

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

POTENCIAL DE BACTERIÓFAGOS COMO ALTERNATIVA AOS ANTIMICROBIANOS CONVENCIONAIS

Vanessa Sessa Dian¹, Dalila da Costa Gonçalves¹, Serli de Oliveira Cabral¹,
Pedro Henrique de Paula¹, Marcella Augusta Falci Demarque¹, Willian Bucker
Moraes¹, André da Silva Xavier¹.

¹Universidade Federal do Espírito Santo - Campus Alegre, Alto Universitário, s/n, Guararema - 29500-000- Alegre - ES, Brasil, vanessasessa2@gmail.com, dalilant@hotmail.com, biologiaserli@gmail.com, pedro1901ze@gmail.com, marcela.falcci@gmail.com, willian.fito@gmail.com, andre.s.xavier@ufes.br

Resumo

O surgimento de cepas bacterianas multirresistentes aos antimicrobianos já conhecidos coloca a população mundial em alerta e torna necessário encontrar alternativas eficientes para combater bactérias multirresistentes. O uso de bacteriófagos é visto como uma ferramenta promissora para este fim. Esta revisão de literatura discute o uso de fagos para o tratamento de doenças bacterianas cujos antibióticos disponíveis atualmente já não surtem efeitos. No presente estudo foram discutidos aspectos históricos do uso de bacteriófagos como agentes antimicrobianos, características dos bacteriófagos, vantagens e desafios do uso da terapia fágica e a fagoterapia como ferramenta eficiente no tratamento de infecções bacterianas. Pôde-se concluir que os fagos se apresentam como ferramentas eficientes para combater bactérias multirresistentes, uma vez que são altamente específicos, provocam rápida melhora dos quadros de com infecções multirresistentes e causam menores impactos ambientais. Mas alguns pontos precisam ser mais bem estudados para vencer os desafios presentes na terapia fágica.

Palavras-chave: Fagoterapia. Bacterioses. Saúde coletiva.

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas.

Introdução

Devido a crescente combinação de prescrição irracional e automedicação, a Aliança Mundial contra a Resistência aos Antibióticos alerta que os antibióticos usados atualmente podem perder totalmente sua eficácia nos próximos anos. Esta informação coloca a população mundial em estado de alerta, uma vez que com o aumento da resistência bacteriana à terapia disponível, desenvolvem-se cepas multirresistentes, organismos sobre os quais os antibióticos usados atualmente não apresentam efeitos (ESCOBAR-PARAMO *et al.*, 2012; OLDFIELD: FENG, 2014; OMS, 2015).

Segundo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, 25.000 pessoas morrem todos os anos devido a infecções por bactérias multirresistentes. Além disso, estes microrganismos geram grandes gastos com serviços extras de saúde (CARLET: MAINARDI, 2012). Nos Estados Unidos da América estes gastos somam 35 bilhões de dólares por ano (LEUNG *et al.*, 2011).

Dois grandes exemplos de bactérias que se tornaram multirresistentes ao tratamento antimicrobiano foram *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, organismos capazes de causar inúmeras doenças hospitalares (CARLET: MAINARDI, 2012).

Diante deste grave problema mundial, torna-se necessário o desenvolvimento de estratégias alternativas aos antibióticos para o tratamento de doenças da população humana, visando proteger a saúde global. Assim, destaca-se o uso de bacteriófagos, ou simplesmente fagos, no manejo de doenças bacterianas. Fagos são vírus específicos reguladores de bactérias e compreendem a entidade biológica mais abundante da Terra (SUTLLE, 2007).

Atualmente, ao contrário de décadas atrás, muito se sabe sobre o potencial da terapia fágica contra doenças bacterianas devido aos avanços biotecnológicos, aprimoramento de técnicas e novos conhecimentos sobre a temática. Tais avanços associados à necessidade de desenvolver tratamentos alternativos para multirresistência bacteriana reascendem o uso da fagoterapia como alternativa ou suplementação aos tratamentos com antibióticos (LIN *et al.*, 2017).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Diante do exposto, a presente revisão de literatura objetiva discutir aspectos históricos e biológicos, avanços e desafios relacionados ao uso de fagos para o tratamento de doenças bacterianas cujos antibióticos disponíveis atualmente já não surtem efeitos, visando explorar estes vírus como alternativas seguras para uso na área da saúde.

Desenvolvimento

História do uso de bacteriófagos como agentes antimicrobianos

Durante os anos de 1898 a 1918, diferentes cientistas fizeram diferentes estudos sobre o que, na época, se acreditavam ser os bacteriófagos. Dentre estes pesquisadores, o bacteriologista britânico Frederick Twort, em 1914, levantou a hipótese de que a substância não identifica que estaria limitando a propagação de epidemias bacterianas seria de origem viral. Entretanto, devido a diversas razões, como dificuldades financeiras, não pôde continuar suas pesquisas e concluir a origem do fluído misterioso (Adhya; Merril, 2006).

