

UTILIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS NO COMBATE DE ESCHERICHIA COLI UROPATOGÊNICAS

Ana Carolina de Assis Barboza¹, Henrique Willian Gomes Pereira¹, Yasmin de
Faro Borges¹, Krysthian de Oliveira Pinto Ribeiro²

¹ Acadêmicos de Biomedicina

² Especialista em Microbiologia - Docente Multivix - Vila Velha

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITU) causadas pela *Escherichia coli* Uropatogênica (UPEC) têm se tornado um problema crescente de saúde pública, especialmente devido ao aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos convencionais. Este trabalho tem como objetivo investigar o uso de nanopartículas metálicas, com enfoque nas nanopartículas de prata (AgNPs), óxido de zinco (ZnO-NPs) e ouro (AuNPs), como uma alternativa no combate a cepas de UPEC. A pesquisa foi realizada através de uma revisão de literatura, abordando a definição e mecanismos de ação das nanopartículas metálicas e de alguns dos seus principais tipos. Entre as suas aplicações clínicas, destacam-se as de caráter preventivo, diagnóstico e tratamento. Por fim, os estudos analisados sugerem que as nanopartículas metálicas, sobretudo AgNPs, AuNPs e ZnO-NPs, apresentam efeitos antimicrobianos e eficácia nos papéis de inibição de biofilmes, potencialização de antibióticos, atuação em métodos diagnósticos e redução da adesão bacteriana em cepas de UPEC. Por isso, este estudo destaca a importância da pesquisa envolvendo as nanopartículas metálicas como uma abordagem promissora contra infecções causadas por UPEC.

Palavras-chave: UPEC; resistência; nanopartículas metálicas.

1 INTRODUÇÃO

As nanopartículas, caracterizadas pelo seu tamanho entre 1 e 100 nm (ISO/TS 27687:2008 *apud* Sanfelice, Pavinatto e Correa, 2022), apresentam propriedades antimicrobianas promissoras, possibilitando a exploração de novas abordagens terapêuticas em nanotecnologia. Estudos recentes indicam que essas partículas podem atuar como alternativa ou como complemento a tratamentos antimicrobianos convencionais, colaborando para a

redução das doses necessárias de antibióticos e, conseqüentemente, mitigando efeitos colaterais e contribuindo para o combate à resistência bacteriana (Mba; Nweze, 2021). Esse potencial é particularmente relevante no contexto da *Escherichia coli*, uma bactéria bacilar gram-negativa que, embora normalmente habite o trato gastrointestinal dos hospedeiros, possui variantes específicas, como a *E. coli* uropatogênica (UPEC), responsáveis por infecções graves no trato urinário (Donnenberg, 2013).

As infecções do trato urinário (ITUs), das quais a UPEC é a principal causadora, representam o segundo tipo de infecção bacteriana mais diagnosticado na população (Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, 2022). As ITUs, com uma prevalência especialmente elevada entre as mulheres, variam de quadros leves, como a cistite, até condições mais graves como pielonefrite e, em casos extremos, sepse (Johnson; Feehally; Floege, 2016). Esse problema de saúde pública se agrava pela crescente resistência das bactérias aos antimicrobianos usuais, tornando-se essencial investigar alternativas que possam enfrentar tanto a resistência bacteriana quanto as frequentes recorrências dessas infecções (Reitzer; Zimmern, 2019). Nesse contexto, as nanopartículas surgem como uma tecnologia promissora, oferecendo uma combinação de efeitos antimicrobianos e uma possível sinergia com antibióticos tradicionais (Ealia, Saravanakumar, 2017).

Neste viés, este trabalho teve como delimitação do tema explorar o papel das nanopartículas metálicas no tratamento de infecções urinárias causadas pela UPEC, analisando seu potencial terapêutico, suas aplicações clínicas e os mecanismos de ação envolvidos. Por meio de uma revisão crítica da literatura, serão examinados alguns dos tipos de nanopartículas metálicas mais promissores, bem como as interações com cepas de UPEC, buscando evidenciar sua eficácia e discutir os desafios para sua aplicação clínica. Dessa forma, a pesquisa pretende identificar os principais benefícios do uso dessas partículas, sua viabilidade como alternativa terapêutica, preventiva e diagnóstica e as perspectivas para futuras investigações que possam expandir o uso das nanopartículas na prática médica.

A partir do crescente número de casos de ITUs, que em 2019 ultrapassaram 400 milhões no mundo e apresentaram um aumento significativo na taxa de mortalidade (Yang *et al.*, 2022), é urgente abordar o problema de saúde pública representado pelas infecções causadas pela UPEC. Essa bactéria utiliza múltiplos mecanismos de resistência e ataque ao sistema urinário, tornando-se um patógeno particularmente desafiador para os tratamentos convencionais (Donnenberg, 2013). Assim, este estudo se propôs a responder a seguinte pergunta norteadora: Qual o papel das nanopartículas metálicas no combate à resistência bacteriana na *Escherichia*

coli Uropatogênica (UPEC)? Quais são os mecanismos específicos de ação dessas nanopartículas sobre as cepas de UPEC?

A hipótese deste estudo é que as nanopartículas metálicas, devido ao seu caráter inovador e potencial terapêutico, representam uma abordagem viável e eficaz para o tratamento das ITUs causadas pela UPEC. Por meio da revisão de literatura, espera-se identificar e confirmar a eficácia de diversas nanopartículas, assim como compreender os mecanismos de ação que sustentam sua interação com as cepas bacterianas. A análise crítica poderá não apenas preencher lacunas de conhecimento, mas também contribuir para o avanço de pesquisas futuras e para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas eficazes e seguras no combate a essa infecção.

Diante do exposto, o objetivo geral desta pesquisa se pautou em avaliar a viabilidade do uso de nanopartículas metálicas como abordagem no combate às infecções causadas pela *E. coli* uropatogênica. Para atingir esse objetivo, foi necessário compreender os mecanismos de ação dessas nanopartículas, estudar sua eficácia em diferentes tipos de nanopartículas aplicadas às cepas de UPEC e discutir as perspectivas futuras e a segurança envolvida no emprego dessa tecnologia como um recurso complementar ou alternativo aos tratamentos antimicrobianos convencionais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *ESCHERICHIA COLI* UROPATOGÊNICA

Em 1884, graças ao pesquisador Theodor Escherich, foi observado um organismo residente do sistema gastrointestinal, que inicialmente foi denominado por ele de *Bacterium coli commune* (Escherich, 1988 apud Yu, Banting, Neumann, 2021). Tendo sido anteriormente denominada *Bacillus coli* em 1895, esta bactéria foi posteriormente designada *Escherichia coli* no ano de 1919. Em 1959 essa denominação foi oficialmente estabelecida, categorizando que *Escherichia* seria um gênero e a *Escherichia coli* seria sua primeira bactéria conhecida (Henry, 2015 apud Yu, Banting, Neumann, 2021). Desde a sua descoberta, a *E. coli* tem sido amplamente estudada, principalmente pelo seu caráter patogênico. Apesar de ser considerada uma bactéria comensal, ou seja, que normalmente habita a microbiota do sistema gastrointestinal dos seres vertebrados, esta bactéria desenvolveu cepas com poder de virulência que as tornam patogênicas, podendo romper essa relação de equilíbrio (Yu, Banting, Neumann, 2021). Uma vez que isso ocorre, este patógeno pode causar infecções não só no próprio intestino, mas também extra intestinais, como meningites, infecções do trato urinário, dentre outras (Riedel *et al.*, 2022).

