

## Utilização de bacteriófagos no tratamento contra bactérias resistentes a antibióticos: Uma revisão cienciométrica.

### Use of bacteriophages in the treatment against antibiotic-resistant bacteria: a scientometric review.

#### RESUMO

A utilização de antibióticos, desde sua criação, é a principal forma de combate a infecções bacterianas. Entretanto, seu uso indiscriminado tem contribuído no desenvolvimento de bactérias resistentes a antibióticos. Uma alternativa eficaz, com alta aplicabilidade no controle do crescimento microbiano, são os bacteriófagos, vírus capazes de infectar especificamente bactérias e causar a morte celular. Este trabalho teve como objetivo analisar e quantificar publicações que utilizaram de bacteriófagos para o controle do crescimento bacteriano de organismos resistentes a antibióticos. Ao analisar os dados, observou-se que os principais países a realizarem tal pesquisa são os EUA e a China. Ainda, países europeus possuíam uma maior conexão entre si. Dentre as palavras chaves, *bacteriophage*, *antibiotic resistance*, *phage therapy* e *infection* foram os termos com maior frequência. Das áreas de pesquisa, microbiologia apareceu com maior relevância, entretanto, ciências ambientais possuem maiores conexões com as outras áreas de pesquisa. Entende-se que, existe uma tendência em trabalhos com o tema em questão, visto que o número de publicações vem aumento nos últimos 11 anos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Bacteriófago. Antibiótico. Resistência microbiana.

#### ABSTRACT

The use of antibiotics, since its creation, is the main way to fight bacterial infections. However, its indiscriminate use has contributed to the development of antibiotic-resistant bacteria. An effective alternative, with high applicability in the control of microbial growth, are bacteriophages, viruses capable of specifically infecting bacteria and causing cell death. This work aimed to analyze and quantify publications that used bacteriophages to control the bacterial growth of antibiotic-resistant organisms. When analyzing the data, it was observed that the main countries to carry out such research are the USA and China. Still, European countries had a greater connection with each other. Among the keywords, *bacteriophage*, *antibiotic resistance*, *phage therapy* and *infection* were the terms with the highest frequency. From the research areas, microbiology appeared with greater relevance, however, environmental sciences have greater connections with other areas of research. It is understood that, there is a trend in works with the topic in question, since the number of publications has increased in the last 11 years.

**KEYWORDS:** Bacteriophage. Antibiotic. Microbial resistance.

#### INTRODUÇÃO

**Douglas Bressane Caetano**  
[bressanecaetano@gmail.com](mailto:bressanecaetano@gmail.com)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil.

**Naiana Cristine Gabiatti**  
[naianagabiatti@utfpr.edu.br](mailto:naianagabiatti@utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil.

**Danieli Cuchi**  
[cuchi@alunos.utfpr.edu.br](mailto:cuchi@alunos.utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil.

**Ana Heloisa Mezzalira**  
[mezzaliraheloisa51@gmail.com](mailto:mezzaliraheloisa51@gmail.com)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil.

**João Pedro Maximino Gongora Godoi**  
[jgodoi@alunos.utfpr.edu.br](mailto:jgodoi@alunos.utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil.

**Recebido:** 19 ago. 2020.

**Aprovado:** 01 out. 2020

**Direito autorial:** Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.



A utilização de antibióticos é considerada a principal forma de combate a infecção bacteriana. Sua aplicação já ocorria previamente à descoberta da penicilina em 1928 (PATRICK, 1995), com a utilização de antibióticos sintéticos, os quais são fármacos produzidos laboratorialmente para inibir o crescimento bacteriano.

Após a descoberta de penicilina, e o desenvolvimento de diversos outros antibióticos, sua aplicação tornou-se ainda mais ampla, englobando diversas áreas, tais quais: a clínica, pecuária, agricultura, piscicultura, ambiental, entre outras. Deste modo, acabou por se difundir tal tratamento como uma forma imediata e eficaz de combater as infecções, ainda que específicas em cada área (PROJAN; SHLAES, 2004, p.18-22).

Entretanto, a aplicação exacerbada deste medicamento acabou por acarretar outro problema: o desenvolvimento de bactérias resistentes aos antibióticos. Essa resistência tornou-se uma adversidade de grande âmbito, principalmente nos últimos anos, tendo em vista o aumento de organismos que já não apresentam sensibilidade a grupos inteiros destes fármacos. Ainda que isso ocorra de forma natural, fazendo parte de mecanismos de evolução dos procariotos, a aplicação de antibióticos pode acelerar ou, até mesmo, estimular a disseminação da resistência (HILTUNEN; VIRTA; LAINE, 2017).

