

BACTERIÓFAGOS NA TERAPIA DE ANTIBACTERIANOS

Marcelo Antônio Nóbrega da Rocha¹; Layslla Caroline Araujo Almeida¹; Arthur Hennys
Diniz Barbosa²

Centro universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU); E-mail: Marcelogypsy@gmail.com

Resumo: Resistência de antibacterianos é a competência que as bactérias adquirem por sobreviverem a interações com fármacos que lhes põem em um estado inerte ou as exterminam, e está relacionada à intensa e imprópria utilização dos antibacterianos. Encontram-se hoje bactérias incrivelmente resistentes a diversos tipos de antibacterianos, as superbactérias. Existe uma terapia biológica natural chamada de bacteriofagia, os fagos são exclusivos para cada tipo de célula, podem reproduzir-se e destruir a bactéria em ciclos denominados líticos e lisogênicos. Bacteriófagos são uma espécie de vírion que não tem finalidade nenhuma em parasitar células eucariontes, tendo coibiça exclusivamente por bactérias (procariotos), demonstrando assim boa capacidade para o controle de cepas super-resistentes a terapias com antibióticos. O resultado obtido nos permite propor que os fagos podem ser uma possibilidade natural para o decrescimento da bactéria no ambiente.

Palavras chave:

Bacteriófagos, Fagos RNA, Inovirus, Resistência Microbiana a Medicamentos.

Introdução

Bacteriófagos, ou simplesmente fagos, são parasitas intracelulares obrigatórios em bactérias, lhes promovendo um caráter de aversão natural das mesmas, dados afirmam potencialmente sua eficácia no tratamento desses microrganismos, inclusive as chamadas superbactérias resistentes a terapias antibióticas. (MATYSIAK, 2014)

Os bacteriófagos têm característica de ter uma alta especificidade por hospedeiro, ou seja, os fagos só se ligam a um procaríoto se este tiver alguma proteína que ofereça afinidade, a forma mais atual de estudo de crescimento bacteriófago, se dá em meios de cultura. (KRISHNAMURTHY, 2016). Estes são microrganismos não tão complexos e estão vastamente livres na natureza, podendo ser encontrados em ambientes aquáticos, terrestres, e inclusive no ar. (VEIGA, 2014)

O tratamento natural dos bacteriófagos é bastante reconhecido e relevante. Vários testes bacteriófagos foram pesquisados e testados para utilização em tratamentos de segurança em resistência bacteriana. Bacteriófagos são projetos valiosos para estudo, apesar de não serem uma recorrência do cotidiano científico mundial. (BARDINA, et al. 2016)

A terapia fágica foi um sucesso na medicina e indústria farmacêutica antes do desenvolvimento de tratamento com antibióticos. Na era pré-antibiótico, a ausência de tratamentos antibacterianos foi um impulso para dar continuidade a pesquisas com bacteriófagos, pois não existia um amplo suporte para a morbidade bacteriana (SANTOS, 2016)

A gradativa emergência de micro bacteriano resistente a antibióticos tem estabelecido grande apreensão, sendo pelo custo da terapia do paciente, tempo de recuperação do paciente, redução das manobras terapêutico e, ainda sim o risco de um paciente vir a óbito (SANTOS, 2016).

O presente trabalho teve como objetivo o levantamento de dados referentes a relevância dos bacteriófagos, e o seu uso na bacterioterapia como alternativa no tratamento de bactérias super-resistentes.

Metodologia

O presente artigo mostra os resultados da análise dos dados de incidentes relacionados a atividades bacterianas. Trata-se de um estudo por uma análise qualitativa de artigos científicos em português e inglês, também foram incluídas pesquisas concluídas em forma de dados a níveis nacionais da ANVISA (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*) e DATA SUS além de internacionais da WHO (*World Health Organization*). Os artigos foram encontrados nas plataformas NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) SCIELO (*Scientific electronic library online*) e Scholar Google, com os descritores: bacteriófagos, fagos RNA, inovirus, Resistência Microbiana a Medicamentos, dos anos de 2014 – 2017.

Resultados e discussão

Com base nas informações descritas no banco de dados *Data SUS*, foram encontrados altos índices de internações (morbidade) em hospitais públicos do Brasil causadas por infecções bacterianas.

