

BIOFILME: AMEAÇA INVÍVEL EM AMBIENTES CIRÚRGICOS

BIOFILM: THREAT ENVIRONMENTS IN SURGICAL

Hygor Rodrigues da SILVA¹, Jefferson Roberto Reginato REGINI¹, Melyssa NEGRI^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Professora Doutora pela UMINHO, PORTUGAL, Docente do Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e Docente do Curso de Medicina da Faculdade de Ingá.

* Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas - Divisão de Micologia Médica - Universidade Estadual de Maringá Av. Colombo, 5790, bloco T20 sala 203, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87020-900 melyssanegri@hotmail.com

Recebido em 04/06/2013. Aceito para publicação em 13/06/2013

RESUMO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IrAS) representam graves problemas de saúde pública, sendo um dos principais fatores de risco, a utilização de dispositivos médicos ou implantes cirúrgico que são fonte de infecção microbiana. Sabe-se que maior parte das populações de micro-organismos tendem preferencialmente formar uma comunidade microbiana denominada biofilme. Os biofilmes são grupos de células, aderidas a uma superfície e entre si, embebidas por uma matriz de substâncias extracelulares poliméricas produzidas pelos próprios micro-organismos, com finalidade de aumentar as chances de sobrevivência em um determinado meio, agindo como uma barreira de filtragem, gerando uma penetração reduzida de agentes antimicrobianos. Sendo assim, a formação de biofilmes em dispositivos médicos diretamente ligados ao paciente trazem preocupações aos profissionais da área. Neste sentido, para compreender melhor este processo de IrAS por comunidades microbianas é importante entender como ocorre a formação de biofilme em um ambiente hospitalar, suas complicações bem como medidas que previnam este processo. Assim, este trabalho vem esclarecer à comunidade científica da área da saúde sobre a complexidade dos biofilme microbiano dentro do contexto hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: Biofilmes, saúde humana, infecção hospitalar, dispositivos médicos.

ABSTRACT

Acquired infections related to health care (IRHC) represent serious public health problems and the main risk factors for the use of medical devices or surgical implants that are a source of microbial infection. It is known that most populations' microorganisms, regardless of the context in which they are, tend to preferentially form aggregates of various species or a single species, forming a microbial community called biofilm. The microbial biofilms are groups of cells adhered to a surface and to each other, embedded in a matrix of extracellular polymeric substances, in which the same are produced by the microorganisms in order to increase their chance of survival in a given environment, acting as a barrier filter, generating a reduced penetration of antimicrobial agents. Thus in the area of health, the formation of biofilms on medical devices directly connected to the patient, even in the presence of the same machines or in indirect contact with the individual, are situations that bring concerns to professionals. Therefore, to

better understand this process IRHC by microbial communities is important to understand how biofilm formation occurs in a hospital setting, its complications and ways to prevent this process, so this work is to clarify the scientific community's health complexity that is a biofilm within a hospital setting.

KEYWORDS: Biofilm; health care; hospital infection; medical devices.

1. INTRODUÇÃO

Em Infecções nosocomiais (IN), também chamadas de infecções adquiridas no hospital ou ainda infecções relacionadas à assistência à saúde (IrAS), são qualquer tipo de infecção, adquirida pelo doente em um hospital – em regime de internamento, urgência ou consulta externa – ou após a sua alta, se a infecção estiver diretamente relacionada com qualquer procedimento hospitalar, como é o caso, por exemplo, de uma cirúrgica¹. As IrAS representam um grave problema de saúde pública, pois estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade, causando um aumento no tempo de internação e, conseqüentemente, altos custos associados a tratamento de paciente graves^{2,3,4}.

Estudos indicam que os principais fatores de risco relacionados as IrAS são causadas pela utilização de dispositivos médicos ou implantes cirúrgico, como por exemplo, válvulas cardíacas, marcapasso cardíaco, cateteres urinários e cateteres venoso central, entre outros que são fonte de infecção microbiana^{1,2}. Por algum tempo acreditou-se que o crescimento microbiano era considerado em suspensão. No entanto, atualmente, recentes pesquisas indicam que a maior parte das populações microbianas, independente do contexto em que se encontram, tendem preferencialmente a formar agregados de várias espécies, formando uma comunidade microbiana

denominada biofilme^{1,5}.