O microbiologista Felix d'Herelle observou pela primeira vez, entre os anos de 1910 e 1920, enquanto conduzia estudos sobre diferentes métodos microbiológicos para o controle de gafanhotos no México, os vírus que mais tarde seriam conhecidos como bacteriófagos. Em placas de Petri, o pesquisador observou zonas arredondadas sem crescimento bacteriano, as quais chamou de "placas" e afirmou que ali haviam vírus. Após seis anos de pesquisas, d'Herelle propôs o nome de "bacteriófagos" aos novos vírus com capacidade de matar células bacterianas (Duckworth, 1976).

Ano depois o fago descoberto foi testado em pacientes humanos em um hospital de Paris, sob supervisão de outros professores da área médica, onde demonstrou a segurança de seu fago, visto que era administrado em pacientes com sintomas graves e estes cessavam após 24 horas com um único tratamento viral (Setlow et al., 1992).

No período em que foi descoberta, a terapia fágica estava sendo considerada uma potente técnica para o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias, sendo usada para prevenir e tratar tais doenças na Europa Oriental e na antiga União Soviética (Adebayo et al., 2017). Além disso, devido aos sucessos obtidos com a terapia fágica realizada nos EUA, os bacteriófagos foram vistos como agentes biológicos com grande potencial para combater doenças infecciosas (Ho, 2001).

Entretanto, 20 anos após a descoberta desta terapia, aconteceu a aplicação prática da penicilina, o primeiro antibiótico desenvolvido. Com isso, na década de 1940 houve o declínio crescente de pesquisas relacionadas à terapia a base de vírus para dar espaço ao surgimento da era dos antibióticos (Adebayo et al., 2017).

Entretanto, com o passar dos anos, houve o aumento do uso indiscriminado de antibióticos e com isso o surgimento de cada vez mais cepas multirresistentes, o que dificulta o tratamento destas doenças bacterianas. Isso fez reascender a necessidade em retomar os estudos com fagoterapia (Chegini et al., 2021; Martins et al., 2020; Lin et al., 2017; Golkar et al., 2014).

Características básicas dos bacteriófagos

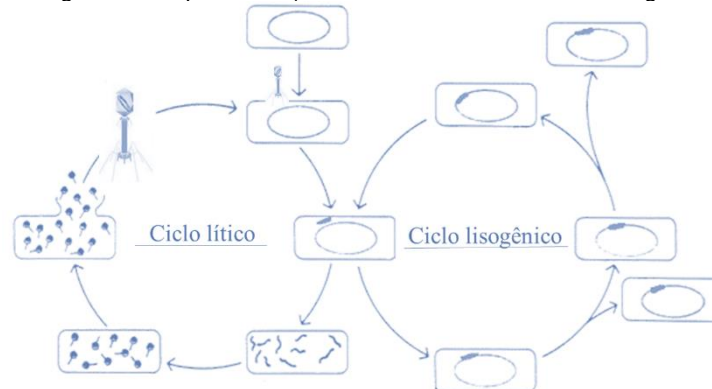
Bacteriófagos, também conhecidos como "fagos", são vírus que infectam e usam a maquinaria celular de bactérias para sua propagação. Existem diversas variedades de fagos dispersos na natureza e cada um pode infectar determinada(s) espécie(s) bacteriana(s) (Pirnay et al., 2015).

São seres simples, com núcleo contendo material genético, que pode ser DNA ou RNA, de fita simples ou dupla, envolto por um capsídeo proteico. Quanto a sua forma estrutural, podem possuir cabeça icosaédrica com cauda, uma forma filamentosa ou cabeça icosaédrica sem cauda (Rossmann et al., 2005).

O fago se adsorve à parede da célula bacteriana (Shao; Wang, 2008), injeta seu material genético e a partir disso seu ciclo pode ser lítico (virulento) ou lisogênico (temperado). No primeiro caso, o fago irá assumir a maquinaria da célula hospedeira para sua propagação, rompendo-a e liberando novos fagos. Já no ciclo lisogênico, o fago incorpora seu material genético ao da bactéria hospedeira e não destrói a célula, passando a fazer parte dela. Em condições específicas, fagos temperados podem passar para um ciclo lítico (Weinbauer, 2004).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Figura 1 - Esquematisação do ciclo de vida de bacteriófagos.



Fonte: A autora (2023).

