo, através da utilização de substâncias análogas que irão competir pelos recetores na superfície das células microbianas (Khatoon et al., 2018).

A rutura enzimática dos depósitos de fibrina, que funcionam como um componente estrutural do biofilme, permite destabilizar as EPS mas é necessária a sua aplicação juntamente com antibioterapia. Por exemplo, a ativação do plasminogénio tecidual demonstrou reduzir a formação de biofilmes em *S. aureus* através da quebra da fibrina presente no local (Tram et al., 2024).

Outra forma de destabilização das EPS é a utilização da enzima DNase I que tem o potencial de degradar o eDNA, acabando por desintegrar a estrutura do biofilme e promover a penetração do antibiótico. Esta enzima demonstrou ser eficaz contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, MOs envolventes em próteses penianas e vasculares. No entanto, não parece ser tão eficaz quando a infecção é provocada por biofilmes com espécies microbianas mistas (Tong et al., 2025; Tram et al., 2024).

Os UTMD provocam cavitações nas EPS, promovendo a rutura estrutural do biofilme, aumentando a permeação dos antibióticos e, ainda, aumentando a atividade metabólica das células através da diminuição da agregação das bactérias e do QS. Porém, este método apresenta as suas limitações, uma vez que depende da espessura do biofilme pode provocar danos locais no tecido envolvente e disseminar as bactérias patogénicas para um outro local (Tram et al., 2024).

A invenção de uma prótese ortopédica “inteligente” consiste na incorporação de um biossensor capaz de detetar o QS bacteriano e, posteriormente, desencadear a libertação de antibiótico. Este biossensor localiza a presença de níveis de proteína ativadora de ácido ribonucleico que, normalmente, se liga a recetores na superfície celular bacteriana como parte do QS e, ainda, regula a expressão de genes de virulência. Assim que o biossensor deteta elevados níveis de RAP, são libertadas altas concentrações de antibióticos com o intuito de prevenir a formação do biofilme (Ehrlich et al., 2005).

Também se investiga a possibilidade da produção de polímeros recarregáveis, colocados durante a aplicação da prótese, que mais tarde podem ser recarregados com antibiótico. Foi então desenvolvida uma ciclodextrina polimerizada que permite a libertação prolongada do fármaco existente no seu interior. Este método poderia impedir a remoção da prótese na presença de infeções (Cyphert et al., 2017).

#### 8.4.5. Nanopartículas transportadoras

A produção de nanopartículas com fármacos encapsulados que possam dirigir efetivamente antibióticos para locais específicos onde, através de determinados estímulos, libertem o fármaco no local da infeção, podem promover a biodisponibilidade desses mesmos fármacos e prevenindo igualmente a formação de biofilmes. Além disso, nanopartículas biomiméticas (superfície modificada por membrana celular) permitem aumentar a afinidade com bactérias leva à obtenção de um melhor tratamento contra biofilmes (Hu et al., 2015; Tong et al., 2025).

As nanopartículas de prata conseguem ligar-se à parede celular bacteriana, provocar a ruptura da membrana e produzir espécies reativas de oxigénio que irão atacar a cadeia respiratória bacteriana. Estas possuem propriedades antimicrobianas e anti-biofilme, podendo alcançar-se efeitos sinérgicos juntamente com a administração de antibióticos. (Khatoon et al., 2018).

#### 8.4.6. Biomateriais ósseos impregnados com antibióticos

Um estudo realizado por Cara et al. (2020) utilizou diferentes biomateriais (apenas gentamicina; gentamicina e vancomicina; gentamicina e clindamicina) demonstraram eficácia em diminuir a formação de biofilmes em estirpes estafilocócicas (*S. aureus* e *S. epidermidis* sensíveis e resistentes à meticilina, vancomicina e gentamicina). Além disso, o biomaterial impregnado com gentamicina e vancomicina apresentaram um efeito antibiofilme significativamente melhor contra *Staphylococcus* spp. resistentes à gentamicina. Porém, neste estudo os mecanismos envolvidos no impedimento da formação de biofilmes são a eliminação das bactérias no estado planctónico e a ação direta contra bactérias aderentes na etapa inicial do biofilme. Assim, não há resultados concretos contra biofilmes maduros, por isso, estes biomateriais podem ser úteis como uma forma de prevenção.

#### 8.4.7. Bacteriófagos

Os bacteriófagos são vírus que, ao invadirem o interior do MO patogénico, multiplicam-se e produzem proteínas específicas que podem induzir a lise bacteriana e degradar a matriz do biofilme. O seu uso combinado com antibióticos resulta numa redução significativa da formação de biofilmes (Gbejuade et al., 2015).



## 9. Intervenção farmacêutica

Num estudo realizado por Royere et al. (2024), avaliou-se a importância da existência de um farmacêutico, a nível hospitalar, integrar uma equipa multidisciplinar no tratamento de pacientes com infecções ósseas. Apesar deste estudo não incluir objetivamente infecções protésicas, não deixa de ser relevante perceber a importância do farmacêutico em situações que acabam por se tornar muito semelhantes.

