

ARTIGO DE REVISÃO

Quórum sensing e suas implicações na formação de biofilme bacteriano em hospitais

Quorum sensing and its implications for the formation of bacterial biofilm in hospitals

Detección de quórum y sus implicaciones para la formación de biopelículas bacterianas en hospitales

Amanda Sales da Silva,¹ Ana Luíza Silva,¹ Andressa Collantoni Ribeiro,¹ Cynthia Marques de Souza Rocha,¹ Nagela Bernadelli Sousa Silva,¹ Gabriel Lopes Vieira da Silva,¹ Lara de Andrade Marques,¹ Denise Von Dolinger de Brito Röder.¹

¹Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil.

Recebido em: 14/04/2020

Aceito em: 15/04/2020

Disponível online: 15/04/2020

Autor correspondente:

Nagela Bernadelli Sousa Silva

nagela_bernadelli.mg@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O *quórum sensing* é uma ferramenta comumente utilizada na formação de biofilmes. Objetivo: Realizar uma busca de dados relevantes presentes na literatura visando abordar os conceitos de biofilme e *quórum sensing*.

Método: Foram realizadas pesquisas sistematizadas, em busca de textos de caráter científicos em dissertações, teses, livros e em diversas bases de dados, como, Scielo, Google acadêmico e PUBMED, a fim de encontrar informações relevantes sobre as implicações do *quórum sensing* na formação de biofilmes bacterianos na área da saúde. **Resultados e discussão:** Foram encontrados 33 artigos, dos quais, 18 foram selecionados como amostragem final para construção da revisão integrativa. Estima-se que 60% das infecções nosocomiais estão relacionadas ao biofilme. Estas podem ser adquiridas através de dispositivos hospitalares como cateteres urinários, válvulas cardíacas, lentes de contato e até mesmo a própria placa dentária. Espécies bacterianas como *S. epidermidis*, *Staphylococcus coagulase negativos* (SCN), são responsáveis pelas médias de: 58% das infecções em pacientes com shunts do sistema nervoso central; 60% das infecções associadas ao uso de cateteres; 45% das infecções associadas a válvulas cardíacas; e 35% das infecções decorrentes das cirurgias de substituição das articulações. **Conclusões:** Com base nos dados analisados, pode-se concluir que o sistema de *quórum sensing* potencializa a efetividade do

biofilme, garantindo adaptação rápida a mudanças ambientais, a nutrição e a adesão celular. Dado isso, há a necessidade de evidenciar estratégias antibiofilme, sendo a interferência dos autoindutores de *quórum sensing* uma delas. Contudo, não há estudos suficientes para a resolutiva adequada deste problema em ambientes hospitalares.

Palavras-chave: Biofilmes, *quórum sensing*, infecção hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: The quorum sensing is a tool commonly used in the formation of biofilms. Objective: Perform a search for relevant data present in the literature in order to address the concepts of biofilm and quorum sensing. **Method:** Systematized research was carried out in search of scientific texts in dissertations, theses, books and in various databases, such as Scielo, Google Scholar and PUBMED, in order to find relevant information on the implications of the quorum sensing in training of bacterial biofilms in healthcare. **Results and discussion:** 33 articles were found, of which 18 were selected as the final sample for the construction of the integrative review. It is estimated that 60% of nosocomial infections are related to biofilm. These can be acquired through hospital devices such as urinary catheters, heart valves, contact lenses and even the

dental plaque itself. Bacterial species such as *S. epidermidis*, *Staphylococcus* coagulase negative (SCN), are responsible for the averages of: 58% of infections in patients with central nervous system shunts; 60% of infections associated with the use of catheters; 45% of infections associated with heart valves; and 35% of infections resulting from joint replacement surgery. **Conclusions:** Based on the data analyzed, it can be concluded that the quorum sensing system enhances the effectiveness of biofilm, ensuring rapid adaptation to environmental changes, nutrition and cell adhesion. Given this, there is a need to highlight antibiofilm strategies, with the interference of the quorum sensing autoinducers being one of them. However, there are not enough studies for the adequate resolution of this problem in hospital settings.

