

Uso de bacteriófagos como alternativa no controle de infecções bacterianas

Use of bacteriophages as an alternative in the control of bacterial infections

Uso de bacteriófagos como alternativa en el control de infecciones bacterianas

Recebido: 01/07/2022 | Revisado: 10/08/2022 | Aceito: 11/08/2022 | Publicado: 20/08/2022

Lillian Oliveira Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7788-5527>
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Brasil
E-mail: lops.fiocruz@gmail.com

Joseli Maria da Rocha Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4923-6500>
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Brasil
E-mail: joseli@ensp.fiocruz.br

Resumo

A OMS prevê que, até 2050, infecções causadas por bactérias resistentes causarão cerca de 10 milhões mortes anuais. Considerada uma crise de saúde pública negligenciada mundialmente, a resistência bacteriana (AMR) vem sendo agravada pelo uso indiscriminado dos antimicrobianos, podendo ser transmitida de um organismo ao outro, favorecendo o surgimento de bactérias pan-resistentes. A partir desse cenário, é necessária a busca de metodologias alternativas de tratamento, como a fagoterapia, que é baseada na utilização do mecanismo de replicação natural dos bacteriófagos para causar a lise da célula bacteriana, o que pode ser uma excelente opção para o tratamento e controle de infecções causadas pelas bactérias resistentes. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo destacar o potencial da fagoterapia no combate de tais infecções, onde tal técnica vem apresentando resultados positivos e esperançosos no combate de infecções em diversos sítios e por diferentes vias de administração, possibilitando até mesmo o tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de biofilme. Trata-se, portanto, de uma técnica extremamente vantajosa, utilizando vírus extremamente específicos quanto ao microrganismo alvo, o que acaba por diminuir os riscos de toxicidade, reações alérgicas e disbioses. Além disso, o uso combinado de bacteriófagos e antibióticos apresenta resultados sinérgicos que possibilitam a redução da dose de ataque dos antimicrobianos e uma maior eficácia no tratamento. Contudo, como a fagoterapia ainda não apresenta protocolos específicos para seu uso, são necessários maiores estudos relacionados à sua implementação, para que seja possível desfrutar de mais essa alternativa de tratamento no futuro.

Palavras-chave: Atividade antibacteriana; Bacteriófagos; Fagoterapia; Resistência bacteriana.

Abstract

WHO predicts that, by 2050, infections caused by resistant bacteria will cause about 10 million deaths annually. Considered a public health crisis neglected worldwide, bacterial resistance (AMR) has been aggravated by the indiscriminate use of antimicrobials, which can be transmitted from one organism to another, favoring the emergence of pan-resistant bacteria. From this scenario, it is necessary to search for alternative treatment methodologies, such as phage therapy, which is based on the use of the natural replication mechanism of bacteriophages to cause bacterial cell lysis, which can be an excellent option for the treatment and control of infections caused by resistant bacteria. Therefore, this work aimed to highlight the potential of phage therapy in the fight against such infections, where this technique has shown positive and hopeful results in the fight against infections in several sites and by different routes of administration, even allowing the treatment of infections caused by biofilm-producing bacteria. It is, therefore, an extremely advantageous technique, using extremely specific viruses regarding the target microorganism, which ends up reducing the risks of toxicity, allergic reactions and dysbiosis. In addition, the combined use of bacteriophages and antibiotics presents synergistic results that allow the reduction of the antimicrobial loading dose and a greater effectiveness in the treatment. However, as phage therapy still does not have specific protocols for its use, further studies related to its implementation are needed, so that it is possible to enjoy this alternative treatment more in the future.

Keywords: Antibacterial activity; Bacteriophages; Phagotherapy; Bacterial resistance.

Resumen

La OMS predice que, para 2050, las infecciones causadas por bacterias resistentes causarán alrededor de 10 millones de muertes al año. Considerada una crisis mundial de salud pública desatendida, la resistencia bacteriana (RAM) se ha visto agravada por el uso indiscriminado de antimicrobianos, los cuales pueden transmitirse de un organismo a otro, favoreciendo la aparición de bacterias panresistentes. A partir de este escenario, es necesario buscar metodologías

alternativas de tratamento, como a fagoterapia, que se basa en el uso del mecanismo de replicación natural de los bacteriófagos para provocar la lisis de las células bacterianas, que puede ser una excelente opción para el tratamiento y control de Infecciones causadas por bacterias resistentes. Por lo tanto, este trabajo tuvo como objetivo resaltar el potencial de la fagoterapia en la lucha contra este tipo de infecciones, donde esta técnica ha mostrado resultados positivos y esperanzadores en la lucha contra infecciones en varios sitios y por diferentes vías de administración, permitiendo incluso el tratamiento de infecciones causadas por bacterias productoras de biopelículas. Se trata, por tanto, de una técnica extremadamente ventajosa, utilizando virus extremadamente específicos respecto al microorganismo diana, lo que acaba reduciendo los riesgos de toxicidad, reacciones alérgicas y disbiosis. Además, el uso combinado de bacteriófagos y antibióticos presenta resultados sinérgicos que permiten la reducción de la dosis de carga antimicrobiana y una mayor efectividad en el tratamiento. Sin embargo, como la fagoterapia aún no cuenta con protocolos específicos para su uso, se necesitan más estudios relacionados con su implementación, de modo que se pueda disfrutar más de esta alternativa de tratamiento en el futuro.

Palabras clave: Actividad antibacterial; Bacteriófagos; Fagoterapia; Resistencia bacteriana.

1. Introdução

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, sendo fornecidos livremente nas farmácias, ainda que necessitem de retenção de receita médica, principalmente no Brasil, sendo amplamente utilizados, muitas vezes de forma errônea e indiscriminada. Seja pela automedicação ou por prescrições incorretas, o uso inadequado destes fármacos acaba por favorecer a chamada resistência bacteriana (AMR, do inglês, *Antimicrobial resistance*), onde os microrganismos se tornam capazes de alterar características estruturais e/ou funcionais de suas células para se adaptarem ao meio (Baptista, 2017; Costa; Junior, 2017; Silva *et al*, 2020).

