

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MARLOS MONTEIRO
JOÃO VICTOR BATISTA DOS SANTOS

**A UTILIZAÇÃO DE VÍRUS PARA O TRATAMENTO DE
DOENÇAS BACTERIANAS**

RECIFE/2023

MARLOS MONTEIRO MORAES
JOÃO VICTOR BATISTA DOS SANTOS

A UTILIZAÇÃO DE VÍRUS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS BACTERIANAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em farmácia do Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

M772u Monteiro, Marlos.
A utilização de vírus para o tratamento de doenças bacterianas / Marlos Monteiro; João Victor Batista dos Santos. - Recife: O Autor, 2023.
18 p.

Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Fagoterapia. 2. Bacteriófago. 3. Bacteriana. 4. Resistência medicamentosa. I. Santos, João Victor Batista dos. II. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 615

MARLOS MONTEIRO MORAES
JOÃO VICTOR BATISTA DOS SANTOS

UTILIZAÇÃO DE VÍRUS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS BACTERIANAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira

Orientador

Profa. Msc. Vanessa Silva de Almeida

Professor(a) Examinador(a) 1

Profa. Dra. Bárbara Simas Chagas

Professor(a) Examinador(a) 2

Nota: _____

Data: ___/___/___

*Dedicamos este trabalho
à nossa família, e a todas
as pessoas que possam
ajudar de alguma forma.*

RESUMO

O texto aborda a preocupante evolução da resistência bacteriana aos antibióticos, um desafio significativo para a saúde pública. Destaca-se que, devido ao uso inadequado e excessivo de antibióticos, surgem superbactérias, resultando em consequências clínicas e financeiras. Os mecanismos de resistência bacteriana são explorados, incluindo mutações cromossômicas, produção de enzimas, bombeamento ativo de antibióticos e formação de biofilmes. Diante da escassez na criação de novos antibióticos, torna-se imperativo buscar alternativas de tratamento.

A fagoterapia, que utiliza bacteriófagos (vírus específicos para bactérias), é apresentada como uma promissora alternativa. Esses fagos podem ser altamente específicos, causando menos efeitos colaterais e permitindo uma terapia personalizada. O histórico da fagoterapia, sua classificação e mecanismos de ação são discutidos.

O estudo destaca a eficácia da fagoterapia em diversos cenários, inclusive no combate a infecções resistentes a antibióticos tradicionais. Além disso, aborda a complementação antibiótica, mostrando que a terapia fágica pode aumentar a vida útil dos antibióticos convencionais. Entretanto, o texto também aponta desafios, como a necessidade de especificidade na escolha do agente etiológico, respostas imunológicas adversas e questões práticas, como armazenamento e padronização. A falta de dados robustos provenientes de ensaios clínicos específicos é mencionada como um obstáculo.

No contexto metodológico, destaca-se que a pesquisa adota uma abordagem qualitativa, baseada em revisão bibliográfica, e foram analisados cerca de 30 artigos disponíveis entre 1998 e 2023.

O estudo conclui que a fagoterapia, apesar de enfrentar desafios, emerge como uma alternativa promissora e inovadora no tratamento de infecções bacterianas, especialmente diante da crescente resistência aos antibióticos.

Palavras-chave: Fagoterapia; Bacteriófago; Bacteriana; Resistência Medicamentosa.

ABSTRACT

The text addresses the worrying evolution of bacterial resistance to antibiotics, a significant challenge for public health. It is noteworthy that, due to the inappropriate and excessive use of antibiotics, superbugs emerge, resulting in clinical and financial consequences. Mechanisms of bacterial resistance are explored, including chromosomal mutations, enzyme production, active pumping of antibiotics, and biofilm formation. Given the scarcity in the creation of new antibiotics, it is imperative to seek treatment alternatives.

Phage therapy, which uses bacteriophages (bacteria-specific viruses), is presented as a promising alternative. These phages can be highly specific, causing fewer side effects and allowing for personalized therapy. The history of phage therapy, its classification and mechanisms of action are discussed.

The study highlights the effectiveness of phage therapy in several scenarios, including combating infections resistant to traditional antibiotics. Furthermore, it addresses antibiotic complementation, showing that phage therapy can increase the useful life of conventional antibiotics. However, the text also highlights challenges, such as the need for specificity in choosing the etiological agent, adverse immunological responses and practical issues, such as storage and standardization. The lack of robust data from specific clinical trials is cited as an obstacle.

In the methodological context, it is noteworthy that the research adopts a qualitative approach, based on a bibliographic review, and around 30 articles available between 1998 and 2023 were analyzed.

The study concludes that phage therapy, despite facing challenges, emerges as a promising and innovative alternative in the treatment of bacterial infections, especially in the face of growing resistance to antibiotics.

Keywords: Phagoterapy; Bacteriophage; Bacterial; Drug Resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Morfotipos de Bacteriófagos.....	15
Figura 2 - Ciclo de vida dos fagos, morfologia e composição do genoma.....	16
Figura 3 - Ciclo lítico e lisogênico.....	18

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1 Resistência Bacteriana	11
3.1.1 <i>Evolução</i>	11
3.1.2 <i>Mecanismos de Resistência Bacteriana</i>	11
3.1.3 <i>Alternativas de Tratamento para as Infecções Bacterianas</i>	12
3.2 Fagoterapia	13
3.2.1 Histórico.....	14
3.2.2 Vírus: Estrutura e Classificação.....	15
3.2.3 Mecanismos de Ação dos Bacteriófagos.....	17
3.2.4 Complementação Antibiótica.....	19
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana emergiu como um desafio crítico na área da saúde global, representando uma ameaça significativa no tratamento de infecções. Ao longo das últimas décadas, o uso excessivo e inadequado de antibióticos tem impulsionado o desenvolvimento e a disseminação de bactérias resistentes a esses medicamentos. Este fenômeno, combinado com a falta de novos antibióticos sendo desenvolvidos, tem criado uma preocupante lacuna no arsenal terapêutico disponível para combater infecções bacterianas (Mühlberg *et al.*, 2020).