Biofilmes são dinâmicas comunidades microbianas envoltas em uma matriz de material exopolimérico em que, as transições entre modos de vida livre (planctônica) e sésseis de crescimento, ocorrem alternadamente em resposta a diferentes estímulos ambientais, onde as células do biofilme se comunicam entre si (*quorum sensing*) por meio de moléculas químicas, estimulando o processo de multiplicação e crescimento do grupo quando o ambiente é favorável e há nutrientes suficientes ou, determinando a redução do metabolismo celular, quando há ausência de nutrientes ou excesso de metabólitos tóxicos^{1,5}.

Assim, ao invadirem uma nova superfície, incluindo a espécie humana, os micro-organismos podem iniciar o processo de formação de biofilme, onde primeiramente aderem (colonizam) a uma superfície (paredes de vasos, dentes, mucosas, próteses, cateteres, etc.) e posteriormente produzem a matriz.

O biofilme pode apresentar uma ou mais espécies de micro-organismos, depende do seu tempo de duração e localização. Quando a colonização acontece em um local que normalmente é estéril mas foi exposto ao micro-organismo, provavelmente irá ocorrer a formação de biofilme de uma única espécie, por exemplo, biofilmes de *Staphylococcus aureus* em cateteres¹. Entretanto, quando o local da colonização está normalmente exposta a vários micro-organismos, é comum biofilme multi-espécie, tal como acontece na cavidade oral podendo envolver bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, fungos, vírus (fagos) ou outros elementos celulares^{1,5}.

Neste sentido, para compreender melhor este processo de IN por comunidades microbianas é importante entender como ocorre a formação de biofilme em um ambiente hospitalar, suas complicações bem como medidas que previnam este processo, assim este trabalho tem como principal objetivo esclarecer à comunidade científica da área da saúde a complexidade que é um biofilme microbiano dentro de um contexto hospitalar.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa optamos pela proposta de Ganong (1987)⁶, obedecendo-se às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumindo e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando quanto sua aplicabilidade; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: como ocorre a formação de biofilme em um ambiente hospitalar, suas complicações bem como medidas que previnam este processo?

Foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), incluindo-se os estudos que abordaram a temática dos *stents* liberadores de drogas, publicados desde 1973 até 2013, independente do idiomas de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e também utilizados como palavras-chave: biofilmes (biofilm), saúde humana (health care), infecção hospitalar (hospital infection), dispositivos médicos (medical devices).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Processo de formação de biofilme em superfícies hospitalares

A maioria das publicações referem prevalência gerais de IN, mas a porcentagem destas infecções de fato atribuídas ao crescimento de biofilme ainda é escasso¹. No entanto, alguns autores consideram que até 60% das infecções hospitalares estão associadas a formação de biofilme por micro-organismos oportunistas e pela utilização de dispositivos médicos ou implantes cirúrgicos^{4,7}.

De acordo com recentes pesquisas, os principais fatores envolvidos na formação e no crescimento de biofilmes microbianos são: a composição química do implante médico e as adesinas de parede celular responsáveis pela mediação micro-organismo - micro-organismo; micro-organismo - célula hospedeira humana; e micro-organismo - dispositivo^{4,8}.

Segundo Padoveze (2009)⁷, os principais focos de micro-organismos são: o próprio paciente, pela pele e mucosas, ocasionando focos de infecção à distância ou bacteremias; os profissionais de saúde, pelas mãos, por meio de contaminação durante procedimentos; e do ambiente, pela água e anti-sépticos contaminados. Assim, os micro-organismos mais frequentemente associado a formação de biofilmes estão associados a microbiota humana e/ou ambiental como: *Streptococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp., *Staphylococcus coagulase* negativa, *Enterococcus* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Gardenerella vaginalis*^{1,2,3}.

Já entre os dispositivos médicos mais afetados pela ocorrência de biofilmes, temos as próteses (ortopédicas, cardíacas, vasculares) e os cateteres (vasculares e urinários). Estes dispositivos possuem a combinação de um meio líquido altamente nutriente e com a presença potencial de micro-organismos, além da superfície porosa

de polímeros^{2,3,7,9}. Entretanto, os cateteres são componentes essenciais no dia a dia do arsenal médico na medicina moderna, particularmente, em unidades de terapia intensiva mesmo expondo o paciente ao risco de complicações como a infecção no local do sítio de inserção, infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter, tromboflebite séptica, endocardite e infecção metastática (abscesso pulmonar, abscesso cerebral, osteomielite e endoftalmite)^{10,11}.