A Organização mundial de saúde estima que, até 2050, a resistência bacteriana aos antimicrobianos seja responsável por cerca de 10 milhões de mortes anuais, sendo mais letal que o câncer, acidentes de trânsito e outras doenças infecciosas, como sarampo e cólera. Portanto, pode-se dizer que a AMR é um grave problema de saúde pública negligenciada mundialmente, onde não há atenção suficiente para o uso exacerbado de antibióticos e as consequências catastróficas que a sucedem, uma vez que a mesma é responsável pelo aumento do custo de tratamentos e das chances de óbito dos pacientes infectados (Costa & Junior, 2017; OMS, 2019; La Peña, 2020).

Uma vez adquirida, a AMR pode ser transmitida de um organismo ao outro, o que possibilita o surgimento de bactérias multirresistentes ou pan-resistentes, que apresentam mecanismos de resistência contra uma ou mais classes de antibióticos, ou até mesmo contra todas as classes, respectivamente (La Peña, 2020). Dentro dessa perspectiva, como o avanço para o descobrimento de novos fármacos se torna cada vez mais lento, quando comparado com a evolução dos mecanismos de resistência das bactérias, faz-se necessária a implementação de metodologias alternativas para o tratamento de infecções causadas por tais microrganismos resistentes, como ocorre com a bacteriófagoterapia, também chamada de fagoterapia.

Considerados o grupo mais abundante do planeta, os bacteriófagos são vírus capazes de infectar e causar a lise de células bacterianas, a partir de um reconhecimento específico da superfície celular (Loba, 2014; Prada-Peñaranda *et al*, 2015; Gallardo, 2019), apresentando uma estrutura icosaédrica, denominada de capsídeo, material genético (RNA ou DNA) e uma cauda proteica helicoidal, esses vírus costumam ter cerca de 20 a 200nm, e podem ser encontrados não só em ambientes aquáticos, mas também no microbioma de animais e humanos (Loba, 2014; Perez, 2020).

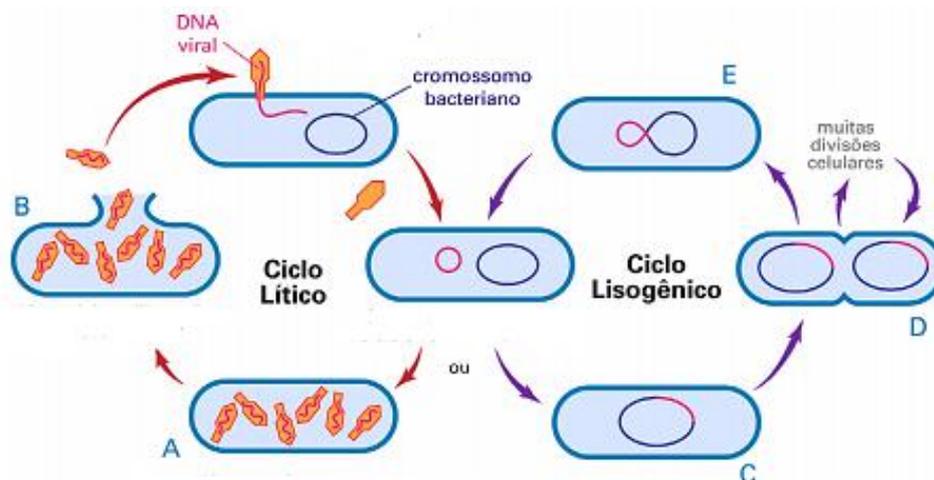
A fagoterapia se utiliza do próprio mecanismo de replicação viral, tendo em vista que os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, ou seja, eles penetram na célula bacteriana e induzem a formação de um poro na membrana da bactéria, injetando seu material genético, que será integrado ao genoma bacteriano e, conseqüentemente, replicado durante a divisão celular (Rosa, 2015; Tortora *et al*, 2017). Essa replicação pode ocorrer de quatro formas (ciclo lítico, lisogênico, pseudo-lisogênico e de estado crônico) e permite classificar os bacteriófagos de acordo com esse processo.

Em bacteriófagos de ciclo lítico, a replicação do material viral ocorre mais rápido do que a replicação bacteriana, o que acarreta em uma sobrecarga da célula, que é preenchida pelos novos vírions formados, que por sua vez, acabam causando a lise celular em busca de novos hospedeiros (Rosa, 2015; Tortora et al, 2017; La Peña, 2020).

Os bacteriófagos de ciclo lisogênico, ou fagos temperados, permanecem silenciosos no interior das células procariontas por longos períodos de replicação bacteriana, mantendo-se incubados até a indução do ciclo lítico, como mostra a Figura 1, podendo ser oriundo de uma exposição ao UV, mudanças de temperatura e outros fatores. É válido ressaltar que o ciclo lisogênico pode ser altamente benéfico para as bactérias, ao contrário do ciclo lítico, uma vez que, ao incorporarem os genes virais, as bactérias podem passar a apresentar novos fatores de virulência, patogenicidade ou mesmo de resistência (Rosa, 2015; Tortora et al, 2017; La Peña, 2020).

Existem ainda os bacteriófagos de ciclo pseudo-lisogênico, que se replicam em apenas uma parcela das bactérias presentes no meio, enquanto que a outra parte é resistente ao seu mecanismo de adesão e injeção do material viral. Não obstante, o ciclo pseudo-lisogênico também pode ser considerado um estado entre o final do ciclo lisogênico e o início do ciclo lítico (Rosa, 2015). Outro ponto relevante a ser abordado é a existência de uma infecção de estado crônico, onde a bactéria infectada se torna resistente à lise causada pelo ciclo lítico e, conseqüentemente, os fagos só conseguem alcançar o meio extracelular através de brotamentos e/ou extrusões (Rosa, 2015).

Figura 1 – Ciclo lítico e lisogênico dos bacteriófagos em uma *Escherichia coli*.