Bacteriófagos, conhecidos popularmente como fagos, descobertos em 1915, por William Twort, são vírus que infectam exclusivamente células bacterianas e, ao se replicarem em seu interior, provocam sua morte (NICOLAOU; MONTAGNON, 2008). Estes vírus têm demonstrado ser uma ferramenta eficiente no controle do crescimento microbiano e vêm sendo utilizados em diversas pesquisas, principalmente contra bactérias resistentes a antibióticos (BARCELÓ, 2018).

Deste modo, este trabalho tem como objetivo quantificar, analisar e desenvolver um panorama global sobre as publicações com foco na utilização de bacteriófagos para o tratamento de infecção bacterianas de organismos resistentes a antibióticos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para a obtenção do conjunto de publicações, foi utilizado a base de dados *Web of Science*, portal de periódicos junto à *Clarivate Analytics*. Os termos utilizados para a pesquisa foram “antibiotic-resistant” AND “phage” AND (“treatment” OR “therapy”). Obteve-se 355 resultados, entre os anos de 1949 e 2020, dos quais foram selecionadas 220 publicações. Esta seleção foi necessária para especificar a utilização direta de bacteriófagos no tratamento, sem mudanças fisiológicas e genômicas do vírus. Os dados obtidos foram extraídos para o software CiteSpace para a geração de gráficos de conexão, e para o software Microsoft Excel® para os gráficos informativos sobre os dados.

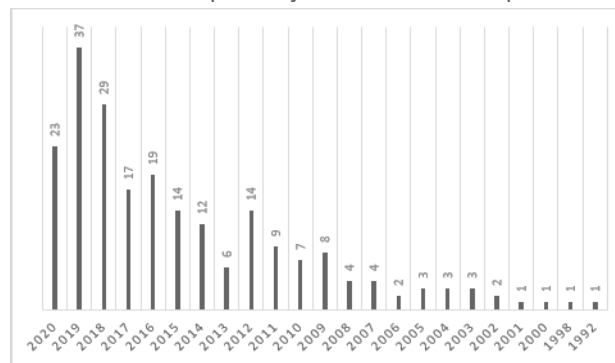
## RESULTADOS E DICUSSÕES

Primeiramente, foi analisado o ano de publicação. Observa-se que houve um aumento, principalmente nos últimos anos, de publicações relacionando à

utilização do fago contra bactérias resistentes a antibiótico. Isso ocorreu devido ao aumento de problemas relacionados a resistência, principalmente no âmbito clínico (ALANIS, 2005), indicando a procura para um novo método de tratamento para as infecções bacterianas.

Consegue-se constatar que nos últimos anos houve números crescentes de publicações relacionadas ao tema, sendo os últimos 4 anos responsáveis por 48% do total de publicações. Ainda, pode-se observar que, somente no ano de 2020, houve 23 publicações até o mês de agosto, correspondendo a 62% do número de publicações que ocorreram no ano de 2019. O gráfico dos anos de publicação pode ser observado na Figura 1.

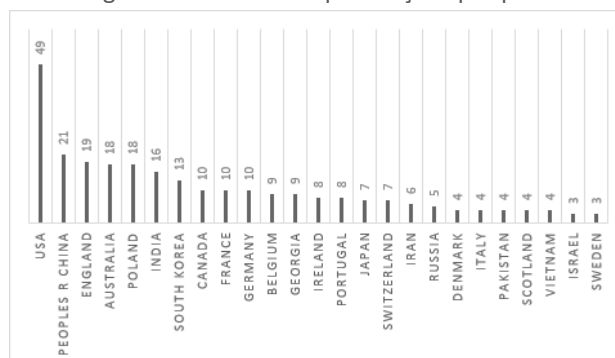
Figura 1 – Número de publicações em cada ano a partir de 1992.



Fonte: Autores (2020).

Em relação aos países, aqueles com maior número de publicações foram os Estados Unidos, com 49 publicações, seguido pela China, com 21 publicações. Com os termos utilizados, o Brasil não aparece no *ranking*. Isso indica a carência de publicações nacional sobre o tema que, está relacionado com a carência de estudos na área. Ainda que o Brasil estava como 13º lugar em número de publicações, seu impacto é baixo com relação à média mundial. Também, o baixo investimentos em ciência no Brasil ainda é um fator a se observar quando se discute número de publicações (CROSS; THOMSON; SIBCLAIR, 2018). O gráfico com o número de publicações por país pode ser observado na Figura 2.