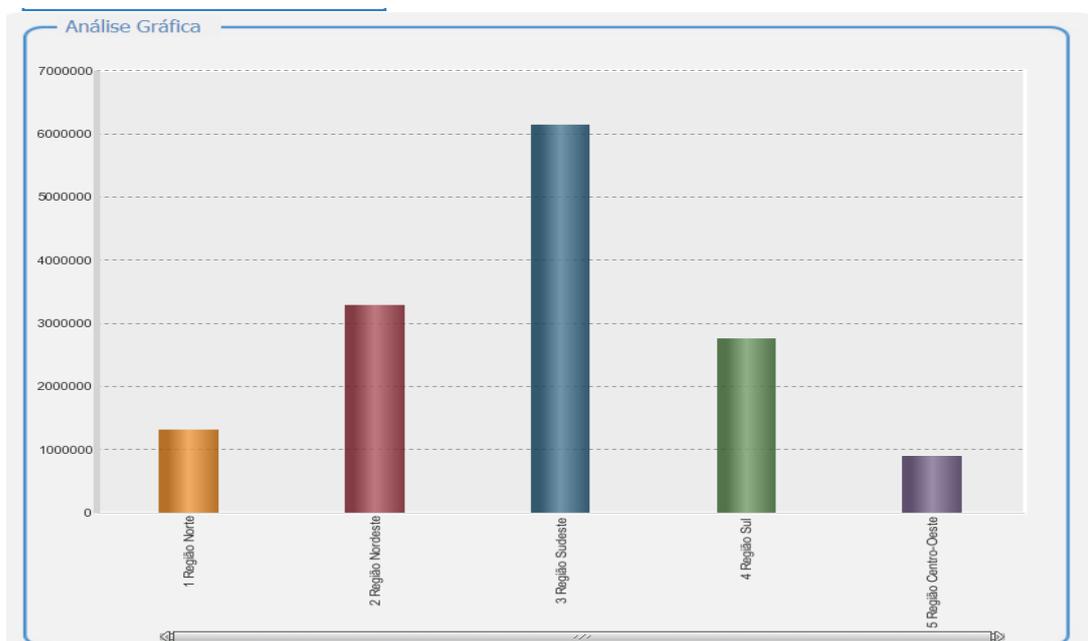


Figura 1- Lista de internações por morbidades bacterianas de acordo com região.

Fonte: Ministério da saúde – Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Neste gráfico a região mais afetada no Brasil foi a Sudeste, devido ser a região mais rica e populosa do país, nesta região o número de internações por casos bacterianos teve um valor de 6,135,359.46 de habitantes. A segunda região com os valores mais altos foi a região Nordeste com um valor de 3,276,528.09. A terceira é a região Sul com um valor de 2,759,780.82, seguindo temos as regiões Norte e Centro-Oeste, com valores de 1,305,099.93 e 900,203.10 respectivamente. Dados coletados entre 2014 - 2017. Esses números altíssimos são calculados em base de internações tratadas com antibacterianos, ou seja, existem grandes possibilidades desses valores aumentarem se mantermos o pensamento de que essas bactérias adquiriram resistências nos casos não tratados.

Pacientes com fibrose cística são expostos a tratamentos antibióticos de ampla base, o que por sua vez, está induzindo o aparecimento de bactérias multirresistentes, e cepas de *P. aeruginosa* extremamente resistentes, o que leva os médicos a afirmarem que estamos chegando a uma era de infecções intratáveis (HRAIECH, Brégeon, 2015).