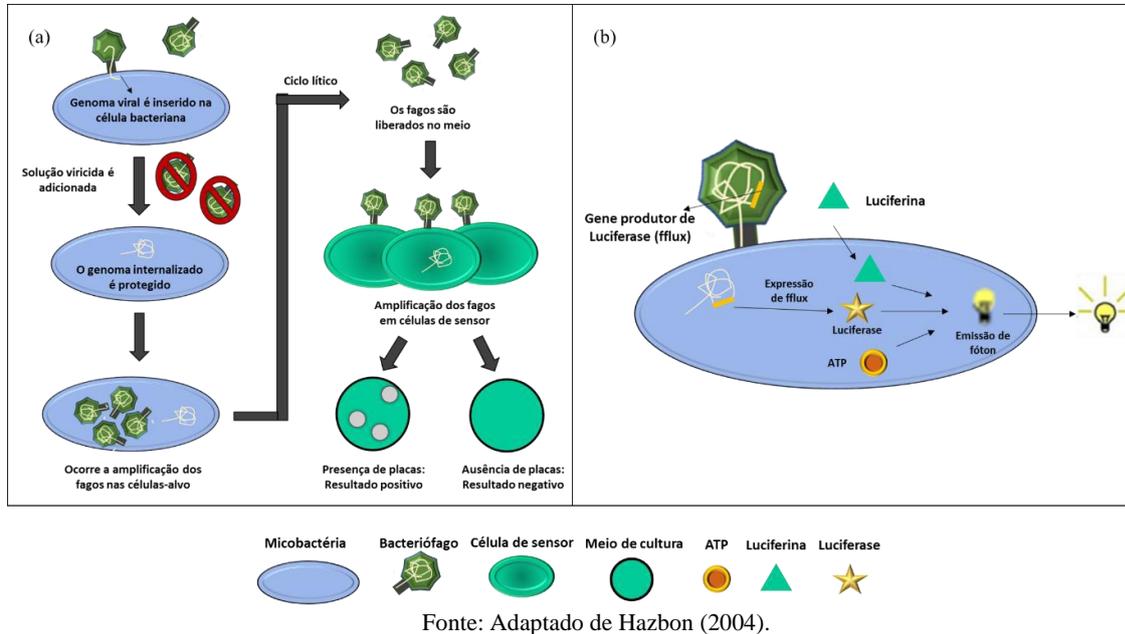
Legenda: (a) Multiplicação viral no ciclo lítico; (b) Lise celular e liberação de novos vírus para o meio externo; (c) Incorporação do DNA viral no material genético da célula; (d) Replicação do material genético viral durante a replicação celular; (e) O material genético do vírus se separa do cromossomo para dar início ao ciclo lítico. Fonte: Tortora et al, 2017

A fagoterapia era amplamente utilizada no passado, sendo descartada após o surgimento e comercialização de antibióticos, como a penicilina, em 1948, que se mostraram mais eficazes e menos específicos, alcançando uma gama maior de infecções a serem tratadas com um único fármaco. Contudo, é importante destacar que, ainda que não tenham sido valorizados como antimicrobianos, os bacteriófagos permitiram e auxiliaram na evolução de outros setores clínicos, como a biologia molecular (Paisano & Bombana, 2010; La Peña, 2020).

Não obstante, o uso de bacteriófagos ainda se mostra bastante promissor, principalmente frente à resistência bacteriana, sendo uma técnica facilmente aplicada em larga escala, com um ótimo custo-benefício e facilidade em formulação de coquetéis contra diferentes patógenos causadores de infecção (Pérez, 2020). Além disso, trata-se de uma técnica viável na identificação de microrganismos resistentes há quase vinte anos, onde o diagnóstico pode ser realizado de duas formas: através da amplificação e posterior identificação de fagos descendentes a partir das células de sensor (Figura 2a); ou pela luminosidade

de fagos que, após sua replicação nas bactérias, passam a ser produtores de luciferase (Figura 2b), uma enzima capaz de transformar energia química em energia luminosa (Hazbon, 2004).

Figura 2 – Mecanismos para utilização dos fagos como técnicas diagnósticas.



Sendo assim, o objetivo deste trabalho é destacar o potencial dos bacteriófagos no tratamento de infecções bacterianas, sendo uma das alternativas viáveis a serem implementadas no combate à AMR.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa, o qual não demanda um protocolo rígido para sua confecção, com uma temática mais aberta e seleção de artigos de maneira arbitrária (Cordeiro et al., 2007). A busca foi realizada a partir de fontes de dados, como: PubMed, acessível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, Portal de Periódico da Capes, acessível em <http://www.periodicos.capes.gov.br/> e Google Acadêmico, acessível em <https://scholar.google.com.br/>. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: *Bacteriophage* (bacteriófago), *bacterial resistance* (resistência bacteriana), *antibacterial activity* (atividade antibacteriana), *antimicrobial activity* (atividade antimicrobiana) e *fagotherapy* (fagoterapia).

A busca foi realizada no período de março de 2021 a julho de 2022, captando referências em inglês, português e espanhol. A busca se deu dentro dos cem anos de estruturação da fagoterapia, com ênfase nos materiais publicados entre 2017 e julho de 2022. Como critérios de inclusão e exclusão, realizou-se a leitura dos títulos seguida dos resumos, excluindo os que não apresentavam informações relevantes quanto ao seu uso clínico, bem como os artigos repetidos. Os artigos selecionados anteriormente e que apresentavam as palavras-chave buscadas, foram lidos na íntegra. Trabalhos que abordavam as vantagens, desvantagens e a capacidade de implementação de bacteriófagos na clínica compõem os resultados deste artigo, conforme o Quadro 1.

Quadro 1 – Artigos utilizados para a elaboração dos resultados.