2.1.1 Morfologia

A *Escherichia coli*. é uma bactéria gram-negativa em formato de bacilo que costuma colonizar o sistema intestinal do hospedeiro, por isso sendo classificada como uma enterobactéria. Sob uma perspectiva morfológica, a *E. coli* mede aproximadamente 2 micrometros e sendo um organismo unicelular procarionte, apresenta estrutura celular simples, que consiste numa membrana plasmática permeando seu citoplasma, onde contém os ribossomos, seu DNA circular e plasmídeos. O principal componente estrutural da parede celular das bactérias é o peptidoglicano, que lhes ajuda a conferir resistência. Além disso, em sua superfície, são encontradas as fímbrias, que são proteínas filamentosas que servem para promover uma adesão dessas bactérias em algumas superfícies e em cepas patogênicas, contribuem para a virulência (Figura 1) (Madigan *et al.*, 2016).

2.1.2 Cepas Patogênicas

As bactérias apresentam uma característica chamada plasticidade genética, que permite sua evolução e adaptação, gerando novas cepas com variações genéticas, morfológicas, de resistência e virulência. Esse processo ocorre por mecanismos como mutação, transferência de genes através de transformação, conjugação, transdução e recombinação genética (Braz; Melchior; Moreira, 2020; Madigan *et al.*, 2016). O potencial patogênico de uma cepa de *Escherichia coli*, por exemplo, está relacionado a genes específicos que codificam fatores de virulência (Donnenberg, 2013). As cepas de *E. coli* são classificadas conforme o hospedeiro em grupos como comensais, patótipos intestinais e patógenos extra-intestinais (ExPEc). Dentro dessa espécie, elas são agrupadas em filogrupos, como A, B1, B2 e D (Leimbach; Hacker; Dobrindt, 2013; Donnenberg, 2013). A *E. coli*, especialmente suas cepas uropatogênicas, é a principal causadora das infecções do trato urinário (Donnenberg, 2013).

2.1.3 A UPEC

A UPEC não corresponde a uma única cepa, mas sim a um grupo de cepas capazes de causar infecções no trato urinário, possuindo diferentes características, mecanismos e fatores de virulência. A maioria dessas cepas pertence aos filogrupos B2 e D. As bactérias podem ser diferenciadas com base no sorotipo, que identifica as bactérias pela estrutura dos antígenos O do lipopolissacarídeo presente na membrana externa (Donnenberg, 2013). Para se colonizar e causar infecção, a UPEC utiliza vários mecanismos conhecidos como fatores de virulência, que são codificados por genes localizados nos cromossomos ou plasmídeos, podendo ser transmitidos vertical ou horizontalmente (Kudinha, 2017).

2.1.3.1 Fisiopatologia

A UPEC possui diversos fatores de virulência, com destaque para os mecanismos de adesão ao urotélio, fundamentais para sua persistência, uma vez que sem esses mecanismos a bactéria seria eliminada durante a micção (Donnenberg, 2013). Para se fixar às células, a UPEC utiliza pili, fímbrias e adesinas, proteínas que se ligam aos receptores das células hospedeiras. Essas adesinas, localizadas no glicocálice ou em estruturas como pili e fímbrias, são compostas por glicoproteínas ou lipoproteínas (Tortora; Funke; Case, 2017). As fímbrias P e tipo 1 são as mais relevantes. Nas fímbrias P, a adesão ocorre por meio da interação com um antígeno do grupo sanguíneo P nas células do trato urinário, essencial para o desenvolvimento da pielonefrite. Nas fímbrias tipo 1, a adesina FinH permite a ligação da bactéria à uroplaquina das células do epitélio urinário (Sarshar *et al.*, 2020). Uma vez que está presente no organismo do hospedeiro, há uma competição dos dois organismos pelo ferro, que é necessário para transportar e armazenar oxigênio, síntese de DNA e outras demandas. Algumas bactérias patogênicas, como a UPEC, desenvolveram a capacidade de captar ferro secretando proteínas conhecidas como sideróforos, como a aerobactina e enterobactina (Kudinha, 2017). Após serem liberados no meio, os sideróforos removem o ferro presente nas proteínas transportadoras de ferro, como a hemoglobina, numa ligação intensa como estes átomos (Tortora; Funke; Case, 2017).

A UPEC também produz toxinas que contribuem para seu alto fator de virulência, destacando-se a alfa-hemolisina e o fator necrosante citotóxico tipo 1 (CNF-1) (Garcia *et al.*, 2013). A alfa-hemolisina é capaz de romper as hemácias, formando poros nas membranas celulares, o que facilita a penetração bacteriana nos tecidos (Levinson *et al.*, 2021). Além disso, essa toxina contribui para a captura de ferro pelas bactérias, que degradam o ferro da hemoglobina após o rompimento dos eritrócitos (Tortora; Funke; Case, 2017). O CNF-1, por sua vez, protege a bactéria dos neutrófilos, reduzindo a fagocitose, e gera espécies reativas de oxigênio, o que favorece sua sobrevivência, reprodução e maior penetração nos tecidos (Garcia *et al.*, 2013). Outro importante fator de virulência da UPEC são os biofilmes, um comportamento celular que consiste na agregação de bactérias. A produção de biofilme pela UPEC é capaz de protegê-la da ação dos antibióticos, contribuindo para a sua resistência e a recorrência da infecção (Kudinha, 2017). A autoagregação ocorre via antígeno 43, permitindo que as bactérias residam a longo prazo dentro da bolha, e é influenciada também pelas fímbrias (Firoozeh *et al.*, 2022).

2.2 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO E A RESISTÊNCIA

As infecções do trato urinário, também conhecidas como ITUs, são infecções que podem acometer tanto o trato urinário superior quanto inferior (Tortora; Funke; Case, 2017). Conforme dados já mencionados, a principal bactéria responsável por essas infecções é a *Escherichia coli*, especificamente suas cepas patogênicas que atingem o sistema urinário, a chamada UPEC (*Escherichia coli* Uropatogênica). Como evidenciado pela literatura apresentada, estas infecções representam um problema crescente para a sociedade, considerando o potencial patogênico do seu agente causador, além da sua capacidade de criar cepas e mecanismos de resistência.

2.2.1 Epidemiologia

Em 2019, as infecções do trato urinário (ITU) afetaram cerca de 404 milhões de pessoas (Yang *et al.*, 2022). De acordo com dados da Secretaria de Saúde do Espírito Santo (2022), as ITUs representam o segundo tipo de infecção mais diagnosticada na população, sendo especialmente prevalentes entre as mulheres. Estima-se que 10% das mulheres sofram de ITU, e aproximadamente 50% delas enfrentarão essa condição ao menos uma vez ao longo da vida (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2021). Embora as ITUs possam ocorrer em mulheres de qualquer faixa etária, sua incidência é maior na pós-menopausa e durante a gestação (Czajkowski; Broskonopielko; Teliga-czajkowska, 2021). Além do sexo feminino, fatores como ITU prévia, diabetes, obesidade, vida sexual ativa, infecções vaginais, predisposição genética, e condições que afetam o sistema imunológico ou o trato urinário, como obstrução urinária, imunossupressão e problemas renais, também são considerados fatores de risco (Johnson; Feehally; Floege, 2016). Esses dados ressaltam a relevância das ITUs para os sistemas de saúde, com um impacto significativo, especialmente nas mulheres.

2.2.2 Classificação das ITUs

Conforme descrito por Johnson, Feehally e Floege (2016), podem ser divididas clinicamente em infecções complicadas e não complicadas, sendo que uma infecção do trato urinário complicada é caracterizada como uma ITU que aumenta os riscos de complicações graves ou a falta de sucesso no tratamento. Além disso, a ITU também pode ser classificada como uma bacteriúria assintomática, quando há a presença de 100.000 bactérias formadoras de colônia por mL de urina sem a manifestação de sintomas clínicos. Ademais, uma infecção do trato urinário pode ser aguda, crônica e recorrente, sendo que para ser considerada recorrente precisa apresentar incidência de 3 ou mais infecções por ano (Haddad, 2015).

