

Efeito antimicrobiano de tela cirúrgica biológica acrescida de vancomicina ou nanopartículas de prata para bactéria multirresistente - estudo experimental em ratos

Antimicrobial effect of biological surgical mesh added with vancomycin or silver nanoparticles for multidrug-resistant bacteria: experimental study in rats

MARCELO DE PAULA LOUREIRO TCBC-PR^{1,2}; PIETRO MARAN NOVAIS ACCBC-PR²; ISHMAEL THOMAZ PADILHA²; MARINA SCHMID GUÉRIOS²; FÁBIO LUIGI CRISIGIOVANNI²; VICTORIA BIZZI VIEIRA²; ANA LUIZA MASSELA²; RODRIGO MÜLLER CARVALHO²; EDUARDO SALAMACHA²; LUANE ZONTTA²; MARINA DA COSTA GOMES²; ENRICO BERTOLUCCI BOSCARDIM²; ISADORA UTRI ANDREGUETTO²; FELIPE FRANCISCO TUON³

R E S U M O

Introdução: A infecção do sítio cirúrgico (ISC) e das telas de polipropileno (TPP) é um problema recorrente em cirurgias de hérnias abdominais, evidenciando a necessidade de um novo material antimicrobiano para o reparo cirúrgico. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito antimicrobiano in vivo de uma nova tela biológica feita de pericárdio bovino descelularizado (PB), acrescida de vancomicina (VAN) ou nanopartículas de prata (AgNPs), como prevenção para a ISC. **Métodos:** Foram utilizados 35 ratos Wistar, divididos em quatro grupos: PB C+ (n=9) com PB sem acréscimos; PP C+ (n=8) com TPP; PB AgNPs (n=9) com PB acrescido de nanopartículas de prata; e PB VAN (n=9) com PB acrescido de vancomicina. As telas, com 1 cm², foram fixadas na fáscia muscular sob o subcutâneo do dorso dos ratos, seguidas de inoculação com *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Os animais foram observados por 7 dias, com posterior eutanásia, análise histológica e bacteriológica. **Resultados:** O grupo PB VAN teve melhor controle da infecção em comparação aos grupos PP C+ e PB AgNPs (1x10¹ vs. 1,4x10³UFC/g, p=0,0303; 1x10¹ vs. 1,5x10⁴ UFC/g, p<0,0001, respectivamente). O PB AgNPs apresentou menor redução bacteriana em comparação ao PB C+ (p=0,042). Na análise histológica, houve leve reação inflamatória no PB VAN, moderada no PB C+, e intensa no PP C+ e PB AgNPs. **Conclusão:** O PB acrescido de vancomicina apresentou ação antimicrobiana promissora, enquanto o uso de nanopartículas de prata não demonstrou eficácia neste estudo.

Palavras-chave: Ratos Wistar. Compostos de Prata. Pericárdio. Vancomicina. Antibioticoprofilaxia.

INTRODUÇÃO

As hérnias de parede abdominal constituem-se na doença cirúrgica de maior volume dentre as tratadas pela Cirurgia Geral¹. Dados do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) apontam que, entre janeiro de 2023 e setembro de 2024, as hernioplastias inguinais abertas e por vídeo somaram 330.568 procedimentos, o que resulta em uma média de mais de 15 mil procedimentos mensais em todo o país².

Em sua maioria, a técnica cirúrgica exige a interposição de uma tela de material sintético, em especial a tela de polipropileno (TPP)³. Para cada paciente as características do material de confecção e tratamento da tela devem ser escolhidas com base na possibilidade de recorrência da hérnia, complicações locais e ocorrência de infecções. As principais classes de materiais utilizados

na confecção das telas cirúrgicas são as sintéticas e as biológicas. Dentro de cada uma dessas classes existem variações que afetam a incorporação tecidual, a força de tensão e a resistência à infecção⁴.

As causas de infecção de sítio cirúrgico (ISC) são diversas e variam conforme o procedimento a que o paciente foi submetido. No âmbito da cirurgia geral, fatores como a estadia prolongada em ambiente hospitalar e a duração da cirurgia afetam diretamente as chances dos pacientes desenvolverem infecção, e a taxa de infecção de reparo de hérnia com o uso de tela pode chegar até a 12,4%⁵, sendo os principais agentes etiológicos o *Staphylococcus aureus* e a *Escherichia coli*⁶.

No contexto de ISC, os microrganismos podem formar biofilme nas telas sintéticas, levando ao explante da tela por ineficácia do sistema imune e de fármacos, bem como aumento do risco de complicações pós-

1 - Universidade Positivo, Pós-Graduação em Biotecnologia - Curitiba - PR - Brasil 2 - Universidade Positivo, Graduação em Medicina - Curitiba - PR - Brasil 3 - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Laboratório de Doenças Infecciosas Emergentes - Curitiba - PR - Brasil

operatórias⁴. Assim, o uso de telas sintéticas em contexto de contaminação é contraindicado, e por isto tem emergido a necessidade de haver outras telas capazes de resistir às infecções, e por consequência, diminuir complicações⁷. Estas complicações podem prejudicar a integridade da tela cirúrgica e a saúde do paciente, uma vez que a infecção pode se espalhar por via hematológica ou provocar intensos danos locais devido à inflamação aguda ou crônica. Neste contexto, a profilaxia da infecção e o preparo do material a ser utilizado se mostram indispensáveis.