Nº	Título do artigo	Atividade	Referência
1	Sur le traitement de la fièvre typhoïde et des colites aiguës par le bactériophage de d'Herelle.	<i>Salmonella enterica</i> (Typhimurium)	Mikeladze <i>et al</i> , 1936
2	Use of combined phages in suppurative-inflammatory diseases.	<i>Proteus</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Streptococcus</i> sp. resistentes	Sakandelize & Meipariani, 1974
3	Bacteriophage treatment of suppurative skin infections.	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Pseudomonas</i> sp. e <i>Staphylococcus</i> sp.	Cislo <i>et al</i> , 1987
4	Successful treatment with bacteriophage in purulent cerebrospinal meningitis in a newborn.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Stroj <i>et al</i> , 1999
5	Treatment of post-burns bacterial infections by bacteriophages, specifically ubiquitous <i>Pseudomonas</i> spp. notoriously resistant to antibiotics	<i>Enterococcus</i> sp., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i>	Ahmad, 2002
6	Therapeutic use of phage cocktail for controlling <i>Escherichia coli</i> O157: H7 in gastrointestinal tract of mice	<i>E. coli</i>	Tanji <i>et al</i> , 2005
7	Targeted drug-carrying bacteriophages as antibacterial nanomedicines.	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>E. coli</i>	Yacoby <i>et al</i> , 2007
8	Low-cost rapid detection of rifampicin resistant tuberculosis using bacteriophage in Kampala, Uganda	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Traore <i>et al</i> , 2007
9	Phage therapy experience at the Eliava Institute	<i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i>	Kutateladze & Adamia, 2008
10	Engineered bacteriophage targeting gene networks as adjuvants for antibiotic therapy	DNA bacteriano	Lu & Collins, 2009

Continuação do Quadro 1 – Artigos utilizados para a elaboração dos resultados.

11	Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial.	<i>S. aureus</i> , <i>E.coli</i> e <i>P. aeruginosa</i>	Rhoads <i>et al</i> , 2009
12	A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; a preliminary report of efficacy.	<i>P. aeruginosa</i> multirresistente	Wright <i>et al</i> , 2009
13	Characterization and comparative genomic analysis of a novel bacteriophage, SFP10, simultaneously inhibiting both <i>Salmonella enterica</i> and <i>Escherichia coli</i> O157: H7.	<i>S. enterica</i> (Typhimurium) e <i>E. coli</i>	Park <i>et al</i> , 2012
14	Characterization of newly isolated lytic bacteriophages active against <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente	Merabishvili <i>et al</i> , 2014
15	Corneal infection therapy with topical bacteriophage administration.	<i>S. aureus</i>	Fadlallah <i>et al</i> , 2015
16	Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics.	Não se aplica.	Torres-Barceló & Hochberg, 2016
17	Phage therapy in a 16-year-old boy with Netherton syndrome	<i>Staphylococcus epidermidis</i> e o <i>S. aureus</i>	Zhvania <i>et al</i> , 2017
18	Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> infection	<i>A. baumannii</i>	Schooley <i>et al</i> , 2017
19	<i>Salmonella</i> Gallinarum multirresistentes e formadoras de biofilmes em cascas de ovos são sensíveis a bacteriófagos	<i>S. enterica</i> (Gallinarum) multirresistentes e formadoras de biofilme	Rizzo, 2017
20	Phage therapy against <i>Achromobacter xylosoxidans</i> lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Hoyle <i>et al</i> , 2018
21	Bacteriophage treatment of infected diabetic foot ulcers.	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> resistente à metilina (MRSA), <i>Enterococcus</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp., <i>Enterobacter</i> sp. e <i>Citrobacter</i> sp	Morozova <i>et al</i> , 2018

Continuação do Quadro 1 – Artigos utilizados para a elaboração dos resultados.

22	Efecto de bacteriófagos en el control de biopelículas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de Carbapenemasas (KPC).	<i>K. pneumoniae</i> produtora de carbapenemase (KPC)	Rincón et al, 2019
23	Safety of bacteriophage therapy in severe <i>Staphylococcus aureus</i> infection	<i>S. aureus</i> resistente.	Fabijan et al, 2020
24	Bacteriophage-antibiotic combinations for <i>Enterococcus faecium</i> with varying bacteriophage and daptomycin susceptibilities	<i>Enterococcus faecium</i> resistentes à daptomicina	Morrisette et al, 2020
25	Bacteriophage–antibiotic combinations against ciprofloxacin/ceftriaxone-resistant <i>Escherichia coli</i> in vitro and in an experimental <i>Galleria mellonella</i> model.	<i>E. coli</i> resistente e produtora de biofilme	Wang et al, 2020
26	Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	<i>P. aeruginosa</i>	Tkhilaishvili et al, 2020a;
27	Using bacteriophages as a trojan horse to the killing of dual-species biofilm formed by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	<i>P. aeruginosa</i> e MRSA	Tkhilaishvili et al, 2020b
28	Phage therapy for limb-threatening prosthetic knee <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection: case report and in vitro characterization of anti-biofilm activity.	<i>K. pneumoniae</i>	Cano et al, 2020
29	Evaluating the potential efficacy and limitations of a phage for joint antibiotic and phage therapy of <i>Staphylococcus aureus</i> infections	<i>S. aureus</i>	Berryhill et al, 2021
30	A Case of Phage Therapy against Pandrug-Resistant <i>Achromobacter xylosoxidans</i> in a 12-Year-Old Lung-Transplanted Cystic Fibrosis Patient	<i>A. xylosoxidans</i>	Lebeaux et al, 2021

Continuação do Quadro 1 – Artigos utilizados para a elaboração dos resultados.

31	Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i> pan-resistente.	Eskenazi <i>et al</i> , 2022
32	The effects of different doses of inhaled bacteriophage therapy for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pulmonary infections in mice	<i>P. aeruginosa</i> multirresistente	Chang <i>et al</i> , 2022
33	Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous <i>Mycobacterium chelonae</i> infection.	<i>Mycobacterium chelonae</i>	Little <i>et al</i> , 2022
34	Advancing bacteriophages as a treatment of antibiotic-resistant bacterial pulmonary infections	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> e <i>K. pneumoniae</i>	Satta <i>et al</i> , 2022

Fonte: Autoras (2022).

