

DESENVOLVIMENTO DE GEL COM NANOMATERIAL À BASE DE PRATA E VANÁDIO PARA CONTROLE DE INFECÇÕES ENDODÔNTICAS DE *E. COLI*

João Marcos Carvalho-Silva, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP USP), joaomarcosc@usp.br, 0000-0002-4045-8791. **Ana Beatriz Vilela Teixeira**, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP USP), anabvteixeira@gmail.com, 0000-0002-0679-0301. **Marco Antônio Schiavon**, Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ), schiavon@ufs.edu.br, 0000-0002-1553-5388. **Andréa Cândido dos Reis**, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP USP), andreare73@yahoo.com.br, 0000-0002-2307-1720.

Autor correspondente: Andréa Cândido dos Reis (andreare73@yahoo.com.br)

RESUMO

Infecções endodônticas por *Escherichia coli* resistentes a antimicrobianos convencionais representam um desafio clínico relevante que pode ser superado com o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas baseadas em nanotecnologia. A utilização do vanadato de prata nanoestruturado decorado com nanopartículas de prata (β -AgVO₃) representa uma alternativa promissora dado o seu amplo espectro de ação, o qual, adicionado em gel, poderá configurar um material de fácil aplicação intracanal para controle de infecções. O objetivo deste estudo foi desenvolver um gel com β -AgVO₃ e avaliar sua atividade antimicrobiana contra *E. coli*. O β -AgVO₃ foi sintetizado e caracterizado por microscopia eletrônica de transmissão (MET). Posteriormente, foram formulados os seguintes grupos de géis: sem antimicrobiano (G0), 0,12% p/v de β -AgVO₃ (G1) e 0,12% p/v de clorexidina (G2). G0, G1 e G2 foram avaliados quanto ao pH (n=5), características organolépticas (n = 5) e atividade antimicrobiana contra *E. coli* por meio do ensaio de difusão em ágar (n = 5). O β -AgVO₃ sintetizado apresentou coloração amarelada e morfologia de nanocristais aciculares com a superfície decorada com nanoesferas metálicas. Os géis apresentaram pH neutro (p = 0,450) e características organolépticas (aspecto e odor) semelhantes entre si, no entanto a coloração variou de transparente para G0, amarelo (G2) e branco (G3). Relativo à ação antimicrobiana, G1 apresentou maior halo de inibição ($26,11 \pm 0,46$ mm) em comparação com G0 e G2 (p = 0,00). Portanto, o gel desenvolvido com 0,12% p/v de β -AgVO₃ apresentou elevada atividade antimicrobiana contra *E. coli* em comparação com o gel de 0,12% p/v de clorexidina. Estes resultados incentivam futuras investigações sobre o potencial antibiofilme dessa formulação em modelos endodônticos.

Palavras-chave: Vanadato de prata nanoestruturado. Nanopartículas de prata. Gel. Infecção. *Escherichia coli*.

1 Introdução

A aplicação da nanotecnologia no campo odontológico permite o desenvolvimento de novos materiais antimicrobianos para prevenção e controle de infecções orais.[1-10] As infecções endodônticas configuram-se entre as mais prevalentes na cavidade oral e estão associadas a aproximadamente 50% dos casos de perda dentária.[11-14] Estas infecções se

estabelecem no sistema de canais radiculares após necrose pulpar, comumente decorrente de lesões profundas de cárie dentária, doença periodontal avançada ou procedimentos iatrogênicos.[11-14]

A colonização do sistema de canais radiculares ocorre pela adesão e formação de biofilmes a partir de espécies comensais da cavidade oral como *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp. e *Bacillus* spp., assim como de bactérias gastrointestinais transitórias como *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*. [1,6,9] A presença de *E. coli* em biofilmes multiespécies é associada a elevada resistência aos agentes antimicrobianos como clorexidina e hidróxido de cálcio, e dificulta a erradicação microbiana pelos métodos físico-químicos convencionais de desinfecção endodôntica.[11,14-16]