A cistite é um quadro infeccioso que afeta o trato urinário inferior, especificamente a bexiga. Pode ser classificada em cistite simples, que acomete mulheres saudáveis, e cistite

complicada, que afeta outros grupos populacionais. Embora seja uma infecção menos agressiva, a cistite pode causar sintomas como disúria, aumento da frequência urinária, diminuição do volume de urina, hematúria e secreção peniana. Quando não tratada adequadamente, pode evoluir para pielonefrite em cerca de 25% dos casos. A pielonefrite é uma infecção mais grave, que atinge os rins e, quando crônica, pode levar à formação de cicatrizes renais, comprometendo a função renal (Tortora; Funke; Case, 2017). Ela é classificada como pielonefrite simples quando ocorre em mulheres saudáveis e complicada quando afeta outros grupos. A infecção ascende da bexiga para os rins, mas também pode ser causada por infecções em outros órgãos, que se disseminam hematogenicamente (Levinson *et al.*, 2021). Os principais sintomas da pielonefrite incluem febre, náuseas, dor no flanco, além de disúria, hematúria e outros sintomas típicos das infecções urinárias do trato inferior (Levinson *et al.*, 2021).

2.2.3 Resistência

As bactérias possuem o potencial de desenvolver resistência pela sua capacidade de adaptação e compartilhamento de genes. Contudo, o uso indiscriminado dos antimicrobianos contribui ainda mais para esse cenário, conforme descrito por Riedel *et al.* (2022), dificultando o tratamento. Isso ocorre uma vez que as bactérias patogênicas vão desenvolvendo mecanismos próprios para resistir a estes fármacos.

Antibióticos como os beta-lactâmicos atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana, essencial para a sobrevivência das bactérias. No entanto, existem cepas de UPEC capazes de desenvolver enzimas como as β -lactamases, responsáveis por quebrar o anel beta-lactâmico da estrutura química desses antibióticos, neutralizando seu efeito. O mesmo acontece nas quinolonas e fluoroquinolonas, que atuam interferindo na síntese do DNA bacteriano ao inibir a enzima DNA girase, essencial para a replicação do material genético da célula bacteriana. Contudo, algumas cepas de UPEC desenvolveram resistência a essas classes por meio de mutações que provocam alterações no alvo do antibiótico, diminuindo sua eficácia. Além disso, as tetraciclinas, que se ligam ao ribossomo bacteriano e bloqueiam a síntese proteica, também enfrentam resistência na UPEC, que apresenta bombas de efluxo que expõem o fármaco antes que ele possa exercer seu efeito (Firoozeh *et al.*, 2022).

Por isso, apesar dos antibióticos continuarem sendo o principal tratamento nas infecções do trato urinário, sua utilização está relacionada a quadros de resistência, efeitos colaterais na flora intestinal, reações alérgicas e por conta disso, novos tratamentos estão sendo estudados (Reitzer; Zimern, 2019). Com isso, se pode inferir que devido à alta virulência da UPEC e o

número de casos relatados por todo o mundo, cria-se uma preocupação para os sistemas de saúde, e com o cenário de resistência bacteriana que vem se desenvolvendo, revela-se a necessidade de se desenvolver tratamentos alternativos ao uso único dos antimicrobianos, que podem se mostrar ineficazes a alguns quadros, conforme evidenciado pelos autores supracitados.

2.3 NANOPARTÍCULAS

As nanopartículas (NPs) são definidas como partículas de até 100 nanômetros (ISO/TS 27687:2008 apud Sanfelice; Pavinatto; Correa, 2022) e seu estudo se insere na nanotecnologia, uma área que explora tecnologias em nanoescala. Devido a suas diversas aplicações, as NPs têm atraído o interesse de pesquisadores em todo o mundo (Sanfelice; Pavinatto; Correa, 2022). Além disso, elas são consideradas nanomateriais de zero dimensão (0D), possuindo todas as dimensões em escala nanométrica. Embora frequentemente sejam esféricas, também podem ser cúbicas ou poligonais, a depender do material de origem, da síntese e aplicação (Sanfelice; Pavinatto; Correa, 2022). Podem ser divididas em três categorias principais:

- a) Nanopartículas orgânicas: Biodegradáveis e atóxicas, podem ter núcleo oco e são sensíveis à radiação eletromagnética e térmica (Tiwari *et al.*, 2008 apud Ealia; Saravanakumar, 2017). São amplamente estudadas na medicina e biomedicina;
- b) Nanopartículas inorgânicas: Compostas por metais ou óxidos metálicos, são sintetizadas para modificar as características de suas estruturas (Ealia; Saravanakumar, 2017). Metais comuns incluem alumínio, ouro e prata;
- c) Nanopartículas à base de carbono: Compostas exclusivamente por carbono e incluem fulerenos, grafeno e nanotubos de carbono (Tai *et al.*, 2007 apud Ealia; Saravanakumar, 2017).

2.3.1 Propriedades Físico-Químicas e Síntese

As NPs apresentam uma alta razão de área de superfície/volume, resultando em uma elevada reatividade e baixa estabilidade. Suas propriedades ópticas e elétricas dependem do seu tamanho e forma, permitindo uma ampla variação de cor, resultante do movimento dos elétrons em resposta à luz (Sanfelice; Pavinatto; Correa, 2022). A produção de nanopartículas pode ser realizada por dois métodos principais; *Bottom Up*, onde se constrói nanomateriais a partir de átomos ou moléculas, e *Top-Down*, onde a síntese é realizada a partir de materiais em escala macroscópica (Sanfelice; Pavinatto; Correa, 2022).

2.3.2 Utilização na Microbiologia

Infecções causadas por patógenos resistentes aos antimicrobianos convencionais têm se tornado um desafio crescente, com cerca de 70% das bactérias patogênicas mostrando

resistência a pelo menos um medicamento. Estima-se que, anualmente, mais de 2 milhões de infecções nos Estados Unidos sejam resistentes, resultando em cerca de 23.000 mortes. Nesse cenário, as nanopartículas (NPs), em especial as metálicas, se destacam como uma abordagem promissora para o combate à resistência (Karaman et al., 2017). A nanotecnologia se apresenta como uma alternativa inovadora, aplicável em diversas fases, como prevenção, diagnóstico e administração de fármacos. As NPs possuem propriedades únicas, como grande área superficial e tamanho reduzido, que favorecem a interação com microrganismos e as tornam eficazes como agentes antimicrobianos diretos ou sistemas de liberação de medicamentos (Karaman et al., 2017).

Uma aplicação significativa das NPs é em revestimentos de dispositivos médicos, como cateteres urinários, que frequentemente favorecem a formação de biofilmes resistentes a antibióticos. NPs de prata, zinco e cobre são usadas nesses revestimentos, prevenindo a adesão bacteriana e o desenvolvimento de biofilmes. Essas partículas oferecem uma liberação local de antimicrobianos, diminuindo infecções associadas e minimizando efeitos colaterais sistêmicos (Rugaie et al., 2017). Outra aplicação promissora é a liberação controlada de substâncias antimicrobianas, administradas por via intravenosa, transdérmica ou oral. Esse sistema permite a liberação gradual de íons metálicos ou medicamentos diretamente nas células bacterianas, otimizando a concentração terapêutica no local da infecção e aumentando a eficácia do tratamento (Chandrakala; Aruna; Angajala, 2022).