Figura 2 – Número de publicações por país.

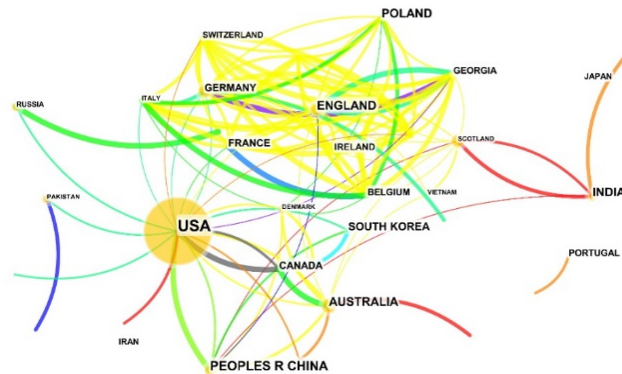


Fonte: Autores (2020).

Pode-se observar, também, a centralidade dos países, o que indica a quantidade de conexões de pesquisa que certo país tem com outros. Os EUA possuem a maior centralidade, havendo conexões com quase todos os países.

Também, é visível a conexão entre os países europeus. Estes podem ser observados na Figura 3.

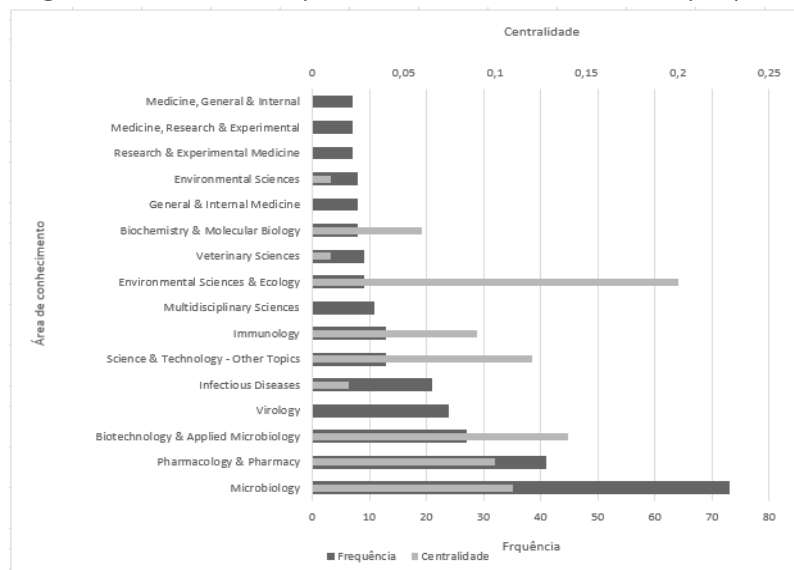
Figura 3 – Visualização de conexões entre países.



Fonte: Autores (2020).

Observando as áreas de conhecimento em que as publicações foram feitas, vê-se que a maior frequência aparece na área de microbiologia, com 73 publicações. Entretanto, a categoria com a maior centralidade foi a de ciência ambiental e ecologia, indicando uma maior relação com as outras categorias, que se dá, principalmente, pela relação da presença de organismos resistentes a antibióticos no meio ambiente, com todas as outras áreas em questão. Por exemplo, El-DougDoug et al., (2020) utilizou de um coquetel de fagos para o tratamento de *Salmonella enterica* Serovar Typhi em água potável e leite, vinculando áreas ambientais, veterinária e alimentícia. Tais dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4 – Número de frequência e centralidade nas áreas de pesquisa.

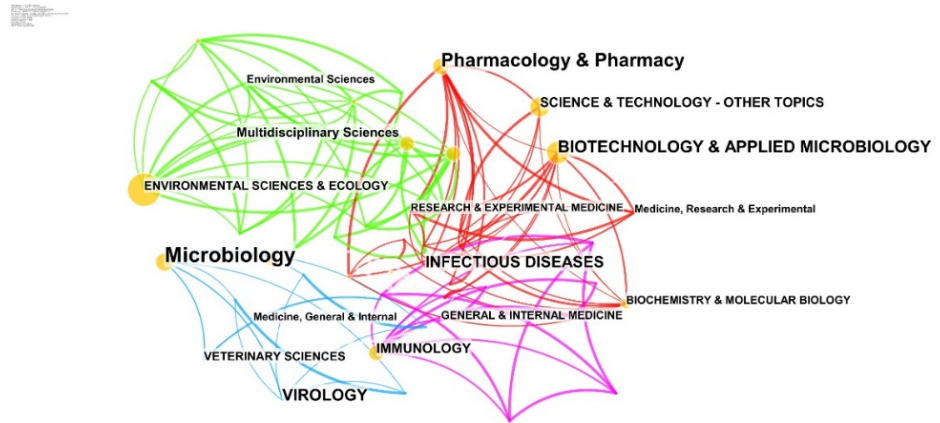


Fonte: Autores (2020).