As telas biológicas são tecidos tratados por meio de processos de descelularização, servindo de alicerce para processos de neovascularização e proliferação celular^{7,8}. No entanto, tais telas são relativamente caras, e não existem protocolos para a indicação desse material⁹. Isso se dá porque mesmo tendo como composição básica uma matriz colágena, as telas produzidas variam em aspectos biomecânicos, compatibilidade biológica e capacidade de resistência a infecção⁸. Por isso, é importante que os cirurgiões conheçam e entendam o perfil e riscos associados a cada tipo de material, de forma a aumentar a segurança e a eficiência nos procedimentos. Porém, um fator que limita essa escolha é a falta de dados que sirvam para a comparação entre os materiais utilizados na produção de tais telas¹⁰. As telas biológicas de pericárdio bovino, como a Tutomesh® (tela biológica de pericárdio bovino descelularizado [PB]), a qual é utilizada para reparo de hérnia ou hérnia pós-incisional em um sítio cirúrgico potencialmente contaminado, podem reduzir o risco de recorrência em curto prazo sem aumentar a comorbidade geral¹¹.

Dada a importância quanto à profilaxia da ISC, a vancomicina (VAN) é especialmente prescrita para combater bactérias gram-positivas, incluindo espécies resistentes como *Staphylococcus aureus*, resistente à metilicina (MRSA). Kraft et al.¹² demonstrou que enxertos descelularizados contendo Vancomicina apresentaram atividade antimicrobiana para *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*. Além disso, o estudo avaliou a concentração do antibiótico nas telas em intervalos de 0, 6, 12 e 18 meses, e os resultados mostraram boas zonas de inibição de crescimento de *Staphylococcus aureus* ao redor dos tecidos descelularizados acrescidos de vancomicina¹².

Outro método utilizado para a profilaxia é o uso de nanopartículas de prata (AgNPs), que apresentam mecanismos de combate à resistência antimicrobiana na antibioticoterapia devido a suas propriedades químicas e físicas únicas. AgNPs com o tamanho de 10-100nm mostraram forte efeito antimicrobiano contra bactérias Gram-positivas e negativas¹³. Isso é possível a partir do impedimento da formação bacteriana de biofilme, da diminuição da absorção e do aumento do efluxo do medicamento da célula microbiana¹⁴. Em combinação com agentes antibacterianos, como compostos orgânicos ou antibióticos, as AgNPs têm demonstrado efeito sinérgico contra bactérias patogênicas como *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*¹⁵. No intuito de promover maior adaptabilidade das telas biológicas (biotelas) aos pacientes, o uso de AgNPs é uma alternativa viável e promissora.

Outro fator a ser considerado é o custo das telas cirúrgicas. A curto prazo, telas sintéticas têm se mostrado efetivas e mais baratas. Contudo, as telas biossintéticas e biológicas, mesmo com custo mais elevado, podem ser vantajosas a longo prazo.

De toda forma, com o aumento da variedade dos tipos de telas cirúrgicas e do custo-benefício, ainda falta uma tela que seja aplicável nessas diversas situações, bem como um entendimento concreto e comparativo dos mecanismos de ação das telas, principalmente da compreensão da resposta e integração ao receptor^{4,7,16}.

Considerando que o *Staphylococcus aureus* é o agente mais comumente encontrado nas infecções de tela das cirurgias reparadoras de hérnia¹⁶, torna-se evidente o grande potencial da utilização de uma biotela acrescida de antibióticos no tratamento desse microrganismo.

MÉTODOS

Este trabalho, por tratar-se de pesquisa com animais, foi submetido à apreciação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Positivo (UP), conforme determina a Lei nº 11.794/08 e as resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sendo aprovado em 20 de Março de 2023, pelo parecer 3/2023, e seguindo o checklist do ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments)¹⁷.

O procedimento de preparo da tela a partir de pericárdio bovino envolve uma técnica com menor custo, sendo o material originário da retirada post-mortem de animais para consumo humano (provenientes de abatedouro local) e sua limpeza realizada manualmente. Visando o controle microbiológico da amostra, a descontaminação da tela é feita em solução antibiótica contendo Cefoxitina, Lincomicina e Polimixina B. Posteriormente, a sua descelularização é realizada em solução detergente e quelante, com subsequente lavagem por 10 dias com etanol 70% (v/v) e soro fisiológico 0,9%. Detalhes maiores da produção de PB e da impregnação com VAN ou AgNPs já foram descritos anteriormente¹⁸.

A determinação do tamanho amostral foi obtida através de um erro α de até 0,05 (5%), poder amostral de 1-erro β (20%) e utilizando tamanho de efeito com base em experimentos anteriores nesta linha de pesquisa, respeitando assim os "3 Rs".