Este estudo consistiu em comparar resultados clínicos obtidos entre uma equipa multidisciplinar com e sem um farmacêutico incluído, na presença de um grupo de doentes submetidos a antibioterapia. Os médicos aceitavam a intervenção farmacêutica sobre os problemas relacionados com a medicação (PRM), nos quais se incluíam ajustes terapêuticos com base na função renal e hepática do doente (48,3%) e interações medicamentosas (24,1%) (Royere et al., 2024).

Os doentes com PRM associados a interações medicamentosas receberam uma monitorização clínica, ajustes nas doses administradas ou substituição para um fármaco diferente, sendo que todas estas intervenções tiveram um grande impacto na saúde do doente, uma vez que, preveniram diversas complicações moderadas a graves (Royere et al., 2024).

Num estudo realizado por Marque et al. (2023), cujo grupo de pacientes sofria de infecções articulares, concluiu-se que o número de readmissões hospitalares ao fim de seis meses foi substancialmente inferior no grupo de pacientes com intervenção farmacêutica em comparação com o grupo sem essa mesma intervenção. O papel do farmacêutico hospitalar inclui a reconciliação da medicação (RM) após o diagnóstico de infeção; intervenção e análise das prescrições médicas no momento da alta hospitalar do paciente e o seguimento por teleconsulta. Na figura 4 observa-se um esquema que indica qual a posição do farmacêutico nestas situações clínicas.

A RM é uma técnica utilizada pelos profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, que reúne uma lista completa e precisa dos medicamentos prescritos e de uso domiciliário de um paciente e, posteriormente, é necessária a comparação entre essa lista e o regime terapêutico atual para identificar eventuais discrepâncias entre a transição nos diferentes cuidados de saúde e em cada fase peri-operatória (antes e após cirurgia) (Zheng et al., 2022).

Concluiu-se que, com a intervenção farmacêutica numa equipa multidisciplinar, é possível detetar discrepâncias a nível da medicação que permitem melhorar a satisfação dos doentes e reduzir os custos de saúde, alcançando um melhor resultado cirúrgico nos doentes com PJI (Zheng et al., 2022).

#### Figura 4

*Intervenções do farmacêutico numa equipa multidisciplinar*



*Nota.* Imagem adaptada de “Assessment of the impact of pharmacist-led intervention with antibiotics in patients with bone and joint infection”, P. Marque et al., 2023, *Infectious diseases now*, 53, 6, p. 2 (<https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104671>). Copyright 2023 dos autores.

Por exemplo, no total de doentes que obtiveram acompanhamento farmacêutico e, conseqüentemente, acesso à reconciliação terapêutica, foram encontrados erros nas dosagens e interações medicamentosas entre os antibióticos prescritos e a medicação habitual do doente (Marque et al., 2023).

Em casos de cirurgia protésica, pode ser relevante a realização de uma entrevista farmacêutica pós-operação que consiste em explicar ao paciente todas as informações

importantes em relação à prótese, possíveis complicações e posições a evitar. A função do farmacêutico nesta situação acaba não só por se centrar em ajudar o paciente a reter informação necessária, mas também em fornecer detalhes sobre a medicação que irá iniciar (analgésicos por exemplo) e alertar para os riscos de infecção associados (Tortolano et al., 2023).



## 10. Conclusão

Com o envelhecimento da população e o aparecimento de diversas patologias que condicionam o bem-estar do paciente, surge a necessidade de recorrer à inserção de dispositivos médicos com o intuito de melhorar a qualidade de vida, quer sejam próteses ortopédicas, vasculares ou penianas. No entanto, a utilização de uma prótese nunca deixará de ser reconhecida pelo organismo do paciente como um objeto estranho e isso acarreta a necessidade de ação por parte do sistema imunológico.

Ao longo do tempo vão surgindo cada vez mais infecções bacterianas e conseqüentemente um maior consumo de antibióticos, aumentando exponencialmente as resistências bacterianas. Desta forma, perante uma infecção protésica, acaba por ser necessário recorrer a uma antibioterapia empírica com múltiplos antibióticos de largo espectro utilizados apenas em ambiente hospitalar.

Além disso, tanto cirurgicamente como no pós-operatório, o paciente está sempre sujeito a infecções bacterianas por parte de espécies microbianas que fazem parte da microbiota humana e, perante uma situação de fraqueza imunitária, atacam através de diversos fatores de virulência. O problema deste tipo de infecções é que muitas vezes os sintomas estão mascarados e, sendo provocadas por agentes patogénicos virulentos, acabam por formar biofilmes na superfície protésica que dificilmente são eliminados e tratados pois a permeação dos antibióticos é praticamente nula.

Como tal, tem-se tornado fundamental procurar alternativas para a prevenção do surgimento de biofilmes bacterianos e métodos de tratamento que sejam minimamente eficientes. Nestas estão incluídas a modificação da superfície dos biomateriais utilizados nas próteses, a tentativa de aumentar a biodisponibilidade dos antibióticos e impedir a formação de biofilmes. Porém, não existe ainda nenhum tratamento que seja completamente eficaz contra os biofilmes bacterianos nem um método eficiente que previna totalmente o aparecimento destas infecções em próteses.