Vantagens e desafios do uso da terapia fágica

A resistência bacteriana aos antibióticos é uma ameaça global à saúde. São crescentes as infecções por patógenos multirresistentes, o que implica em maiores taxas de hospitalizados e mortalidade. Uma alternativa ao tratamento com fármacos é o uso da terapia fágica com bacteriófagos, quem vem sendo estudada há quase um século e vem passando por um renascimento através de novos estudos realizados na área (Altamirano; Barr, 2019).

O crescente interesse na fagoterapia está relacionado com a capacidade de fagos líticos destruir células bacterianas de seus hospedeiros suscetíveis. Além disso, os fagos são capazes de infectar praticamente todas as espécies bacterianas conhecidas, isso favorece a criação de um arsenal biológico para combater de forma segura e eficiente doenças bacterianas (Roach; Donovan, 2015).

Por serem parasitas celulares obrigatórios, os fagos conseguem se reproduzir a partir da maquinaria celular bacteriana e assim replica seu material genético e suas proteínas virais, levando o hospedeiro à morte celular e conclusão do ciclo lítico (Roach; Donovan, 2015).

Quando comparados aos antibióticos, os fagos possuem importantes vantagens, como alta especificidade aos seus hospedeiros, o que os destaca em relação aos antibióticos, pois estes possuem atividade de amplo espectro e eliminam até menos bactérias benéficas ao organismo. Além disso, os antibióticos possuem alguns efeitos colaterais, como a disbiose intestinal devido ao desequilíbrio da microbiota intestinal (El-Shibiny; El-Sahhar, 2017).

O surgimento de resistência bacteriana é menos significativa com a terapia fágica, uma vez que os fagos passam por frequentes mutações e isso viabiliza sua co-evolução com as bactérias. Isso gera uma forte pressão seletiva para superar futuras resistências bacterianas adquiridas (El-Shibiny; El-Sahhar, 2017).

Além disso, o uso da fagoterapia causa menores impactos ambientais quando comparada ao uso de antibióticos, visto que os fagos possuem uma faixa estreita de hospedeiros e, se liberados em condições ambientais, serão facilmente degradados por não serem bem adaptados a variações de temperatura e radiação solar (Ding; He, 2010).

Apesar das vantagens descritas acima, a terapia gênica possui algumas limitações. Uma delas é que deve ser analisada a resposta do sistema imune para cada fago utilizado, pois é necessário conhecer a resposta imunológica adaptativa e inata dos fagos (Cisek et al., 2017).

Outro desafio é a logística para projetar um coquetel de fagos devido à enorme diversidade ambiental. Todas as etapas desse processo são consideradas mais complexas quando comparadas às etapas relacionadas à terapia antibiótica combinada. Assim, para cada infecção seria necessário personalizar um coquetel fágico (Chan; Abedon; Loc-Carrillo, 2013).

Fagoterapia como ferramenta eficiente no tratamento de infecções bacterianas

A fagoterapia é considerada uma ferramenta poderosa para o controle de doenças bacterianas, mas alguns fatores como quais vias de administração utilizar, quando aplicar a terapia fágica e qual concentração viral utilizar são fatores primordiais para determinar o sucesso do tratamento (Ryan et al., 2011).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Em um estudo realizado com camundongos infectados com *Pseudomonas aeruginosa* foi possível observar que a vida de maior eficácia é a parental, que concentrações virais mais elevadas promoveram uma maior proteção contra infecção e que a aplicação de fagos um dia após o início da infecção bacteriana gerou bons resultados protetores contra proliferação de *P. aeruginosa* (Ryan et al., 2011).

Um ensaio clínico também foi realizado com *P. aeruginosa* causando otite crônica em pacientes, que possuíam um quadro de infecção aguda causada pela bactéria resistente a antibióticos, mas sensível aos fagos. As análises realizadas mostraram que o grupo de pacientes tratados com fago foi melhor em relação ao grupo placebo. Foi evidenciado que este tratamento à base de fago promoveu a lise celular do patógeno e promoveu a melhora clínica da infecção (Wright et al., 2009).

A administração oral de fago se mostrou eficiente no tratamento de infecções intestinais. Mas um grande desafio a ser superado é conseguir manter a estabilidade e viabilidade dos fagos em ambientes muito ácidos como o estômago, visto que pode desativar as partículas virais dependendo de suas sensibilidades. Nestes casos, o desenvolvimento de tecnologias, como microencapsulação viral, pode auxiliar para garantir a aplicação efetiva de fagos por via oral (Stanford et al., 2010).

Conclusão

Pôde-se concluir que os fagos se apresentam como ferramentas eficientes para combater bactérias multirresistentes, uma vez que são altamente específicos, provocam rápida melhora dos quadros de com infecções multirresistentes e causam menores impactos ambientais. Mas alguns pontos precisam ser melhor estudados para vencer os desafios presentes na terapia fágica, como a via e o tempo de administração, formas para obter mais rapidamente os fagos e gerar maiores facilidades para seu uso rotineiro na área da saúde. De maneira geral os fagos apresentam eficiência contra doenças bacterianas multirresistentes e são considerados uma ferramenta poderosa para combatê-las.