Keywords: *Biofilms, quorum sensing, hospital infection.*

RESUMEN

Introducción: la detección de quórum es una herramienta comúnmente utilizada en la formación de biopelículas. **Objetivo:** realizar una búsqueda de datos relevantes presentes en la literatura para abordar los conceptos de biopelícula y detección de quórum. **Método:** Se realizó una investigación sistematizada en busca de textos científicos en disertaciones, tesis, libros y en varias bases de datos, como Scielo, Google Scholar y PUBMED, con el fin de encontrar información relevante sobre las implicaciones de la detección de quórum en la capacitación de biopelículas bacterianas en la asistencia sanitaria. **Resultados y discusión:** se encontraron 33 artículos, de los cuales 18 fueron seleccionados como muestra final para la construcción de la revisión integradora. Se estima que el 60% de las infecciones nosocomiales están relacionadas con la biopelícula. Estos pueden adquirirse a través de dispositivos hospitalarios como sondas urinarias, válvulas cardíacas, lentes de contacto e incluso la propia placa dental. Las especies bacterianas como *S. epidermidis*, *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN), son responsables de los promedios de: 58% de las infecciones en pacientes con derivaciones del sistema nervioso central; 60% de las infecciones asociadas con el uso de catéteres; 45% de las infecciones asociadas con las válvulas cardíacas; y el 35% de las infecciones resultantes de la cirugía de reemplazo articular. **Conclusiones:** con base en los datos analizados, se puede concluir que el sistema de detección de quórum mejora la efectividad de la biopelícula, asegurando una rápida adaptación a los cambios ambientales, la nutrición y la adhesión celular. Ante esto, existe la necesidad de resaltar las estrategias de antibiofilm, con la interferencia de los autoinductores con detección de quórum como una de ellas. Sin embargo, no hay suficientes estudios para la resolución adecuada de este problema en entornos hospitalarios.

Palabras clave: *biopelículas, detección de quórum, infección nosocomial.*

INTRODUÇÃO

Histórico

No ano de 1800 Henrich Herman Robert Koch, formulou os postulados de Koch, que possibilitaram o estabelecimento de uma relação de causa e consequência entre microrganismos e doenças. Por meio dos quatro critérios dos postulados, descobriu-se que para existir uma doença é necessário a presença de uma bactéria isolada. Posteriormente, no século XVII, Anton Von Leeuwenhoek, ao examinar amostras de raspado bucal, constatou a presença de células agregadas ao invés de

planctônicas. A partir deste pressuposto Claude Zobell, em 1943, evidenciou que agregados microbianos marinhos apresentavam atração a superfícies, como cascos de navios, vidros, metais e plásticos.¹

Em 1964, foi observado pela primeira vez os estágios iniciais da formação do biofilme, por Ralph Mitchell. Mas somente no ano de 1978, ao pesquisar mais a fundo sobre as comunidades de agregados bacterianos, John William Bill Costerton utilizou o termo biofilme pela primeira vez.¹

MÉTODOS

Foram realizadas pesquisas sistematizadas, em busca de textos de caráter científicos em dissertações, teses, livros e em diversas bases de dados, como, Scielo, Google acadêmico e PUBMED, a fim de encontrar informações relevantes sobre as implicações do *quórum sensing* na formação de biofilmes bacterianos na área da saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição de biofilme

Comunidades formadas por aglomerados de micro colônias bacterianas envoltas por uma matriz extracelular adesiva e fixadas irreversivelmente a uma superfície inerte ou viva, são denominadas biofilme.^{2,30} Sua matriz extracelular é composta por substâncias como proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e substância polimérica extracelular, oriundas da própria célula bacteriana, que representa mais de 90% da massa do biofilme, conferem a ela a facilidade de aderência a superfícies, como cateteres, ventiladores mecânicos e no ambiente hospitalar além de protegê-las contra qualquer agressão externa.^{3,4}

O biofilme desempenha papel importante, podendo se manifestar de duas formas, sendo uma benéfica e outra maléfica, a benéfica é aquela que se associa com plantas ou raízes e fornece nutrientes para esta, além disso existem aqueles que são utilizados para a captação de poluentes na água. A forma maléfica é aquela que se fixa sobre superfícies hospitalares em contato com o paciente como: cateteres, feridas, entre outros.⁵