A *E. coli* é um bacilo Gram-negativo predominantemente comensal do trato gastrointestinal, no entanto, atua como patógeno oportunista oral em condições de disbiose e contaminação cruzada.[12,17-20] Confere elevado grau de patogenicidade e resistência aos biofilmes orais devido sua capacidade de sobrevivência em microambientes com baixo teor de nutrientes e capacidade produção de enzimas inativadoras (β -lactamases e carbapenemases) que degradam os antimicrobianos, formação de matriz extracelular polissacarídica (EPS) que limita a penetração de substâncias químicas, ativação de bombas de efluxo que reduzem a concentração intracelular dos medicamentos, e de mutação genética que gera cepas metabolicamente inativas que sobrevivem à elevadas concentrações de antimicrobianos, o que favorece a manutenção dos biofilmes endodônticos.[12,17-20]

Devido as limitações dos atuais agentes antimicrobianos utilizados para controle microbiano, a utilização de nanopartículas de prata (AgNPs) se destacam por seu amplo espectro de ação a partir da liberação de íons prata (Ag^+), que se ligam aos biofilmes e desorganizam a EPS, interagem com proteínas, lipídios e ácidos nucleicos bacterianos, e promovem ruptura da membrana celular, desnaturação proteica e danos ao DNA da *E. coli*. [21-25] No entanto, as AgNPs apresentam elevado grau de aglomeração, devido interações eletrostáticas de Van der Waals, o que reduz sua eficácia à longo prazo de armazenamento.[1,4,6]

Como alternativa, foi desenvolvido o nanomaterial vanadato de prata nanoestruturado decorado com de AgNPs (β -AgVO₃), que permite a dispersão, elevada estabilidade físico-química das AgNPs sobre nanofios de vanadato de prata e liberação duradoura dos íons.[26-29] Este nanomaterial combina sinergicamente a atividade antimicrobiana dos íons Ag^+ com íons vanádio (V^{4+} e V^{5+}), que formam espécies reativas de oxigênio (ROS) que induzem danos oxidativos a membranas, proteínas e material genético de *E. coli*. [1,5,6,9,26]

Nesse contexto, a formulação de um gel contendo β -AgVO₃ apresenta-se como uma alternativa inovadora e promissora para o controle de infecções endodônticas associadas à *E. coli*. [1,6] Os géis apresentam biocompatibilidade, fácil formulação e manipulação, e liberação sustentada de princípios ativos, além de aderirem às paredes do canal radicular, o que pode favorecer a penetração do agente antimicrobiano nos túbulos dentinários e atua de forma complementar ao preparo químico-mecânico.[1,6,9,10,27,30] Assim, o objetivo deste estudo foi desenvolver um gel à base de β -AgVO₃ e avaliar sua atividade antimicrobiana contra *E. coli*.

2 Materiais e Métodos

Para a síntese do β -AgVO₃ foram utilizados os reagentes nitrato de prata (AgNO_3 ; Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) e metavanadato de amônio (NH_4VO_3 ; Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha). A síntese foi realizada de acordo como descrito previamente na literatura.[31] Solubilizou-se 0,9736 g de NH_4VO_3 em 200 mL de água destilada a 65° C sob

agitação magnética por 10 min e de 1,3569 g de AgNO_3 nas mesmas condições. Posteriormente, uma reação de precipitação foi conduzida com a titulação da solução de AgNO_3 gota a gota à solução de NH_4VO_3 sob agitação por 30 min. Após a mistura das soluções descritas anteriormente, formou-se a solução de $\beta\text{-AgVO}_3$, a qual o precipitado obtido foi filtrado à vácuo, lavado em água destilada e etanol absoluto, e seco à vácuo durante 10 horas para obtenção do pó de $\beta\text{-AgVO}_3$.

O pó de $\beta\text{-AgVO}_3$ foi caracterizado por Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) utilizando-se o microscópio JEM 100CXII (JEOL, Japão), operado em tensão de aceleração de 80 a 200 kV. As amostras foram preparadas pela dispersão do pó em 1 mL de água destilada, seguida de agitação manual, adição de uma alíquota de 10 μL na grade do equipamento e registro de micrografias representativas.