Agradecimentos

Ao Centro de Ciências Agrárias Engenharias e ao Núcleo de Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Manejo Fitossanitário de Pragas e Doenças (NUDEMAFI) da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Alegre, o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, a Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

- ADEBAYO, O. S. et al. Phage therapy: a potential alternative in the treatment of multi-drug resistant bacterial infections. **Journal of Microbiology & Experimentation**. v. 5, n. 7, p. 11-12. 2017. doi: 10.15406/jmen.2017.05.00173
- ADHYA, S.; MERRIL, C. The road to phage therapy. **Nature** v. 443, p. 754-755. 2006.
- ALTAMIRANO, F. L. G.; BARR, J. J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 32, n. 2, 2019.
- CARLET, J.; MAINARDI, J.L. Antibacterial agents: back to the future. Can we live with only colistin, cotrimoxazole and fosfomycin? **Clinical Microbiology and Infection**. v. 18, n. 1. p. 1-3. 2012.
- CHANISHVILI, N. Phage therapy--history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. **Advanced Virus Research**. v. 83, p. 3-40. 2012.
- CISEK, A. A. et al. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years. After the Discovery of Bacteriophages. **Current Microbiology**. v. 74, n. 2, p. 277-283, 2017.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

DING, C.; HE, J. Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. **Applied Microbiology and Biotechnology**. v. 87, n. 3, p. 925-941. 2010.

DUCKWORTH, D. H. Who discovered bacteriophage? **Bacteriological Reviews**. v. 40. p. 793-802. 1976.

EL-SHIBINY, A.; EL-SAHHAR, S. Bacteriophages: the possible solution to treat infections caused by pathogenic bacteria. **Canadian Journal of Microbiology**. v. 63, n. 11, p. 865-879, 2017

ESCOBAR-PARAMO, P. et al. Evolutionary dynamics of separate and combined exposure of *Pseudomonas fluorescens* SBW25 to antibiotics and bacteriophage. **Evolutionary Applications**. v. 5, p. 583-592. 2012.

HO, K. Bacteriophage therapy for bacterial infections: rekindling a memory. **Perspectives in Biology and Medicine**. v. 44, p. 1-16. 2001.

LEUNG, E. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance Bull. **World Health Organ**. v. 89, n. 5, p. 390-392. 2011

LIN, D. M. Terapia fágica: uma alternativa aos antibióticos na era da multirresistência. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**. v. 8, n. 3, p. 162-173. 2017. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162

OLDFIELD, E.; FENG, X. Resistance-resistant antibiotics. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 35, n. 12. p. 664-674. 2014

PIRNAY, J. P. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. **Pharmaceutical Research**. v. 32, pp. 2173-2179. 2015.

ROACH, D. R.; DONOVAN, D. M. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. **Bacteriophage**. v. 5, n. 3, 2015.

ROSSMANN, M. G. Combining X-ray crystallography and electron microscopy. **Structure**. v. 13, p. 355-362. 2005.

RYAN, E. M. et al. Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 63, n. 10, p. 1253-1264, 2011.

SETLOW, J. et al. Mutation and killing of *Escherichia coli* expressing a cloned *Bacillus subtilis* gene whose product alters DNA conformation. **Journal of Bacteriology**. v. 174, p. 2943-2950. 1992.

SHAO, Y.; WANG, I. N. Bacteriophage adsorption rate and optimal lysis time. **Genetics**. v.180, n. 1, p. 471-482, 2008.

STANFORD, K. et al. Oral delivery systems for encapsulated bacteriophages targeted at *Escherichia coli* O157:H7 in feedlot cattle. **Journal of Food Protection**. v. 73, n. 7, p. 1304-1312, 2010.

SUMMERS, W. C. Bacteriophage therapy. **Annual Reviews of Microbiology**. v. 55, p. 437-451. 2001.

SUTTLE, C. A. Marine viruses-major players in the global ecosystem. **Nature Reviews Microbiology**. v. 5, p. 801-812. 2007.

WEINBAUER, M. G. Ecology of Prokaryotic Viruses. **FEMS Microbiology Reviews**. v. 28. p. 127-181. 2004

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

WHO. **Antimicrobial Resistance**. 2015. Disponível em: www.who.int. Acesso em: 01 fev. 2022.

WRIGHT, A. et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. **Clinical Otolaryngology**. v 32, n. 4, p. 349-57. 2009 Aug;34(4):349-57. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x.