Em suma, o papel do farmacêutico numa equipa multidisciplinar mostra-se imprescindível, pois a sua presença permite melhorar a qualidade de vida dos pacientes através de um acompanhamento rigoroso, da identificação de problemas relacionados com a medicação e duplicações terapêuticas e na transmissão de informação relevante para o paciente.



## 11. Referências bibliográficas

- Abbas, S., Kiani, H., Gohar, F., Zahra, S., Javed, A., Khan, S., & Khan, D. (2025). Understanding the Role of Bacterial Biofilm in Antibiotic Resistance: Defensive Strategies and Clinical Challenges. In *Exploring Bacterial Biofilms* <https://doi.org/10.5772/intechopen.1009440>
- Almasri, D., & Dahman, Y. (2023). Prosthetic Joint Infections: Biofilm Formation, Management, and the Potential of Mesoporous Bioactive Glass as a New Treatment Option. *Pharmaceutics*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051401>
- Almatroudi, A. (2025). Biofilm Resilience: Molecular Mechanisms Driving Antibiotic Resistance in Clinical Contexts. *Biology (Basel)*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/biology14020165>
- Asma, S. T., Imre, K., Morar, A., Herman, V., Acaroz, U., Mukhtar, H., Arslan-Acaroz, D., Shah, S. R. A., & Gerlach, R. (2022). An Overview of Biofilm Formation-Combating Strategies and Mechanisms of Action of Antibiofilm Agents. *Life (Basel)*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/life12081110>
- Ayoade, F., Li, D., Mabrouk, A., & Todd, J. R. (2025). Periprosthetic Joint Infection. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
- Bedair, H. S., Katakam, A., Bedeir, Y. H., Yeroushalmi, D., & Schwarzkopf, R. (2020). A decision analysis of treatment strategies for acute periprosthetic joint infection: Early irrigation and debridement versus delayed treatment based on organism. *J Orthop*, 22, 246-250. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.04.003>
- Berard, X., Stecken, L., Pinaquy, J. B., Cazanave, C., Puges, M., Pereyre, S., Bordenave, L., & M'Zali, F. (2016). Comparison of the Antimicrobial Properties of Silver Impregnated Vascular Grafts with and without Triclosan. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 51(2), 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.10.016>
- Bravo, E., Serrano, B., Ribeiro-Vidal, H., Virto, L., Sánchez, I. S., Herrera, D., & Sanz, M. (2023). Biofilm formation on dental implants with a hybrid surface microtopography: An in vitro study in a validated multispecies dynamic biofilm model. *Clin Oral Implants Res*, 34(5), 475-485. <https://doi.org/10.1111/clar.14054>
- Burke, Ó., Zeden, M. S., & O'Gara, J. P. (2024). The pathogenicity and virulence of the opportunistic pathogen *Staphylococcus epidermidis*. *Virulence*, 15(1), 2359483. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2359483>
- Caciandone-Cringureanu, M., Anghel, A. G., & Anghel, I. (2023). Biofilms on Voice Prosthesis - Challenges and Therapeutic Insights. *Maedica (Bucur)*, 18(3), 498-503. <https://doi.org/10.26574/maedica.2023.18.3.498>
- Cai, Y. Q., Fang, X. Y., Huang, C. Y., Li, Z. M., Huang, Z. D., Zhang, C. F., Li, W. B., Zhang, Z. Z., Guan, Z. P., & Zhang, W. M. (2021). Destination Joint Spacers: A Similar Infection-Relief Rate But Higher Complication Rate Compared with Two-Stage Revision. *Orthop Surg*, 13(3), 884-891. <https://doi.org/10.1111/os.12996>
- Caiazza, N. C., & O'Toole, G. A. (2003). Alpha-toxin is required for biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 185(10), 3214-3217. <https://doi.org/10.1128/jb.185.10.3214-3217.2003>
- Caldara, M., Belgiovine, C., Secchi, E., & Rusconi, R. (2022). Environmental, Microbiological, and Immunological Features of Bacterial Biofilms Associated with Implanted Medical Devices. *Clin Microbiol Rev*, 35(2), e0022120. <https://doi.org/10.1128/cmr.00221-20>