3. Resultados e Discussão

Ainda que tenha sido descoberta em 1915, a fagoterapia só começou a ser implementada na prática clínica em 1917, quando D'Herelle utilizou os fagos no tratamento de disenterias graves causadas por *Shigella* sp. em crianças francesas (D'Herelle, 1917, p.373, apud D'Herelle, 2007; Loba, 2014). Em 1963, esses vírus foram utilizados no tratamento de perfurações intestinais relacionadas à febre tifóide, causada por *Salmonella enterica* (Typhimurium), reduzindo em até 50% o índice de mortalidade (Mikeladze *et al*, 1936).

Quase quarenta anos depois, Sakandelize e Meipariani mostraram que a bacteriófagoterapia é eficaz contra infecções causadas por *Proteus* sp. *Staphylococcus* sp. e/ou *Streptococcus* sp. resistentes aos antibióticos, onde os autores trataram cerca de 236 pacientes e obtiveram êxito em 92% dos casos (Sakandelidze & Meipariani, 1974; Gallardo, 2019).

Cislo e colaboradores conseguiram atestar a eficácia dos fagos no tratamento de infecções cutâneas supurativas crônicas e inadequadamente tratadas, causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. e *Staphylococcus* sp., obtendo 74% de eficácia no tratamento de 31 pacientes (Cislo *et al*, 1987; Gallardo, 2019).

Os resultados de Stroj e sua equipe (1999) corroboram com os de Cislo e sua equipe (1987), uma vez que a fagoterapia foi capaz de eliminar bactérias presentes no líquido de um recém-nascido acometido por uma meningite causada por *Klebsiella pneumoniae* (Stroj *et al*, 1999; Gallardo, 2019), assim como os resultados obtidos por Ahmad, em 2002, que obteve cerca de 80% de eficácia no tratamento de infecções causadas por *Enterococcus* sp. e até 90% para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* e *K. pneumoniae*, causadoras de infecções em queimaduras (Ahmad, 2002) e de Tanji e colaboradores, que comprovaram que a concentração de *E. coli* presente no trato gastrointestinal de camundongos era inversamente relacionada à concentração de fagos na mesma região destes camundongos ao longo da administração do coquetel (Tanji *et al*, 2005).

Bacteriófagos podem ser administrados por diferentes vias, como a via tópica, entérica, inalatória, enteral ou até mesmo via intravenosa e intramuscular, tendo a via oral com maior distribuição corpórea e excelente tolerância do paciente (Gill & Hyman, 2010; Rothwell, 2014). Contudo, Górski e colaboradores afirmam que a administração anal destes vírus equivale às doses administradas por via intramuscular, com picos de densidade que demonstram uma excelente translocação para vasos sanguíneos (Górski *et al*, 2006; Rothwell, 2014).

A terapia também foi implementada no tratamento de fibrose cística, associada à tetraciclina para intensificar a eliminação de *S. aureus* e *P. aeruginosa* (Kutateladze & Adamia, 2008). Rhoads e sua equipe, em 2009, trataram 20 pacientes com úlceras crônicas nas pernas, causadas por *S. aureus*, *E.coli* e *P. aeruginosa*, onde o coquetel de fagos foi aplicado de forma tópica durante 12 semanas, também obtendo resultados positivos (Rhoads *et al*, 2009).

Ainda assim, a resistência aos antimicrobianos ocorre em ritmo crescente e pode ser uma característica intrínseca de determinadas bactérias, sendo um dos graves problemas de saúde pública, negligenciados em todo o mundo (Blair *et al.*, 2015; Baptista, 2017; Costa & Junior, 2017). Interessante observar que por ser independente desse fato, a fagoterapia vem se mostrando uma técnica promissora para o combate de microrganismos resistentes, como mostrou Wright e sua equipe, ainda em 2009, relatando a redução da carga bacteriana de *P. aeruginosa* multirresistente dos pacientes portadores de otite crônica após 42 dias de tratamento, sendo comparado ao grupo placebo (Wright *et al*, 2009).

Em 2012, um estudo apresentou um bacteriófago capaz de inibir o crescimento de *Salmonella enterica* (Typhimurium) e de *E. coli* simultaneamente, sendo o primeiro relato da literatura sobre a identificação de uma infecção causada por esses dois patógenos com apenas um fago capaz de inibir duas bactérias de espécies distintas (Park *et al*, 2012).

Dois anos depois, um novo bacteriófago foi isolado, apresentando um potencial antimicrobiano contra *Acinetobacter baumannii* multirresistente (Merabishvili *et al*, 2014). No mesmo ano, outra cepa foi capaz de combater infecções causadas por *A. baumannii*, sugerindo que a fagoterapia é uma excelente alternativa em casos de resistência bacteriana (Peng *et al*, 2014).

A literatura relata também o uso de bacteriófagos na forma de colírio contra abscessos oculares e queratite intersticial causada por *Staphylococcus aureus*, apresentando resultados positivos após seis meses de tratamento contínuo (Fadlallah *et al*, 2015). Não obstante, Zhvania e sua equipe avaliaram a possibilidade de utilizar a fagoterapia no tratamento da síndrome de Netherton, uma doença genética relacionada à presença de bactérias do gênero *Staphylococcus*, principalmente em casos de *Staphylococcus epidermidis* e o *S. aureus*, obtendo resultados consideravelmente positivos (Zhvania *et al*, 2017; Gallardo, 2019; Balfour, 2020).

Importante destacar a descrição de uma recuperação rápida e progressiva em paciente diabético ao ser tratado com a fagoterapia após complicações de uma pancreatite necrosante causada por *A. baumannii* (Schooley *et al*, 2017). Neste mesmo ano, Rizzo comprovou a capacidade antibacteriana de sete bacteriófagos frente a cepas de *Salmonella enterica* (Gallinarum) multirresistentes e formadoras de biofilme em casca de ovo. Dentro dos sete fagos testados, o menor desempenho encontrado foi referente à lise de 31 de 46 amostras bacterianas analisadas (67,39%) (Rizzo, 2017).

A terapia também foi eficaz no tratamento de infecção pulmonar em um paciente com fibrose cística causada por *Achromobacter xylosoxidans* resistente (Hoyle *et al*, 2018), enquanto que Morozova e sua equipe asseveram que a fagoterapia pode ser utilizada frente a *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA, do inglês, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus* sp., *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. e *Citrobacter* sp (Morozova *et al*, 2018), como pode ser encontrado na literatura.