O MRSA utilizado foi obtido de ferida de paciente internado no Hospital Universitário Cajuru (Curitiba, Paraná, Brasil). A bactéria foi cultivada, coletada e ressuspendida em tubo de vidro com soro fisiológico e homogeneizada em agitador vórtex, até ser obtida uma solução padrão de 0,5 McFarland (concentração aproximada de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL [unidade formadora de colônias]). Em seguida, a suspensão foi diluída a 1:50 em soro fisiológico para se obter uma nova solução com a concentração de 3×10^6 UFC/mL.

Foram utilizadas 35 fêmeas de ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia mammalia, da linhagem Wistar) com 17 semanas de vida e com peso médio $257,85 \pm 42,85$ fornecidos pelo Biotério da Universidade Positivo, e sorteados nos seguintes grupos: 9 ratos com colocação do PB sem antibiótico (PB C+); 8 ratos com colocação da TPP (PP C+); 9 ratos com colocação do PB com VAN (PB VAN); e 9 ratos com colocação do PB com AgNPs (PB AgNPs). Todas as telas utilizadas foram quadradas, medindo 1 x 1 cm.

Como pré-operatório foi feita injeção de morfina 0,1mg/kg subcutânea. O procedimento cirúrgico foi realizado conforme os seguintes passos: (1) sedação (isoflurano em câmpnula de vidro) e anestesia no animal com injeção intraperitoneal (Quetamina 90mg/kg com Xilazina 10mg/kg); (2) tricotomia da região dorsal; (3) assepsia e antisepsia com álcool 70% e PVPI; (4) aposição

de campos estéreis; (5) incisão escapular-subescapular longitudinal direita e esquerda, de 4cm; (6) hidratação da tela nos grupos correspondentes ao uso de pericárdio em soro fisiológico 0,9%; (7) dissecação roma do subcutâneo e implante da tela do grupo correspondente no local da incisão sobre a fáscia muscular; (8) confecção de 2 pontos simples com fio de nylon 5.0 em 2 vértices diagonalmente opostos da tela, sendo eles opostos entre si, fixando o material; (9) contaminação da loja com MRSA, inoculado 1×10^5 UFC com 50 μ L da solução em todos os grupos; (10) revisão de hemostasia; (11) fechamento das incisões utilizando fio de nylon 5-0 em pontos simples.

Para pós-operatório e acompanhamento, os animais foram acondicionados em condições padrão, com alimentação adequada à dieta de ratos e água, ofertadas *ad libitum*. A iluminação foi produzida por luz artificial, acesa às 7hs e desligada às 19hs. Os animais ficaram em caixas padronizadas com fundo de plástico e cama de maravalha, fechadas em cima com grades de metal. Em cada uma das caixas ficaram 2-3 ratos, organizados de acordo com o grupo. O ambiente no qual os ratos estavam teve temperatura estável, com exaustão do ar. Os animais foram mantidos por 10 dias nessas condições, previamente ao ato cirúrgico, para se acomodarem com o ambiente. No pós-operatório foi feita analgesia para prevenir dor devido ao procedimento cirúrgico realizado, a fim de evitar qualquer estresse desnecessário, conforme protocolo do Biotério da UP, com reavaliações feitas de 12 em 12 horas, e medicação de resgate caso apresentassem sinais de dores¹⁹, sendo acompanhados por 7 dias no pós-operatório. Ao sinal de sepse ou dor refratária à medicação de resgate, o rato seria eutanasiado previamente e retirado do estudo para evitar sofrimento desnecessário, como forma de ponto humanitário.

Após 7 dias, a eutanásia foi feita com overdose de isoflurano por médico veterinário, sob orientação das diretrizes da prática de eutanásia do CONCEA – resolução n.º 37 do Ministério de Ciências, Tecnologia, Inovação e Comunicação (Brasília/DF) de 22 de fevereiro de 2018, e assim inspecionou-se a ferida para a identificação de deiscências e de secreções, e posteriormente foi feita incisão longitudinal mediana dorsal com eversão da pele para exposição das telas.

Os materiais foram coletados de 2 formas: 1)

retirada apenas da tela; 2) exérese em bloco da pele com a tela, tecidos com fibrose e ou abscesso adjacentes, em cerca de 2 x 2cm. Em cada rato foi decidido aleatoriamente qual lado seria coletado pelas formas 1 e 2.

Para a análise microbiológica, o material foi retirado e imediatamente acondicionado em um tubo de 15ml, contendo 10mL de soro fisiológico 0,9%. Em seguida, foram feitas 2 diluições de 1:100, ambas estéreis. Ou seja, após o processo no agitador vórtex, foram retirados 100µL da solução pura, a qual foi colocada em 10mL de soro fisiológico 0,9%; essa mistura foi vortexada e novamente foram retirados 100µL da solução, a qual foi diluída em 10mL de soro fisiológico 0,9%, sendo vortexado, e desta forma obteve-se uma solução pura, uma solução a 10^2 e outra a 10^4 . Assim, 100µL de cada uma das 3 soluções obtidas foram dispensados em placas de TSA e semeados por toda a extensão com auxílio de alça de Drigalski. As placas foram incubadas a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 20-24 horas. Foi feita identificação manual do número de colônias obtidas em cada placa de TSA. O resultado da contagem das colônias foi expresso em \log_{10} das UFC/ml.