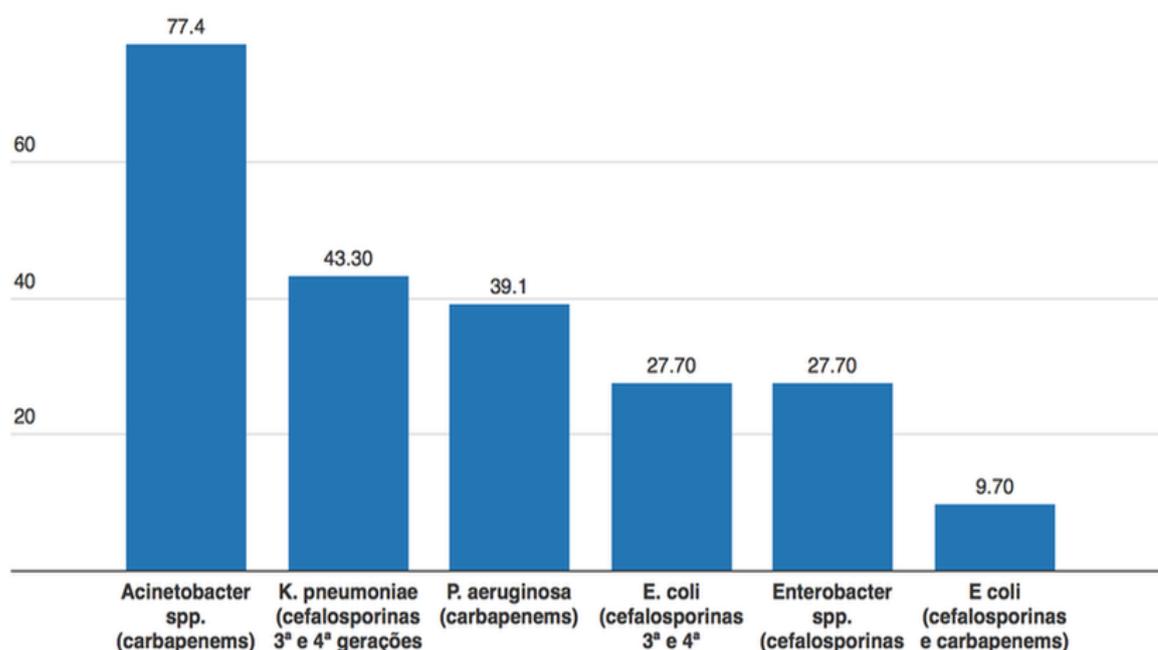


Figura 2– Percentual de resistência de bactérias comuns em infecções hospitalares no Brasil e a família de antibióticos a qual elas não respondem.

Fonte: Anvisa. “Boletim de segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº 14”. Dez.2016

Neste gráfico é exposto as bactérias mais resistentes a antibióticos nos hospitais brasileiros, tendo a *Acinetobacter* spp. a mais resistente bactéria gram-negativa do Brasil. Essa bactéria pode causar infecções de urina e pneumonia.

Diversas pesquisas demonstraram vários casos concluídos com êxito em que ocorreu a ação de terapia com bacteriofagia em áreas da medicina como infecções intestinais, infecções respiratórias, ginecologia e urologia (SYBESBA et al., 2016).

Estando ciente do quão crítica é a situação da *Acinetobacter* spp. no Brasil, para que ocorra no mínimo uma queda nesses valores uma ótima opção é com certeza o cultivo e aplicação dos bacteriófagos, existem duas formas de cultivo de fagos, ciclo lítico e lisogênico.

No ciclo lítico, os fagos injetam seus genomas para as bactérias a fim de criar fagos e ocorrer a lise bacteriana quando estiverem maduros, no ciclo lisogênico, os genes dos fagos ficam em dormência e quando se maturam, ocorrerá o ciclo lítico novamente. (DIAS, 2014)

Em 27 de fevereiro de 2017 a WHO (*World Health Organization*) publicou em seu site oficial internacional, as bactérias mais resistentes do mundo e seus antibióticos ineficazes. Eles dataram em 3 níveis de prioridade, o crítico, alto e médio. **CRÍTICO:** *Acinetobacter baumannii*, resistente aos carbapenêmicos; *Pseudomonas aeruginosa*, resistente aos carbapenêmicos; *Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenem, produtora de ESBL. **ALTO:** *Enterococcus faecium*, resistente à vancomicina; *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina, intermediário à vancomicina; *Helicobacter pylori*, resistente à claritromicina; *Campylobacter* spp., resistente a fluoroquinolonas; *Salmonellae*, resistente a fluoroquinolonas; *Neisseria gonorrhoeae*, resistente à cefalosporina, resistente a fluoroquinolonas. **MÉDIO:** *Streptococcus pneumoniae*, penicilina-não suscetível; *Haemophilus influenzae*, resistente à ampicilina; *Shigella* spp., resistente a fluoroquinolonas.