A resistência bacteriana não apenas torna os tratamentos convencionais menos eficazes, mas também aumenta a morbidade, a mortalidade e os custos associados aos cuidados de saúde. Diante desse cenário, torna-se cada vez mais presente a busca por alternativas terapêuticas inovadoras e eficazes que possam complementar ou substituir os antibióticos tradicionais (Pang *et al.*, 2019).

Os bacteriófagos, ou fagos, são vírus que têm sido explorados como uma promissora alternativa no tratamento de infecções bacterianas, especialmente aquelas causadas por bactérias resistentes a antibióticos (Aksyuk, Rossmann, 2011).

Enquanto a resistência bacteriana continua a representar um desafio significativo na medicina moderna, os fagos têm despertado interesse devido à sua capacidade altamente específica de infectar e destruir bactérias. Nesta abordagem terapêutica conhecida como terapia de fagoterapia, os bacteriófagos são direcionados às bactérias causadoras de infecções, oferecendo uma alternativa potencialmente eficaz quando os tratamentos convencionais se tornam ineficazes. Este método, que remonta ao início do século XX, está sendo revigorado e estudado intensamente como uma possível resposta ao crescente problema da resistência bacteriana (Krylov *et al.*, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o uso de bacteriófagos no tratamento e combate contra infecções bacterianas que apresentam resistência contra tratamentos à base de antibióticos.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever os tipos de vírus utilizados na fagoterapia como alternativa para o tratamento de infecções bacterianas;
- Identificar as bactérias resistentes que vêm sendo tratadas com bacteriófagos;
- Elencar as limitações do uso da terapia viral para tratar infecções bacterianas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Resistência Bacteriana

3.1.1 Evolução

A resistência bacteriana aos antibióticos é atualmente um dos maiores desafios dos cientistas e um enorme problema de saúde pública. Enquanto no século passado conseguimos lidar com a maioria das infecções devido ao uso dos antibióticos, nos dias atuais não está tão simples, devido ao uso inadequado e excessivo dos antibióticos que geram o aumento das superbactérias, não se tem uma noção exata dessa evolução por conta de vários fatores que influenciam no resultado, como região, tipo da bactéria, entre outros (Loureiro, 2016; Barbosa e Padilha, 2022).

A resistência bacteriana atinge várias áreas por consequências clínicas e financeiras pelo fato de aumentar no custo dos gastos com medicamentos mais potentes ou o uso de dois ou mais e também por aumentar o dano causado ao paciente durante o tratamento (Loureiro, 2016; León e Bastías, 2015).

Segundo o *Center of Control and Disease Prevention* (CDC, 2014), anualmente nos Estados Unidos anualmente as superbactérias são responsáveis pelo maior número de mortes do que ocasionadas pelo vírus HIV no mesmo período (Marchiotti, 2016).

Como a criação/descoberta de um novo antibiótico que seja compatível para o tratamento em humanos tem se tornado cada vez mais escasso, todo esse cenário deixa o mundo inteiro desprotegido e sem muitas opções (Loureiro, 2016).

3.1.2 Mecanismos de Resistência Bacteriana

A resistência bacteriana é um mecanismo de defesa que permite às bactérias resistir aos efeitos dos antibióticos. Existem vários meios pelos quais as bactérias desenvolvem essa resistência, incluindo mutações cromossômicas. Nesse processo, as bactérias adquirem mutações em seu material genético, tornando-as resistentes a

antibióticos específicos (Vasu, Nagajara, 2013). Dentre os diferentes mecanismos de resistência antibiótica, as principais vão a seguir:

- **Mutação cromossômica:** onde as bactérias desenvolvem mutações em seu material genético tornando-as resistentes a antibióticos específicos. Produção de enzimas que inativam o antibiótico: os betas Lactamases que produzem enzimas que quebram a estrutura dos antibióticos, como penicilina e cefalosporina; E os metalo-beta-lactamases que produzem enzimas que também inativam os antibióticos modificando a sua estrutura;
- **Bombeamento ativo de antibióticos para fora da célula:** Um transporte ativo que expulsa o antibiótico antes que cause efeito na bactéria. Modificação do alvo do antibiótico: as bactérias alteram suas proteínas que são normalmente os alvos de ataque do antibiótico, tornando-os ineficazes;
- **Múltiplo desenvolvimento de mecanismos de resistência:** alguns organismos desenvolvem várias resistências ao mesmo tempo. Troca de plasmídeos de resistência: As bactérias podem transmitir seus plasmídeos contendo genes de resistência para outras bactérias;
- **Formação de biofilmes:** são aglomerados de bactérias que podem ser mais resistentes a antibióticos quando em comparação com as bactérias livres;
- **Resistência cruzada:** Às vezes, ter resistência a um antibiótico confere resistência a outros antibióticos de uma classe semelhante. Quiescência e persistência: Algumas bactérias podem entrar num estado de inatividade que as torna temporariamente resistentes aos antibióticos;
- **Modificação do antibiótico:** Algumas bactérias conseguem modificar o antibiótico para torná-lo ineficaz. Restrição do acesso do antibiótico à célula: As bactérias reduzem a permeabilidade de suas membranas para evitar a entrada do antibiótico (FIO, 2000; Vasu, Nagajara, 2013).