A combinação de NPs com antibióticos tradicionais também tem mostrado um grande potencial sinérgico, facilitando a entrada dos antibióticos nas células bacterianas e revertendo a resistência. Esse efeito é particularmente útil no tratamento de infecções por UPEC (*Escherichia coli* uropatogênica), podendo reduzir a dosagem dos antibióticos convencionais, diminuindo a toxicidade e melhorando os resultados clínicos (Ribeiro; Dias; Zille, 2022). Apesar de os estudos ainda estarem em estágios iniciais, as NPs oferecem uma alternativa promissora para o tratamento de infecções resistentes, representando uma nova possibilidade terapêutica diante da crescente resistência antimicrobiana.

2.3.3.1 Métodos de avaliação de eficácia

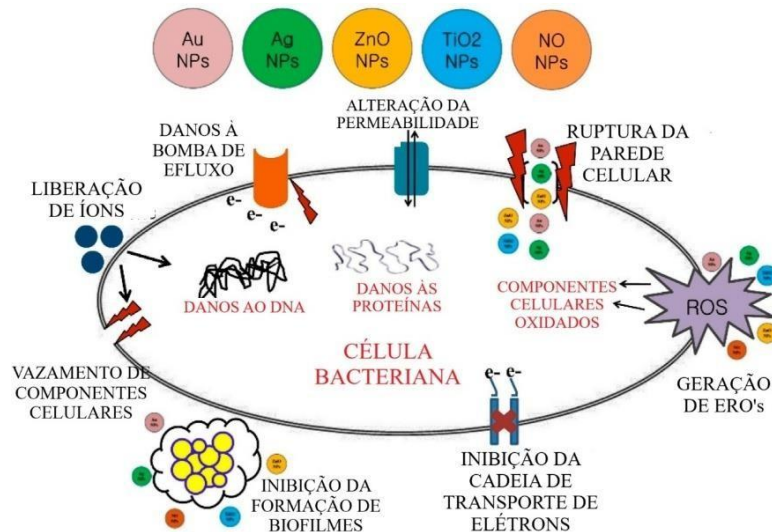
A pesquisa antimicrobiana utiliza métodos rigorosos do CLSI e EUCAST para garantir resultados confiáveis. Ensaio *in vitro* de suscetibilidade avaliam a resposta antimicrobiana dos microrganismos, ajudando na escolha de tratamentos eficazes e no monitoramento da resistência. A concentração inibitória mínima (CIM) consiste basicamente na menor concentração necessária para inibir o crescimento visível, enquanto a concentração

bactericida mínima (CBM) é a que elimina 99,9% do inóculo original. Essas medidas podem ser comparadas com metodologias padronizadas que abrangem desde o armazenamento de antibióticos até a interpretação dos resultados (Coenye, 2023). Contudo, apesar da utilização desses critérios para avaliar a eficácia das nanopartículas (NPs), ainda há a carência de um protocolo padrão para investigar seus mecanismos de ação, o que representa um desafio, dado que diferentes nanopartículas podem ter efeitos variados (Chakraborty *et al.*, 2022).

2.4 NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

As nanopartículas metálicas têm ganhado bastante destaque devido às suas notáveis propriedades antimicrobianas. Metais como prata, ouro, óxido de zinco, óxido de cobre, titânio, magnésio e óxido de ferro são frequentemente alvos de pesquisas devido às suas diversas aplicações clínicas em potencial. Seus mecanismos de ação são distintos e cada tipo de nanopartícula tem características físicas e químicas que potencializam sua ação contra microrganismos, como o tamanho reduzido e a grande área superficial favorecendo a interação com as células bacterianas (FIGURA 1). Contudo, essas mesmas propriedades podem resultar em efeitos colaterais e toxicidade em células humanas, variando conforme o metal utilizado, a dose administrada e as condições de aplicação. Isso porque a toxicidade pode levar ao estresse oxidativo, inflamação e danos a tecidos saudáveis (Slavin *et al.*, 2017). Por isso, é fundamental realizar mais estudos para garantir que essas nanopartículas possam ser aplicadas de forma segura. Este trabalho foca nas nanopartículas de prata, ouro e óxido de zinco, que já têm um considerável histórico de estudos e aplicações clínicas, com o objetivo de equilibrar eficácia antimicrobiana e segurança, explorando seu potencial de forma controlada e eficaz.

Figura 1 – Mecanismos de ação das principais nanopartículas metálicas nas células bacterianas.



Fonte: Adaptado de SHAIKH *et al.* (2019).

2.4.1 Nanopartículas de prata (AgNPs)

As nanopartículas de prata (AgNPs) têm ganhado destaque na área biomédica devido à sua atividade antibacteriana, sendo influenciadas por fatores estruturais como tamanho, forma e propriedades da superfície. Nanopartículas menores possuem maior área de superfície, o que aumenta a interação com as células bacterianas, enquanto formas como esferas, cubos e prismas impactam a forma como elas se ligam e penetram nas membranas celulares. Além disso, a química da superfície das AgNPs, modificada por ligantes ou revestimentos, afeta sua solubilidade, reatividade, toxicidade e eficácia antimicrobiana (Tang; Zheng, 2018). As propriedades físico-químicas das AgNPs, como carga elétrica, estabilidade em solução e a capacidade de liberar íons de prata (Ag^+), são cruciais para sua toxicidade às bactérias. A liberação controlada de Ag^+ é um dos principais mecanismos de ação das AgNPs, sendo os íons capazes de se ligar a proteínas e ácidos nucleicos, inibindo o crescimento bacteriano e causando morte celular. A manipulação da atividade dos átomos de prata na superfície e o acesso ao oxigênio podem regular essa liberação, otimizando a eficácia das AgNPs (Tang; Zheng, 2018).

Pesquisas recentes revelaram que as AgNPs causam estresse oxidativo nas células bacterianas, resultando em danos às membranas celulares e à estrutura interna. Além disso, as AgNPs podem interferir na comunicação celular bacteriana e afetar processos como a formação de biofilmes. Esses avanços são importantes para compreender como as AgNPs podem ser usadas de forma mais eficaz em aplicações médicas e na desinfecção de superfícies. Em resumo, a atividade antibacteriana das AgNPs é influenciada por uma combinação de fatores estruturais e propriedades físico-químicas, e a pesquisa contínua é essencial para o desenvolvimento de novas aplicações na saúde (Tang; Zheng, 2018).

2.4.2 Nanopartículas de ouro (AuNPs)

A pesquisa sobre as nanopartículas de ouro (AuNPs) tem ganhado destaque pelo seu potencial no combate a infecções, inclusive as causadas por patógenos resistentes, como a UPEC. As AuNPs se sobressaem pela alta biocompatibilidade e estabilidade em condições biológicas (Aderibigbe, 2017), características que favorecem sua aplicação em sistemas biológicos sem causar efeitos adversos significativos. No entanto, sua ação antimicrobiana isolada é limitada, principalmente pela baixa citotoxicidade intrínseca (Kurtjak; Aničić; Vukomanović, 2017), o que reduz seu efeito bactericida em comparação com nanopartículas como as de prata. A funcionalização das AuNPs, por meio de modificações químicas ou combinação com agentes antibacterianos, tem demonstrado potencializar sua

atividade antimicrobiana. A alta área superficial favorece a interação com as células bacterianas, contribuindo para sua eficácia contra infecções como as de UPEC. O mecanismo de ação envolve a penetração na membrana bacteriana, inibindo a ATP sintase e interferindo nas subunidades ribossômicas, o que compromete a síntese proteica e leva à morte celular (Kurtjak; Aničić; Vukomanović, 2017).