- Cao, Y., Su, B., Chinnaraj, S., Jana, S., Bowen, L., Charlton, S., Duan, P., Jakubovics, N. S., & Chen, J. (2018). Nanostructured titanium surfaces exhibit recalcitrance towards *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation. *Sci Rep*, 8(1), 1071. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19484-x>
- Cara, A., Ballet, M., Hemery, C., Ferry, T., Laurent, F., & Josse, J. (2020). Antibiotics in Bone Cements Used for Prosthesis Fixation: An Efficient Way to Prevent *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Prosthetic Joint Infection. *Front Med (Lausanne)*, 7, 576231. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.576231>
- Chiang, H.-S., Liao, C.-H., & Chang, M.-L. (2016). Benefits of antibiotic-impregnated inflatable penile prosthesis (InhibiZone®) in patients at high risk of infection in Taiwan. *Urological Science*, 27(3), 144-147. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.urols.2016.03.004>
- Cyphert, E. L., Zuckerman, S. T., Korley, J. N., & von Recum, H. A. (2017). Affinity interactions drive post-implantation drug filling, even in the presence of bacterial biofilm. *Acta Biomater*, 57, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.04.015>
- Davidson, D. J., Spratt, D., & Liddle, A. D. (2019). Implant materials and prosthetic joint infection: the battle with the biofilm. *EFORT Open Rev*, 4(11), 633-639. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180095>
- Dawn, L. E., Henry, G. D., Tan, G. K., & Wilson, S. K. (2017). Biofilm and Infectious Agents Present at the Time of Penile Prosthesis Revision Surgery: Times Are a Changing. *Sex Med Rev*, 5(2), 236-243. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.01.002>
- Direção-Geral da Saúde. (2022). *Profilaxia Antibiótica Cirúrgica na Criança e no Adulto (Norma nº 031/2013)*.
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 15(2), 167-193. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.2002>
- Ehrlich, G. D., Stoodley, P., Kathju, S., Zhao, Y., McLeod, B. R., Balaban, N., Hu, F. Z., Sotereanos, N. G., Costerton, J. W., Stewart, P. S., Post, J. C., & Lin, Q. (2005). Engineering approaches for the detection and control of orthopaedic biofilm infections. *Clin Orthop Relat Res*(437), 59-66. <https://doi.org/10.1097/00003086-200508000-00011>
- Espíndola, R., Vella, V., Benito, N., Mur, I., Tedeschi, S., Zamparini, E., Hendriks, J. G. E., Sorlí, L., Murillo, O., Soldevila, L., Scarborough, M., Scarborough, C., Kluytmans, J., Ferrari, M. C., Pletz, M. W., McNamara, I., Escudero-Sanchez, R., Arvieux, C., Batailler, C., . . . Del Toro, M. D. (2022). Rates and Predictors of Treatment Failure in *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infections According to Different Management Strategies: A Multinational Cohort Study-The ARTHRIS Study Group. *Infect Dis Ther*, 11(6), 2177-2203. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00701-0>
- Ferreira Ribeiro, C., Cogo-Müller, K., Franco, G. C., Silva-Concílio, L. R., Sampaio Campos, M., de Mello Rode, S., & Claro Neves, A. C. (2016). Initial oral biofilm formation on titanium implants with different surface treatments: An in vivo study. *Arch Oral Biol*, 69, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.05.006>
- Fuqua, C., Winans, S. C., & Greenberg, E. P. (1996). Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators. *Annu Rev Microbiol*, 50, 727-751. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.727>

- Garrett, T., Bhakoo, M., & Zhang, Z. (2008). Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Progress in Natural Science*, 18, 1049-1056.
- Gbejuade, H. O., Lovering, A. M., & Webb, J. C. (2015). The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections. *Acta Orthop*, 86(2), 147-158. <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.966290>
- Gharamti, A., & Kanafani, Z. A. (2018). Vascular Graft Infections: An update. *Infect Dis Clin North Am*, 32(4), 789-809. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.003>
- Goel, N., Fatima, S. W., Kumar, S., Sinha, R., & Khare, S. K. (2021). Antimicrobial resistance in biofilms: Exploring marine actinobacteria as a potential source of antibiotics and biofilm inhibitors. *Biotechnol Rep (Amst)*, 30, e00613. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2021.e00613>
- Gross, M. S., Phillips, E. A., Carrasquillo, R. J., Thornton, A., Greenfield, J. M., Levine, L. A., Alukal, J. P., Conners, P. W., Glina, S., Tanrikut, C., Honig, S. C., Becher, E. F., Bennett, N. E., Wang, R., Perito, P. E., Stahl, P. J., Gayá, M. R., Barbará, M. R., Cedeno, J. D., . . . Munarriz, R. M. (2017). Multicenter Investigation of the Micro-Organisms Involved in Penile Prosthesis Infection: An Analysis of the Efficacy of the AUA and EAU Guidelines for Penile Prosthesis Prophylaxis. *The Journal of Sexual Medicine*, 14(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.007>
- Gupta, P., Sarkar, S., Das, B., Bhattacharjee, S., & Tribedi, P. (2016). Biofilm, pathogenesis and prevention--a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol*, 198(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00203-015-1148-6>
- Hall, C. W., & Mah, T. F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*, 41(3), 276-301. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux010>
- Henry, G. D., Wilson, S. K., Delk, J. R., 2nd, Carson, C. C., Wiygul, J., Tornehl, C., Cleves, M. A., Silverstein, A., & Donatucci, C. F. (2005). Revision washout decreases penile prosthesis infection in revision surgery: a multicenter study. *J Urol*, 173(1), 89-92. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000146717.62215.6f>
- Herati, A. S., & Lo, E. M. (2018). Penile prosthesis biofilm formation and emerging therapies against them. *Transl Androl Urol*, 7(6), 960-967. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.09.05>
- Hu, C. M., Fang, R. H., Wang, K. C., Luk, B. T., Thamphiwatana, S., Dehaini, D., Nguyen, P., Angsantikul, P., Wen, C. H., Kroll, A. V., Carpenter, C., Ramesh, M., Qu, V., Patel, S. H., Zhu, J., Shi, W., Hofman, F. M., Chen, T. C., Gao, W., . . . Zhang, L. (2015). Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking. *Nature*, 526(7571), 118-121. <https://doi.org/10.1038/nature15373>
- Infarmed, I. P. (2016). *Definições*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/dm/definicoes>
- Ioannis, M., Georgios, L., Stavros, T., Anastasios, A., & Koenraad, V. R. (2025). Update on penile prosthesis. *Asian J Androl*. <https://doi.org/10.4103/aja2024100>
- Jacqueline, C., & Caillon, J. (2014). Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*, 69 Suppl 1, i37-40. <https://doi.org/10.1093/jac/dku254>
- Jamal, M., Ahmad, W., Andleeb, S., Jalil, F., Imran, M., Nawaz, M., Hussain, T., Ali, M., Rafiq, M., & Kamil, M. (2018). Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>