3.1.3 Alternativas de Tratamento para as Infecções Bacterianas

Alternativas para o tratamento de doenças devido a evolução das cepas bacterianas resistentes são estudadas profundamente nos tempos atuais. Com o

avanço da tecnologia, a manipulação de cepas virais se tornou uma opção formidável no combate contra as superbactérias (Khal, 2016).

Um dos arquétipos mais estudados desses vírus são os chamados bacteriófagos, que exclusivamente infectam bactérias, e podem ser utilizados sozinhos, ou acompanhado de antibióticos para o combate de patologias mais severas de serem controladas, algumas situações podem ser consideradas mais indicadas para a utilização da fagoterapia:

- Resistência aos antibióticos: devido ao uso indevido dos antibióticos vem aumentando o desenvolvimento de resistência bacteriana, onde os fagos ganham destaque como alternativa na falha do tratamento com antibióticos por serem específicos para determinadas cepas (Khal, 2016);
- Especificidade: Fagos são altamente específicos para as bactérias que infectam. Isso significa que eles têm menos probabilidade de afetar as bactérias benéficas no corpo, como as que vivem no trato gastrointestinal, em comparação com antibióticos de amplo espectro (Ribas *et al.*, 2016);
- Menos efeitos colaterais: Devido à sua especificidade, a fagoterapia pode causar menos efeitos colaterais em comparação com os antibióticos, que podem ter impactos negativos sobre a flora intestinal e causar outras reações adversas (Khal, 2016);
- Terapia personalizada: Os fagos podem ser escolhidos com base nas cepas bacterianas específicas que causam a infecção em um paciente, tornando a terapia mais personalizada (Ribas *et. al.*, 2016).

3.2 Fagoterapia

A fagoterapia é uma forma de controle biológico, onde são utilizados vírus específicos para bactérias. Teve seu início em 1917, por Félix d'Herelle, no Instituto Pasteur (Paris, França), onde os fagos poderiam substituir ou auxiliar os antibióticos no combate a infecções bacterianas, e esse tipo de tratamento já vem sendo utilizados em alguns países, como a Rússia, onde o uso de coquetel de fagos já é uma realidade. Uma companhia russa Microgen desenvolve preparações de fagos em suspensão ou em comprimidos para diversas infecções, como, por exemplo, disenterias, infecções por *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, além de coquetéis de bacteriófagos (Khal, 2016).

Durante os tratamentos foram observados algumas vantagens sobre a fagoterapia: melhor atividade profilática e terapêutica quando comparada aos medicamentos convencionais, ausência da destruição da microbiota bacteriana normal dos indivíduos e a possibilidade da utilização em dose única. Além da segurança da fagoterapia por não oferecer perigo ao ser humano, pois esses vírus não têm a capacidade de infectar ou causar danos a células eucarióticas (Assmaa, 2016; Maryoris, 2018).

Mesmo existindo a possibilidade do surgimento de resistência das bactérias aos fagos, está sendo muito menos frequente do que a resistência aos antibióticos convencionais, tornando a fagoterapia uma alternativa eficiente e segura (Ribas *et al.*, 2016).

3.2.1 Histórico

Em 1923, foram relatados ensaios de fagoterapia bem-sucedidos. Mas com a descoberta da penicilina em 1928, o foco da fagoterapia foi posto de lado. Desde então, o uso indiscriminado de antibióticos derivados da penicilina habilitou mutações que possibilitaram o desenvolvimento de resistências contra esses tratamentos que foram sobre-utilizados e tornados obsoletos (Mühlberg *et al.*, 2020).

O termo bacteriófago foi utilizado oficialmente em 1917, após uma investigação do francês Félix d'Herelle sobre os surtos graves de hemorragias e disenteria durante a primeira guerra mundial. Após alguns estudos laboratoriais se concluiu que a solução estaria em um vírus que infecta a bactéria hospedeira e inofensiva para as células humanas, com essa descoberta se inicia o tratamento por terapia fágica, que se mostrou bastante eficaz cessando os sintomas com apenas uma única administração dos fagos (Marchiotti, 2016).