As AuNPs também atuam como sistemas de liberação controlada de fármacos, permitindo uma liberação direcionada de antimicrobianos, o que melhora a eficácia terapêutica e minimiza efeitos colaterais. Quando associadas a antibióticos, essas nanopartículas aumentam a absorção intracelular e a concentração do fármaco no local da infecção, gerando um efeito sinérgico que pode ser particularmente eficaz contra a UPEC. Embora apresentem toxicidade moderada em células de mamíferos, as AuNPs são menos prejudiciais do que outras nanopartículas metálicas (Aderibigbe, 2017). No entanto, a segurança de seu uso terapêutico exige uma avaliação cuidadosa, considerando possíveis reações biológicas e a necessidade de rigor no controle das concentrações.

2.4.3 Nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs)

As nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) são destaque na microbiologia pelas suas notáveis propriedades antimicrobianas. Elas podem ter formatos variados, como nanoplacas, nanoesferas e nanotubos, com tamanhos de 10 a 100 nm (Siddiqi *et al.*, 2018), o que aumenta a área superficial e facilita a liberação de íons Zn^{2+} , intensificando sua ação antibacteriana. Expostas à luz UV, as ZnONPs também exibem um efeito bactericida potente por meio da fotocatalise, ampliando sua eficácia contra patógenos (Kurtjak; Aničić; Vukomanović, 2017). O principal mecanismo envolve a liberação de íons Zn^{2+} , que altera a permeabilidade da membrana bacteriana, permitindo a entrada de substâncias citotóxicas que danificam componentes celulares e inibem enzimas essenciais. Além disso, as ZnONPs geram espécies reativas de oxigênio (EROs) em certas condições, como sob exposição à luz, afetando o DNA bacteriano e levando à morte celular por apoptose (Siddiqi *et al.*, 2018). Essas NPs também se mostraram eficazes contra biofilmes, interrompendo sua formação e rompendo biofilmes já estabelecidos (Sánchez *et al.*, 2021).

Embora sejam eficazes contra várias infecções bacterianas, incluindo as causadas por *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), as ZnONPs tendem a ser mais eficazes contra bactérias Gram-positivas, com membranas mais suscetíveis, ao contrário das Gram-negativas, mais resistentes (Gudkov *et al.*, 2021). A atividade antimicrobiana dessas NPs é influenciada por fatores como biocompatibilidade, pH, morfologia, concentração e tamanho, que dependem do

método de síntese. Em geral, concentrações mais altas e partículas menores aumentam a atividade antimicrobiana, mas também podem elevar a toxicidade para células humanas (Siddiqi *et al.*, 2018).

2.5 APLICAÇÕES E EFICÁCIA

Com a eficácia dos antibióticos tradicionais cada vez mais comprometida, as nanopartículas metálicas surgem como uma alternativa promissora contra cepas de *Escherichia coli* uropatogênica, oferecendo potencial terapêutico para casos em que os medicamentos habituais não são eficazes contra bactérias multirresistentes. Neste capítulo, serão explorados os resultados de estudos recentes que testam nanopartículas metálicas contra a UPEC, incluindo a análise de sua eficácia clínica comparada aos tratamentos tradicionais. Serão apresentadas pesquisas conduzidas para investigar o potencial não só de tratar, mas também de prevenir infecções causadas por bactérias resistentes.

2.5.1 Estudos e seus resultados

O estudo de Mendez *et al.* investigou o uso de nanopartículas de prata revestidas com quitosano tiolado (SH-Cs-AgNPs) contra *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), mostrando resultados promissores na inibição do crescimento bacteriano, redução da formação de biofilmes e diminuição da adesão bacteriana. As nanopartículas foram eficazes em concentrações de 25 e 12,5 µg/mL, com uma concentração inibitória mínima (CIM) de 12,5 µg/mL, mostrando uma boa resposta na maioria das cepas. No entanto, algumas cepas, como UPEC 29, apresentaram resistência, sugerindo que fatores de virulência influenciam a suscetibilidade. As SH-Cs-AgNPs também reduziram a formação de biofilmes em 36 de 40 cepas, mas algumas cepas, como UPEC 7 e UPEC 12, mantiveram mais de 50% do biofilme, indicando limitações na eficácia. Além disso, as nanopartículas demonstraram potencial para reduzir a adesão de UPEC em concentrações subinibitórias. Apesar dos bons resultados, as variações na resposta das cepas destacam a necessidade de mais pesquisas para entender melhor o mecanismo de ação e os padrões de resistência das SH-Cs-AgNPs.

Na pesquisa de Rodríguez *et al.*, o tratamento com AgNPs, resultou na redução significativa da adesão de células bacterianas em biofilmes. Após a aplicação das nanopartículas, apenas 20% das células bacterianas permaneceram aderidas à superfície, indicando um efeito potente das AgNPs na desestabilização da estrutura do biofilme. A análise microscópica mostrou danos consideráveis na estrutura do biofilme, especialmente em concentrações de 7,5 mg/L, onde grandes áreas de células bacterianas foram observadas como mortas, evidenciadas pela coloração em vermelho. Os resultados da pesquisa sugerem que as

AgNPs têm potencial como agentes antimicrobianos eficazes contra biofilmes de UPEC, que são uma preocupação significativa em infecções do trato urinário.

Entre as nanopartículas metálicas, as de ouro (AuNPs) também têm se destacado no combate à UPEC. No estudo conduzido por Rizvi *et al.*, buscou-se potencializar o efeito antimicrobiano de cefalosporinas ineficazes contra bactérias uropatogênicas resistentes, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, por meio da associação com AuNPs. Após a síntese das AuNPs, com tamanhos entre 10 e 30 nm, foi realizada a modificação das cefalosporinas para incorporá-las às AuNPs. Observou-se que essa associação aumentou significativamente a eficácia antimicrobiana, pois as AuNPs facilitam a entrada do antibiótico nas células bacterianas e permitem uma liberação controlada do fármaco. O estudo demonstrou que cefalosporinas de segunda e terceira geração, anteriormente ineficazes, tornaram-se cerca de 50 e 25 vezes mais potentes, respectivamente. Isso sugere que as AuNPs podem ser valiosas no tratamento de ITUs causadas por cepas de UPEC resistentes.

O estudo realizado por Gur, Bakhshpour e Denizli investigou o uso de nanopartículas de ouro (AuNPs) em sensores plasmônicos para detecção rápida de cepas de *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC). O diagnóstico tradicional de ITUs, feito por cultura, embora eficaz, é lento e retarda o início do tratamento imediato. Assim, os pesquisadores buscaram nas AuNPs uma alternativa mais ágil. O sensor plasmônico, ao utilizar as propriedades ópticas das AuNPs impressas em um chip, detecta mudanças no índice de refração ao se ligar a componentes específicos da UPEC, facilitando a identificação da bactéria com precisão. Com alta sensibilidade para variações mínimas no índice de refração, o sensor permite uma detecção rápida e precisa das cepas de *E. coli*, o que melhora o prognóstico e torna o tratamento mais eficaz.

Pacientes que utilizam cateter apresentam maior risco de infecções por UPEC, principalmente pela formação de biofilmes que se desenvolvem cerca de uma semana após a inserção (Shakerimoghaddam; Ghaemi; Jamalli, 2017). No estudo conduzido por esses autores, foi avaliado o efeito das nanopartículas de óxido de zinco (ZnO-np) sobre esses biofilmes. Foram analisados 29 isolados de UPEC de pacientes no norte do Irã, além de uma cepa controle (*E. coli* PTCC 1399) para confirmar a formação de biofilmes. As ZnO-np, com tamanhos entre 10 e 30 nm, foram aplicadas em concentrações de 156 a 5000 µg/ml, e após incubação das bactérias, foi estabelecida a concentração inibitória mínima (CIM), que, em média, foi de $2791 \pm 1,2$ µg/ml. Os resultados mostraram que a CIM das ZnO-np eliminou completamente o biofilme em 20% dos isolados e reduziu biofilmes fortes/moderados para fracos em 30%. Esses achados apontam as ZnO-np como uma possível ferramenta preventiva contra infecções por

UPEC.