Para a análise histológica, as telas foram retiradas pela forma 2 e fixadas em formalina 10% em potes estéreis, por 24hs, sendo posteriormente e diretamente feitos blocos em parafina. Foram feitos 4 cortes longitudinais de 3mm de comprimento contendo a região central da peça, com a tela correspondente e tecidos circundantes; e as amostras de tecido foram fixadas em formol neutro tamponado a 10%. Posteriormente, as amostras foram embebidas em parafina e foram obtidos cortes de 4µm de espessura. Para avaliar a integridade morfológica das telas, os cortes histológicos foram corados com Hematoxilina e Eosina – H&E (Hematoxilina de Harris: NewProv, Cód. PA203, Paraná, BR; Eosina: BIOTEC Reagentes Analíticos, Cód. 4371, Paraná, BR). As lâminas foram digitalizadas usando um scanner de lâminas Axio Scan.Z1 (Zeiss, Jena, Alemanha) e o processamento e análise subsequentes das imagens foram realizados usando o software Zen lite (Zeiss, Jena, Alemanha).

O desfecho principal foi a contagem do número de colônias, apresentadas por mediana e intervalo interquartil (IIQ) em unidades formadoras de colônias

por mililitro (UFC/mL), e comparadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e *post hoc* pelo teste de Dunn para comparações múltiplas. A análise histológica foi feita de forma semiquantitativa, conforme descrito por Vizzoto et al.²⁰, o qual gradua a presença de neutrófilos, edema, congestão, células monomorfonucleares, tecido de granulação e fibrose de acordo com a intensidade (acentuada, moderada, discreta ou ausente). Devido ao tempo de observação, não foi feita análise da fase do processo inflamatório.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos, com ajuste de Bonferroni. O Software utilizado foi o software Prism 7.0 (Graphpad, San Diego, CA, USA).

RESULTADOS

Dois ratos do grupo PB VAN foram retirados por morte 2 horas após o procedimento.

Em relação à análise microbiológica, a Figura 1 mostra a análise do crescimento das colônias. As medianas, IIQs e a análise estatística estão na Tabela 1. No Grupo PB VAN houve maior redução bacteriana do que nos grupos PP C+ e PB AgNPs ($p=0,0303$ e $p < 0,001$, respectivamente). O crescimento bacteriano foi semelhante entre os grupos PB C+ e PP C+ ($p=1,0$). Houve menor redução bacteriana no grupo PB AgNPs em relação ao grupo PB C+ ($p=0,042$). As telas de PB acrescidas de AgNPs apresentaram um maior número de crescimento de colônias ($1,5 \times 10^4$ UFC/mL g) quando comparadas aos outros grupos (vs. PB VAN, $p < 0,001$; vs. PB C+, $p=0,042$; vs. PP C+, $p=0,4418$), porém, com redução da inoculação inicial de 1×10^5 UFC/mL.

Na análise histológica é possível ver as telas de PB VAN e PB AgNPs no subcutâneo, sendo que na PB AgNPs é possível perceber formação de abscesso englobando a tela, característica perceptível macroscopicamente em todos os animais desse grupo (Figura 2).

Em detalhe é possível ver a reação inflamatória neutrofílica leve e neovascularização na PB VAN, moderada na PB C+ e intensa na PP C+ e nas PB AgNPs, sendo que nessa última é perceptível maior perda da organização estrutural do colágeno da tela em relação ao PB C+ e PB VAN (Figura 3).

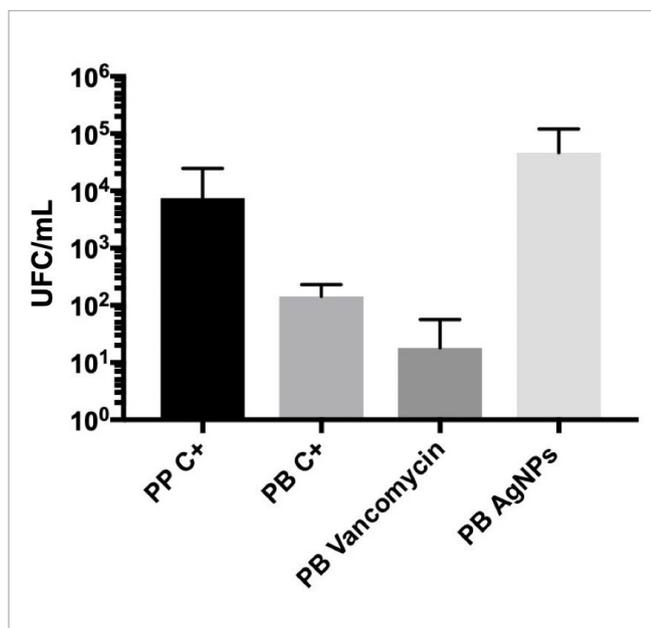


Figura 1. Análise quantitativa do crescimento das colônias nas membranas em UFC/mL expressos em na base log10.