Ainda, outra área que demonstrou uma centralidade significativa foi a biotecnologia. Tal área relaciona-se principalmente com farmacologia, medicina

experimental e doenças infecciosas. Um exemplo foi de Prazak et al., (2020) que utilizou de fagos para o tratamento profilático de pneumonia por nebulização. Estas informações podem ser constatadas na Figura 5.

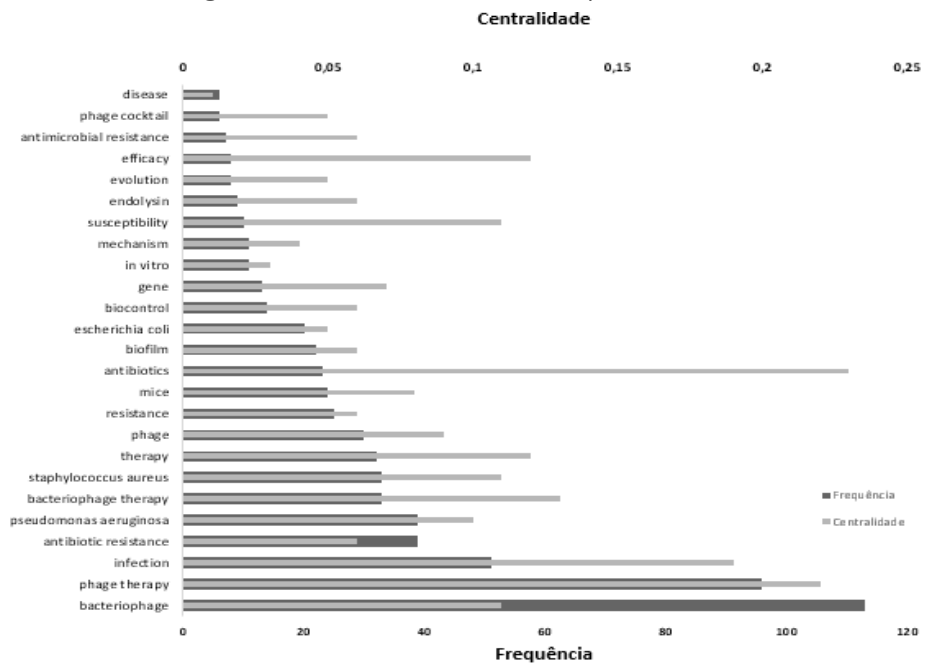
Figura 5 – Visualização de conexões entre áreas de conhecimento.



Fonte: Autores (2020).

Com relação às palavras-chave presentes nas publicações, tem-se *bacteriophage* com a maior frequência, totalizando 113 aparições nos trabalhos. *Antibiotic*, ainda que possua uma frequência menor, possui a maior centralidade dentre os termos, indicando maior conexão com as outras palavras-chave. Isso demonstra a presença do termo antibiótico nos trabalhos. Outros termos com grandes centralidades são *phage therapy* e *infection*. Estes podem ser observados na Figura 6.

Figura 6 – Gráfico de conexões entre palavras-chave.

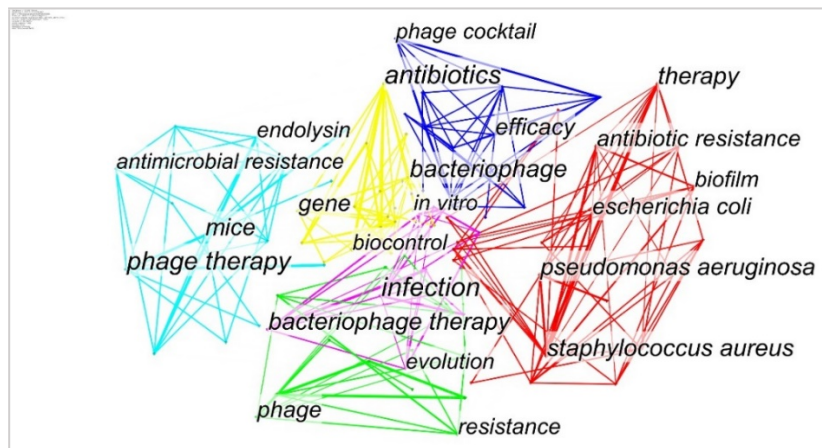


Fonte: Autores (2020).