Em um estudo relevante, Jamalan *et al.* investigaram o efeito das nanopartículas de óxido de zinco (ZnO-NPs) na adesão de cepas de UPEC em células epiteliais da bexiga e sua influência na expressão do gene fimH, responsável pela adesão bacteriana. As culturas de células incluíram amostras controle para comparação, onde foi aplicada a ZnO-NP em diferentes concentrações, e quantificada a adesão bacteriana e a expressão de fimH. Os resultados foram promissores: as ZnO-NPs reduziram significativamente a adesão da UPEC, especialmente em concentrações elevadas, além de diminuir a expressão do gene fimH, indicando que as ZnO-NPs podem atuar diretamente na adesão bacteriana e nos seus fatores genéticos associados. Esses achados reforçam o potencial das ZnO-NPs como uma abordagem promissora contra infecções urinárias, inibindo a capacidade de adesão da UPEC.

3 METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica é uma investigação científica com base em estudos já publicados em livros, revistas, publicações periódicas, dentre outras fontes. Por isso, mostra-se importante para aprimorar e permitir a atualização do conhecimento (De Sousa, De Oliveira, Alves, 2021). Este trabalho consistiu na realização de uma revisão de literatura, visando identificar e analisar estudos sobre a eficácia das nanopartículas, especialmente as metálicas, no combate à *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), bem como avaliar as suas aplicações clínicas e a viabilidade de sua utilização. A pesquisa, de caráter descritivo e aplicado, foi conduzida utilizando livros e artigos científicos como fontes principais. Esses artigos foram selecionados a partir de bases eletrônicas de renome, como PubMed, SciELO e outras plataformas especializadas em publicações científicas, como jornais e revistas de importante relevância.

A seleção dos estudos foi feita por meio de palavras-chave, como “nanopartículas”, “UPEC”, “resistência” e “metálicas”, além de termos relacionados. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 15 anos, com prioridade para os últimos 5 anos, além da relevância e credibilidade da publicação. Artigos publicados há mais de 15 anos, em idiomas diferentes de inglês e português, ou sem acesso integral foram excluídos. Para a análise de estudos aplicados sobre as NPs metálicas em cepas de UPEC e sua eficácia em aplicações clínicas (Seção 2.5, pág. 14), foram selecionados 3 tipos principais de nanopartículas metálicas (AgNPs, AuNPs e ZnONPs) e a partir disso, foram selecionados os estudos a serem apresentados (FIGURA 2). Os dados obtidos foram analisados qualitativamente, permitindo uma avaliação detalhada sobre a viabilidade das nanopartículas no tratamento da UPEC, conforme diferentes metodologias e

materiais de síntese. A análise também considerou as lacunas encontradas na literatura, sugerindo oportunidades para estudos futuros que aprofundem o entendimento das nanopartículas metálicas e suas aplicações clínicas.

Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção de artigos para o tópico de determinação da eficácia



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

4 DISCUSSÕES E RESULTADOS

Durante a pesquisa, pôde-se analisar o panorama de resistência bacteriana frente aos tratamentos convencionais e a necessidade de se desenvolver tratamentos complementares e/ou alternativos perante o cenário de resistência bacteriana observado em cepas de UPEC. As infecções do trato urinário são o segundo tipo de infecções mais diagnosticadas na população, com consequências que podem chegar a quadros de lesão renal e até sepse. Enquanto isso, seu principal agente causador, a *E. coli* uropatogênica, vem adquirindo fatores de virulência cada vez mais agressivos, ao passo que desenvolve mecanismos de resistência contra os principais fármacos antimicrobianos, dificultando o tratamento e caminhando para um cenário de cepas multirresistentes sem fármacos eficientes o bastante para um tratamento eficaz. Além disso, a demora da identificação do patógeno, bem como o tratamento tardio, dificultam o prognóstico destas infecções. No ambiente hospitalar, os pacientes são ainda mais vulneráveis às infecções, uma vez que as bactérias produzem biofilmes capazes de se instalar em dispositivos médicos como cateteres.

Perante este cenário, surgiu a necessidade de se estudar tratamentos complementares ou alternativos. É preciso que as pesquisas se concentrem no desenvolvimento de novas opções terapêuticas, mas o combate às bactérias é complexo e multifacetado, demandando também

medidas de prevenção e um diagnóstico mais rápido, preciso e eficiente. As nanopartículas, sobretudo as metálicas, apresentam-se como importantes possíveis aliadas na pesquisa para conter a resistência bacterianas em cepas de UPEC, demonstrando potenciais de caráter preventivo, diagnóstico e de tratamento, sobretudo combinadas a antibióticos, que por vezes podem ser pouco eficientes quando administrados de forma isolada. Apesar dos custos envolvidos e da segurança do seu uso, que precisa ser amplamente testado por conta da sua toxicidade às células humanas, é preciso que as pesquisas direcionadas a essa demanda continuem a caminhar para que as infecções do trato urinário causadas pela UPEC disponham de recursos para combatê-las. A comparação entre os tratamentos tradicionais com antimicrobianos pode ser analisada na Tabela 1.

TABELA 1 – COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTOS CONVENCIONAIS E O USO DE NPs METÁLICAS

Parâmetro	Tratamentos convencionais	Nanopartículas Metálicas
Mecanismos de ação	Alterações na permeabilidade da parede celular bacteriana, Interferência na síntese de processos essenciais para o metabolismo celular, dentre outros.	Liberação de íons metálicos, estresse oxidativo, e danos a membranas.
Tipo de ação	Ação direta sobre alvos celulares específicos.	Ação variada, como a liberação de íons metálicos e o estresse oxidativo.
Chances de desenvolver resistência	Alta	Moderada-baixa
Aplicação clínica	Uso amplo em diversas infecções, mas com limitações em resistência.	Aplicações de caráter preventivo, diagnóstico e terapêutico
Toxicidade	Potencial toxicidade em altas doses.	Menor toxicidade em células humanas, dependendo da NP e da concentração.
Custos	Geralmente mais barato.	Custo inicial mais elevado.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Dentre as nanopartículas metálicas, é possível destacar 3 tipos: NPs de prata, NPs de ouro e NPs de óxido de zinco, onde foi possível constatar diferenças de suas propriedades e comparar seus respectivos mecanismos de ação e seus potenciais terapêuticos no contexto da

UPEC. As pesquisas de Mendez *et al.* e Rodríguez *et al.* destacam a eficácia das nanopartículas de prata (AgNPs) no combate à *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), especialmente na inibição do crescimento bacteriano e na redução de biofilmes. Mendez *et al.* observaram que as AgNPs revestidas com quitosano tiolado foram eficazes em CIM de 12,5 µg/mL. Contudo, algumas cepas, como a UPEC 29, mostraram-se resistentes. Em contrapartida, Rodríguez *et al.* notaram que as AgNPs reduziram em 80% a adesão bacteriana em biofilmes, com danos estruturais visíveis nas células bacterianas, principalmente em concentrações de 7,5 mg/L, onde apareceram mortas. Esses resultados indicam que as AgNPs têm um bom potencial para combater biofilmes de UPEC, um fator importante em infecções urinárias, embora as variações nas respostas das cepas sugiram a necessidade de mais estudos para entender melhor os mecanismos de ação e os padrões de resistência.