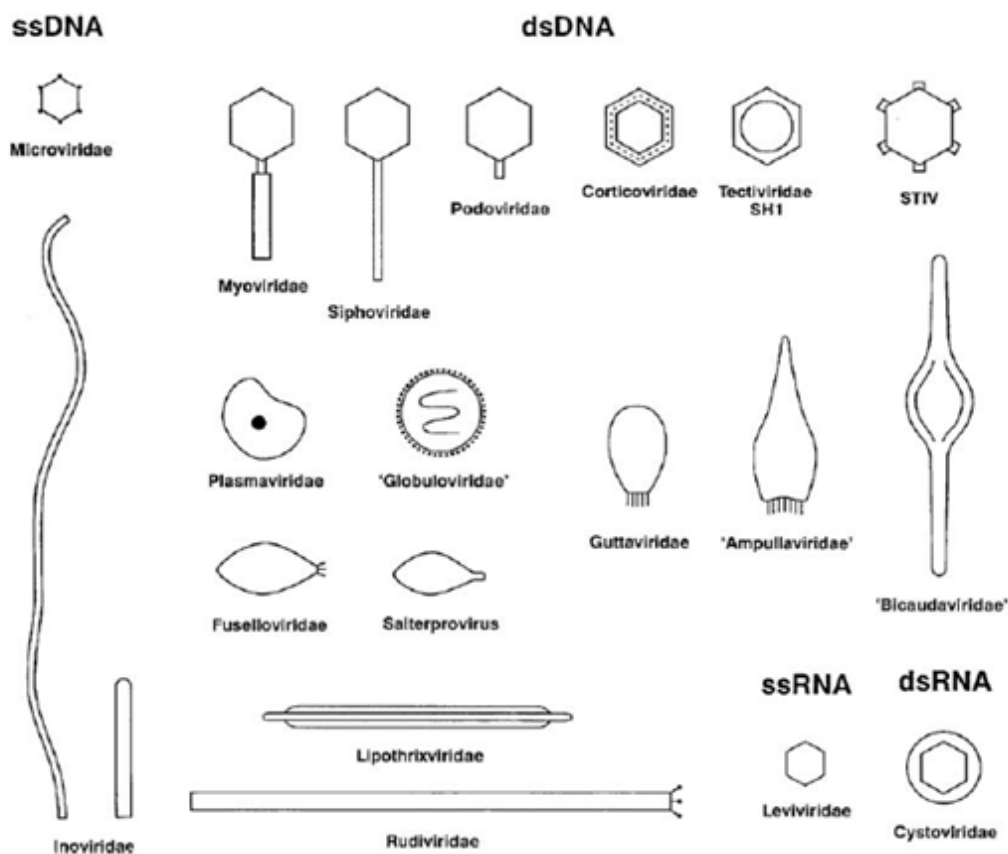
São inofensivas quanto às células humanas, agindo diretamente e exclusivamente contra o agente infectante, sem perigo de causar um desbalanço na microbiota humana, por isso, pode se tornar um dos principais métodos de tratamento, somado a complementação de uma terapia antibiótica (Marchiotti, 2016).

3.2.2 Vírus: Estrutura e Classificação

Bacteriófagos, também chamados de fagos, são vírus capazes de infectar células bacterianas, nas quais eles podem se replicar, por não serem capazes de se replicar independente, e são encontrados normalmente em maior número no mesmo ambiente no qual está presente seu hospedeiro, gerando um impacto significativo na estrutura e na função das colônias de bactérias, seja causando a morte ou sendo transferido pela transferência horizontal de genes (Kasman e Porter, 2022).

No ano de 1974, os fagos foram separados por morfotipos, para facilitar a identificação pela microscopia eletrônica, como mostra a Figura 1.

Figura 1 - *Morfotipos dos vírus de procariontos*. Na figura estão os morfotipos dos vírus bacteriofágicos conhecidos. Os bacteriófagos da ordem Caudovirales (famílias Myoviridae, Siphoviridae e Podoviridae) estão entre os vírus de DNA de fita dupla.



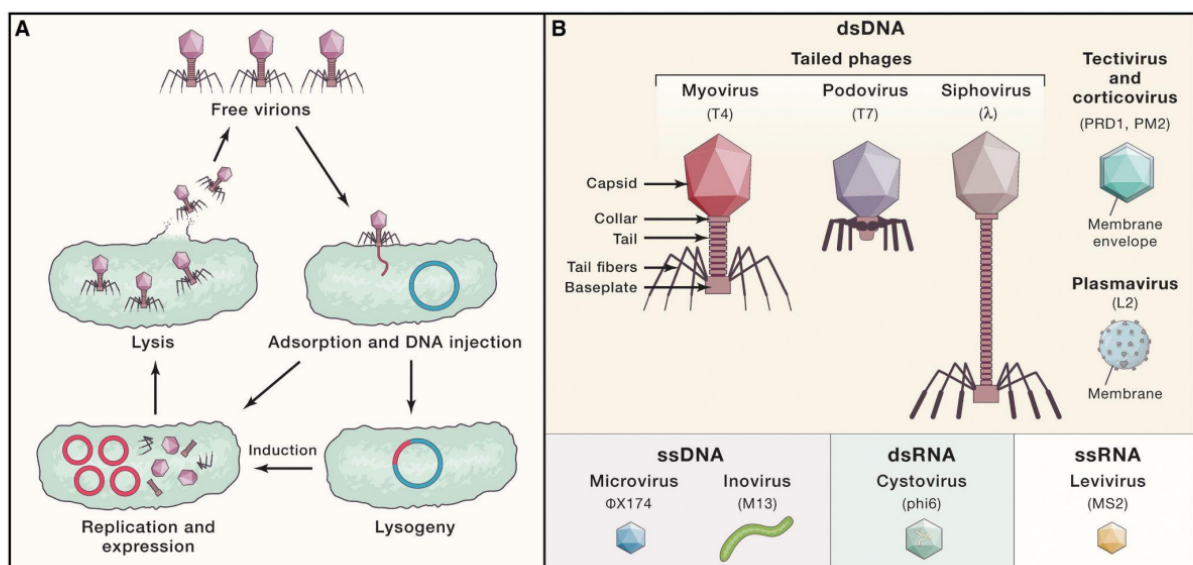
FONTE: (Khal, 2016).

No início, em 1943, Ruska propôs um método de classificação viral baseado em microscopia eletrônica. Mais tarde, em 1962, Lwoff, Horne e Tournier determinaram que a classificação deveria ser baseada em propriedades do virion e do material genético e propuseram um novo sistema de nomenclatura. O provisional Committee on nomenclature of viruses (PCNV) fundado em 1965, posteriormente se tornou o international committee on taxonomy of viruses (ICTV), que atualmente, é o único órgão internacional responsável pela taxonomia viral (Khal, 2016).