Fases da formação do biofilme

As bactérias estão presentes em dois tipos de vida, as bactérias planctônicas, que vivem livremente, e as bactérias sésseis, que vivem em comunidade e fixas em determinadas superfícies.³ A formação do biofilme se dá através de cinco etapas consideradas importantes, são elas: a adesão inicial, a adesão irreversível, a formação da cadeia polimérica, a maturação do biofilme e a liberação das células persisters.⁶

A adesão primária em superfície, também conhecida como adesão bacteriana reversível, é o primeiro estágio na formação de biofilmes. Células microbianas planctônicas que por algum motivo passaram por modificações fenotípicas ou se encontram em ambiente hostil migram para determinada superfície, passando a viver de modo sésseis, ou seja, em comunidade. A adesão reversível entre bactérias e superfícies abióticas ocorre mediada por interações físico-químicas não específicas, enquanto a adesão a superfícies bióticas é acompanhada por interações moleculares mediadas por ligações específicas do tipo receptor-ligante.⁷

O segundo estágio da formação do biofilme consiste na adesão irreversível, ou secundária. Nesse estágio os próprios microrganismos produzem a substância polimérica extracelular, que além de promover a fixação na superfície, também fixa as bactérias umas às outras. A adesão é considerada irreversível pois é mediada por interações fortes como ligações eletrostáti-

cas ou de Van der Waals.⁷

No terceiro estágio inicia-se a formação de microcolônias, onde o biofilme começa a se estruturar para o seu amadurecimento, sua adesão é forte e estável. Com a matriz extracelular já estabelecida, inicia-se a multiplicação celular para o aumento populacional. Nessa fase a atividade metabólica é alta apresentando quebra de enzimas e substratos.⁸

Após a maturação, o biofilme adquire uma estrutura tridimensional e heterogênea, semelhante a cogumelos que interfere diretamente em sua virulência. Essa estrutura é envolta por poros e canais de água que funcionam como sistema de entrada e troca de nutrientes, oxigênio e metabólitos, esta estrutura também serve como uma barreira contra a penetração de antibióticos.^{6,19}

Na quinta e última fase da formação do biofilme é gerado o *quórum sensing*, mecanismo para regulação de certas atividades celulares. São sintetizados os autoindutores (AIs), compostos que criam uma cadeia de comunicação entre os microrganismos presentes no biofilme para manter a organização populacional, bem como para transmitir sinais para as células quando alguma ameaça é detectada.^{6,26}

Nesta fase células que estavam em estado de dormência, são expulsas, em decorrência da alta densidade populacional e falta de nutrientes, podendo formar assim um novo biofilme em outros locais. As células *persisters* liberadas, são mais virulentas que as células da comunidade anterior, pois quando se encontram em estado de dormência adquiriram genes de resistência, o que torna essas bactérias menos suscetíveis ao efeito dos antibióticos.^{6,7}

A tolerância aos agentes inibidores de microrganismos deve-se a dificuldade de morte celular natural em uma população de células bacterianas, conhecidas como células em estado de dormência ou *persisters*. Essa população celular possui um metabolismo mais lento, sendo considerada menos ativa que as outras. São consideradas células anaeróbias e devido a isso se encontram na parte basal do biofilme, onde há escassez de oxigênio. A grande resistência das células dormentes ao tratamento antimicrobiano tem como motivo o seu baixo metabolismo, uma vez que, essas substâncias agem em sua maioria na fase de crescimento bacteriano. Portanto, o medicamento pode conseguir erradicar as células mais externas do biofilme, não afetando as células *persisters*, que posteriormente podem ocasionar uma nova infecção.⁷

Bactérias envolvidas

Existem diversos tipos de bactérias formadoras de biofilme. Entre as Gram positivas, destacam-se *Staphylococcus coagulase* negativo e *Staphylococcus aureus*. Esse último microrganismo, é capaz de invadir e sobreviver dentro de células fagocíticas e driblar o sistema imunológico do hospedeiro.⁹ Dentre as Gram negativas estão *Escherichia coli* e *Salmonella*, responsáveis por grande parte das infecções gastrointestinais;

e as *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cenocepacia*, capazes de acarretar e agravar infecções respiratórias em pacientes com fibrose cística.^{10,11}