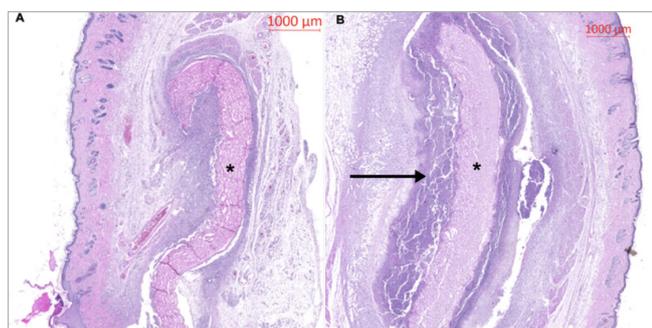


Figura 2. A) Fotomicrografia de região central corada com H&E contendo tela de pericárdio com vancomicina em menor aumento. * = Pericárdio bovino descelularizado. B) Fotomicrografia de região central corada com H&E contendo tela de pericárdio com nanopartículas de prata encapsulada em abscesso em menor aumento. * = Pericárdio bovino descelularizado. Seta horizontal = Abscesso.

DISCUSSÃO

Os principais agentes responsáveis por infecções de telas em parede abdominal pós-cirúrgico são *S. aureus* (57,7%) (*Staphylococcus aureus*, o qual é sensível à metilina [MSSA] ou MRSA) e *E. coli*; sendo assim, é importante conhecer maneiras de se evitar a própria infecção ou suas complicações mais graves⁶. Na revisão de Falagas e Makris, demonstrou-se a prevalência de até 63% de MRSA como etiologia de infecções de telas cirúrgicas usadas em hérnias²¹, o que aponta para

a necessidade de medicamentos efetivos contra esse tipo de afecção.

No estudo foi utilizada a vancomicina como antimicrobiano, pois é conhecida por combater infecções por MRSA¹⁸. O uso deste antimicrobiano intravenoso não apresenta tanto benefício após a presença de infecção, uma vez que a resposta local com a presença da tela está prejudicada devido à formação de uma fibrose em cápsula que dificulta a ação da vancomicina em humanos. Além disso, o *Staphylococcus spp.* produz um biofilme na tela infectada, dificultando ainda mais o próprio combate da infecção pelo sistema imune, o que mostra ser necessária a retirada da tela como parte do tratamento²². Entretanto, no estudo foi observado um resultado superior do uso da vancomicina contra o desenvolvimento bacteriano de MRSA, em comparação aos outros grupos testados; a ação também é comprovada na infecção por MSSA¹⁸, mostrando que sua ação local pode ser efetiva no combate à infecção.

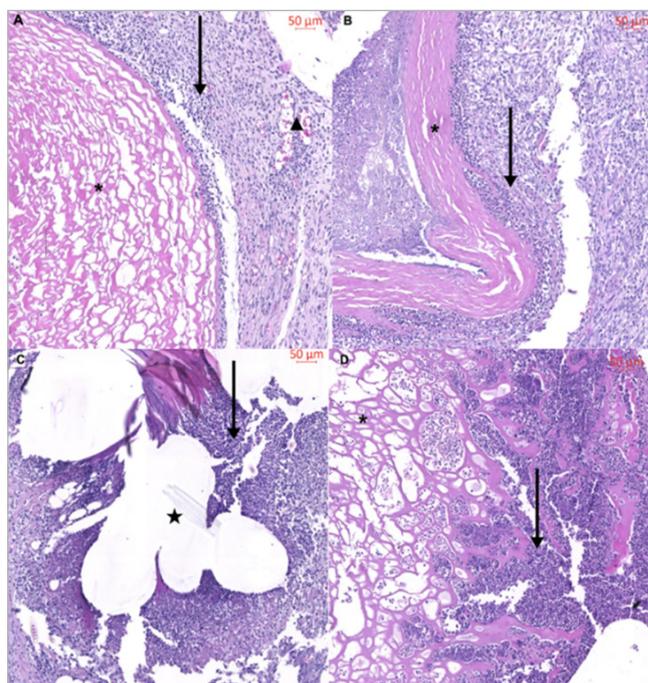


Figura 3. A) Fotomicrografia de região central corada com H&E contendo tela de pericárdio com vancomicina em maior aumento. * = Pericárdio bovino descelularizado. Seta vertical = Reação inflamatória. Triângulo = Neovascularização. B) Fotomicrografia de região central corada com H&E contendo tela de pericárdio sem antibiótico em maior aumento. * = Pericárdio bovino descelularizado. Seta vertical = Reação inflamatória. C) Fotomicrografia de região central corada com H&E contendo tela de polipropileno em maior aumento. Estrela = Tela de polipropileno. Seta vertical = Reação inflamatória. D) Fotomicrografia de região central corada com H&E contendo tela de pericárdio nanopartículas de prata em maior aumento. * = Pericárdio bovino descelularizado. Seta vertical = Reação inflamatória.