- Jamal, M., Tasneem, U., Hussain, T., & Andleeb, S. (2015). Bacterial Biofilm: Its Composition, Formation and Role in Human Infections. *Research & Reviews: Journal of Microbiology and Biotechnology*, 4(3).
- Jenny, J. Y., Barbe, B., Cazenave, A., Roche, O., & Massin, P. (2016). Patient selection does not improve the success rate of infected TKA one stage exchange. *Knee*, 23(6), 1012-1015. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.002>
- Kanakaris, N. K., & Giannoudis, P. V. (2021). Biofilm and its implications postfracture fixation: All I need to know. *OTA Int*, 4(3 Suppl). <https://doi.org/10.1097/oi9.000000000000107>
- Khatoun, Z., McTiernan, C. D., Suuronen, E. J., Mah, T. F., & Alarcon, E. I. (2018). Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*, 4(12), e01067. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067>
- Kuiper, J. W., Willink, R. T., Moojen, D. J., van den Bekerom, M. P., & Colen, S. (2014). Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: Review of current concepts. *World J Orthop*, 5(5), 667-676. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i5.667>
- Lamret, F., Colin, M., Mongaret, C., Gangloff, S. C., & Reffuveille, F. (2020). Antibiotic Tolerance of Staphylococcus aureus Biofilm in Periprosthetic Joint Infections and Antibiofilm Strategies. *Antibiotics (Basel)*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090547>
- Lamret, F., Lemaire, A., Lagoutte, M., Varin-Simon, J., Abraham, L., Colin, M., Braux, J., Velard, F., Gangloff, S. C., & Reffuveille, F. (2023). Approaching prosthesis infection environment: Development of an innovative in vitro Staphylococcus aureus biofilm model. *Biofilm*, 5, 100120. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2023.100120>
- Leong, J. Y., Capella, C. E., D'Amico, M. J., Isguven, S., Purtill, C., Machado, P., Delaney, L. J., Henry, G. D., Hickok, N. J., Forsberg, F., & Chung, P. H. (2022). A scoping review of penile implant biofilms-what do we know and what remains unknown? *Transl Androl Urol*, 11(8), 1210-1221. <https://doi.org/10.21037/tau-22-195>
- Li, S., Zhu, C., Fang, S., Zhang, W., He, N., Xu, W., Kong, R., & Shang, X. (2015). Ultrasound microbubbles enhance human  $\beta$ -defensin 3 against biofilms. *J Surg Res*, 199(2), 458-469. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.05.030>
- Li, X. H., & Lee, J. H. (2017). Antibiofilm agents: A new perspective for antimicrobial strategy. *J Microbiol*, 55(10), 753-766. <https://doi.org/10.1007/s12275-017-7274-X>
- Limoli, D. H., Jones, C. J., & Wozniak, D. J. (2015). Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function. *Microbiol Spectr*, 3(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014>
- Liu, H. Y., Prentice, E. L., & Webber, M. A. (2024). Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms. *NPJ Antimicrob Resist*, 2(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00046-3>
- Lu, Y., Cai, W. J., Ren, Z., & Han, P. (2022). The Role of Staphylococcal Biofilm on the Surface of Implants in Orthopedic Infection. *Microorganisms*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101909>
- Lum, Z. C., Holland, C. T., & Meehan, J. P. (2020). Systematic review of single stage revision for prosthetic joint infection. *World J Orthop*, 11(12), 559-572. <https://doi.org/10.5312/wjo.v11.i12.559>
- Macià, M. D., Del Pozo, J. L., Díez-Aguilar, M., & Guinea, J. (2018). Microbiological diagnosis of biofilm-related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*,