Os biofilmes também representam um papel importante nas infecções relacionadas ao trato urinário, em decorrência do uso frequente e prolongado de cateteres. Bactérias relacionadas as infecções urinárias são *Proteus mirabilis* e *E. coli*. No caso de *P. mirabilis*, foi descrito a presença de um conjunto de genes de virulência associados à produção eficiente de biofilmes persistentes, que o tornam especialmente bem-adaptado para sobrevivência e proliferação no ambiente existente no sistema urinário.^{3,31}

Quórum sensing

Quórum sensing (QS) é um mecanismo de comunicação intra e interespecífica microbiana, através de sinalização celular química, que permite aos microrganismos a identificação e o controle da expressão gênica com base na densidade populacional dentro de um biofilme. Consiste na produção e liberação de compostos sinalizadores, os autoindutores, que ao atingirem um limiar de concentração são detectados e internalizados ativando ou reprimindo genes para alteração metabólica e fisiológica e por conseqüente promove a adaptação ao meio.¹² Esse mecanismo de sinalização auxilia consideravelmente na sobrevivência das bactérias de um biofilme, pois permite que elas se organizem na utilização de recursos mais eficientes contra possíveis ataques de agentes antimicrobianos.^{3,20}

O mecanismo de QS regula diversos processos fisiológicos, como a bioluminescência, a produção de metabólitos secundários, a indução de esporulação, a motilidade, a produção de exopolissacarídeos, entre outros.⁴ Entretanto, apesar de estar aplicado a vários processos fisiológicos, neste artigo o foco está em abordar os efeitos do *quórum sensing* na maturação do biofilme bacteriano.^{7,12}

Quanto aos autoindutores (AIs), sugere-se que funcionem como sondas para provimento imediato de informações e propriedades do ambiente, podendo ser divididos em quatro categorias,¹³ conforme tabela 1.

Desse modo, o *quórum sensing* é uma ferramenta comumente utilizada na formação de biofilmes, pois através da sinalização química celular, permite a melhor organização microbiana dentro do biofilme, assegurando uma rápida adaptação a mudanças ambientais, nutrição e a adesão celular que garante ao biofilme maior proteção.²

Papel do quórum sensing na infecção

O *Quórum Sensing* possui diversos papéis atuantes nos processos fisiológicos das infecções, como a expressão de fatores de virulência, bioluminescência, formação de biofilme, produção de metabólitos secundários, indução de esporulação, motilidade, a produção de exopolissacarídeos, e conjugação, sendo de acordo com a densidade populacional.^{4,14} Entretanto,

Tabela 1. Categorias dos autoindutores.

Períodico	COMPOSTO	BACTÉRIAS	PROTEÍNAS	COMUNICAÇÃO
AI-1	Derivados de ácidos graxos, geralmente acil-homoserinas lactonas (AHL)	Gram-negativas	LuxI e LuxR	Intraespécie
AI-2	Furanosil borato diéster	Gram-negativas e gram-positivas	LuxS e sensor quinase LuxQ	Intraespécie e
AI-3	Semelhante a catecolaminas	Gram-negativas	Não conhecidas (semelhante a LuxI)	interespecie
AIPs	Peptídeos de baixo peso molecular ou oligopeptídeos	Gram-positivas	e cascata de sinalização QseBC ----	Intraespécie

apesar de estar aplicado a vários processos fisiológicos, neste artigo o foco está em abordar os efeitos do quórum sensing na maturação do biofilme bacteriano.^{7,12}

Inicialmente acreditava-se que as bactérias existiam de forma individual, onde suas principais atividades compreendiam na busca por nutrientes e proliferação. A partir do descobrimento da presença de mecanismos de comunicação entre bactérias, houve a percepção de que esses micro-organismos possuíam a capacidade de coordenar atividade que anteriormente acreditava-se que somente organismos multicelulares poderiam realizar.¹⁵ O *quórum sensing* (QS) teve sua primeira descrição na estruturação da bioluminescência na bactéria *Vibrio fischeri*, que é uma Gram-negativa, bioluminescente, marinha, aeróbica facultativa, que vive tanto como simbiote como em organismo de vida livre na água do mar.^{14,28,29}

O Quórum Sensing (QS) sendo um mecanismo de sinalização entre as bactérias, produz substâncias semelhantes a hormônios, os autoindutores (AI). Esses autoindutores quando atingem uma determinada concentração, advinda do aumento da densidade celular, desperta fatores transcricionais que acabam moderando a expressão gênica¹⁵ conforme figura 1.