Para a formulação dos géis, foram utilizados os reagentes carbopol 940 (Lubrizol, São Paulo, Brasil), glicerina (Buckminster Química, Macatuba, São Paulo, Brasil), solução de trietanolamina 20% (Smart Química, Franca, São Paulo, Brasil). Adicionalmente, utilizou-se clorexidina pró análise (PA) (Sigma-Aldrich, Missouri, Estados Unidos) para obtenção de um gel como controle positivo para o ensaio microbiológico. Foram formulados os seguintes grupos: Gel sem antimicrobiano (G0, controle negativo), gel com 0,12% peso/volume (p/v) de $\beta\text{-AgVO}_3$ (G1) e gel com 0,12% (p/v) de clorexidina (G2, controle positivo). Os géis foram preparados a partir da dissolução de 0,5% p/v de carbopol 940 em 88% p/v de água destilada esterilizada a 70° C sob agitação magnética com incidência de 50° C durante 20 minutos. Após a homogeneização do carbopol, os antimicrobianos foram misturados manualmente em 10% p/v de glicerina e adicionados à mistura sob agitação. Por fim, adicionou-se 0,75% p/v de trietanolamina (TEA).

Os géis foram caracterizados quanto ao pH e as características organolépticas de acordo com as diretrizes do International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).[32] Para isso, foram avaliados 5 g de G0, G1 e G2 (n=5). O pH foi mensurado utilizando-se pHmetro (PHTEK Ultrabasic, Denver Instrument Company, Estados Unidos) calibrado com soluções tampão com valores de pH 4,0 e 7,0. As características organolépticas foram analisadas de forma qualitativa por único operador no mesmo ambiente quanto ao aspecto, cor e odor das amostras.

Para o ensaio antimicrobiano de difusão em ágar contra *E. coli* (ATCC 27853) foram utilizados os meios de cultura ágar *Brain Heart Infusion* (BHI) (Kasvi, São José dos Pinhais, Paraná, Brasil) e Mueller Hinton (MH, Kasvi, Brasil). A cepa foi obtida a partir de cultura recente em ágar BHI e cultivada em estufa microbiológica (DeLeo, B2DG, Brasil) a 37° C até seu crescimento exponencial. Posteriormente, a cultura foi centrifugada a 6000 rpm por 5 min, o sobrenadante descartado e o pellet lavado duas vezes em Phosphate Buffered Saline (PBS), contendo os sais: NaCl, KCl, Na_2HPO_4 e KH_2PO_4 . O inóculo de *E. coli* foi ajustado em PBS para aproximadamente 1×10^8 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) por meio da leitura da densidade óptica em um espectrofotômetro (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos) a um comprimento de onda de 625 nm.

Utilizou-se o meio de cultura ágar MH para formação de uma camada base contendo 12 mL esterilizado, o qual foi adicionado em placas de Petri (90 mm²) e, posteriormente, adicionou-se uma camada de 8 mL do meio inoculado (1×10^7 UFC/mL). Após a solidificação do meio de cultura, foram perfurados poços de 5 mm de diâmetro perpendicularmente às placas e 0,5 mg dos géis (n=10) foram adicionados aos poços.

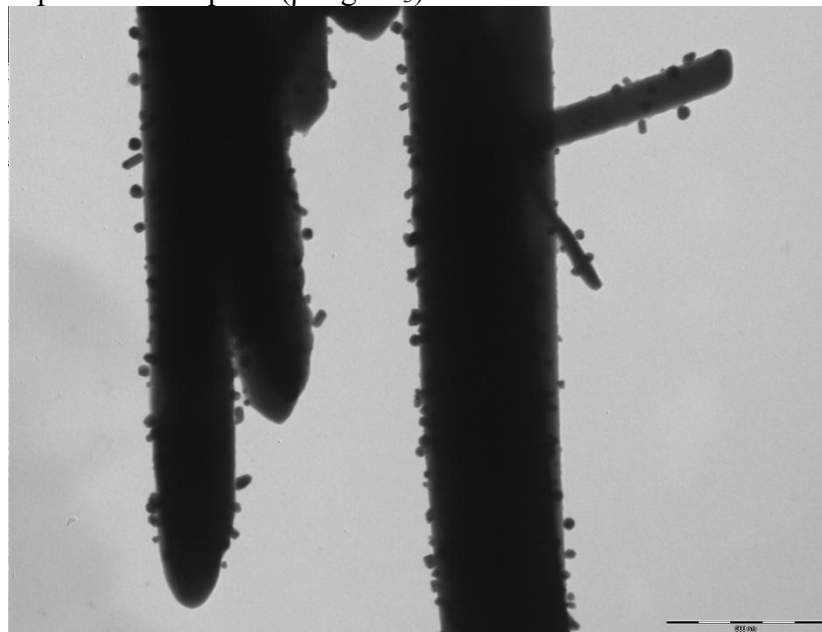
As placas de Petri foram incubadas a 37° C e após 24 h, a formação do halo de inibição foi registrada por fotografias com câmera profissional com lente de 4,8 – 144 mm (ILCE7M3K/B, Sony, Tóquio, Japão). As fotografias foram exportadas para o software ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Estados Unidos), onde o diâmetro do halo de inibição foi mensurado (Figura 13).