O estudo de Rincón e sua equipe (2019) mostrou que os fagos podem apresentar um desempenho muito melhor do que a antibioticoterapia em casos de bactérias resistentes, reduzindo a população e o biofilme formado por cepas de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), com eficácia de 72,64 a 95,45% (Rincón *et al*, 2019).

Há dois anos, 13 pacientes de um hospital australiano foram tratados com um coquetel contendo bacteriófagos por via intravenosa para combater infecções causadas por *S. aureus* resistente. Os autores do estudo afirmam que não houveram reações adversas e que os pacientes evoluíram bem, incluindo casos de endocardite infecciosa e séptica, ainda que sejam necessários maiores estudos quanto a utilização da fagoterapia (Fabijan *et al*, 2020).

Quando comparada com a antibioticoterapia, a fagoterapia se mostra muito mais vantajosa, tendo em vista que os bacteriófagos são extremamente específicos para com as bactérias-alvo, diminuindo os riscos de efeitos colaterais, infecções secundárias e outros efeitos, como a disbiose, sem afetar a microbiota do indivíduo (El-Shibiny e El-Sahhar, 2017), além de não apresentarem relatos de reações alérgicas, ainda que esta possibilidade não possa ser totalmente descartada (Górski *et al*, 2018, La Peña, 2020).

Não obstante, o estudo realizado por Yacoby e sua equipe, em 2007, mostra que fagos podem ser carreadores dos antibióticos. Essa pesquisa, foi capaz de comprovar a inibição do crescimento de *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *E. coli* através da conjugação do cloranfenicol com aminoglicosídeos transportados pelos fagos para o interior da célula-alvo (Yacoby *et al*, 2007; Pereira, 2011).

Os bacteriófagos também foram capazes de identificar cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* ao serem administrados junto à rifampicina, que tem como mecanismo de ação a inibição da síntese do RNA mensageiro bacteriano, o que faz com que o material genético viral não se replique em casos de sensibilidade ao antibiótico, sendo uma técnica mais sensível e específica que a análise realizada no Bactec 460, padrão-ouro no diagnóstico clínico de *M. tuberculosis* (Rodrigues *et al*, 2007; Traore *et al*, 2007; Pereira, 2011).

Outra atividade de grande relevância para a clínica médica é a inibição do sistema de reparo de DNA das bactérias a partir da proteína LexA3, codificada por bacteriófagos, fazendo com que os antibióticos não percam sua atividade e causem a morte da bactéria, ou seja, facilitando a ação direta do antimicrobiano através de uma ação sinérgica conjugada (Lu & Collins, 2009; Pereira, 2011).

O uso combinado de tais agentes pode auxiliar na redução das doses de ataque dos antimicrobianos (Torres-Barceló & Hochberg, 2016). Wu e Zhu (2021) afirmam que a fagoterapia pode e deve ser implementada no controle de infecções hospitalares, não só pela sua capacidade de transmissão, mas também pelo uso excessivo de antibióticos no meio nosocomial.

No estudo de Morrisette e colaboradores, a fagoterapia foi combinada aos antibióticos e apresentou uma excelente atividade sinérgica em casos de *Enterococcus faecium* resistentes à daptomicina (Morrisette *et al*, 2020). Wang e colaboradores mostraram que o uso combinado de antibióticos e bacteriófagos favorece o combate a cepas de *E. coli* resistentes e produtoras de biofilme, reduzindo a concentração anti-biofilme mínima (CABM) em até 512 vezes (Wang *et al*, 2020).

Por sua vez, Tkhilaishvili e sua equipe mostraram o potencial da fagoterapia junto aos antibióticos no tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* após implante de articulação no joelho, bem como a combinação de de ciprofloxacino com os bacteriófagos, que apresentou um aumento na capacidade anti-biofilme contra *P. aeruginosa* e MRSA (Tkhilaishvili *et al*, 2020a; Tkhilaishvili *et al*, 2020b)

Ainda em 2020, Cano e sua equipe também obtiveram resultados no tratamento de infecções em articulações protéticas, onde um paciente diabético recebeu 40 doses intravenosas de um fago específico para a bactéria isolada da articulação protética, associado à minociclina contínua. A atividade anti-biofilme *in vitro* do bacteriófago, da minociclina e a combinação dos mesmos foi avaliada contra um biofilme pré-formado do paciente e, como resultado, a adição do fago mostrou resultado satisfatório neste caso de infecção associada a biofilme (Cano *et al*, 2020).

Em 2021, Berryhill e colaboradores estudaram a eficácia da associação da fagoterapia aos antibióticos em casos de infecções causadas por *S. aureus*, onde a união dos tratamentos obteve melhores resultados do que a utilização exclusiva da antibioticoterapia, corroborando com os resultados anteriores (Berryhill *et al*, 2021). No mesmo ano, a equipe de Lebeaux relatou o primeiro caso da fagoterapia para infecção pulmonar por *A. xylosoxidans* em um paciente de 12 anos com o pulmão transplantado, afirmando que, mesmo após dois anos do tratamento, não houve reincidência da infecção no paciente (Lebeaux *et al*, 2021).

Em janeiro deste ano (2022), a fagoterapia também foi utilizada em uma vítima de bombardeio de 30 anos com infecção relacionada à fratura, causada por uma cepa de *K. pneumoniae* pan-resistente. Tendo em vista que a antibioticoterapia não surtiu efeito após mais de 700 dias de administração, a paciente foi tratada a partir da associação de um fago com meropenem e colistina, seguido de ceftazidima e avibactam, resultando na melhora clínica e no estado geral da mesma, como mostrou o estudo publicado por Eskenazi e sua equipe (Eskenazi *et al*, 2022).

Um outro trabalho atual aborda a fagoterapia inalatória como uma opção de tratamento para infecções respiratórias causadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, onde, após 24 horas da infecção, todos os grupos tratados com fagos exibiram uma redução significativa na carga bacteriana pulmonar, o que traz uma orientação quanto a relação dose-resposta em casos de infecções respiratórias (Chang *et al*, 2022).