Outro fator importante é em relação ao tempo de permanência dos cateteres, a forma de fixação, manipulação, flexibilidade, composição, repetição de cateterismo, presença de múltiplos lumens, que podem contribuir para a formação de biofilme e influenciar na qualidade de vida do paciente¹². Em relação ao tipo de material, os cateteres de politetrafluoretileno (PTFE) ou poliuretano foram associados a complicações infecciosas menores do que os cateteres feitos de cloreto de poli vinil ou polietileno. Embora as agulhas de aço tenham apresentado a mesma taxa de complicações infecciosas que os cateteres de (PTFE), é preciso avaliar as complicações geradas pelo uso destas, em casos de infiltração de fluidos endovenosos em tecidos subcutâneos, principalmente drogas vesicantes (NOMI, 2006)¹³.

A infecção relacionada ao cateter ocorre sempre devido à formação do biofilme. A maioria dos micro-organismos envolvidos na colonização do cateter não são virulentos na forma planctônica, mas podem causar infecção persistente, quando estão agrupados formando o biofilme além de que essas infecções são caracterizadas pela sua cronicidade, no qual torna o diagnóstico microbiológico mais difícil, devido a resistências ao tratamento antimicrobiano^{9,14,15}.

A contaminação pode ocorrer durante a implantação cirúrgica ou a manipulação dos mesmos. No caso de cateteres venosos centrais que são muito manipulados, é maior a chance de inoculação de micro-organismos procedentes das mãos dos profissionais e de infusões contaminadas. Evidentemente, quanto maior o tempo de permanência, maior a probabilidade de formação de biofilme e de sua implicação na presença de infecções. Nos cateteres de curta permanência (menor do que 10 dias) o biofilme forma-se mais na superfície externa e nos cateteres de longa permanência (mais do que 30 dias) o biofilme forma-se na superfície interna do cateter¹⁶. Assim, onde há presença de corpos estranhos, como cateter venoso central, a sonda vesical de demora, os implantes cirúrgicos, entre outros, existe a grande possibilidade dessa junção de microrganismos.

3.2 Ciclo de vida de um biofilme microbiano

O biofilme se desenvolve etapas distintas, sendo iniciada pela adesão irreversível, seguida de produção de matriz, organização em comunidades tridimensionais, maturação e por fim a dispersão (quando as células

planctônicas são liberadas para migrar e poderem aderirem sobre novas superfícies)¹⁷.

A adesão é a primeira fase da formação do biofilme, no qual irá depender tanto de elementos microbianos, como o tipo de superfície e o ambiente no qual a superfície esta inserida ocorrendo inicialmente ao acaso e depois induzida por quimiotaxia e forças de atração^{5,18}. Outro fator importante é a interação com estruturas do hospedeiro como plaquetas e fibrinas que tendem a favor a formação do biofilme, juntamente com adesinas que medeiam este processo de interação entre as superfícies⁷. A partir desse momento, ocorre a adesão irreversível, quando as células microbianas expressam genes específicos para a vida sésil iniciando o processo de produção de matriz e reprimem genes de vida livre, como por exemplo, a perda de flagelo, em micro-organismos flagelados. Na sequência, ocorre a maturação do biofilme, que dependendo da espécie e condições ambientais ocorre a partir de 24 horas. Neste biofilme maduro encontra-se a matriz extracelular composta por proteínas, exopolissacarídeos e DNA extracelular⁵.

A matriz é fundamental para o ciclo de vida do biofilme, desempenhando múltiplas funções que vão desde a imobilização das bactérias, estrutura de suporte que retém nutrientes e várias moléculas biologicamente ativas, tais como sinais de comunicação celular até como um escudo contra toxinas, agentes antimicrobianos e células fagocitárias. Além disso, a matriz assemelha-se a um sistema de digestão externa, como também se acumula enzimas que podem degradar vários componentes da matriz bem como todos os nutrientes ou outras substratos, uma vez degradado, os produtos são, então, absorvidos pelos micro-organismos que estão em estreita proximidade, facilitando absorção^{1,5,17}.