Por fim, na Figura 7 é possível observar as conexões entre os termos, onde se tem quatro grandes *clusters*. Um *cluster* indica uma maior frequência na utilização dos termos nas publicações. Para um dos maiores *clusters*, possui-se os termos *phage cocktail*, *antibiotics*, *efficacy* e *bacteriophage*. Estes termos mostram que a eficiência dos tratamentos está vinculada, principalmente com um coquetel de fago, que pode ser compreendido como a junção de alguns fagos distintos usados para um mesmo tratamento. Isso pode ser exemplificado por Kifelew et al., (2020), que examinou a eficiência do coquetel de fagos AB-SA01 em terapia em camundongos diabéticos que possuíam feridas infectadas com *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos.

Outro *cluster* significativo possui os termos *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *biofilm*, *therapy* e *antibiotic resistance*. Neste *cluster* observa-se as principais bactérias em que os trabalhos focam para desenvolver algum tipo de tratamento com fagos. Estas possuem um maior desenvolvimento de resistência a antibióticos e, associados à sua patogenicidade, os torna principais alvos para as pesquisas e aplicações. Neste caso, pode se observar no trabalho de Lin et al., (2019) que utiliza a combinação, em pó, de fagos e ciproflaxia para o tratamento de infecções de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo esta bactéria uma das responsáveis por infecções respiratórias. Estes *clusters* podem ser observados na Figura 7.

Figura 6 – Visualização das conexões entre palavras-chave.



Fonte: Autores (2020).

Com relação a citações, as publicações selecionadas possuíam 6.259 citações, com um fator H de 44.

## CONCLUSÃO

Com o aumento de organismos resistentes a antibióticos, a busca por um tratamento de grande eficácia torna-se de importante e necessário. Deste modo, com base nos dados obtidos, entende-se que há uma tendência em pesquisas com bacteriófagos como um substituinte do antibiótico. Ademais, demonstra que o Brasil ainda é carente em publicações com o tema, mesmo que o mesmo possua grandes áreas que podem utilizar de um tratamento efetivo, tais como pecuária, agricultura e piscicultura.

Ainda que a utilização dos fagos na área clínica seja algo significativo, as publicações buscam, também, utilizar dos bacteriófagos no tratamento em áreas ambientais, que influenciam na saúde tanto dos animais, quanto dos seres humanos.

### AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Dois Vizinhos.

### REFERÊNCIAS

ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era? **Archives of Medical Research**, v.36, p.697–705, 2005.

BARCELÓ, C. T. The disparate effects of bacteriophage on antibiotic resistant bacteria. **Emerging Microbes & Infections**, v.7, p.168, 2018

CROSS, Di; THOMSON, Simon; SIBCLAIR, Alexandra. Research in Brazil: A report for CAPES by Clarivate Analytics. Clarivate Analytics, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/capes/pt-br/centrais-de-conteudo/17012018-capes-incitesreport-final-pdf/view>. Acesso em: 05/08/2020.

EL-DOUGDOUG, N. et al. Control of Antibiotic-Resistant Salmonella enterica Serovar Typhi in Water and Milk Using Phage Cocktail. **Egyptian Journal of Botany**, v. 60, v.1, p.185-197, 2020.

HILTUNEN, T.; VIRTA, M.; LAINE, A-L. Antibiotic resistance in the wild: an evolutionary perspective. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**. v.372 (1712), 2017.

KIFELEW, L. G. et al. Efficacy of Phage Cocktail AB-SA01 Therapy in Diabetic Mouse Wound Infections Caused by Multidrug-Resistant Staphylococcus. **BMC Microbiol**. 2020.

LIN, Y. et al. Inhalable combination powder formulations of phage and ciprofloxacin for P. aeruginosa respiratory infections. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 142, p. 543-552, 2019.

NICOLAOU, Kyriacos C.; MONTAGNON, Tamsyn. **Molecules that changed the world**. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.

PATRICK, Graham L. **An introduction to medicinal chemistry**. New York: Oxford university press, 1995, cap. 10

PRAZAK, J. et al. Nebulized Bacteriophages for Prophylaxis of Experimental Ventilator-Associated Pneumonia Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **Critical Care Medicine**, v.48, n.7, p. 1042-1046, Junho, 2020.

PROJAN, S. J.; SHLAES, D. M. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here?. **Clinical Microbiology and Infection**, v.10, p.18-22, 2004.