A classificação dos bacteriófagos ainda é uma questão pouco definida. Aproximadamente 70 propriedades de bacteriófagos são utilizadas para fins taxonômicos, porém, as mais importantes são: natureza dos ácidos nucleicos, morfologia da partícula viral (virion), propriedades Físico-Químicas e dados genômicos (Maria et al., 2016).

As famílias são subdivididas em subfamílias, gêneros e subgêneros utilizando-se o tamanho e as características do genoma, assim como a gama de hospedeiros dos vírus. Estima-se que o número de espécies de Caudovirales seja aproximadamente dez vezes superior ao número de espécies bacterianas, como ilustrado na Figura 2 (Khal, 2016).

Figura 2 – Ciclo de infecção dos fagos, morfologia e composição do genoma



FONTE: (Miller et al., 2003)

A ordem Caudovirales, é formada de vírus caudados, que representam mais de 96% da população de bacteriófagos. São fagos que apresentam genoma de DNA

de fita dupla, tendo um tamanho variando de 18 a 500 mil pares de bases. A ordem Caudovirales é composta por três famílias virais: Myoviridae, tem o maior capsídeo (150 nm) e uma cauda contrátil; Siphoviridae, tem um capsídeo relativamente pequeno (50-60 nm) e apresentando cauda longa, flexível e não-contrátil; e Podoviridae, é caracterizada por ter um capsídeo pequeno (50-60 nm) e cauda curta (Khal, 2016).

3.2.3 Mecanismos de Ação dos Bacteriófagos

Existem vários tipos de bacteriófagos conhecidos, os de genoma de fita dupla são capazes de codificar proteínas que causam lise ao degradar o peptidoglicano. O mecanismo de ação dos bacteriófagos são divididos em várias partes:

Reconhecimento e adsorção: o fato de terem uma alta especificidade deve-se a uma estrutura presente em sua superfície chamada de “cauda” ou “capside” que se liga especificamente com os receptores presentes na superfície da bactéria hospedeira/alvo, essa ligação é altamente específica que delimita a infecção a uma determinada espécie ou até mesmo uma cepa específica da bactéria (Maryoris, 2018).

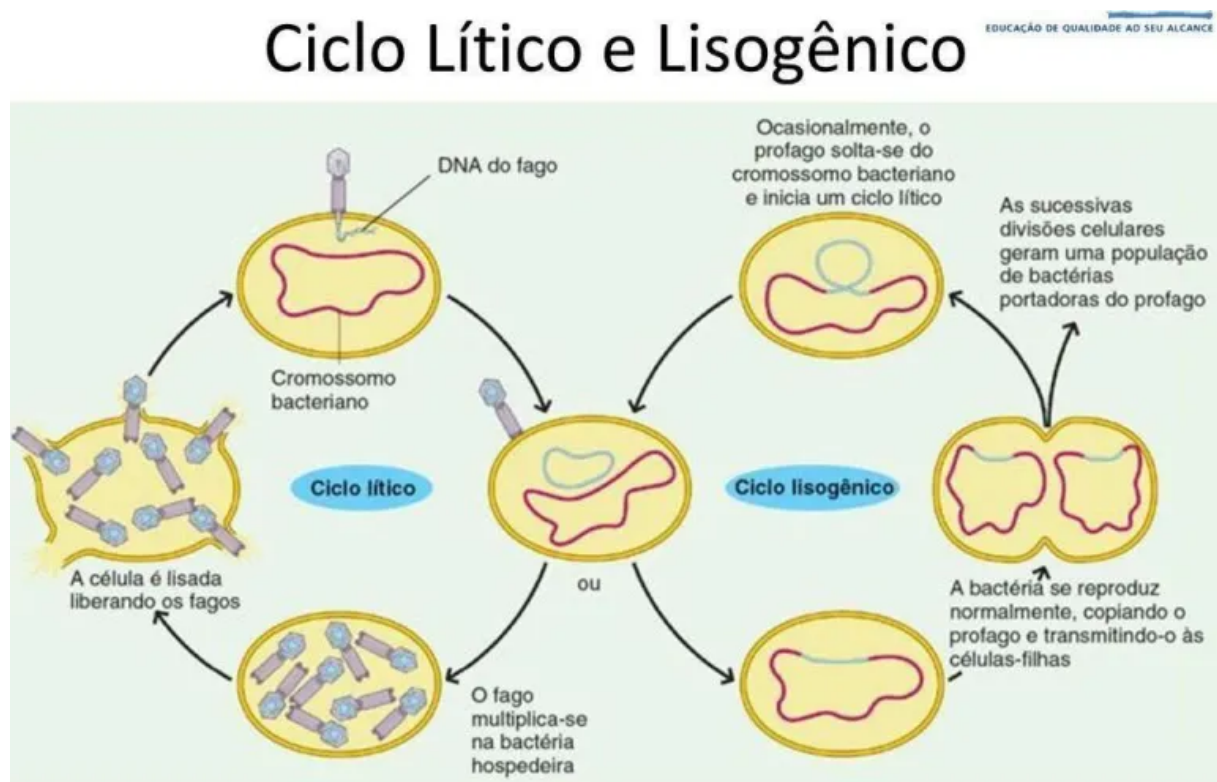
Injeção do material genético: Após a ligação aos receptores, o bacteriófago introduz seu material genético (que pode ser DNA ou RNA) no interior da bactéria hospedeira. Isso é frequentemente feito por meio de uma estrutura chamada “agulha” ou “canal” presente na cauda do fago. **Replicação e transcrição:** O material genético do bacteriófago assume o controle da maquinaria celular da bactéria hospedeira. O DNA ou RNA viral é replicado e transcrito pela maquinaria da bactéria para produzir mais cópias do material genético do fago e para produzir proteínas virais. (Kasman, Porter, 2023).