Sabe-se que durante o desenvolvimento dos biofilmes microbiano, ocorrem dispersão/desprendimento de células ou dissolução de porções do biofilme^{1,5}. No entanto, ainda não está completamente elucidado sobre o processo que desencadeia a dispersão dos biofilmes microbianos em geral e também sobre os mecanismos e sinais que provocam este fenômeno^{9,15,17}. Isto é importante porque é justamente estas células microbianas desprendidas dos biofilmes que são associados com septicemia e com o estabelecimento de doença invasiva disseminada. Além disso, estudos recentes demonstraram que as células que se dispersam exibem um fenótipo distinto, que é associado com uma maior virulência, tais como, a capacidade de sofrer mudanças morfológicas para colonizar tecidos do hospedeiro e/ou superfícies abióticas, para invadir as barreiras epiteliais, e produzir enzimas hidrolíticas^{17,19}.

3.3 Características do biofilme microbiano em cateteres

Inúmeros fatores estão relacionados ao desenvolvi-

mento de IrAS, porém constatou-se que medidas invasivas, como a cateterização, são fatores de alta relevância neste processo, devido toda a complexidade envolvida, que vai desde contaminação microbiana de superfícies e infusões até a formação de biofilme e desencadeamento da infecção. Segundo o *Centers for Disease of Control and Prevention* (CDC)²⁰ recomenda a troca de cateteres periféricos a intervalos de 72 a 96 horas, a fim de reduzir o risco de infecção e a possibilidade de formação de flebite. Assim, a chave para entender a patogênese da infecção relacionada ao cateter é o conhecimento sobre as interações complexas entre o cateter, o paciente e os micro-organismos^{10,21}.

Apesar da infusão intravenosa ser indispensável na terapia moderna, a infecção, especialmente a septicemia associada à infusão tornou-se um risco à vida, principalmente devido as características de certos patógenos que conseguem crescer em fluidos de infusão em temperatura ambiente, excedendo concentrações de até 10⁵ organismos/ml em 24 horas^{22,23,24}. A contaminação do sistema intravenoso pode ocorrer em qualquer ponto, desde o momento do processamento até o término da infusão no hospital. Ocorrida uma contaminação, a cânula intravenosa e o trombo aderente formado pode servir como um foco intravascular para a proliferação e disseminação de micro-organismos²⁴.

Uma vez que a colonização e formação do biofilme podem ocorrer dentro de três dias de cateterização, além da contaminação da infusão, a superfície do cateter também é fonte de infecção^{23,24}. As infecções associadas ao cateter podem ser locais a sistêmicas, sendo o fenômeno local uma simples colonização ou infecção verdadeira que pode envolver o sítio de saída ou o túnel, já a infecção sistêmica envolve infecção da corrente sanguínea²⁵. Desta forma é importante salientar que um exame clínico bem feito não deveria negligenciar no diagnóstico, a infecção relacionada ao cateter intravascular, pois a maioria dos casos de bacteriemia associada ao cateter (em contraste com a bacteriemia associada aos cateteres de veia periférica) não existem evidências de sepse no local de inserção. Segundo Anaissie *et al.* (1995)²⁶ o biofilme bacteriano nas superfícies dos cateteres venosos centrais foi visto como um foco de infecções persistentes e refratárias aos agentes antimicrobianos e defesa do hospedeiro.

Uma das mais graves complicações são associadas a infecção da corrente sanguínea (ICS), prolongando o a internação e consequentemente o aumento dos custos da assistência médica.

O hospital Israelita Albert Einstein, relatou que durante muito tempo o padrão ouro para o diagnóstico ICS era a remoção e cultura do cateter para realização do exame, onde frequentemente resultava na remoção desnecessária, pois, estudos demonstram que apenas 20% a 25% dos cateteres removidos com suspeita de infecção

eram os responsáveis pelo processo infeccioso. A partir daí foram criados métodos para estabelecimento deste diagnóstico “*in situ*”, sem a retirada do cateter²⁷. No entanto, o diagnóstico laboratorial pode ser dividido em: técnicas que necessitam da retirada do cateter com quantificação semi-quantitativa (rolamento do cateter) e quantitativa (vortex, sonicação); e as técnicas conservadoras que são realizadas na presença do cateter, buscando obter o diagnóstico sem a sua remoção como a hemoculturas pareadas, o diferencial do tempo de positividade (hemoculturas qualitativas) e hemoculturas quantitativas.

3.4 Medidas preventivas para evitar biofilme microbiano em cateteres

Afim de minimizar ou até mesmo erradicar biofilmes microbianos em cateteres, muitos estudos tem sido voltados nesta área na tentativa de reduzir os altos índices de morbidade e mortalidade associadas à contaminação de tais dispositivos^{23,28,29,30}.