As pesquisas com fagos têm sido apoiadas por várias instituições famosas como a Sociedade Americana de Microbiologia e o Instituto Nacional de Alergias e doenças infecciosas dos EUA, que deu o mérito a fagoterapia, por estar como uma das prioridades de

pesquisa para combater a resistência de antibióticos. (KHAL, 2016)

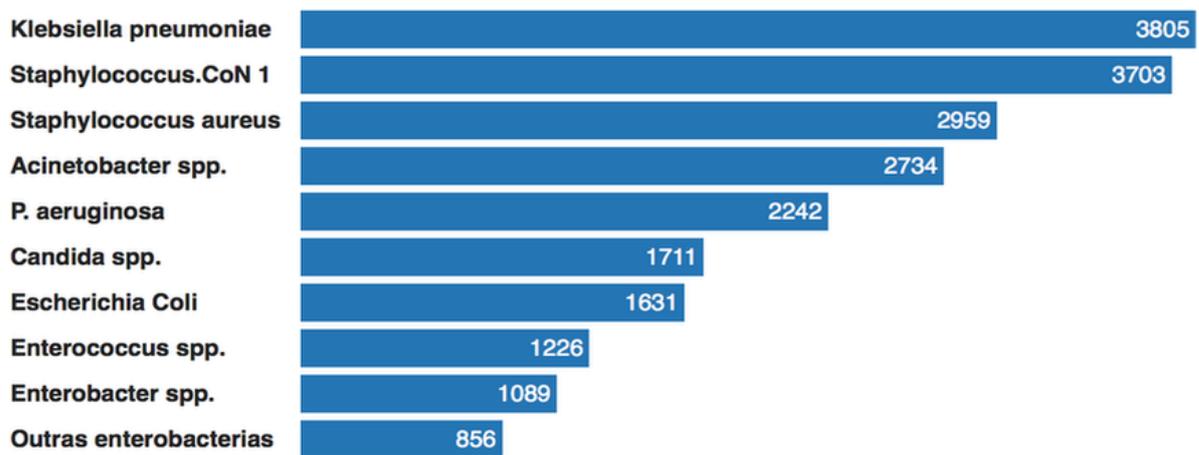


Figura 3- Número se refere a infecções da corrente sanguínea em pacientes hospitalizados, por bactéria, em 2015.

Fonte: Fonte: Anvisa. “Boletim de segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde, nº 14”. Dez. 2016

Um dos setores mais complexos nos hospitais são as UTIs, tendo estas o objetivo de monitorização e identificação antecipada de futuras possíveis complicações, além de ter finalidade de proporcionar um tratamento eficaz para seus pacientes. (CARVALHO, 2015)

Bacteriófagos podem ser os mais indicados para a terapia de pacientes em UTI's nos hospitais (SYBESBA et al., 2016).

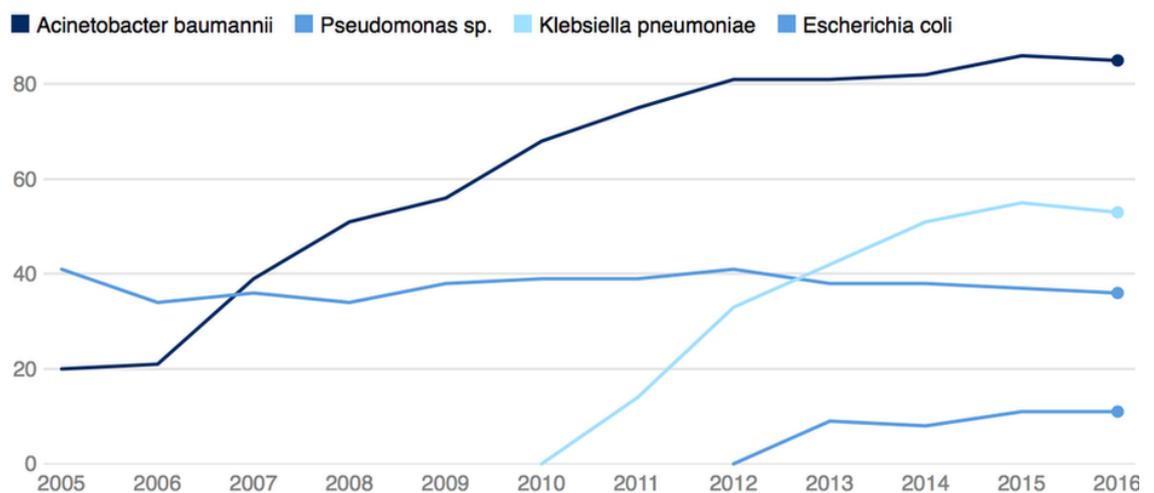


Figura 4- Percentual (%) de bactérias resistentes em pessoas infectadas nas UTIs do estado de São Paulo.