Tabela 1 - Medianas e intervalos de confiança.

Grupo	Telas avaliadas (n)	Mediana (UFC/mL)	IIQ (Quartil inferior – superior)	Valor de p ^a		
				vs. PP C+	vs. PB C+	vs. PB AgNPs
PB VAN	7	1 x 10 ¹	0 – 1,8 x 10 ¹	0,0303*	0,3481	<0,0001*
PB AgNPs	9	1,5 x 10 ⁴	1 x 10 ³ – 5 x 10 ⁴	0,4418	0,042*	-
PB C+	9	2 x 10 ⁴	1,7125 x 10 ⁴ – 2,3675 x 10 ⁴	1,0	-	-
PP C+	8	1,4 x 10 ³	1 x 10 ² – 1,625 x 10 ⁴	-	-	-

^aTeste de Dunn, teste post hoc do Teste de Kruskal-Wallis. *Significativo (p<0,05).

Em relação ao estudo das AgNPs, é possível notarmos uma discrepância no que diz respeito a resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* em relação à ação antimicrobiana. Um estudo realizado por Ballo et al.²³ evidenciou que enquanto no ambiente *in vitro* os antibióticos preveniram mais de 80% das infecções, no modelo *in vivo* as infecções foram reduzidas em apenas 22%. De forma semelhante, nos resultados do presente estudo as telas de PB acrescidas de AgNPs apresentaram menor eficácia em conter a infecção. Além disso, é possível que as AgNPs tenham ação citotóxica¹⁸, o que, junto com a perda da efetividade, tenha contribuído na formação de abscessos. Por outro lado, sabe-se que outros patógenos também causam complicações, e que podem ser evitados com o uso da prata como profilaxia, como mostrado em nosso estudo anterior com MSSA¹⁸. Desta forma, podem ocorrer ajustes de dose e redução dos mecanismos citotóxicos em pesquisas posteriores.

Sobre o uso de telas biológicas, a base de colágeno cria um alicerce que dá estrutura e forma para guiar a regeneração tecidual do paciente, permitindo melhor infiltração vascular e formação do novo tecido subcutâneo, enquanto passam por processo de remodelação^{7,8}. Esses materiais já são usados em diversos tipos de cirurgia, uma vez que o colágeno apresenta boa biocompatibilidade, biodegradação e ausência de toxicidade^{7,8,24,25}. Neste cenário, o processo de descélularização do PB se mostra indispensável. O método usado para a descélularização das nossas telas se mostrou efetivo, conforme é perceptível a ausência de núcleos no PB (Figura 3)^{18,26}.

Assim sendo, foi observado na tela acrescida de vancomicina a ação antimicrobiana, bem como

uma boa integração no subcutâneo do animal, e a ocorrência de neovascularização, com um menor processo inflamatório local, o que pode ser observado pela mínima infiltração de neutrófilos.

Diante das várias opções de telas biológicas, a literatura costuma ser conflitante sobre as indicações dessas em relação à TPP. Isso se deve tanto à qualidade dos ensaios clínicos randomizados (ECR), quanto aos parâmetros utilizados²⁷. As meta-análises tendem a agrupar as telas biológicas com as biossintéticas na comparação com a TPP, produzindo resultados enviesados^{28,29}.

Analisando ECRs com telas biológicas a partir de PB, a tela da Balance Medical, Ltd. (Beijing, China) usada em hérnias inguinais, não teve diferença em comparação às TPP quanto a recorrência ou inflamação, e demonstrou menor taxa de dor até 3 meses de pós-operatório³⁰. Outro ECR mostrou que a Tutomesh® teve menor ISC e menor recorrência em relação à sutura primária e à TPP, e menos seroma em comparação à TPP³¹. Isto demonstra o grande potencial de telas cirúrgicas biológicas derivadas de pericárdio bovino, e principalmente daquelas acrescidas de antibióticos.

CONCLUSÃO

A tela de pericárdio bovino impregnada com vancomicina se mostrou efetiva no controle da infecção causada pela bactéria de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina no modelo *in vivo*. A tela impregnada com nanopartículas de prata se mostrou inferior e com alta reação local quando utilizada para o controle de infecção do MRSA.