Figura 1: Quando inserida em meio fresco, as bactérias se apresentam em concentrações de autoindutores (verdes) insuficientes para provocar uma resposta. Conforme as bactérias multiplicam, os autoindutores aumentam proporcionalmente até que sua concentração seja suficiente para induzir a transcrição de genes-alvo pela ativação de seu receptor intracelular. O ajuste desses genes resulta no fenótipo associado ao comportamento coletivo.¹⁵

Relevância clínica do biofilme

O biofilme após estar totalmente formado pode provocar infecções hospitalares e ou acentuar doenças preexistentes. Estima-se que 60% das infecções nosocomiais estão relacionadas ao biofilme, estas podem ser adquiridas por meio de

dispositivos hospitalares como cateteres urinários, válvulas cardíacas, desfibriladores, rejeição de próteses, lentes de contato e até mesmo a própria placa dentária. De acordo com dados de 2007 da Organização Mundial de Saúde (OMS), existem mais de 1.4 milhões de pessoas com infecções nosocomiais, 26% das infecções são associadas ao sistema urinário, 20% são infecções de feridas cirúrgicas, 12% são resultado de pneumonia e 11% bacteremias.^{3,21}

A pneumonia associada ao ventilador mecânico é uma das doenças hospitalares mais comumente causadas por biofilme no ambiente hospitalar. A cavidade oral é um grande depósito de microrganismos, uma higiene bucal ineficiente e a presença de periodontite são capazes de influenciar a incidência de infecções pulmonares, principalmente pneumonias em pacientes graves, devido a possível a aspiração de bactérias do biofilme para o aparelho respiratório. No total, a mortalidade associada a pneumonia nosocomial chega a 25%.^{3,16-22}

Estudos afirmam que pacientes com fibrose cística apresentam uma maior tendência em adquirirem infecções geradas por biofilmes. O defeito genético leva a perda da proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulation), impedindo a entrada do cloreto dentro da célula, inibindo atividades peptídicas e proteínas ligadas a imunidade da célula. Sendo assim, propicia a proliferação da *P. aeruginosa* no epitélio celular.^{2,23}

O grupo no qual se encontram *S. epidermidis*, *Staphylococcus coagulase negativos* (SCN), é responsável por: 48-67% de infecções de pacientes com *shunts* do sistema nervoso central; 50-70% das infecções associadas à utilização de cateteres; 40-50% das infecções de válvulas cardíacas; 20-50% das infecções resultantes de cirurgias de substituição de articulações.^{3,24}

Estratégias antibiofilme: inibição do quórum sensing

Estratégias antibiofilme, devem ser baseadas: na inibição da adesão bacteriana, na interferência dos autoindutores de *quórum sensing* e na degradação da matriz exopolimérica por