Little e sua equipe, em maio deste ano, utilizaram bacteriófagos para o tratamento de uma infecção cutânea de um paciente que apresentava artrite, causada por *Mycobacterium chelonae*, obtendo uma excelente resposta clínica, onde não houveram evidências quanto a resistência desta bactéria ao tratamento com fagos (Little *et al*, 2022).

Não obstante, o uso da fagoterapia vem ganhando destaque nos últimos anos, principalmente para o tratamento de

infecções pulmonares causadas por bactérias Gram negativas multirresistentes, como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* (Satta *et al.*, 2022). Contudo, é importante deixar claro que ainda se faz necessário maiores estudos relacionados à utilização dos bacteriófagos na prática clínica para que seja possível implementá-la na clínica médica, onde a antibioticoterapia é altamente custosa e, muitas vezes, utilizada de forma incorreta, seja oriunda do erro de prescrição médica ou pela automedicação, melhorando a qualidade de vida e o custo do tratamento dos pacientes.

4. Considerações Finais

Ainda que tenha se mostrado promissora em diversos casos, a fagoterapia avança a passos lentos, sem protocolos específicos ou parâmetros como via de administração, dose e duração do tratamento. Contudo, essa terapia continua a despertar o interesse da comunidade científica e médica nos últimos anos. Com o aumento da resistência bacteriana, a necessidade de novas terapias medicamentosas se tornou emergencial, o que fez com que as pesquisas se voltassem para técnicas previamente descartadas, como a fagoterapia.

Esse estudo da literatura associada ao tema, demonstrou diversas vantagens e eficácia no tratamento de infecções bacterianas, seja como tratamento único ou combinado com a antibioticoterapia. Contudo, mesmo que apresente resultados promissores, é de extrema importância a realização de ensaios clínicos randomizados, avaliando sua toxicidade, reações adversas e atividade sinérgica aos antibióticos já utilizados, não só em animais, mas principalmente em humanos, para que, assim, seja possível elaborar protocolos seguros na implementação da fagoterapia na prática clínica, seja como um tratamento alternativo ou até mesmo de primeira escolha em casos de infecções bacterianas resistentes.

Referências

- Ahmad, S. I. (2002). Treatment of post-burns bacterial infections by bacteriophages, specifically ubiquitous *Pseudomonas* spp. notoriously resistant to antibiotics. *Medical hypotheses*, 58 (4), 327-331.
- Balfour, H. (2020). *Skin inflammation in Netherton syndrome linked to Staphylococcal bacteria*. *Drug Target Review*. <https://www.drugtargetreview.com/news/56855/skin-inflammation-in-netherton-syndrome-linked-to-staphylococcal-bacteria/>.
- Baptista, A. B. (2017). As bactérias multirresistentes hospitalares e as plantas medicinais. *Revista Desafios*, 4 (4), 1-2.
- Berryhill, B. A. *et al.* Evaluating the potential efficacy and limitations of a phage for joint antibiotic and phage therapy of *Staphylococcus aureus* infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(10), 2021.
- Blair, J. M., *et al.* (2015). Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Nature*, 13, 42-51.
- Cano, E. J., *et al.* (2020). Phage therapy for limb-threatening prosthetic knee *Klebsiella pneumoniae* infection: case report and in vitro characterization of anti-biofilm activity. *Clinical Infectious Diseases*, 73 (1), e144-e151.
- Chang, R. Y. K., *et al.* (2022). The effects of different doses of inhaled bacteriophage therapy for *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infections in mice. *Clinical Microbiology and Infection*, 28 (7), 983-989.
- Cislo, M., *et al.* (1987). Bacteriophage treatment of suppurative skin infections. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 35 (2), 175-183.
- Costa, A. L. P. D., & Junior, A. C. S. S. (2017). Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica: (UNIFAP)*, 7 (2), 45-57.
- D'herelle, F. (2007). On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D'Herelle, presented by Mr. Roux., 1917. *Research in microbiology*, 158 (7), 553-554.
- El-Shibiny, A., & El-Sahhar, S. (2017). Bacteriophages: the possible solution to treat infections caused by pathogenic bacteria. *Canadian journal of microbiology*, 63 (11), 865-879.
- Eskenazi, A., *et al.* (2022). Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nature Communications*, 13 (1), 1-14.
- Fabijan, A. P., *et al.* (2020). Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nature microbiology*, 5 (3), 465-472.
- Fadlallah, A., *et al.* (2015). Corneal infection therapy with topical bacteriophage administration. *The open phthalmology journal*, 9, 167-168.