Montagem: As proteínas virais são sintetizadas e montadas no interior da bactéria para formar novas partículas virais. O material genético viral também é empacotado nessas partículas (Hatfull, Hendrix, 2011).

Lise celular: Quando a replicação e a montagem do fago estão concluídas, a bactéria hospedeira é lisada, o que significa que ela é rompida e destruída. Isso libera os novos fagos recém-formados para infectar outras células bacterianas próximas (Hatfull, Hendrix, 2011).

Existem também os Fagos modificados geneticamente: Pesquisadores podem modificar geneticamente fagos para melhorar sua eficácia terapêutica. Isso pode incluir a introdução de genes que codificam enzimas específicas para destruir a parede celular bacteriana, aumentando assim a capacidade do fago de infectar e destruir as bactérias alvo. De acordo com cada tipo, ela pode possuir estratégias de infecção distintas, como exemplificado na figura 4 abaixo:

Figura 3 – Ciclo lítico e lisogênico.



FONTE: (IBAP, 2020).

Os fagos podem ser divididos em ciclos líticos e lisogênicos. No ciclo lítico, os fagos infectam a bactéria, replicam-se rapidamente e causam a lise celular, resultando na liberação de novos fagos para infectar outras bactérias. Enquanto no ciclo lisogênico, alguns fagos têm a capacidade de integrar seu material genético ao genoma da bactéria hospedeira, tornando-se um profago. Nesse estado, o fago pode permanecer dormente dentro da bactéria por longos períodos de tempo sem causar a lise celular. Eventualmente, sob certas condições, o profago pode se tornar ativo novamente, entrar no ciclo lítico e iniciar a replicação e a lise celular (Pereira,

2020). Em outras palavras, o ciclo lítico leva à morte da célula hospedeira, enquanto o ciclo lisogênico permite que o fago coexista com a bactéria hospedeira por um período de tempo prolongado. A escolha entre esses dois ciclos depende das condições ambientais e dos mecanismos de regulação do fago e da bactéria. (Assmaa, 2016; Maryoris, 2018).

3.2.4 Complementação Antibiótica

Os bacteriófagos em comparação aos antibióticos, possuem algumas vantagens, por exemplo a alta especificidade em comparação ao amplo espectro dos antibióticos, possível tratamento em dose única, um potencial maior para penetrar em biofilmes e um menor impacto ambiental. Porém, nem sempre o tratamento exclusivamente feito a partir de bacteriófagos é suficiente, sendo necessária a utilização dos antibióticos em conjunto (Léon, Bastías, 2015).

A terapia fágica também tem a possibilidade de aumentar a vida útil dos atuais antibióticos, gerando uma evolução no patógeno na qual o mesmo fica sensível ao antibiótico. Ao se adaptar contra uma infecção fágica, a bactéria se torna mais frágil contra o tratamento convencional (Matheus et al., 2016).

Resistência fágica também impõe um custo na bactéria. Organismos que evoluíram para resistir aos fagos podem se tornar menos virulentos em caso de mutações em fatores superficiais, como a LPS (Composto da membrana das bactérias gram-negativas que provocam respostas patológicas no corpo) (Marijane, Schelriane, 2022).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

A pesquisa adota como delineamento metodológico uma pesquisa bibliográfica, com uma abordagem qualitativa através de diferentes artigos, que visa alcançar os objetivos através de um estudo descritivo, considerando características e diferentes fases desse tipo de trabalho.

Para a coleta de materiais foram realizadas pesquisas dentre o período de Agosto de 2023 e Dezembro de 2023, e utilizadas as bases de repositórios de Universidades, materiais de diferentes *sites*, databases SciELO e PUBMED, a partir de resultados baseados em palavras-chaves como Resistência Bacteriana, Fagoterapia, Bacteriófagos, adotando como critérios de inclusão a disponibilidade dos materiais de maneira gratuita através de meio eletrônico, e a disponibilidade destes em língua inglesa ou portuguesa com datas de publicação entre 1998 e 2023. Após a aplicação destes critérios, foram encontrados cerca de 58 artigos, dos quais ao todo 30 artigos atendiam aos critérios, e 20 deles foram adicionados para compor este estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapia fágica consiste no emprego de fagos ou de seus derivados como agentes biológicos no tratamento ou prevenção de doenças infecciosas causadas por bactérias. Bacteriófagos que possuem genomas de DNA de dupla hélice geralmente produzem enzimas, como endolisinas ou lisinas, que degradam o peptidoglicano da parede celular bacteriana durante a fase final da infecção, resultando na liberação da progênie viral. Pesquisas recentes têm apresentado evidências significativas de que as lisinas de certos fagos demonstram uma atividade bacteriolítica imediata e substancial, mesmo quando aplicadas externamente. Essas constatações reforçam de maneira robusta a viabilidade clínica das lisinas fágicas no controle de infecções bacterianas, podem iniciar o tratamento com a administração do próprio vírus ou da bactéria já infectada com o vírus (Cantante, 2008).

Alguns estudos e pesquisas foram realizados para testar e garantir a eficácia da utilização de bacteriófagos para os tratamentos bacterianos: para o tratamento de infecções purulentas, especificamente infecções por *Staphylococcus aureus*, o fago 87 codifica uma lisina (Lys87), que é uma hidrolase (grupo de enzimas que catalisam uma hidrólise), que são sintetizadas no final do ciclo lítico, permitindo a entrada do vírus na célula bacteriana repetindo o ciclo, com a diminuição da contagem bacteriana e a cura da patologia (Cantante, 2008; Junior, 2020).