Enquanto isso, as nanopartículas de ouro se mostraram menos bactericidas, porém muito úteis para uso combinado com fármacos. Ao mesmo tempo em que possuem uma ação menos agressiva às células bacterianas, também apresenta menos toxicidade às células humanas. No estudo de Rizvi *et al.*, as AuNPs demonstraram-se eficazes em potencializar os efeitos de cefalosporinas em cerca de 50 vezes em cepas de *E. coli* uropatogênicas. Além do seu uso promissor em relação à utilização com antimicrobianos, também pôde-se observar outra importante aplicação clínica: a diagnóstica, conforme o estudo conduzido por Gur, Bakhshpour e Denizli. Nele, as AuNPs foram acopladas em sensores plasmônicos visando uma detecção mais rápida e eficaz como uma alternativa promissora para a identificação de UPEC em amostras de urina. Apesar de menos bactericida, as NPs de ouro demonstraram-se importantes no contexto da UPEC para fins terapêuticos, quando combinadas à fármacos, podendo atuar como carreadora, facilitando a entrada destes nas células bacterianas. A viabilidade do seu emprego nas práticas clínicas se revelou promissora, devido à sua baixa toxicidade e aplicações diversas.

Por conseguinte, as nanopartículas de óxido de zinco também se destacaram pela sua eficácia contra a UPEC. Sua ação é mediada pela liberação de íons Zn^{2+} e pela liberação de espécies reativas de oxigênio, mas podem ser tóxicas aos seres humanos em altas concentrações. Os dois estudos envolvendo sua eficácia envolveram duas aplicações clínicas distintas: seus efeitos antibiofilme e antiadesivos. Na primeira pesquisa, conduzida por Shakerimoghaddam, Ghaemi e Jamalli, motivada pela prevenção de ITUs em pacientes que fazem uso de cateter, se analisou a inibição da criação de biofilmes de UPEC utilizando ZnONPs. Como resultado, houve a inibição de biofilme em 20% nos isolados de *E. coli* uropatogênica, além da redução em 30% de biofilmes fortes/moderados em fracos. Embora os

números não sejam muito expressivos, esses dados tornam a pesquisa por soluções no combate às ITUs causadas por UPEC relevante pelo seu caráter preventivo, podendo ser estudado e desenvolvido para que a redução de biofilmes seja ainda maior. Por fim, constatou-se suas propriedades antiadesivas contra a UPEC, segundo o estudo de Jamalan *et al*, que concluiu que as ZnONPs são capazes de reduzir significativamente a adesão dessas bactérias ao epitélio e a expressão do gene FimH, que auxilia na adesão.

Embora potencialmente tóxicas aos mamíferos, a depender da concentração e dose administrada, as NPs apresentam-se como relevantes em diversas esferas da complexa questão da resistência bacteriana crescente em cepas de UPEC. Obviamente, para a sua aplicação, são necessárias muitas pesquisas, que parecem estar ainda em fase experimental, a fim de garantir a segurança do seu uso, aparentemente ainda sinuosa. O que chama mais atenção no contexto das nanopartículas metálicas é a sua eficácia antimicrobiana em diversas aplicações úteis para a prática clínica, podendo combater o cenário alarmante das ITUs causadas pela *Escherichia coli* uropatogênica, que não necessita apenas de tratamento, mas também de medidas preventivas e diagnósticas eficazes. Superadas as questões da demanda de mais pesquisas sobre eficácia e segurança no uso humano, as nanopartículas metálicas, não apenas as de prata, óxido de zinco e ouro, mas também diversos outros tipos de nanomateriais metálicos, apresentam-se como uma alternativa extremamente viável contra essas cepas. Suas aplicações diagnósticas com o efeito antibiofilme podem ser amplamente difundidas para o revestimento de dispositivos médicos, por exemplo. Além disso, seus efeitos sinérgicos aos antimicrobianos e seu potencial antimicrobiano podem ser grandes aliados no tratamento dessas infecções, além de diminuir a dose necessária e reduzir possíveis efeitos colaterais. Por fim, apresentam-se como potencialmente úteis no diagnóstico precoce e eficaz, por meio da identificação específica da UPEC, podendo colaborar para um melhor prognóstico.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou o papel promissor das nanopartículas metálicas, especialmente as de óxido de prata, zinco e ouro, no combate às infecções causadas pela *Escherichia coli* Uropatogênica (UPEC). A crescente resistência bacteriana aos antimicrobianos convencionais torna urgente a busca por novas abordagens terapêuticas, e as nanopartículas se destacam como uma alternativa viável. Os resultados obtidos demonstraram que as nanopartículas metálicas não apenas inibem o crescimento bacteriano, mas também tem a capacidade de reduzir a adesão da UPEC às células epiteliais, o que poderia ser aplicado na prevenção de infecções. Além disso, a sinergia observada entre as nanopartículas metálicas e

os antibióticos tradicionais contra cepas de UPEC sugere que a combinação dessas abordagens pode aumentar a eficácia do tratamento, diminuindo a dosagem necessária e, conseqüentemente, os efeitos colaterais associados. No entanto, é fundamental que futuras pesquisas abordem as lacunas existentes na literatura, especialmente no que diz respeito à segurança e à eficácia clínica das nanopartículas. Apesar de demandar mais pesquisas e custos elevados, urge que as nanopartículas metálicas e suas propriedades continuem a ser estudadas. Em suma, as nanopartículas metálicas representam uma solução emergente e eficaz para o tratamento, prevenção e diagnóstico de infecções urinárias causadas por UPEC, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias inovadoras. A continuidade das investigações nesta área é essencial para consolidar o uso das nanopartículas como uma estratégia terapêutica segura e eficaz, contribuindo assim para o enfrentamento do problema da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

ADERIBIGBE, Blessing Atim. *Metal-based nanoparticles for the treatment of infectious diseases*. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1370, 2017.

BRAZ, Vânia Santos; MELCHIOR, Karine; MOREIRA, Cristiano Gallina. *Escherichia coli as a multifaceted pathogenic and versatile bacterium*. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, [s.l], v. 10, p. 548492, 2020.

CHAKRABORTY, Nayanika et al. Nanobiotics against antimicrobial resistance: harnessing the power of nanoscale materials and technologies. **Journal of nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, p. 375, 2022.

CHANDRAKALA, V.; ARUNA, Valmiki; ANGAJALA, Gangadhara. *Review on metal nanoparticles as nanocarriers: Current challenges and perspectives in drug delivery systems*. **Emergent Materials**, v. 5, n. 6, p. 1593-1615, 2022.

COENYE, Tom. *Biofilm antimicrobial susceptibility testing: where are we and where could we be going?*. **Clinical microbiology reviews**, v. 36, n. 4, p. e00024-23, 2023.

CZAJKOWSKI, Krzysztof; BROŚ-KONOPIELKO, Magdalena; TELIGA-CZAJKOWSKA, Justyna. *Urinary tract infection in women*. **Menopause Review/Przegląd Menopauzalny**, [s.l], v. 20, n. 1, p. 40-47, 2021.

DAVIS, Jon M.; RASMUSSEN, Susan B.; O'BRIEN, Alison D. *Cytotoxic necrotizing factor type 1 production by uropathogenic Escherichia coli modulates polymorphonuclear leukocyte function*. **Infection and immunity**, [s.l], v. 73, n. 9, p. 5301-5310, 2005.

DE SOUSA, Angélica Silva; DE OLIVEIRA, Guilherme Saramago; ALVES, Laís Hilário. *A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos*. **Cadernos da FUCAMP**, [s.l], v. 20, n. 43, 2021.

DONNENBERG, Michael S. *Escherichia coli: pathotypes and principles of pathogenesis*.

2.ed. [s.l.], *Academic Press*, 2013.