- Gallardo, M. J. M. (2019). Bacteriófagos en lugar de antibióticos. *Milenaria, Ciencia y arte*, 13, 6-8.
- Gill, J. J., & Hyman, P. (2010). Phage choice, isolation, and preparation for phage therapy. *Current pharmaceutical biotechnology*, 11 (1), 2-14.
- Górski, A. *et al.* (2006). Bacteriophage translocation. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 46 (3), 313-319.
- Górski, A., *et al.* (2018). Phage therapy: what have we learned?. *Viruses*, 10 (6), 288.
- Hazbón, M. H. (2004). Recent advances in molecular methods for early diagnosis of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. *Biomedica*, 24, 149-162.
- Hoyle, N., *et al.* (2018). Phage therapy against *Achromobacter xylosoxidans* lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Research in microbiology*, 169 (9), 540-542.
- Kutateladze, M., & Adamia, R. (2008). Phage therapy experience at the Eliava Institute. *Medecine et maladies infectieuses*, 38 (8), 426-430.
- La Peña, M.M. (2020). *Bacteriófagos, una herramienta prometedora contra las bacterias multirresistentes*. [Trabalho de conclusão de curso, Faculdade de Ciências da Universidade de La Laguna].
- Lebeaux, D., *et al.* (2021). A Case of Phage Therapy against Pandrug-Resistant *Achromobacter xylosoxidans* in a 12-Year-Old Lung-Transplanted Cystic Fibrosis Patient. *Viruses*, 13 (1), 60.
- Little, J. S., *et al.* (2022). Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection. *Nature communications*, 13 (1), 1-7.
- Loba, A. F. F. R. (2014). *Fagoterapia como alternativa ao uso de antibióticos convencionais*. [Dissertação de Mestrado em Ciências farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias].
- Lu, T. K., & Collins, J. J. (2009). Engineered bacteriophage targeting gene networks as adjuvants for antibiotic therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (12), 4629-4634.
- Merabishvili, M., *et al.* (2014). Characterization of newly isolated lytic bacteriophages active against *Acinetobacter baumannii*. *PloS one*, 9 (8).
- Mikeladze, C., *et al.* (1936). Sur le traitement de la fièvre typhoïde et des colites aiguës par le bacteriophage de d'Herelle. *La Médecine*, 17, 33-38.
- Morozova, V. V., *et al.* (2018). Bacteriophage treatment of infected diabetic foot ulcers. In: *Bacteriophage Therapy*. Humana Press, New York, NY, 151-158.
- Morrisette, T., *et al.* (2020). Bacteriophage-antibiotic combinations for *Enterococcus faecium* with varying bacteriophage and daptomycin susceptibilities. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64 (9).
- Oms. (2019). *Novo relatório pede ação urgente para evitar crise de resistência antimicrobiana*. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5922:novo-relatorio-pede-acao-urgente-para-evitar-crise-de-resistencia-antimicrobiana&Itemid=812.
- Paisano, A. F., & Bombana, A. C. (2010). Fagoterapia como alternativa no combate às infecções endodônticas. *Revista Gaúcha de Odontologia*, 58 (2), 243-252.
- Park, M., *et al.* (2012). Characterization and comparative genomic analysis of a novel bacteriophage, SFP10, simultaneously inhibiting both *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157: H7. *Applied and environmental microbiology*, 78 (1), 58-69.
- Peng, F., *et al.* (2014). Characterization, sequencing and comparative genomic analysis of vB_AbaM-IME-AB2, a novel lytic bacteriophage that infects multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *BMC microbiology*, 14 (1), 1-14.
- Pereira, E. M. M. S. (2011). *Aplicações da terapia com bacteriófagos como controle microbiológico*. [Trabalho de conclusão de curso, Especialização em Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais].
- Pérez, K. A. B. (2020). *Bacteriófagos como alternativa antimicrobiana y su aplicación en la medicina veterinaria y zootecnia*. [Monografía, Faculdade de Medicina veterinária e zootecnia da Universidade de Cordoba].
- Prada-Peñaranda, C., *et al.* (2015). Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. *Universitas Scientiarum*, 20 (1), 43-59.
- Rhoads, D. D., *et al.* (2009). Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *Journal of wound care*, 18 (6), 237-243.
- Rincón, N. A. P., *et al.* (2019). *Efecto de bacteriófagos en el control de biopelículas de Klebsiella pneumoniae productoras de Carbapenemasas (KPC)*. Universidad de los Andes.
- Rizzo, N. N. (2017). *Salmonella Gallinarum multirresistentes e formadoras de biofilmes em cascas de ovos são sensíveis a bacteriófagos*. [Dissertação de Mestrado em Bioexperimentação, Faculdade de Agronomia e Medicina veterinária da Universidade de Passo fundo].
- Rodrigues, C. S., *et al.* (2007). Use of bactec 460 TB system in the diagnosis of tuberculosis. *Indian journal of medical microbiology*, 25 (1), 32.
- Rosa, J. E. C. (2015). *Multirresistência bacteriana—uma “nova” terapêutica: Bacteriófagos*. [Dissertação, Mestrado em Medicina da Universidade da Beira Interior].

- Rothwell, D. D. T. (2014). *Terapia bacteriofágica na prática clínica: um estudo de revisão*. [Dissertação, Mestrado integrado em Medicina da Universidade de Porto].
- Sakandelidze, V. M., & Meipariani, A. N. (1974). Use of combined phages in suppurative-inflammatory diseases. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*, 51 (6), 135-136.
- Satta, G., et al. (2022). Advancing bacteriophages as a treatment of antibiotic-resistant bacterial pulmonary infections. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(3), 225-231.
- Schooley, R.T., et al. (2017). Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61 (10).
- Silva, J. C. S. D., et al. (2020). A incidência do uso indiscriminado de medicamentos. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, 2 (1).
- Stroj, L., et al. (1999). Successful treatment with bacteriophage in purulent cerebrospinal meningitis in a newborn. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 33 (3), 693-698.
- Tanji, Y., et al. (2005). Therapeutic use of phage cocktail for controlling *Escherichia coli* O157: H7 in gastrointestinal tract of mice. *Journal of bioscience and bioengineering*, 100 (3), 280-287.
- Tkhilashvili, T., et al. (2020a). Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64 (1).
- Tkhilashvili, T., et al. (2020b). Using bacteriophages as a trojan horse to the killing of dual-species biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in microbiology*, 11.
- Torres-Barceló, C., & Hochberg, M. E. (2016). Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends in microbiology*, 24 (4), 249-256.
- Tortora, G. J., et al. (2017). *Microbiologia-12ª Edição*. Artmed Editora, 2017.
- Traore, H. et al. (2007). Low-cost rapid detection of rifampicin resistant tuberculosis using bacteriophage in Kampala, Uganda. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 6 (1), 1-6.
- Wang, L., et al. (2020). Bacteriophage-antibiotic combinations against ciprofloxacin/ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* in vitro and in an experimental *Galleria mellonella* model. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56 (6).
- Wright, A., et al. (2009). 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*, 34 (4), 349-357.
- Wu, N., & Zhu, T. (2021). Potential of Therapeutic Bacteriophages in Nosocomial Infection Management. *Frontiers in Microbiology*, 12.
- Yacoby, I., et al. (2007). Targeted drug-carrying bacteriophages as antibacterial nanomedicines. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51 (6), 2156-2163.
- Zhvania, P., et al. (2017). Phage therapy in a 16-year-old boy with Netherton syndrome. *Frontiers in medicine*, 4, 94.