De acordo com Padovezze (2009)⁷, a prevenção de formação de biofilmes deve ser focada em dois aspectos principais: a) redução ao máximo da presença de micro-organismos no ambiente; b) desenvolvimento de novos produtos com superfícies ou condições especiais que desfavorecem a adesão primária. No primeiro aspecto estão as práticas ótimas de prevenção de infecção, tendo por princípio reservar a implementação de dispositivos invasivos para as situações absolutamente imprescindíveis, cuidando para interromper a utilização destes dispositivos tão logo seja possível. Além disto, as boas práticas de manejo de pacientes, artigos e ambientes, com ênfase na higiene das mãos e manuseio asséptico de itens esterilizados é essencial. Em muitas situações há que se controlar a carga microbiana presente na água. No segundo aspecto, muitas pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de desenvolver dispositivos com superfícies que promovam uma interação eletrostática desfavorável ou com impregnação de agentes germicidas como a prata, o iodo e outros antimicrobianos. Entretanto mesmo que esses recursos tecnológicos estejam disponíveis, a efetividade dos mesmos será reduzida se as boas praticas de prevenção de infecção não prevalecem.

Uma nova técnica vem sido proposta (*lock*-terapia ou selo-terapia), no qual usam-se compostos químicos e antibióticos no preenchimento do cateter. A selo-terapia constitui-se na instilação de um antibiótico ou antimicrobiano, com ou sem anticoagulante, apenas no lúmen de cateter, numa concentração 100 a 1.000 vezes superior à Concentração Inibitória Mínima usada habitualmente para terapia sistêmica. Essa solução concentrada permanece na luz durante o período de tempo em que o cateter não é usado, como por exemplo, no intervalo entre as diálises. Um desses produtos é a associação entre o etilendiamino-diacetato de sódio (EDTA) e mino-

ciclina. O EDTA é uma substância orgânica, com propriedades quelantes, que age de modo direto contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos, removendo cálcio, magnésio e ferro da membrana celular, ocorre uma maior passagem de agentes biocidas após a lesão da membrana celular bacteriana, determinando sua morte. Essa ação também ocorre contra a estrutura físico-química de biofilmes existentes na luz de cateteres, permitindo, assim, a efetiva penetração de antibiótico associado em altas concentrações locais e o seu efetivo contato com as bactérias sésseis após a destruição do biofilme²⁹.

Medidas importantes como higienização das mãos; precauções de barreira máxima como uso de gorro, máscara, avental, luvas estéreis e campos estéreis grandes que cubram o paciente; preparo da pele com gluconato de clorexidina; seleção do sítio de inserção de CVC e utilização da veia subclávia como sítio preferencial para CVC não tunelizado; e um acompanhamento diário do CVC, com pronta remoção quando não houver indicação são fatores, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), preventivos que aplicadas em conjunto reduziu as infecções por cateteres de modo consistente e duradouro.

4. CONCLUSÕES

Neste sentido, para compreender melhor este processo de IrAS por comunidades microbianas é importante entender como ocorre a formação de biofilme em um ambiente hospitalar, suas complicações bem como medidas que previnam este processo. Assim, diante do cenário biofilmes microbianos, identificam-se que a grande maioria das infecções hospitalares são causadas por biofilme microbiano, justamente por ser uma estrutura que confere proteção ao ambiente externo e dificulta a sua eliminação. Salientando que os principais riscos de IrAS estão associados a biofilmes microbianos em cateteres, chamando a atenção na inserção do cateter venoso central pois é necessário uma avaliação atenciosa durante todo o procedimento, fazendo uma boa fixação, a troca no tempo certo, e principalmente a assepsia adequada do ambiente como um todo, minimizando os riscos de infecções.