EALIA, S. Anu Mary; SARAVANAKUMAR, Manickam Puratchiveeran. *A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. In: IOP conference series: materials science and engineering. IOP Publishing*, [s.l.], 2017. p. 032019.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Infecção do trato urinário**. São Paulo: FEBRASGO, 2021. (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 49/Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

FIROOZEH, Farzaneh et al. *Virulence factors, antimicrobial resistance and the relationship between these characteristics in uropathogenic Escherichia coli. Gene Reports*, v. 27, p. 101622, 2022.

GARCIA, Tamako A. et al. *Cytotoxic necrotizing factor 1 and hemolysin from uropathogenic Escherichia coli elicit different host responses in the murine bladder. Infection and Immunity*, [s.l.], v. 81, n. 1, p. 99-109, 2013.

GUDKOV, Sergey V. et al. *A mini review of antibacterial properties of ZnO nanoparticles. Frontiers in Physics*, v. 9, p. 641481, 2021.

GÜR, Sinem Diken; BAKHSHPOUR, Monireh; DENIZLI, Adil. *Selective detection of Escherichia coli caused UTIs with surface imprinted plasmonic nanoscale sensor. Materials Science and Engineering: C*, v. 104, p. 109869, 2019.

HADDAD, Jorge Mihem. *Manual de uroginecologia e cirurgia vaginal*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.

https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Protocolo/Protocolo_C1%C3%ADnico_e_de_Regulac%C3%A3o_em_Infec%C3%A7%C3%A3o_do_Trato_Urin%C3%A1rio.pdf.

Acesso em: 22 abr. 2024.

JAMALAN, Maryam et al. *Anti-adhesive effect of ZnO nanoparticles against uropathogenic Escherichia coli in bladder epithelial cell cultures and on fimH gene expression. Jundishapur Journal of Microbiology*, v. 12, n. 7, 2019.

JOHNSON, Richard J.; FEEHALLY, John; FLOEGE, Jurgen. **Nefrologia Clínica: abordagem abrangente**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2016.

KARAMAN, Didem Şen et al. *Current approaches for exploration of nanoparticles as antibacterial agents. Antibacterial agents*, v. 61, 2017..

KUDINHA, Timothy. *The pathogenesis of Escherichia coli urinary infection. In.: SAMIE, Amidou. Escherichia coli: Recent Advances on Physiology, Pathogenesis and Biotechnological Applications*. Rijeka: **InTech**, 2017. p. 45-61.

KURTJAK, Mario; ANICIC, N.; VUKOMANOVIC, M. *Inorganic nanoparticles: Innovative tools for antimicrobial agents. Antibacterial agents*, 2017.

LEIMBACH, Andreas; HACKER, Jörg; DOBRINDT, Ulrich. *E. coli as an all-rounder: the thin line between commensalism and pathogenicity. Between pathogenicity and commensalism*, p. 3-32, 2013.

LEVINSON, Warren *et al.* **Microbiologia Médica e Imunologia: Um manual clínico para doenças infecciosas**. 15.ed. Porto Alegre: Artmed, 2021.

MADIGAN, M.T.; MARTINKO, J.M; BENDER, K.S; BUCKLEY, D.H; STAHL, D.A. **Microbiologia de Brock**. 28.ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MBA, Ifeanyi E.; NWEZE, Emeka I. *Nanoparticles as therapeutic options for treating multidrug-resistant bacteria: Research progress, challenges, and prospects. World Journal of Microbiology and Biotechnology*, [s.l], v. 37, p. 1-30, 2021.

MENDEZ-PFEIFFER, P. et al. *Chitosan-Coated Silver Nanoparticles Inhibit Adherence and*

Biofilm Formation of Uropathogenic Escherichia coli. ACS infectious diseases, v. 10, n. 4, p. 1126–1136, dez. 2024.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken; PFALLER, Michael A. **Microbiología Médica**. 9.ed. Rio de Janeiro: GEN, 2022).

REITZER, Larry; ZIMMERN, Philippe. *Rapid growth and metabolism of uropathogenic Escherichia coli in relation to urine composition. Clinical microbiology reviews*, [s.l], v. 33, n. 1, p. 10.1128/cmr. 00101-19, 2019.

RIBEIRO, Ana Isabel; DIAS, Alice Maria; ZILLE, Andrea. *Synergistic effects between metal nanoparticles and commercial antimicrobial agents: A review. ACS Applied Nano Materials*, v. 5, n. 3, p. 3030-3064, 2022.

RIEDEL, Stefan *et al.* **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 28.ed. Porto Alegre: Artmed, 2022.

RIZVI, Syed Mohd Danish *et al.* *Nano-conversion of ineffective cephalosporins into potent one against resistant clinical uro-pathogens via gold nanoparticles. Nanomaterials*, v. 13, n. 3, p. 475, 2023.

RODRÍGUEZ-SERRANO, C. *et al.* *Biosynthesis of silver nanoparticles by Fusarium scirpi and its potential as antimicrobial agent against uropathogenic Escherichia coli biofilms. PLOS ONE*, v. 15, n. 3, p. e0230275, 12 mar. 2020.

RUGAIE, Osamah Al *et al.* *Retardation of bacterial biofilm formation by coating urinary catheters with metal nanoparticle-stabilized polymers. Microorganisms*, v. 10, n. 7, p. 1297, 2022.

SÁNCHEZ, Sofía V. *et al.* *Nanoparticles as potential novel therapies for urinary tract infections. Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 11, p. 656496, 2021.

SANFELICE, Rafaela C.; PAVINATTO, Adriana; CÔRREA, Daniel S.

Nanotecnologia aplicada a polímeros. São Paulo: Blucher, 2022.

SARSHAR, Meysam *et al.* *FimH and anti-adhesive therapeutics: a disarming strategy against uropathogens.* **Antibiotics**, [s.l], v. 9, n. 7, p. 397, 2020.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO. **Protocolo Clínico e de Regulação:** Infecção Urinária. Vitória: Secretaria de Estado da Saúde (SESA), 2023. Disponível em: https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Protocolo/Protocolo_Clinico_e_de_Regulacao_em_Infeccao_Urinaria_do_Trato_Urinario.pdf. Acesso em: 10 out. 2024.

SHAIKH, Sibghatulla *et al.* *Mechanistic insights into the antimicrobial actions of metallic nanoparticles and their implications for multidrug resistance.* **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 10, p. 2468, 2019.

SHAKERIMOGHADDAM, Ali; GHAEMI, Ezzat A.; JAMALLI, Ailar. *Zinc oxide nanoparticle reduced biofilm formation and antigen 43 expressions in uropathogenic Escherichia coli.* **Iranian journal of basic medical sciences**, v. 20, n. 4, p. 451, 2017.

SIDDIQI, Khwaja Salahuddin *et al.* *Properties of zinc oxide nanoparticles and their activity against microbes.* **Nanoscale research letters**, v. 13, p. 1-13, 2018.

SLAVIN, Yael N. *et al.* *Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity.* **Journal of nanobiotechnology**, v. 15, p. 1-20, 2017.

TANG, S.; ZHENG, J. *Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects.* **Advanced Healthcare Materials**, v. 7, n. 13, p. 1701503, 29 maio 2018.

The power of nanoscale materials and technologies. **Journal of nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, p. 375, 2022.

TORTORA, Gerard J.; CASE, Christine L.; FUNKE, Berdell R. **Microbiologia.** 12.ed. Porto

Alegre: Artmed, 2017.

YANG, Xiaorong *et al.* *Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report.* ***Frontiers in public health***, [s.l], v. 10, p. 888205, 2022.

YU, Daniel; BANTING, Graham; NEUMANN, Norman F. *A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus *Escherichia* and the type species *Escherichia coli*.* ***Canadian Journal of Microbiology***, [s.l], v. 67, n. 8, p. 553-571, 2021