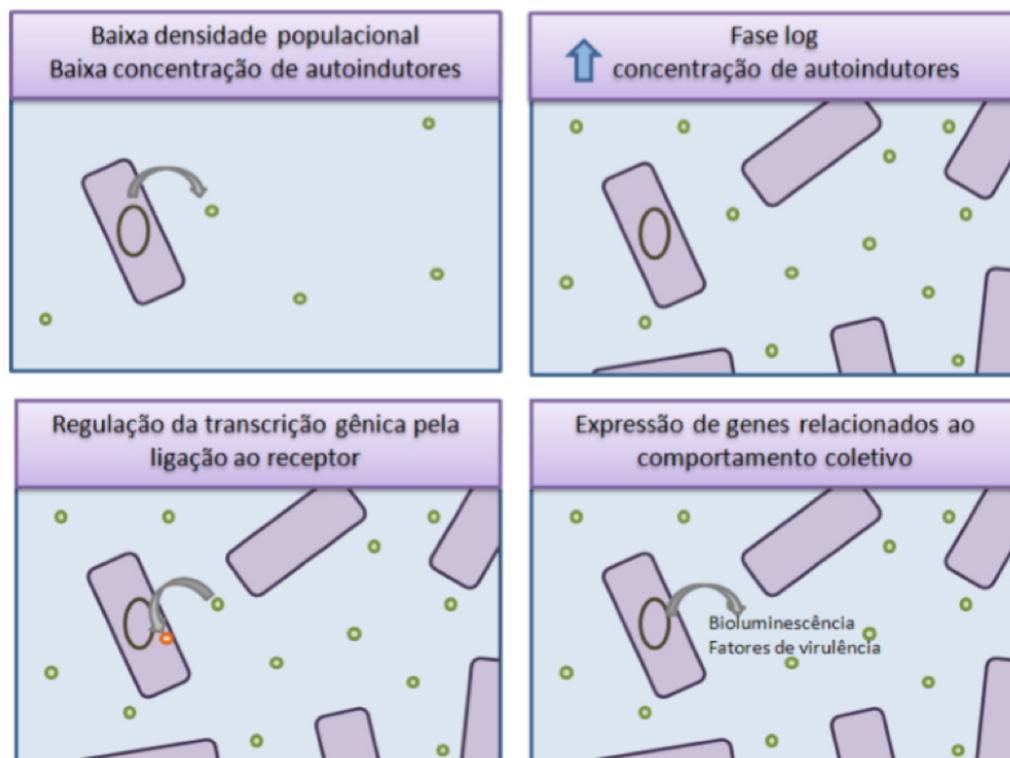


Figura 1. C=Sistemática da expressão gênica da bactéria através da sinalização intercelular vinculada a densidade populacional (quórum sensing).

ação enzimática que desprende as bactérias do biofilme, danificando sua estrutura tridimensional e expondo-as a antibióticos.⁴

Desse modo, a relevância de procedimentos de assepsia e antisepsia na redução de infecções nosocomiais, assim como, a observação de melhoria das superfícies de dispositivos utilizados na prática hospitalar, como o revestimento interno e externo desses com ácido hialurônico e poli-N-vinilpirrolidona, que reduzem a adesão de *S. epidermidis*, tal como hidrogel e heparina.¹⁶ Ademais pilicidas tem sua importância, como o uso de 2-piridonas bicíclicas para evitar a adesão de bactérias como *Escherichia coli* e *Vibrio cholerae* a sistemas bióticos.^{4,28} Sistemas de nanopartículas de sílica com liberação de NO e nanopartículas de fluoreto de magnésio também mostram em literatura a inibição de biofilme de *E. coli* e *Staphylococcus aureus* em cateteres, tal como nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético. Portanto, micro e nanoemulsões são efetivos na erradicação de biofilmes de patógenos hospitalares.¹⁷

O mecanismo de *quórum sensing* está ligado a manutenção do biofilme. Dado isso, a utilização de antimicrobianos que inibem o *quórum sensing* é capaz de inibir o desenvolvimento do biofilme. Estudos realizados objetivam a atividade dos fitoquímicos presentes em árvores nativas do Brasil: grumixameira, conhecida como cerejeira brasileira, e a pitangueira.¹⁸

Essas plantas em resposta ao estresse e danificações de sua estrutura usam esses compostos para inibir a atividade enzimática, alterar a solubilidade lipídica da membrana celular ou se integrar com proteínas não específicas dos micro-organismos. Estudos com plantas de propriedade semelhantes a grumixama identificaram capacidade antimicrobiana contra *Salmonella enteritidis*, *S. aureus* e *Candida albicans*. Da mesma forma foi evidenciado a propriedade da pitanga (*Eugenia uniflora L.*) contra *S. aureus* e *E. coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Providencia spp*, *Proteus mirabilis*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Salmonella Choleraesuis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *C. albicans*.¹⁸

Ainda assim, a melhor solução para se minimizar os efeitos dos biofilmes dentro do ambiente hospitalar é reduzir ou evitar a exposição de superfícies estranhas colonizáveis dentro do corpo humano. A colonização pode ser diminuída ou evitada com cuidados de antisepsia e utilização temporária de cateteres, além de tornar necessário o uso consciente de antimicrobianos.^{3,30} A Técnica CATHETER LOCK, um selo com alta concentração de antibióticos, é utilizada para tratar ou evitar infecção intravascular, porém seu efeito nem sempre é totalmente satisfatório.¹⁶

Desse modo, se torna evidente a necessidade de reforço nos cuidados com a higienização do ambiente hospitalar, tanto dos profissionais, quanto do local e equipamentos médicos usados.^{3,30} Ademais, é indispensável à realização de mais estudos sobre produtos naturais e suas aplicabilidades nas indústrias alimentícia e farmacêutica, para que haja redução significativa no número de infecções relacionadas a formação de biofilmes, principalmente estudos que inibem o *quórum sensing*.^{17,18}

CONCLUSÃO

Os biofilmes desempenham papel importante quanto a infecções hospitalares, estimando a causa de 60% destas. Essas comunidades bacterianas com densa matriz extracelular são altamente adesivas as superfícies, conferindo proteção e estabilidade a esses agentes, principalmente quando o biofilme atinge sua quinta fase de formação.