No estudo realizado pelo *National Institutes of Health* (NIH), foram isolados fagos de amostras utilizando-se o patógeno oportunista *Pseudomonas aeruginosa* (cepa PA14) como bactéria hospedeira. O fago ZC01 foi classificado no grupo denominado *Siphoviridae YuA-like* (família *Siphoviridae*) e o fago ZC03 pertence a um novo clado no grupo denominado *Podoviridae N4-like* (família *Podoviridae*). ZC01 e ZC03 são líticos para PA14 e se mostraram capazes de dissolver o biofilme dessa cepa. Esse tratamento se mostrou eficaz em pacientes com fibrose cística e que a terapia se demonstrou resolutiva contra *Burkholderia cenocepacia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii* (Junior, 2020).

O bacteriófago *UFV-AREG1* foi classificado na família *Myoviridae* e no gênero *T4virus* possui dois *clusters* (conjunto de informações) devidamente diferenciados, o primeiro corresponde aos produtos gênicos relacionados aos processos metabólicos virais e o segundo *cluster* agrupa as proteínas expressas com funções relacionadas

à conformação estrutural do vírus e à lise celular propriamente dita. Uma explosão de uma única célula de *E. coli* O157:H7 infectada pelo fago UFV-AREG1 é capaz de produzir 18 novas partículas virais em aproximadamente 60 minutos, Contra *Escherichia coli* os bacteriófagos apresentaram valor cinético semelhante a antibióticos (Lopez, 2018).

No tratamento de *Mycobacterium tuberculosis*, foi o uso de coquetel de cinco fagos, o conjunto de fagos utilizado infectam e matam com eficiência uma grande variedade de cepas de *M. tuberculosis*, onde ter um tratamento é uma preocupação mundial pelo fato dela ter cepas resistentes a primeira linha de antibióticos como rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (Silva *et al.*, 2022).

Bacteriófagos isolados contra biofilmes orais de *Enterococcus faecalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* causaram redução das culturas (Ribas *et al.*, 2017).

Um estudo com a *Klebsiella pneumoniae*, demonstrou que o uso combinado de fagos e antimicrobianos pode restaurar a sensibilidade das bactérias aos antibióticos, além de facilitar a entrega de drogas devido à degradação do biofilme. Concluiu-se que as preparações de fagos devem ser consideradas como uma opção e uma forma de reduzir a quantidade e a dose de antimicrobianos consumidos, além de mostrar que o uso de coquetel de fagos permite estender o espectro e reduzir a possibilidade de formas resistentes a fagos (Silva *et al.*, 2022).

A escolha das bactérias-alvo para tratamento com bacteriófagos pode variar, e os pesquisadores estão explorando essa terapia em diferentes contextos (Ribas *et al.*, 2017). Mesmo sendo bastante promissora, a fagoterapia enfrenta algumas dificuldades, como a necessidade de especificar o agente etiológico para ter tratamento bem-sucedido, além da dificuldade de personalizar cada coquetel fágico para cada infecção, algumas incertezas sobre a dose, via de administração e duração do tratamento (Hatful *et al.*, 2021).

Além disso, pode impactar ao paciente alguns efeitos colaterais, como a disbiose intestinal, que é desequilíbrio da microbiota do intestino com uma liberação maior de toxinas, afetando a homeostase do órgão, que ainda sim é um efeito colateral aceitável para lidar com a resistência bacteriana (BJHR, 2021).

Os bacteriófagos podem desencadear respostas imunológicas no organismo, o que pode limitar sua eficácia terapêutica. O sistema imunológico do hospedeiro

pode reconhecer os fagos como corpos estranhos, eliminando-os antes que possam atingir e infectar as bactérias-alvo (León, Bastías, 2015).

As bactérias podem desenvolver mutações ao longo do tempo na sua superfície impedindo a adsorção do fago, ou através de sistemas de restrição/modificação nas bactérias hospedeiras (BJHR, 2021).

Também é incerto quanto a melhor via de administração do vírus, levando em consideração sua propriedade viral, é possível que alcancem o alvo com uma carga menor e mais dispersa, dificultando o combate contra o infectante (Alvarenga, 2020).

Para alguns patógenos bacterianos, existe uma variação substancial entre isolados clínicos de cepas pertencentes à mesma espécie, e essa variação se estende a diferenças nos perfis de infecção por fagos. Assim, um fago que é eficaz para um paciente pode ser inadequado para outro paciente se o fago não infectar e matar ambas as cepas (Guerrero *et al.*, 2021).

A especificidade das diferentes espécies de bacteriófagos ainda se prova um desafio para o progresso no desenvolvimento desse re-estudo no tratamento de bactérias. Sua eficiência, embora comprovada e testada *in vivo*, ainda requer análise quanto à toxicidade e possíveis destroços pós-tratamento (Hatfull, 2020).

A formulação de produtos de fagoterapia pode ser desafiadora. Estabilizar e armazenar fagos de maneira eficaz para preservar sua atividade é um desafio significativo. A regulação e aprovação de terapias baseadas em fagos podem ser complexas e variar entre países. A falta de padronização e diretrizes claras pode limitar o desenvolvimento e a aceitação generalizada da fagoterapia (Alvarenga, 2020).

Obtenção de fagos específicos para uma infecção pode ser um processo demorado e caro. A disponibilidade de fagos para muitas cepas bacterianas pode ser limitada (BJHR, 2021).