- 36(6), 375-381. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.04.006> (Diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas.)
- Malhotra, R., Dhawan, B., Garg, B., Shankar, V., & Nag, T. C. (2019). A Comparison of Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on Commonly Used Orthopaedic Metal Implant Materials: An In vitro Study. *Indian J Orthop*, 53(1), 148-153. [https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho\\_66\\_18](https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_66_18)
- Marque, P., Le Moal, G., Labarre, C., Delrieu, J., Pries, P., Dupuis, A., Binson, G., & Lazaro, P. (2023). Assessment of the impact of pharmacist-led intervention with antibiotics in patients with bone and joint infection. *Infect Dis Now*, 53(6), 104671. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104671>
- Matthes de Freitas Pontes, K., Fontenelle, I. S. O., Nascimento, C. D., Oliveira, V. C., Albuquerque Garcia, B., Silva, P. G. B., Henrique, L. S., de Souza, K. M., & Pontes, C. B. (2022). Clinical study of the biofilm of implant-supported complete dentures in healthy patients. *Gerodontology*, 39(2), 148-160. <https://doi.org/10.1111/ger.12547>
- Mikziński, P., Kraus, K., Widelski, J., & Paluch, E. (2024). Modern Microbiological Methods to Detect Biofilm Formation in Orthopedy and Suggestions for Antibiotic Therapy, with Particular Emphasis on Prosthetic Joint Infection (PJI). *Microorganisms*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061198>
- Moon, Y., Hong, J., Choi, S., Kim, H., Sohn, H., & Jo, S. (2025). Biofilm Growth on Different Materials Used in Contemporary Femoral Head Prosthesis: An In Vitro Study. *Journal of Clinical Medicine*, 14(5). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/jcm14051722>
- Olaimat, A. N., Ababneh, A. M., Al-Holy, M., Abughoush, M., Ayyash, M., Al-Nabulsi, A., A.Holley, R. A., & Osaili, T. (2024). A Review of Bacterial Biofilm Components and Formation, Detection Methods, and Their Prevention and Control on Food Contact Surfaces. *Microbiology Research*, 15, 1973-1992.
- Olson, M. E., Ceri, H., Morck, D. W., Buret, A. G., & Read, R. R. (2002). Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res*, 66(2), 86-92.
- Otto, M. (2018). Staphylococcal Biofilms. *Microbiol Spectr*, 6(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018>
- Pangaud, C., Ollivier, M., & Argenson, J. N. (2019). Outcome of single-stage versus two-stage exchange for revision knee arthroplasty for chronic periprosthetic infection. *EFORT Open Rev*, 4(8), 495-502. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.190003>
- Regulamento (UE) 2017/745, 1-175 (2017).
- Parrino, B., Schillaci, D., Carnevale, I., Giovannetti, E., Diana, P., Cirrincione, G., & Cascioferro, S. (2019). Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. *Eur J Med Chem*, 161, 154-178. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.036>
- Paulitsch-Fuchs, A. H., Bödendorfer, B., Wolrab, L., Eck, N., Dyer, N. P., & Lohberger, B. (2022). Effect of Cobalt-Chromium-Molybdenum Implant Surface Modifications on Biofilm Development of *S. aureus* and *S. epidermidis*. *Front Cell Infect Microbiol*, 12, 837124. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.837124>
- Pawar, R. O., Narote, P. S., Gawai, K. T., Amte, M. P., Singh, S., & Sonkesriya, S. (2022). Comparative Analysis of Biofilm Formation on Materials Used for the Fabrication of Implant Supported Prostheses. *J Pharm Bioallied Sci*, 14(Suppl 1), S812-s815. [https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs\\_7\\_22](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_7_22)
- Pecha, S., Reuter, L., Ohdah, S., Petersen, J., Pahrman, C., Aytar Çelik, P., Çabuk, A., Reichensperner, H., & Yildirim, Y. (2024). Bionic Nanocoating of Prosthetic