Os dados quantitativos foram analisados utilizando-se o software IBM SPSS Statistics® (Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Inicialmente, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a distribuição dos dados e o de Levene para verificar a homogeneidade de variâncias. Aplicou-se os teste ANOVA de 1 fator e pós teste de Tukey para comparação entre grupos no ensaio de difusão em ágar e avaliação de pH. Empregou-se nível de significância de 5%. Os dados qualitativos foram descritos.

3 Resultados

A síntese do β -AgVO₃ foi realizada e obteve-se um pó de coloração amarelo claro. Observou-se por MET que os nanofios de vanadato de prata apresentaram diâmetro médio de 150 nm e comprimento de ordem micro, revestidos por partículas semiesféricas metálicas de prata de 35 nm (Figura 1).

Figura 1. Micrografia eletrônica de transmissão do vanadato de prata nanoestruturado decorado com nanopartículas de prata (β -AgVO₃).



Relativo ao pH das formulações, G0 e G1 apresentaram pH neutro e estatisticamente semelhantes ($p = 0,450$) (Tabela 1)

Tabela 1. Média $\pm$ desvio padrão dos valores de pH dos géis. G0 (gel sem antimicrobiano) e G1 (gel com 0,12% p/v de β -AgVO₃).

Gel	pH
G0	7,15 $\pm$ 0,35
G1	7,22 $\pm$ 0,56
Valor de p	0,450

Relativo às características organolépticas, os géis recentemente preparados (G0, G1 e G2) apresentaram-se visualmente viscosos, homogêneos e inodoros. G0 apresentou coloração transparente, G1 coloração amarelada com partículas dispersas em sua matriz e G2 coloração branca.

Quanto à atividade antimicrobiana contra *E. coli*, G1 apresentou maior halo de inibição em comparação com G0 e G2 ($p = 0,00$). G0 não apresentou atividade antimicrobiana (Tabela 2).

Tabela 1. Média $\pm$ desvio padrão dos valores halo de inibição (mm) dos géis. G0 (gel sem antimicrobiano), G1 (gel com 0,12% p/v de β -AgVO₃) e G2 (gel de 0,12% p/v de clorexidina). ^{A,B,C} Letras maiúsculas iguais representam semelhança estatística.

Gel	Halo de inibição (mm)
G0	0 ± 0^A
G1	$26,11 \pm 0,46^B$
G2	$8,8 \pm 1,14^C$

4 Análise e Discussão

A síntese do β -AgVO₃ resultou na formação de um nanomaterial com estrutura cristalina acicular cuja superfície foi decorada com nanoesferas metálicas de AgNPs (Figura 1), semelhante ao reportado previamente na literatura, o que favorece a liberação controlada de íons Ag⁺, V⁴⁺ e V⁵⁺, responsáveis pela atividade antimicrobiana.[1,4-7,9]