REFERÊNCIAS

- [1] Azevedo NF, Cerca F. Biofilmes: na Saúde, no Ambiente, na Indústria. Porto: Publindustria, Produção de comunicação, Ltda, 2012.
- [2] Gudlaugsson O, *et al.* Attributable Mortality of Nosocomial Candidemia, Revisited. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1172-77.
- [3] Hota B. Contamination, Disinfection, and Cross Colonization: Are Hospital Surfaces Reservoirs for Nosocomial Infection? *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1182-89.
- [4] Batista TF, Rodrigues MCS. Vigilância de infecção de sítio cirúrgico pós-alta hospitalar em hospital de ensino do Distrito Federal, Brasil: estudo descritivo retrospectivo no período 2005-2010. *Epidemiol Serv Saúde, Brasília.* 2012; 21(12):253-64.
- [5] McDougald D, *et al.* Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences for biofilm dispersal. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10:39-50.
- [6] Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health,* 1987; 10(1):1-11.
- [7] Padoveze MC. Biofilme: o inimigo invisível, Parte I. Disponível em: www.nascecm.com.br. Acesso em 18 de maio de 2013.
- [8] Storti A. Colonização de cateteres venosos centrais por biofilme microbiano. Araraquara -SP, 2006. 140f. Tese(doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP.
- [9] Negri M, *et al.* Candida tropicalis biofilms: artificial urine, urinary catheters and flow model. *Med Mycol.* 2011; 49(7):739-47,
- [10] O'Grady NP. Applying the science to the prevention of catheter-related infections. *J. Crit. Care.* 2002; 17:114-21.
- [11] Schinabeck MK, Ghannoum MA. Catheter-related infections – diagnosis, treatment and prevention. *Clin Microbiol Newsl.* 2003; 25:113-18.
- [12] Jarduli IR, Diniz WY. Estudo comparativo entre dois tipos de cateteres e sua implicação na incidência de infecção em uma unidade de terapia intensiva. Ourinhos, 2008. 9f Faculdades Integradas de Ourinhos/ FIO/ FEMM.
- [13] Nomi C. Prevenção de infecção relacionada a cateter vascular: uma breve análise do guideline do CDC. *Rev Intravenous.* 2006; 6(16):1-10.
- [14] Rimondini L, Fini M, Giardino R. The microbial infection of biomaterials: a challenge for clinicians and researchers: a short review. *J Appl Biomater & Biomech.* 2005; 3:1-10.
- [15] Negri M, *et al.* Candida tropicalis biofilms: Effect on urinary epithelial cells. *Microb Pathog.* 2012; 53(2):95-9.
- [16] Raad I, *et al.* Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative 109 relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis.* 1993; 168:400-7.
- [17] Uppuluri P, *et al.* Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS Pathog.* 2010; 6(3):e1000828.
- [18] Silva S, *et al.* Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* Candida species. *Trends Microbiol.* 19(5):241-7.
- [19] Nailis H, *et al.* Development and evaluation of different normalization strategies for gene expression studies in *Candida albicans* biofilms by real-time PCR. *BMC Mol Biol.* 2006; 7:25.
- [20] CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the preventing of intravascular catheter-related infections. *Morbidity And Mortality Weekly Report,* 2002; 51(10):1-36.
- [21] Lewis WJ, Sherertz RJ. Microbial interactions with catheter material. *Nutrition.* 1997; 13(Suppl):5S-9S.
- [22] Maki DG, Goldmnan DA, Rhame FS. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med.* 1973; 79:867-87.

- [23] Donlan R. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(2):277-81.
- [24] Filho JM. Colonização de cateteres venosos centrais por biofilme microbiano. Araraquara-SP, 2006. 140f. Tese(doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP.
- [25] Collignon PJ. Australian study on intravascular catheter associated sepsis. intravascular catheter associated sepsis: a common problem. *Med J Aust.* 1994; 161:374-78.
- [26] Anaissie E, Samonis G, Kontoyiannis D, Costerton J, Sabharwal U, Bodey G, Raad I. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14:134-37.
- [27] Hospital Israelita Albert Einstein. Diagnostico das infecções relacionadas aos cateteres vasculares centrais no HIAE. Disponível em: <http://www.einstein.br/qualidade-seguranca-do-paciente/Paginas/infeccao-hospitalar.aspx>. Acesso em 20 de maio de 2013.
- [28] Hanna H, *et al.* Comparative In Vitro Efficacies and Antimicrobial Durabilities of Novel Antimicrobial Central Venous Catheters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(10)3283-8.
- [29] Camacho D, Gasparetto A, Svidzinski T. The effect of chlorhexidine and gentian violet on the adherence of *Candida* spp. to urinary catheters. *Mycopathol.* 2007; 163(5):261-6.
- [30] Biernat JC, *et al.* Contaminação de Lúmen de Cateter de Hemodiálise: Cateter Vascular. *J Bras Nefrol.* 2008; 30(2):105-12.