- Grafts Significantly Reduces Bacterial Growth. *ACS Appl Mater Interfaces*, 16(11), 13534-13542. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c18634>
- Penesyán, A., Paulsen, I. T., Kjelleberg, S., & Gillings, M. R. (2021). Three faces of biofilms: a microbial lifestyle, a nascent multicellular organism, and an incubator for diversity. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 7(1), 80. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00251-2>
- Pitarresi, G., Palumbo, F. S., Calascibetta, F., Fiorica, C., Di Stefano, M., & Giammona, G. (2013). Medicated hydrogels of hyaluronic acid derivatives for use in orthopedic field. *Int J Pharm*, 449(1-2), 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.059>
- Pradhan, A., Shrestha, K., Aryal, S., & Shrestha, S. (2024). Dental Biofilm Accumulation and Gingival Health of Teeth with Fixed Single Prosthesis Fabricated by Various Prosthetic Materials. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 22(85), 27-30.
- Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., Liang, H., Song, X., & Wu, M. (2022). *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 7(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>
- Rather, M. A., Gupta, K., & Mandal, M. (2021). Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*, 52(4), 1701-1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>
- Ribeiro, M., Monteiro, F. J., & Ferraz, M. P. (2012). Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomatter*, 2(4), 176-194. <https://doi.org/10.4161/biom.22905>
- Rodríguez-Merchán, E. C., Davidson, D. J., & Liddle, A. D. (2021). Recent Strategies to Combat Infections from Biofilm-Forming Bacteria on Orthopaedic Implants. *Int J Mol Sci*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/ijms221910243>
- Romanò, C. L., Scarponi, S., Gallazzi, E., Romanò, D., & Drago, L. (2015). Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama. *J Orthop Surg Res*, 10, 157. <https://doi.org/10.1186/s13018-015-0294-5>
- Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G., & Tiwari, V. (2018). Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*, 9(1), 522-554. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1313372>
- Royere, A. E., Pourrat, X., Le Nail, L. R., Lartigue, M. F., Lemaigen, A., Tuloup, V., & Lacasse, M. (2024). Impact of pharmacist-led interventions in a multidisciplinary consultation meeting for bone and joint infection. *Infect Dis Now*, 54(7), 104958. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2024.104958>
- Sadanandan, B., & Yogendraiah, K. (2025). Enterococcus faecalis Biofilm: A Clinical and Environmental Hazard. *Medical Sciences Forum*, 35(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/msf2025035005>
- Scheuerman, T. R., Camper, A. K., & Hamilton, M. A. (1998). Effects of Substratum Topography on Bacterial Adhesion. *J Colloid Interface Sci*, 208(1), 23-33. <https://doi.org/10.1006/jcis.1998.5717>
- Șchiopu, P., Toc, D. A., Colosi, I. A., Costache, C., Ruospo, G., Berar, G., Gălbău Ș, G., Ghilea, A. C., Botan, A., Pană, A. G., Neculicioiu, V. S., & Todea, D. A. (2023). An Overview of the Factors Involved in Biofilm Production by the Enterococcus Genus. *Int J Mol Sci*, 24(14). <https://doi.org/10.3390/ijms241411577>

- Shimizu, H., Sugiyama, K., & Hamabe, Y. (2021). Prosthetic valve endocarditis complicated by an annuloplasty ring abscess due to *Escherichia coli* treated with antimicrobials only. *Int J Case Report*. <https://doi.org/10.5348/101254Z01HS2021CR>
- Simões, M., Simões, L., & Vieira, M. (2010). A review of current and emergent biofilm control strategies. *LWT - Food Science and Technology*, 43(4), 573-583.
- Siracuse, J. J., Nandivada, P., Giles, K. A., Hamdan, A. D., Wyers, M. C., Chaikof, E. L., Pomposelli, F. B., & Schermerhorn, M. L. (2013). Prosthetic graft infections involving the femoral artery. *J Vasc Surg*, 57(3), 700-705. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.049>
- Sivakumar, I., Arunachalam, K. S., Sajjan, S., Ramaraju, A. V., Rao, B., & Kamaraj, B. (2014). Incorporation of antimicrobial macromolecules in acrylic denture base resins: a research composition and update. *J Prosthodont*, 23(4), 284-290. <https://doi.org/10.1111/jopr.12105>
- Song, F., Koo, H., & Ren, D. (2015). Effects of Material Properties on Bacterial Adhesion and Biofilm Formation. *J Dent Res*, 94(8), 1027-1034. <https://doi.org/10.1177/0022034515587690>
- Sousa, A., Carvalho, A., Pereira, C., Reis, E., Santos, A. C., Abreu, M., Soares, D., Fragoso, R., Ferreira, S., Reis, M., & Sousa, R. (2018). Economic Impact of Prosthetic Joint Infection - an Evaluation Within the Portuguese National Health System. *J Bone Jt Infect*, 3(4), 197-202. <https://doi.org/10.7150/jbji.28508>
- Sousa, R., Pereira, A., Massada, M., da Silva, M. V., Lemos, R., & Costa e Castro, J. (2010). Empirical antibiotic therapy in prosthetic joint infections. *Acta Orthop Belg*, 76(2), 254-259.
- Sousa, R., Silva, M., Sousa, A., Esteves, J., Neves, P., Lopes, S., & Oliveira, A. (2017). Tratamento de infecções protésicas com desbridamento e preservação do implante - resultados da aplicação prospetiva de um protocolo pré-estabelecido. *Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia*, 25(1), 16-27.
- Spałek, J., Deptuła, P., Cieśluk, M., Strzelecka, A., Łysik, D., Mystkowska, J., Daniluk, T., Król, G., Gózdź, S., Bucki, R., Durnaś, B., & Okła, S. (2020). Biofilm Growth Causes Damage to Silicone Voice Prostheses in Patients after Surgical Treatment of Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Pathogens*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/pathogens9100793>
- Tamrat, E., Asmare, Z., Geteneh, A., Sisay, A., Getachew, E., Kassanew, B., Dessale, M., Gashaw, Y., Jemal, A., Gashaw, M., Bazezew, A., Gedfie, S., Kassahun, W., Abebe, W., Dejazmach, Z., Misganaw, T., Ashagre, A., Nigatie, M., Damtie, A. A., . . . Reta, M. A. (2025). The global prevalence of biofilm-forming *Enterococcus faecalis* in clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 25(1), 981. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11399-z>
- Tedeschi, S., Giannitsioti, E., & Mayer, C. (2025). Emerging Concepts for the Treatment of Biofilm-Associated Bone and Joint Infections with IV Fosfomycin: A Literature Review. *Microorganisms*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms13050963>
- Teixeira, T., Vieira, M., Bastos, M., & Santos, J. A. (2010). [Escherichia coli's endocarditis in a prosthetic aortic valve - diagnostic and therapeutic particularities]. *Acta Med Port*, 23(5), 945-950. (Endocardite por escherichia coli em válvula aórtica protésica - particularidades do diagnóstico e tratamento.)
- Tello-Díaz, C., Palau, M., Muñoz, E., Gomis, X., Gavalda, J., Fernández-Hidalgo, N., & Bellmunt-Montoya, S. (2023). Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