Em relação ao pH das formulações, os grupos G0 e G1 apresentaram valores semelhantes estatisticamente e próximos ao neutro (Tabela 1). A manutenção do pH neutro é atribuída à adição de TEA, um agente neutralizante que interage com os grupos carboxílicos ácidos do espessante carbopol, de modo a formar um sal de amônio quaternário que estabiliza o pH e contribui para a manutenção da viscosidade dos géis.[6,9,10] Esse resultado indica que a formulação apresenta pH adequado para aplicação oral e no sistema de canais radiculares, assim como favorece estabilidade físico-química do gel e evita degradação do princípio ativo.[6,9,10] A incorporação do β -AgVO₃ não promoveu modificações significativas no pH da formulação, o que reforça sua viabilidade para uso clínico em terapias endodônticas.[6,9,10]

Quanto às características organolépticas, a coloração amarelada e a presença de partículas dispersas no gel G1 confirmam a incorporação do nanomaterial, enquanto a homogeneidade e viscosidade adequadas indicam boa dispersão do β -AgVO₃ na matriz de carbopol.[6,9,10] Essas características são fundamentais para garantir estabilidade e liberação controlada do agente ativo, fatores que influenciam diretamente a eficácia antimicrobiana de formulações tópicas.[6,9,10]

O ensaio de difusão em ágar mostrou que G1 apresentou halo de inibição significativamente maior ($26,11 \pm 0,46$ mm) em comparação com G2, o que evidencia a elevada eficácia antimicrobiana do nanomaterial frente à *E. coli* (Tabela 2). Estes resultados indicam que o β -AgVO₃, em baixa concentração, possui potencial antimicrobiano superior à clorexidina, considerada padrão ouro em diferentes aplicações odontológicas e biomédicas, mas que atua de maneira bacteriostática na concentração utilizada.[9,10] Esta superioridade deve-se ao mecanismo de ação multimodal do β -AgVO₃, baseado na liberação sinérgica de íons prata e vanádio.[1,4-8,26-29] Os íons Ag⁺ interagem com proteínas da membrana celular, desestabilizam sua integridade e interferem em processos respiratórios, enquanto os íons vanádio (V⁴⁺ e V⁵⁺) inibem enzimas redox e induzem estresse oxidativo.[1,4-8,26-29] Além disso, a morfologia unidimensional dos nanofios facilita o contato com a parede bacteriana e potencializam o efeito antimicrobiano.[1,4-8,26-29]

Assim, os resultados obtidos demonstram que a incorporação do β -AgVO₃ em gel é uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos destinados ao controle de infecções endodônticas. O material apresentou estabilidade físico-química, neutralidade de pH e forte atividade contra *E. coli*, sendo a ação superior ação da

clorexidina. Estudos complementares poderão fortalecer estes achados ao avaliar a biocompatibilidade, citotoxicidade e eficácia frente a biofilmes multiespécies, assim como sua associação com o preparo químico-mecânico do sistema de canais radiculares, condições que melhor simulam o ambiente clínico endodôntico.

5 Conclusões

De acordo com os resultados obtidos, o gel desenvolvido com 0,12% p/v de β -AgVO₃ apresentou elevada atividade antimicrobiana contra *E. coli* em comparação com o gel de 0,12% p/v de clorexidina. Estes resultados incentivam futuras investigações sobre o potencial antibiofilme dessa formulação em modelos endodônticos.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo financiamento (processo nº 131495/2022-4).

