



ELABORAÇÃO DE UM MANUSCRITO DE REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O USO DE BACTERÍOFAGOS EM TRATAMENTOS MÉDICOS

ANA CAROLINA RIBAS^{1,2*}, MICHELE ZORTEA³, GUSTAVO OLSZANSKI
ACRANI^{2,4}

1 Introdução/Justificativa

A emergência de bactérias patogênicas resistentes à maioria dos agentes antimicrobianos se tornou um problema à medicina moderna. A preocupação por adentrar em nova era “pré-antibióticos” prioriza o desenvolvimento de outras formas terapêuticas. Assim, o uso de bacteriófagos (fagos), vírus específicos que infectam somente procariotos ganha interesse.

2 Objetivos

Revisar elementos atuais da literatura acerca do tratamento de infecções bacterianas com uso de bacteriófagos.

3 Material e Métodos/Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão sistemática realizada entre 01 de julho de 2017 a 31 de julho de 2018, utilizando a base de dados MEDLINE, via plataforma Pubmed, através do método PRISMA para o seguimento da seleção. Foram considerados artigos publicados de julho de 2007 até julho de 2017, com os seguintes descritores: acnes, oral biofilms, *Helicobacter pilory*, skin ulcers, purulent infections, respiratory tract infections, gastrointestinal tract, genitourinary tract associados à bacteriophage e phage therapy e seus similares. Como critérios de inclusão foram considerados artigos em inglês, espanhol e português, publicados de julho de 2007 até julho de 2017 e que atendessem ao tema proposto de bacteriófagos no tratamento de doenças. Os critérios de exclusão considerados foram não atender ao tema proposto, repetição ou outro idioma.

1Discente do curso de Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo-RS, **Bolsista PROBIC/FAPERGS. Edital 321/GR/UFFS/2017**. Contato: anacribas@outlook.com

2Grupo de pesquisa: Práticas de atenção/cuidado à saúde das populações.

3Discente do curso de Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo-RS.

4Docente do curso de Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo-RS, **Orientador**.



4 Resultados e Discussão

Os termos utilizados na busca geraram um total de 385 artigos, dos quais: 8 com o termo “skin ulcers” associado a “bacteriophage” e 3 associados a “phage therapy”; 17 com o termo “*Helicobacter pilory*” e “bacteriophage” e 5 associado a “phage therapy”; 5 com o termo “purulent infections” e “bacteriophage” e 2 associados a “phage therapy”; 99 com o termo “respiratory infections” e “bacteriophage” e 38 associados a “phage therapy”; 14 com o termo “genitourinary infections” e “bacteriophage” e 4 associados a “phage therapy”; 14 com o termo “acnes” e “bacteriophage” e 5 associados a “phage therapy”; 14 com o termo “otitis” e “bacteriophage” e 3 associados a “phage therapy”; 88 com o termo “gastrointestinal infections” e “bacteriophage” e 30 associados a “phage therapy”; e ainda 15 artigos com o termo “oral biofilms” e “bacteriophage”; 8 associados a “phage therapy” e 13 artigos com o termo “oral biofilm bacteriophage”.

Após remoção dos artigos repetidos e daqueles em outras línguas, restaram 293 artigos, dos quais foram selecionados, através dos critérios de inclusão, 61 artigos, sendo: “skin ulcers” (5 artigos), “respiratory infections” (25 artigos), “genitourinary infections” (3 artigos), “acnes” (5 artigos), “otitis” (4 artigos), “gastrointestinal infections” (14 artigos), “oral biofilms” (4 artigos) e “purulent infections” (1 artigo). Os artigos encontrados com o termo *Helicobacter pilory* foram desconsiderados devido a não atenderem ao tema.

Durante a elaboração do artigo foi observada a necessidade de exclusão de mais 12 artigos, sendo que 8 deles devido a se mostrarem pesquisas com a finalidade de tratamento veterinário e 4 deles devido a não atenderem ao tema de tratamento de infecções.