Fonte: Fonte: Centro de Vigilância Epidemiológica/SP.

(85) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Novamente está explícito que as bactérias mais resistentes em questões de valores no Brasil, são as *Acinetobacter baumannii*, cujo antibiótico Carbapenems, está ficando cada vez mais ineficaz, e o esperado para o futuro em um pensamento de progressão é que este antibiótico tenha sua eficácia quase igual a zero assim como vários outros antibióticos já vistos no presente artigo, que estão ficando obsoletos.

Atuando como forma terapêutica, os bacteriófagos podem substituir ou até atuar como auxiliar no tratamento a infecções bacterianas (KHAL,2016)

Conclusão

Os resultados alcançados neste trabalho consideram que os Bacteriófagos constituem um forte agente antibacteriano, sugerindo que estes microrganismos conseguirão vir a ser muito promitentes no desenvolvimento de uma terapia eficaz no combate a bactérias super-resistentes que não mais respondem a antibióticos. A reimplantação de bacteriófagos, assim como antes dos anos 30, é uma opção bastante relevante e promissora, pois a indústria farmacêutica seguindo da maneira que está, não terá muito controle sobre as bactérias resistentes a antibióticos, principalmente em hospitais, sendo necessário outros meios para a redução desses microrganismos. A associação da terapia bacteriofágica em conjunto a uma terapia antibacteriana são também uma forma de atenuar esses dados e índices negativos tão altos de resistências.

Referências:

ANVISA, Boletim. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015. **Anvisa**, Brasília, 30 dez. 2017. Disponível em:<<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/boletins-estatisticos>>. Acesso em: 10 Mar. 2018.

BARDINA, Carlota et al. “Genomics of Three New Bacteriophages Useful in the Biocontrol of Salmonella.” *Frontiers in Microbiology* 2016

CARVALHO, Magno Rodrigues et al. Incidência de bactérias multirresistentes em uma

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

unidade de terapia intensiva. Revista Interdisciplinar, v. 8, n. 2, p. 75-85, 2015.

DIAS, Roberto Sousa et al. Controle de biofilmes em membranas de osmose inversa através de bacteriófagos. 2014.

EL KHAL, Assmaa et al. **Isolamento e caracterização genômica de bacteriófagos quanto ao seu potencial de uso terapêutico em infecções causadas por enterobactérias.** 2016. Tese de Doutorado.

HRAIECH, Brégeon, Rolain. “Bacteriophage-Based Therapy in Cystic Fibrosis-Associated Pseudomonas Aeruginosa Infections: Rationale and Current Status.” Drug Design, Development and Therapy. 2015.

KRISHNAMURTHY, Siddharth R. et al. “Hyperexpansion of RNA Bacteriophage Diversity.” Ed. Bill Sugden. PLoS Biology. 2016.

MATVSIK, Ewa et al. “Possible Use of Bacteriophages Active against Bacillus Anthracis and Other B. Cereus Group Members in the Face of a Bioterrorism Threat.” BioMed Research International 2014

ORGANIZATION, World, Health. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. **WHO**, Geneva, 27 fev. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

SANTOS, Marcelo Cortina; RIBEIRO, Marcelo. 4. Bactérias de relevância clínica e seus mecanismos de resistência no contexto das infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS). Revista Científica UMC, v. 1, n. 1, 2016.

SANTOS, Valesca Peter dos. Isolamento de bacteriófagos líticos para Rhodococcus sp. 2016.

SAÚDE, da, Ministério. Morbidade hospitalar do sus – por local de internação – Brasil. Ministério. **Tabnet**, Brasília, 29 abr. 2016. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em 3 abr. 2018.



SYBESBA, Wilbert et al. Bacteriophages as Potential Treatment for Urinary Tract Infections. 2016. *Frontiers in Microbiology*

VEIGA, Patrícia Isabel Martins. Caracterização de bacteriófagos de *Proteus mirabilis* e avaliação da sua eficácia em biofilmes. 2014. Tese de Doutorado.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br