Referências

1. Carvalho-Silva JM, Dos Reis AC. Systematic review of silver and vanadium-based antibiofilm agents: mechanisms and efficacy in oral biofilms. *Future Microbiol.* 2025;20(10):639-655. doi: 10.1080/17460913.2025.2520080
2. Carvalho-Silva JM, Dos Reis AC. Antiviral activity of silver and selenium nanoparticles against SARS-CoV-2: A comprehensive systematic review of in vitro, in vivo, and clinical evidence. *J Trace Elem Med Biol.* 2025;92:127768. doi: 10.1016/j.jtemb.2025.127768
3. Carvalho-Silva JM, Ferreira I, Uehara LM, Reis AC. Antiviral effect of silver nanoparticles against Influenza A: a systematic review of in vitro and in vivo studies. *Future Virol.* 2025;20(1-2), 19-26. doi: 10.1080/17460794.2025.2468106
4. Sahm BD, Ferreira I, Carvalho-Silva JM, Vilela Teixeira AB, Uchôa Teixeira JV, Lisboa-Filho PN, Alves OL, Cândido Dos Reis A. Structure-properties correlation of acrylic resins modified with silver vanadate and graphene. *Heliyon.* 2024 May 28;10(11):e32029. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32029
5. Teixeira ABV, Carvalho-Silva JM, Ferreira I, Schiavon MA, Cândido Dos Reis A. Silver vanadate nanomaterial incorporated into heat-cured resin and coating in printed resin - Antimicrobial activity in two multi-species biofilms and wettability. *J Dent.* 2024 Jun;145:104984. doi: 10.1016/j.jdent.2024.104984
6. Carvalho-Silva JM, Vilela Teixeira AB, Schiavon MA, Dos Reis AC. Antimicrobial gel with silver vanadate and silver nanoparticles: antifungal and physicochemical evaluation. *Future Microbiol.* 2024;19(14):1217-1227. doi: 10.1080/17460913.2024.2366630
7. Sahm BD, Ferreira I, Carvalho-Silva JM, Teixeira ABV, Teixeira JVU, Lisboa-Filho PN, Dos Reis AC. Microstructural characterization, mechanical and microbiological properties of acrylic resins added with reduced graphene oxide. *Odontology.* 2025 Jan;113(1):340-348. doi: 10.1007/s10266-024-00981-7
8. Carvalho-Silva JM, Reis ACD. Anti-inflammatory action of silver nanoparticles in vivo: systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2024 Jul 14;10(14):e34564. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34564
9. Carvalho-Silva JM, Teixeira ABV, Oliveira VC, et al. Nanostructured silver vanadate gel: evaluation of physicochemical, mechanical, and antibiofilm properties against a five-species oral model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2024;102,106366. doi: j.jddst.2024.106366

10. Silva JM, Teixeira AB, Reis AC. Silver-based gels for oral and skin infections: antimicrobial effect and physicochemical stability. *Future Microbiol.* 2023 Sep;18:985-996. doi: 10.2217/fmb-2023-0034
11. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J.* 2022 May;55 Suppl 3:512-530. doi: 10.1111/iej.13677
12. Yang S, Meng X, Zhen Y, Baima Q, Wang Y, Jiang X, Xu Z. Strategies and mechanisms targeting *Enterococcus faecalis* biofilms associated with endodontic infections: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Jul 18;14:1433313. doi: 10.3389/fcimb.2024.1433313
13. Prada I, Micó-Muñoz P, Giner-Lluesma T, Micó-Martínez P, Collado-Castellano N, Manzano-Saiz A. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 May 1;24(3):e364-e372. doi: 10.4317/medoral.22907
14. Fransson H, Dawson V. Tooth survival after endodontic treatment. *Int Endod J.* 2023 Mar;56 Suppl 2:140-153. doi: 10.1111/iej.13835
15. Khoury RD, Abu Hasna A, Gagliardi CF, Marinho RMM, Carvalho CAT, Bresciani E, Valera MC. Antimicrobial and anti-endotoxin activity of N-acetylcysteine, calcium hydroxide and their combination against *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and lipopolysaccharides. *PeerJ.* 2024 Oct 25;12:e18331. doi: 10.7717/peerj.18331
16. Opi K, Dhinsa K, Tripathi AM, Saha S. To Evaluate and Compare the Antimicrobial Efficacy of Various Disinfecting Agents on K-file against Gram-positive and Gram-negative Bacteria of Endodontic Origin: An In Vitro Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2023 Sep;16(Suppl 2):161-167. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2646
17. Ashraf D, Shaaban MI, Hassan R, El-Aziz AMA. Polidocanol inhibits *Enterococcus faecalis* virulence factors by targeting fsr quorum sensing system. *BMC Microbiol.* 2024 Oct 16;24(1):411. doi: 10.1186/s12866-024-03548-2
18. Kayaoglu G, Ørstavik D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004 Sep 1;15(5):308-20. doi: 10.1177/154411130401500506
19. Willett JLE, Dunne GM. Insights into ecology, pathogenesis, and biofilm formation of *Enterococcus faecalis* from functional genomics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2025 Mar 27;89(1):e0008123. doi: 10.1128/mmbr.00081-23
19. Vadakkan K, Ghodake GS, Lai CW, Vijayanand S, Hemapriya J. A critical review on innovative targets for signal disruption in *Enterococcus faecalis* infection management. *Microb Pathog.* 2025 Oct;207:107876. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107876
20. Riboulet E, Verneuil N, La Carbona S, Sauvageot N, Auffray Y, Hartke A, Giard JC. Relationships between oxidative stress response and virulence in *Enterococcus faecalis*. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2007;13(1-3):140-6. doi: 10.1159/000103605
21. Selem E, Mekky AF, Hassanein WA, Reda FM, Selim YA. Antibacterial and antibiofilm effects of silver nanoparticles against the uropathogen *Escherichia coli* U12. *Saudi J Biol Sci.* 2022 Nov;29(11):103457. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103457
22. Bates MG, Risselada M, Peña-Hernandez DC, Hendrix K, Moore GE. Antibacterial activity of silver nanoparticles against *Escherichia coli* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* is affected by incorporation into carriers for sustained release. *Am J Vet Res.* 2024 Jan 16;1-11. doi: 10.2460/ajvr.23.10.0229
23. Gouyau J, Duval RE, Boudier A, Lamouroux E. Investigation of Nanoparticle Metallic Core Antibacterial Activity: Gold and Silver Nanoparticles against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 14;22(4):1905. doi: 10.3390/ijms22041905
24. Neves ACO, Viana AD, Menezes FG, Wanderlei Neto AO, Melo MCN, Gasparotto LHS. Biospectroscopy and chemometrics as an analytical tool for comparing the antibacterial mechanism of silver nanoparticles with popular antibiotics against *Escherichia*