Na pesquisa foi verificado uma eficiência relativa no uso de bacteriófagos no tratamento de infecções purulentas, especificamente em tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus*, com diminuição da contagem bacteriana e cura da patologia.

A terapia com fagos em infecções de pele foi observada no tratamento das cepas *Mycobacterium ulcerans*, *Enterococos* resistentes a múltiplas drogas, *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Os uso de bacteriófagos foi relacionado à diminuição de edema, diminuição significativa de quantidade bacteriana e prevenção de ulceração.



Em relação a infecções do trato respiratório foi analisado que fagos específicos de *Pseudomonas aeruginosa* são eficazes em pacientes com fibrose cística e que a terapia se demonstrou resolutive contra *Burkholderia cenocepacia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*. Contra *Escherichia coli* os bacteriófagos apresentaram valor cinético semelhante a antibióticos. Foi demonstrado que há período de degradação antes da atividade bactericida dos fagos avaliando *Mycobacterium tuberculosis*. No estudo em *Streptococcus pneumoniae* foi observada relação entre profago e defeito de adaptação durante a colonização. Foi demonstrado também que tratamento com bacteriófagos apresentam custo menor que antibioticoterapia. Além disso, foi avaliado que há eficácia de monitorar a atividade fágica por meio de marcadores inflamatórios.

Para o tratamento de acnes, o isolamento de novos fagos e sua aplicação contra culturas *in vitro* de *Propionibacterium acnes* apresentou especificidade e capacidade de lisar várias cepas. Foi descrita ainda a indução de resistência em determinadas cepas.

Bacteriófagos isolados contra biofilmes orais de *Enterococcus faecalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* causaram redução das culturas. A abordagem de *Pseudomonas aeruginosa* foi incapaz de diminuição persistente das colônias bacterianas, havendo novo crescimento posterior. Não foi observada lise completa do patógeno *Fusobacterium nucleatum*.

Em relação às otites, houve importante queda da contagem de *Pseudomonas aeruginosa* em estudo em cães, associada à melhora clínica. Semelhante fenômeno foi observado em humanos, nos quais a contagem passou a ser indetectável na maioria dos participantes.

A fagoterapia em infecções do trato geniturinário por *Cronobacter* spp. gerou decréscimo da contagem bacteriana e citocinas pro-inflamatórias em camundongos. Testes *in vitro* determinaram capacidade lítica de bacteriófagos sobre *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus mitis*. Uma proteína de capsídeo de bacteriófago foi responsável por inibir o crescimento de *Chlamydia trachomatis* em camundongos e *in vitro*.

Diminuição da contagem bacteriana de infecções gastrointestinais por *Vibrio cholerae* foi observada *in vitro*, em coelhos e em camundongos, além de melhora clínica. Cepas multirresistentes de *Shigella dysenteriae* foi lisada por bacteriófago *in vitro*. Cultura de



Clostridium difficile em modelo de intestino apresentou decréscimo com fagoterapia. Crescimento *in vitro* também foi inibido por endolisina de fago. Houve resistência de *Enterococcus faecalis* em modelo animal. Redução *in vitro* e *in vivo* da população de *Escherichia coli* foi verificada, sendo detectada resistência *in vivo* em um dos artigos.

5 Conclusão

Avaliando os resultados obtidos é possível considerar a fagoterapia uma alternativa promissora para tratamento de infecções bacterianas, sendo demonstrado diversos aspectos positivos desta terapia. Entretanto, é importante salientar que, como descrito, mais estudos devem ser conduzidos em humanos.

Referências

1. GREGORACCI, G.B.; SILVEIRA, W.D.; BROCCHI, M. The Biology of bacteriophages. **Modern Bacteriophage Biology and Biotechnology**. p. 1-36. 2006.
1. SULAKVELIDZE, A.; ALAVIDZE, Z.; GLENN MORRIS JR, J. Minireview: Bacteriophage Therapy. **Antimicrob. Agents Chemothe.** v. 45, n. 3, p. 649–659. 2001.

Palavras-chave: bacteriófagos, infecções bacterianas, resistência bacteriana.

Financiamento: FAPERGS.