Maduro esse biofilme começa a atuar por mecanismo de *quórum sensing*, onde autoindutores fazem com que o biofilme mimetize um organismo multicelular. Além de que células com baixo metabolismo encontradas em sua parte basal, células *persisters*, dificultam a ação antibióticos podendo ser liberadas para o

meio, possibilitando a formação de um novo biofilme.

O sistema de *quórum sensing* potencializa a efetividade do biofilme, garantindo adaptação rápida a mudanças ambientais, a nutrição e a adesão celular. Com isso, há a necessidade de evidenciar estratégias antibiofilme, sendo a interferência dos autoindutores de *quórum sensing* uma delas. Isso se dá, por exemplo, com a atividade de fitoquímicos. Contudo, não há estudos suficientes para a resolutiva adequada deste problema em ambientes hospitalares.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Uberlândia pelo apoio e incentivo a pesquisa científica de qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Menoita E, Santos V, Testas C, et al. Biofilms: Knowing the Entity. *Journal of Aging & Innovation* 2012;1(2):23-32.
2. Damaceno NB, Farias LR. Relação existente entre biofilmes bacterianos, quorum sensing, infecções e resistência a antibióticos: uma revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde* 2016;3(1):46-51. doi: 10.6084/m9.figshare.9788858
3. Henriques A, Vasconcelos C, Cerca N. A importância dos biofilmes nas infecções nosocomiais: O estado da arte. *Arquivos de Medicina* 2013;27(1):27-36.
4. Aydos LF. Micro-organismos marinhos como fonte de metabólitos bioativos: atividade contra biofilmes patogênicos. Porto Alegre. Monografia [Bacharelado Biotecnologia Molecular] – Instituto de Biociência da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
5. Menoita E, Santos V, Gomes C, et al. Papel dos biofilmes em feridas crônicas. *Journal of Aging & Innovation* 2012;1(2):33-42.
6. Higa JS. Biofilmes bacterianos vivendo em comunidade [Internet]. São Paulo: Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; [atualizada em 14 Jan 2017; acesso em 16 out 2018]. Departamento de Microbiologia. Disponível em: <http://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/bacteriologia/bacteriologia-oral/biofilmes-bacterianos-vivendo-em-comunidade/>
7. Trentin DS, Giordani RB, Macedo AJ. Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. *Revista Liberato* 2013;14(22):213-236.
8. Pedro I, Saraiva S. Intervenções de enfermagem na gestão de biofilmes em feridas complexas. *Journal of Aging & Innovation* 2012;1(6):78-88.
9. Honary S, Ebrahimi P, Hadianamrei R. Optimization of particle size encapsulation efficiency of vancomycin nanoparticles by response surface methodology. *Pharmacy Development Technology* 2014; 19(8):987-998. doi: 10.3109 / 10837450.2013.846375.
10. Gomes T. Pesquisa de *Salmonella spp*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* em amostras de alface e água de coco comercializadas em Campina Grande- PB. Campina Grande. Monografia [Bacharelado em Farmácia] - Universidade Estadual da Paraíba; 2015.
11. Pasternak, J. Biofilmes: um inimigo (in) visível. *Rev SBCC* 2009;39:36-38.
12. Campos-Galvão MEM. Caracterização do mecanismo de sinalização por quorum sensing em *salmonella enterica* sorovar enteritidis. Viçosa. Tese [Doutorado Microbiologia Agrícola] Universidade Federal De Viçosa; 2012.