ABSTRACT

Introduction: Surgical site infection (SSI) and polypropylene mesh (PPM) infections are recurrent problems in abdominal hernia surgeries, highlighting the need for a new antimicrobial material for surgical repair. The aim of this study was to evaluate the *in vivo* antimicrobial effect of a new biological mesh made of decellularized bovine pericardium (BP), added with vancomycin (VAN) or silver nanoparticles (AgNPs), as prevention for SSI. **Methods:** Thirty-five Wistar rats were divided into four groups: BP C+ (n=9) with BP without additions; PP C+ (n=8) with PPM; BP AgNPs (n=9) with BP added with silver nanoparticles; and BP VAN (n=9) with BP added with vancomycin. The 1 cm² meshes were stitched into the muscle fascia under the subcutaneous tissue of the rats' backs, followed by inoculation with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The animals were observed for 7 days, with subsequent euthanasia, and histological and bacteriological analysis. **Results:** The BP VAN group had better infection control compared to the PP C+ and BP AgNPs groups (1×10^1 vs. 1.4×10^3 CFU/g, $p=0.0303$; 1×10^1 vs. 1.5×10^4 CFU/g, $p<0.0001$, respectively). BP AgNPs showed less bacterial reduction compared to BP C+ ($p=0.042$). In the histological analysis, there was a mild inflammatory reaction in BP VAN, moderate in BP C+, and intense in PP C+ and BP AgNPs. **Conclusion:** BP added with vancomycin showed promising antimicrobial action, while the use of silver nanoparticles did not demonstrate efficacy in this study.

Keywords: Rats, Wistar. Silver Compounds. Pericardium. Vancomycin. Antibiotic Prophylaxis.

REFERÊNCIAS

- Choi JJ, Palaniappa NC, Dallas KB, Rudich TB, Colon MJ, Divino CM. Use of mesh during ventral hernia repair in clean-contaminated and contaminated cases. *Ann Surg*. 2012;255(1):176-80. doi: 10.1097/sla.0b013e31822518e6.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde-DATASUS-Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) [Internet]. 2024 [acesso 16 Dez 2024]. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/>.
- Birolini C, de Miranda JS, Utiyama EM, Rasslan S. A retrospective review and observations over a 16-year clinical experience on the surgical treatment of chronic mesh infection. What about replacing a synthetic mesh on the infected surgical field? *Hernia*. 2014;19(2):239-46. doi: 10.1007/s10029-014-1225-9.
- Liu Z, Wei N, Tang R. Functionalized strategies and mechanisms of the emerging mesh for abdominal wall repair and regeneration. *ACS Biomater Sci Amp Eng*. 2021;7(6):2064-82. doi: 10.1021/acsbomaterials.1c00118.
- Gala Z, Lemdani MS, Crystal D, Ewing JN, Broach RB, Fischer JP, Kovach SJ. Abdominal wall reconstruction in ventral hernia repair: do current models predict surgical site risk? *Hernia*. 2025;29(1). doi: 10.1007/s10029-025-03350-7.
- Carvalho RL, Campos CC, Franco LM, Rocha AD, Ercole FF. Incidence and risk factors for surgical site infection in general surgeries. *Rev Lat Am Enferm*. 2017;25:e2848. doi: 10.1590/1518-8345.1502.2848.
- Köckerling F, Alam NN, Antoniou SA, Daniels IR, Famiglietti F, Fortelny RH, et al. What is the evidence for the use of biologic or biosynthetic meshes in abdominal wall reconstruction? *Hernia*. 2018;22(2):249-69. doi: 10.1007/s10029-018-1735-y.
- Cavallo JA, Gangopadhyay N, Dudas J, Roma AA, Jasielec MS, Baty J, et al. Remodeling characteristics and collagen distributions of biologic scaffold materials biopsied from postmastectomy breast reconstruction sites. *Ann Plast Surg*. 2015;75(1):74-83. doi: 10.1097/sap.0000000000000538.
- Cornwell KG, Landsman A, James KS. Extracellular matrix biomaterials for soft tissue repair. *Clin Podiatr Med Surg*. 2009;26(4):507-23. doi: 10.1016/j.cpm.2009.08.001.
- Yahanda AT, Simon LE, Limbrick DD. Outcomes for various dural graft materials after posterior fossa decompression with duraplasty for Chiari malformation type I: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2021;135(5):1356-69. doi: 10.3171/2020.9.jns202641.
- Nedelcu M, Verhaeghe P, Skalli M, Champault G, Barrat C, Sebbag H, et al. Multicenter prospective