- Biofilm Formation on Vascular Grafts: an In Vitro Study. *Microbiol Spectr*, 11(2), e0393122. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03931-22>
- Tong, Q., Xu, Q., Cai, J., Sun, Y., Wang, Z., & Qian, Y. (2025). Biofilm formation in cardiovascular infection and bioengineering approaches for treatment and prevention. *MedComm Biomaterials and Applications*, 4(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mba2.70003>
- Tortolano, L., Misandeu, Q., Inouri, T., Paul, M., Dompnier, M., Flouzat-Lachaniette, C. H., & Archer, V. (2023). Patient information pathway in orthopedic surgery: Roles of ERAS and pharmacists. *Orthop Traumatol Surg Res*, 109(8), 103576. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2023.103576>
- Tram, M. K., Schammel, J., Vancavage, R., Welliver, C., & Inouye, B. M. (2024). Emerging strategies for the prevention of bacterial biofilm in prosthetic surgery. *Transl Androl Urol*, 13(5), 833-845. <https://doi.org/10.21037/tau-23-550>
- Trampuz, A., & Zimmerli, W. (2005). Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*, 135(17-18), 243-251. <https://doi.org/10.4414/smw.2005.10934>
- Tsai, Y., Chang, C. H., Lin, Y. C., Lee, S. H., Hsieh, P. H., & Chang, Y. (2019). Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 27(2), 2309499019847768. <https://doi.org/10.1177/2309499019847768>
- Visperas, A., Santana, D., Klika, A. K., Higuera-Rueda, C. A., & Piuizzi, N. S. (2022). Current treatments for biofilm-associated periprosthetic joint infection and new potential strategies. *J Orthop Res*, 40(7), 1477-1491. <https://doi.org/10.1002/jor.25345>
- Welliver, R. C., Jr., Hanerhoff, B. L., Henry, G. D., & Köhler, T. S. (2014). Significance of biofilm for the prosthetic surgeon. *Curr Urol Rep*, 15(6), 411. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0411-8>
- Wilson, S. K., & Gross, M. S. (2022). Biofilm and penile prosthesis infections in the era of coated implants: 2021 update. *Int J Impot Res*, 34(5), 411-415. <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00423-w>
- Wood, T. K., Knabel, S. J., & Kwan, B. W. (2013). Bacterial persister cell formation and dormancy. *Appl Environ Microbiol*, 79(23), 7116-7121. <https://doi.org/10.1128/aem.02636-13>
- Xu, Y., Larsen, L. H., Lorenzen, J., Hall-Stoodley, L., Kikhney, J., Moter, A., & Thomsen, T. R. (2017). Microbiological diagnosis of device-related biofilm infections. *Apmis*, 125(4), 289-303. <https://doi.org/10.1111/apm.12676>
- Zhao, L., Chu, P. K., Zhang, Y., & Wu, Z. (2009). Antibacterial coatings on titanium implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 91(1), 470-480. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31463>
- Zhao, X., Zhao, F., Wang, J., & Zhong, N. (2017). Biofilm formation and control strategies of foodborne pathogens: food safety perspectives. *RSC Advances*, 7. <https://doi.org/10.1039/c7ra02497e>
- Zheng, X., Xiao, L., Li, Y., Qiu, F., Huang, W., & Li, X. (2022). Improving safety and efficacy with pharmacist medication reconciliation in orthopedic joint surgery within an enhanced recovery after surgery program. *BMC Health Serv Res*, 22(1), 448. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07884-9>
- Zhou, F., Wang, D., Hu, J., Zhang, Y., Tan, B. K., & Lin, S. (2022). Control Measurements of Escherichia coli Biofilm: A Review. *Foods*, 11(16). <https://doi.org/10.3390/foods11162469>

- Zimmerli, W. (2014). Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern Med*, 276(2), 111-119. <https://doi.org/10.1111/joim.12233>
- Zimmerli, W., Trampuz, A., & Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*, 351(16), 1645-1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>