13. Almeida FA, *Influência do quorum sensing na formação de biofilme e no perfil de expressão de proteínas de Salmonella enterica sorovar enteritidis*. Viçosa. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Viçosa; 2014.
14. Sturbell RT. *Utilização do quorum sensing na expressão de antígenos vacinais em Escherichia coli Enterotoxigênica*. Pelotas. Dissertação [Mestrado em Ciências] - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, 2009.
15. Menezes CC. *Estudo do envolvimento do receptor nuclear ppar γ na inflamação pulmonar induzida pelo componente de quorum sensing de Pseudomonas aeruginosa 3-oxo dodecanoil homoserina lactona*. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, 2011.
16. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Diseases* 2007;13(6):508-12. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.1410a.x
17. Saldanha JT, Gomes DLR. *Emprego de nanopartículas em estratégias de prevenção e tratamento de infecções relacionadas à formação de biofilmes bacterianos*. Rio de Janeiro. Monografia [Bacharelado em Farmácia] - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro; 2014.
18. Rodrigues AC. *Atividade anti-quorum sensing de extratos de grumixama (eugenia brasiliensis) e pitanga (eugenia uniflora l.)*. Ouro Preto. Dissertação [Mestrado em Bioquímica e Fisiopatologia da Nutrição] - Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto; 2015.
19. Di Domenico EG, Rimoldi SG, Cavallo I, et al. Microbial biofilm correlates with an increased antibiotic tolerance and poor therapeutic outcome in infective endocarditis. *BMC Microbiol* 2019;19(1):228. doi: 10.1186/s12866-019-1596-2
20. Dapa T, Leuzzi R, Ng YK, et al. Multiple factors modulate biofilm formation by the anaerobic pathogen *Clostridium difficile*. *J Bacteriol* 2013;195(3):545-55. doi: 10.1128/JB.01980-12
21. Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, et al. Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva. *Med intensiva* 2010;34(7):437-45. doi: 10.1016/j.medint.2010.02.004
22. Shi M, Monsel A, Rouby J-J, et al. Inoculation Pneumonia Caused by Coagulase Negative Staphylococcus. *Front Microbiol* 2019;10:1-13. doi: 10.3389/fmicb.2019.02198
23. Walsh DJ, Livinghouse T, Goeres DM, et al. Antimicrobial Activity of Naturally Occurring Phenols and Derivatives Against Biofilm and Planktonic Bacteria. *Front Chem* 2019;7:1-13. doi: 10.3389/fchem.2019.00653
24. Peng P, Baldry M, Gless BH, et al. Effect of Co-inhabiting Coagulase Negative Staphylococci on *S. aureus* agr Quorum Sensing, Host Factor Binding, and Biofilm Formation. *Front Microbiol* 2019;10:1-14. doi: 10.3389/fmicb.2019.02212
25. Soler-Arango J, Figoli C, Muraca G, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix and cells are drastically impacted by gas discharge plasma treatment: A comprehensive model explaining plasma-mediated biofilm eradication. *PLoS One* 2019;14(6):1-27. doi: 10.1371/journal.pone.0216817
26. Postat J, Bouso P. Quorum Sensing by Monocyte-Derived Populations. *Front Immunol* 2019;10:1-7. doi: 10.3389/fimmu.2019.02140
27. Motib AS, Al-Bayati FAY, Manzoor I, et al. TprA/PhrA Quorum Sensing System Has a Major Effect on Pneumococcal Survival in Respiratory Tract and Blood, and Its Activity Is Controlled by CcpA and GlnR. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:1-11. doi: 10.3389/fcimb.2019.00326
28. Shaaban M, Elgaml A, Habib E-SE. Biotechnological applications of quorum sensing inhibition as novel therapeutic strategies for multidrug resistant pathogens. *Microb Pathog [Internet]* 2019 Feb 1 [cited 2019 Oct 27];127:138-43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401018305850?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.043
29. Heckler I, Boon EM. Insights Into Nitric Oxide Modulated Quorum Sensing Pathways. *Front Microbiol* 2019;10:1-8. doi: 10.3389/fmicb.2019.02174
30. Kjellerup B, Id O. Dispersal and Inhibition of Biofilms Associated with Infections 2019:0-1. doi: 10.1111/jam.14491
31. Kart D, Yabanoglu Ciftci S, Nemitlu E. Altered metabolic profile of dual-species biofilm: Interactions between *Proteus mirabilis* and *Candida albicans*. *Microbiol Res [Internet]* 2020. doi: 10.1016/j.micres.2019.126346