- randomized study comparing the technique of using a bovine pericardium biological prosthesis reinforcement in parietal herniorrhaphy (Tutomenh TUTOGEN) with simple parietal herniorrhaphy, in a potentially contaminated setting. *Wound Repair Regen.* 2016;24(2):427-33. doi: 10.1111/wrr.12386.
12. Kraft L, Ribeiro VS, de Nazareno Wollmann LC, Suss PH, Tuon FF. Determination of antibiotics and detergent residues in decellularized tissue-engineered heart valves using LC-MS/MS. *Cell Tissue Bank.* 2020;21(4):573-84. doi: 10.1007/s10561-020-09856-x.
 13. Loo YY, Rukayadi Y, Nor-Khaizura MA, Kuan CH, Chieng BW, Nishibuchi M, et al. In vitro antimicrobial activity of green synthesized silver nanoparticles against selected gram-negative foodborne pathogens. *Front Microbiol.* 2018;9. doi: 10.3389/fmicb.2018.01555.
 14. Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Adv Drug Deliv Rev.* Nov 2013;65(13-14):1803-15. doi: 10.1016/j.addr.2013.07.011.
 15. Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N. Silver Nanoparticles and their Antibacterial Applications. *Int J Mol Sci* 2021;22(13):7202. doi: 10.3390/ijms22137202.
 16. Schneeberger S, Phillips SE, Huang L, Pierce RA, Etemad SA, Poulouse BK. Biologic and biosynthetic meshes in ventral hernia repair: when are they worth it? *J Am Coll Surg.* 2018;227(4):S139—S140. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.07.296.
 17. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *BMJ Open Sci.* 2020;4(1):e100115. doi: 10.1136/bmjos-2020-100115.
 18. Collatusso DFF, Renato Bospalez, Dantas LR, Suss PH, Rocha JL, Casagrande TAC, et al. Biological membrane with antimicrobial activity with vancomycin and silver nanoparticles for guided bone regeneration – Development and clinical study. *J Drug Del Sci Tech.* 2024;96(2024):105729. doi: 10.1016/j.jddst.2024.105729.
 19. Turner PV, Pang DS, Lofgren JL. A review of pain assessment methods in laboratory rodents. *Comp Med.* 2019;69(6):451-67. doi: 10.30802/aalascm-19-000042.
 20. Vizzotto Junior A, Noronha L, Scheffel D, Campos A. Influência da cisplatina administrada no pré e no pós-operatório sobre a cicatrização de anastomoses colônicas em ratos, *J Bras Patol e Med Lab.* 2003;39(2):143-9.
 21. Falagas ME, Makris GC. Mesh-Related infections after hernia repair. In: Schumpelick, V., Fitzgibbons, R.J. (eds). *Hernia repair sequelae.* Springer. 2010:97-102. doi: 10.1007/978-3-642-11541-7_13.
 22. Buret A, Ward KH, Olson ME, Costerton JW. Anin vivo model to study the pathobiology of infectious biofilms on biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res.* 1991;25(7):865-74. doi: 10.1002/jbm.820250706.
 23. Ballo MK, Rtimi S, Pulgarin C, Hopf N, Berthet A, Kiwi J, et al. In vitro and in vivo effectiveness of an innovative silver-copper nanoparticle coating of catheters to prevent methicillin-resistant staphylococcus aureus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5349-56. doi: 10.1128/aac.00959-16.
 24. Shah BC, Tiwari MM, Goede MR, Eichler MJ, Hollins RR, McBride CL, et al. Not all biologics are equal! Hernia. 2010;15(2):165-71. doi: 10.1007/s10029-010-0768-7.
 25. Shekhter AB, Fayzullin AL, Vukolova MN, Rudenko TG, Osipycheva VD, Litvitsky PF. Medical applications of collagen and collagen-based materials. *Curr Med Chem.* 2019;26(3):506-16. doi: 10.2174/0929867325666171205170339.
 26. Wollmann L, Suss P, Mendonça J, Luzia C, Schittini A, Rosa GW, et al. Characterization of decellularized human pericardium for tissue engineering and regenerative medicine applications. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):11-17 doi: 10.5935/abc.20190094.
 27. Kamarajah SK, Chapman SJ, Glasbey J, Morton D, Smart N, Pinkney T, et al. Systematic review of the stage of innovation of biological mesh for complex or contaminated abdominal wall closure. *BJS Open.* 2018;2(6):371-80. doi: 10.1002/bjs5.78.
 28. Maatouk M, Ben Safta Y, Mabrouk A, Kbir GH, Ben Dhaou A, Sami daldoul, et al. Surgical site infection in mesh repair for ventral hernia in contaminated field: a systematic review and meta-analysis. *Ann*

- Med Surg. 2021;63:102173. doi: 10.1016/j.amsu.2021.02.019.
29. Morris MP, Mellia JA, Christopher AN, Basta MN, Patel V, Qiu K, et al. Ventral hernia repair with synthetic mesh in a contaminated field: a systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2021;25(4):1035-50. doi: 10.1007/s10029-020-02358-5.
30. Sun L, Chen J, Li J, Shen Y. Randomized and comparative clinical trial of bovine mesh versus polypropylene mesh in the repair of inguinal hernias. *Surg Laparosc Endosc Amp Percutaneous Tech*. 2020;30(1):26-9. doi: 10.1097/sle.0000000000000744.
31. Gurrado A, Franco IF, Lissidini G, Greco G, De Fazio M, Pasculli A, et al. Impact of pericardium bovine patch (Tutomes®) on incisional hernia treatment in contaminated or potentially contaminated fields: retrospective comparative study. *Hernia*. 2014;19(2):259-66. doi: 10.1007/s10029-014-1228-6.

Disponibilidade de Dados

Os dados relacionados a este artigo estarão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente.

Recebido em: 08/10/2024

Aceito para publicação em: 25/07/2025

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Editor

Daniel Cacione

Endereço para correspondência:

Marcelo de Paula Loureiro

E-mail: mpailoureiro@gmail.com

