

CAPÍTULO 29

REVISÃO DE LITERATURA - A UTILIZAÇÃO DA FAGOTERAPIA NO COMBATE ÀS INFECÇÕES BACTERIANAS MULTIDROGA RESISTENTE

Data de aceite: 02/02/2025

Evelyn Victória Braselino

Graduanda em Medicina pela Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Ana Julia Silva Venâncio

Graduanda em Medicina pela Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Thais Ruegger Jarrouge Bouças

Mestre em Biologia Molecular pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

INTRODUÇÃO

As bactérias multirresistentes (BMR) são ameaças à saúde, pois são capazes de resistir a classes inteiras de antibióticos, dificultando o tratamento das infecções e aumentando as taxas de morbimortalidade. A resistência microbiana (RAM) é impulsionada pelo uso inadequado de antibióticos, apesar de essas drogas serem a principal ferramenta no combate a infecções bacterianas, exigindo novas abordagens terapêuticas. Assim, bacteriófagos, vírus que infectam bactérias, são alternativas promissoras devido à sua ampla disponibilidade e eficiência bactericida.

OBJETIVOS

Identificar o papel da fagoterapia como opção no tratamento de infecções multidrogas resistentes (MDR).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão, realizada nas bases de dados BVSALUD, PubMed e SciELO, através dos descritores “Bacteriophages” OR “Phage Therapy” AND “Bacterial Infections” AND “Drug Resistance, Multiple, Bacterial”. Dos 99 artigos encontrados, apenas 11 foram selecionados, por terem sido publicados em inglês no último ano, responderem ao objetivo e não serem preprints e duplicatas.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

O tratamento com monofagos apresentou picos iniciais de crescimento bacteriano entre 5-10 horas, atribuídos a concentrações insuficientes de fagos para a esterilização. Todavia, conforme ocorreu a replicação dos bacteriófagos, houve redução no crescimento bacteriano, e, após 30 horas, possível formação de RAM e novos picos de crescimento. Em experimentos *in vitro*, doses elevadas de fagos induziram atividade antibacteriana superior nas primeiras 8 horas de cultura, mas, com o avanço do tempo, as bactérias apresentaram resistência. Ademais, há possibilidade de efeitos colaterais, tais como rubor cutâneo, diaforese, diarreia e, principalmente, febre, atribuída à liberação de endotoxinas durante a lise bacteriana. Em alguns estudos, a combinação de antibióticos e bacteriófagos obteve maior assertividade, com taxa de cura de 91%, enquanto o uso isolado de fagos teve eficácia de 67%. A gama de hospedeiros de um bacteriófago é crucial na eficácia da terapia fágica. Fagos com um espectro de hospedeiros polivalentes são capazes de atacar várias espécies bacterianas, tornando-os mais versáteis em ambientes clínicos. Por outro lado, fagos com uma gama de hospedeiros mais restrita podem ser altamente específicos para determinadas cepas, limitando seu uso, mas aumentando a precisão terapêutica. Nesse contexto, bacteriófagos líticos matam seus hospedeiros, poupando células eucariotas e a microbiota comensal. Esse fato favorece a ação de antibióticos que interferem na parede quando ambas as terapias são utilizadas; ao mesmo tempo que a antibioticoterapia facilita a penetração fágica em bactérias. Ademais, bacteriófagos são capazes de penetrar biofilmes em feridas tópicas, cateteres e tubos endotraqueais, sendo eliminados naturalmente após findar a infecção, de forma autorregulada. Há ainda a possibilidade de combinação de fagos em coquetéis, que atacam múltiplos receptores bacterianos, aumentando a eficácia terapêutica e prevenindo RAM.

CONCLUSÃO

Apesar de a terapia fágica evidenciar resultados promissores em experimentos laboratoriais, são necessárias pesquisas mais robustas para garantir sua segurança e eficácia em humanos pois questões, como a dosagem ideal e o método de escolha da estratégia terapêutica (monofagia, combinação com antibioticoterapia ou coquetéis), permanecem em aberto.

REFERÊNCIA

- ALQAHTANI, Abdulaziz. Bacteriophage treatment as an alternative therapy for multidrug-resistant bacteria. *Saudi Med J*, v. 44, n. 12, p. 1222-1231, 2023. Disponível em: www.doi.org/10.15537/smj.2023.44.12.20230366. Acesso em: 07 set. 2024.
- DOUGLAS, Edward JA. et al. Novel antimicrobial strategies to treat multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Microb Biotechnol*, v. 16, n. 7, p. 14561474, 2023. Disponível em: www.doi.org/10.1111/1751-7915.14268. Acesso em: 07 set. 2024.
- GHLIZADEH, Omid. et al. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae*. *Virol J*, v. 21, n. 1, p.191, 2024. Disponível em: www.doi.org/10.1186/s12985-024-02450-7. Acesso em: 07 set. 2024.
- KOVACS, Christopher J. et al. Combinations of Bacteriophage Are Efficacious against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Enhance Sensitivity to Carbapenem Antibiotics. *Viruses*, v. 16, n. 7, p. 1000, 2024. Disponível em: www.doi.org/10.3390/v16071000. Acesso em: 07 set. 2024.
- LUCIDI, Massimiliano. et al. Phage-mediated colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Drug Resist Updat*, v. 73, 2024. Disponível em www.doi.org/10.1016/j.drup.2024.101061. Epub 2024 Jan 28. PMID: 38301486. Acesso em: 07 set. 2024.
- LUO, Jun. et al. Synergistic Antibacterial Effect of Phage pB3074 in Combination with Antibiotics Targeting Cell Wall against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* In Vitro and Ex Vivo. *Microbiol Spectr*, v. 11, n. 4, 2023. Disponível em: www.doi.org/10.1128/spectrum.00341-23. Acesso em: 07 set. 2024.
- MBOOWA, Gerald. Reviewing the journey to the clinical application of bacteriophages to treat multi-drug-resistant bacteria. *BMC Infect Dis*, v. 23, n. 1, p. 654, 2023. Disponível em: www.doi.org/10.1186/s12879-023-08621-1. PMID: 37789281; PMCID: PMC10548642.
- SAMIR, Safia. Molecular Machinery of the Triad Holin, Endolysin, and Spanin: Key Players Orchestrating Bacteriophage-Induced Cell Lysis and their Therapeutic Applications. *Protein Pept Lett*. v. 31, n. 2, p. 85-96, 2024. Disponível em: www.doi.org/10.2174/0109298665181166231212051621. Acesso em: 07 set. 2024. ULRICH, Laura. et al. 2024. Optimizing bacteriophage treatment of resistant *Pseudomonas*. *MSphere*, v. 9, n. 7, 2024, 2024. Disponível em: www.doi.org/10.1128/msphere.00707-23. Acesso em: 07 set. 2024.
- WANG, Bo. et al. Current Knowledge and Perspectives of Phage Therapy for Combating Refractory Wound Infections. *Int J Mol Sci*, v. 25, n. 10, p. 5465, 2024. Disponível em: www.doi.org/10.3390/ijms25105465. Acesso em: 07 set. 2024. WANG, Wei-Xiao. et al. Phage therapy combats pan drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection safely and efficiently. *Int J Antimicrob Agents*, v. 64, n. 2, p. 107220, 2024. Disponível em: www.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107220.