- coli. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2021 May 15;253:119558. doi: 10.1016/j.saa.2021.119558
25. Choi Y, Kim HA, Kim KW, Lee BT. Comparative toxicity of silver nanoparticles and silver ions to *Escherichia coli*. *J Environ Sci (China)*. 2018 Apr;66:50-60. doi: 10.1016/j.jes.2017.04.028
26. Campos MR, Botelho AL, Dos Reis AC. Nanostructured silver vanadate decorated with silver particles and their applicability in dental materials: A scope review. *Heliyon*. 2021 May 28;7(6):e07168. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07168
27. Alvim GC, C Oliveira V, Dos Reis AC, Schiavon MA, Pinto MR, da Silva MV, Lepri CP, de Castro DT. Effect of silver vanadate on the antibiofilm, adhesion and biocompatibility properties of denture adhesive. *Future Microbiol.* 2024;19(8):655-665. doi: 10.2217/fmb-2023-0227
28. Ferreira I, Alves OL, Schiavon MA, Reis ACD. Influence of incorporation of nanostructured silver vanadate decorated with silver nanoparticles on roughness, microhardness, and color change of pit and fissure sealants. *Heliyon*. 2024 Feb 6;10(4):e25525. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25525
29. Uehara LM, Teixeira ABV, Valente MLDC, Reis ACD. Mechanical and microbiological properties of orthodontic resin modified with nanostructured silver vanadate decorated with silver nanoparticles (β AgVO₃). *J Dent.* 2024 Jun;145:104836. doi: 10.1016/j.jdent.2024.104836
30. Carvalho-Silva JM, Gaspar CS, Dos Reis AC, Teixeira ABV. Denture stomatitis: Treatment with antimicrobial drugs or antifungal gels? A systematic review of clinical trials. *J Prosthet Dent.* 2025 Oct;134(4):1108-1114. doi: 10.1016/j.prosdent.2023.12.014
31. Holtz RD, Souza Filho AG, Brocchi M, Martins D, Durán N, Alves OL. Development of nanostructured silver vanadates decorated with silver nanoparticles as a novel antibacterial agent. *Nanotechnology.* 2010 May 7;21(18):185102. doi: 10.1088/0957-4484/21/18/185102
32. Bissonnette R, Eichenfield LF, Simpson E, et al. Estimands for atopic dermatitis clinical trials: expert opinion on the importance of intercurrent events. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(5):976–983. doi:10.1111/jdv.18881