Em comparação com antibióticos tradicionais, há uma quantidade limitada de ensaios clínicos que investigam a eficácia e segurança da fagoterapia. Isso pode resultar em uma falta de dados robustos para respaldar sua ampla aplicação clínica (León, Bastías, 2015).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que a utilização deliberada dos antibióticos nos tratamentos bacterianos levou a novos problemas de saúde, e que uma solução apropriada deve ser buscada. O tratamento viral, se controlado, pode ser uma arma poderosa contra a ameaça de superbactérias e futuros agentes infecciosos. Além disso, é mostrado que este tipo de tratamento já era estudado desde a década de 30, e com as tecnologias atuais, algo visto como um vilão pode ser utilizado como medicação para o organismo humano.

Ademais, mostra os tipos de tratamento mais efetivos, como a fagoterapia, os mecanismos de ação e suas vantagens sobre os tratamentos convencionais que recentemente não são suficientes para os tratamentos. Também, mostra os desafios de estudar tais mecanismos tão complexos, tendo em vista que tendem a ser combatentes mais específicos a cada tipo de infecção.

A utilização de organismos virais não substitui os antibióticos, mas os complementa, ajudando no tratamento satisfatório de cada paciente. O uso indiscriminado dessas drogas bactericidas e a automedicação é o que faz tão difícil esse tipo de tratamento. A fagoterapia seria uma poderosa aliada em casos mais severos, auxiliando em uma recuperação bem-sucedida.

REFERÊNCIAS

Aksyuk AA, Rossmann MG. Bacteriophage assembly. **Viruses**, v. 3 p. 172-203, 2011.

Ana Carolina R, Michele Z, Gustavo OA. ELABORAÇÃO DE UM MANUSCRITO DE REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O USO DE BACTERIÓFAGOS EM TRATAMENTOS MÉDICOS. **UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**, v. 1, p. 1-4, 2018.

Ana Maria CM, Carolina Villa NJ, Débora OP, et al. Eficácia da fagoterapia para o tratamento de infecções por bactérias multirresistentes e suas aplicações. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, p. 10728–10744, 2021.

Ariosvaldo Pereira dos Santos Junior. CARACTERIZAÇÃO DO BACTERIÓFAGO UFV-AREG1: POTENCIAL PARA O BIOCONTROLE DE *Escherichia coli* O157:H7. **Universidade Federal de Viçosa**. 75 f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - 2020.

Barbosa JD, Padilha IQM. Fagoterapia como alternativa às Infecções Bacterianas. **Repositório Universitário da Ânima (RUNA)**, Revisão de Literatura, p. 3-7, 2022.

Cafilisch KM, Suh GA, Patel R. Biological challenges of phage therapy and proposed solutions: a literature review. **Expert Rev Anti Infect Ther**. v. 17, p. 1011-1041. 2019

Guerrero Bustamante C, Dedrick RM, Garland RA, et al.. Towards a phage cocktail for tuberculosis: susceptibility and tuberculocidal action of mycobacteriophages against diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains. **mBio**, v. 20, p. 12, 2021.

Hatfull GF.. Mycobacteriophages: windows into tuberculosis. **PLOS Pathogens** 2014. v. 10, p. 53.

Ciclo lítico e lisogênico de vírus. **INSTITUTO BIOMÉDICO DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL**; 2020; Disponível em: <https://ibapcursos.com.br/ciclos-de-vida-de-virus-ciclo-litico-e-ciclo-lisogenico/>.

Data de acesso: 21/11/2023

Kasman LM, Porter LD. Bacteriophages. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**; In: StatPearls [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493185/>

Data de acesso: 13/09/2023.

Krylov VN, Bourkaltseva MV, Pleteneva EA. Bacteriophage's Dualism in Therapy. **Trends Microbiol**, v. 27, p. 566-567, 2019.

León, M.; Bastías, R. Virulence reduction in bacteriophage resistant bacteria. **Front. Microbiol**, v. 6, p. 343, 2015.

Marijane Alves S, Schelriane Vitória NC, Vitor CZ, USO DE BACTERÍÓFAGOS COMO ALTERNATIVA ANTIBACTERIANA. **UNIVERSIDADE SÃO JUDAS**. 2022

SOTO LOPEZ, Maryoris Elisa. Caracterização do bacteriófago UFV-AREG1: potencial para o biocontrole de Escherichia coli O157:H7. **Universidade Federal de Viçosa, Viçosa**, 75 f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos), 2018.

Matheus Cordeiro M, Ana Paula U, Luiz Ricardo SP et al. . FAGOTERAPIA: UMA ALTERNATIVA SIMPLES E BARATA PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS RESISTENTES À ANTIBIOTICOTERAPIA, **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 26, p.31-34, (Abr - Jun 2016).

Mühlberg E, Umstätter F, Kleist C, Domhan C, Mier W, Uhl P. Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria. **Can J Microbiol**, v. 66, p. 11-16, 2020.

Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnol Adv**, v. 37, p. 177-192, 2019.

Vale, P.F.; Lafforgue, G.; Gatchitch, F.; Gardan, R.; Moineau, S.; Gandon, S. Costs of CRISPR-Cas-mediated resistance in *Streptococcus thermophilus*. **Proc. R. Soc. B** , 2015, v. 282, p. 201127, 2015

Vasu, K.; Nagaraja, V. Diverse functions of restriction-modification systems in addition to cellular defense. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.** 2013, v. 77, p. 53–72.

Waldor MK. Bacteriophage biology and bacterial virulence. **Trends Microbiol**, v. 6, p. 295- 297, 1998.