



# Mecanismos como suporte para a aplicação de tratamento com fagos: uma análise cienciométrica

## *Mechanisms as support the phage treatment application: an overview cienciometric*

Guilherme Fortini Sanches\*, Naiana Gabiatti<sup>†</sup>,

Douglas Caetano Bressan<sup>‡</sup>, Gabrielli Vaz Sampaio<sup>§</sup>, Samara Silva De Souza<sup>¶</sup>

### RESUMO

Atualmente, o surgimento e dispersão de cepas bacterianas resistentes a antibióticos vem aumentando a uma escala preocupante. Para combater estes patógenos é necessário estudo e investimento em novas alternativas. Bacteriófagos, conhecidos também como fagos, vêm ganhando espaço, devido ao potencial de aplicação no controle do crescimento microbiano. Esses vírus infectam especifica e eficientemente bactérias. Devido à fragilidade estrutural, o sucesso dos testes *in vivo* são, em geral, menores do que as tentativas de biocontrole *in vitro*. Este trabalho teve o intuito de responder a questão “Mecanismos de suporte para aplicação de bacteriófagos podem contribuir no aumento da eficácia do tratamento com bacteriófagos? Se sim, quais são os mais utilizados?” fazendo uma análise cienciométrica, quantificando e analisando metodologias de aplicação de mecanismos de proteção para garantir a eficácia dos tratamentos com fagos. É possível observar que há um notável crescimento de estudos deste tipo desde 2017, sendo as principais áreas de aplicação a Microbiologia, Farmácia, Biotecnologia e de Alimentos.

**Palavras-chave:** infecção bacteriana, antimicrobianos, bacteriófagos

### ABSTRACT

Currently, the emergence and dispersion of antibiotic resistant bacterial strains has been increasing in a worrying scale. To fight against these pathogens is necessary a study and investment in new alternatives. Bacteriophages, know as phages, have been gaining space, because of the potential application in microbial growth control. These viruses specifically and efficiently infect bacterias, however, success rates in vivo experiments are, in general, lower than in vitro biocontrol attempts. This work focuses on answer the question “Mechanisms as support the phage treatment application can contribute to increased effectiveness on phage treatment? If yes, which are the most used” doing an overview cienciometric, quantifying and analyzing methodologies application and protection mechanisms to guarantee effectiveness phages treatments. It’ is possible to observe searches about the topic has been a remarkable growth since 2017, and the application areas are Microbiology, Pharmacy, Biotechnology and Food.

**Keywords:** phages, support, application

\* Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil; [guifortini@gmail.com](mailto:guifortini@gmail.com)

<sup>†</sup> Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Dois Vizinhos; [naianagabiatti@utfpr.edu.br](mailto:naianagabiatti@utfpr.edu.br)

<sup>‡</sup> Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil [bressanecaetano@gmail.com](mailto:bressanecaetano@gmail.com)

<sup>§</sup> Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil; [gabriellisampaio@alunos.utfpr.edu.br](mailto:gabriellisampaio@alunos.utfpr.edu.br)

<sup>¶</sup> Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, Paraná, Brasil; [samarasouza@utfpr.edu.br](mailto:samarasouza@utfpr.edu.br)



## 1 INTRODUÇÃO

O tratamento padrão contra infecções bacterianas é a aplicação de antibióticos, no entanto, este passou a ser um sério problema de saúde pública em todo o mundo. Os antibióticos atualmente disponíveis comercialmente têm se tornando cada vez menos eficazes à medida que as taxas de resistência a estes aumentam com o tempo (AKINKUNMI, 2015).

Uma das estratégias alternativas para combater bactérias patogênicas é a terapia com bacteriófagos, conhecidos também como fagos (MOELLING, 2018). Nos últimos anos, estes vírus vêm ganhando cada vez mais atenção, principalmente devido ao seu potencial terapêutico contra bactérias multirresistentes (FAUQUET, 2000).

Os fagos são vírus que infectam especificamente as bactérias e são considerados as entidades biológicas mais abundantes do planeta. (YOUNG, 2013). Após a infecção por um fago lítico, o genoma deste é replicado e as proteínas sintetizadas. Após a montagem viral, o hospedeiro, no caso as bactérias, acabam sendo mortas por lise celular, causando ruptura no envelope bacteriano e a liberação dos fagos (PIRNAY, 2018).

No entanto, as estratégias de aplicação de fagos que aumentam sua eficácia são tão importantes quanto seu isolamento, uma vez que sua capacidade para atingir a bactéria-alvo pode ser enfraquecida pelas características bioquímicas e físico-químicas do sistema que está inserido, como a viscosidade ou o pH, por exemplo (CHATAIN-LY, 2014). Além disso, a eficácia do controle microbiano do fago é limitada devido ao seu armazenamento (GABIATTI, 2018). Neste sentido, mecanismos de suporte podem contribuir no aumento da eficácia do tratamento com bacteriófagos? E se sim, quais são os mais utilizados?

Atualmente, já existem estudos que mostram o potencial promissor de técnicas e mecanismos como suporte para auxiliar no tratamento utilizando dos bacteriófagos. Entre eles, o encapsulamento, que é definido como uma tecnologia de embalagem de sólidos, líquidos, ou materiais gasosos em cápsulas em miniatura que podem liberar seu conteúdo a taxas controladas em condições específicas (CHATAIN-LY, 2014). Estudos como o que foi citado sugerem que existem alternativas para melhorar as condições de sobrevivência dos bacteriófagos e assim esses vírus possam ser utilizados para o controle microbiano em diferentes situações.

Assim sendo, este trabalho tem o objetivo de fazer uma análise cienciométrica, quantificando e analisando dados de publicações sobre aplicações de fagos e possíveis suportes na utilização de tratamento de infecções bacterianas, como uma alternativa a utilização de antibióticos e combate a bactérias super resistentes.

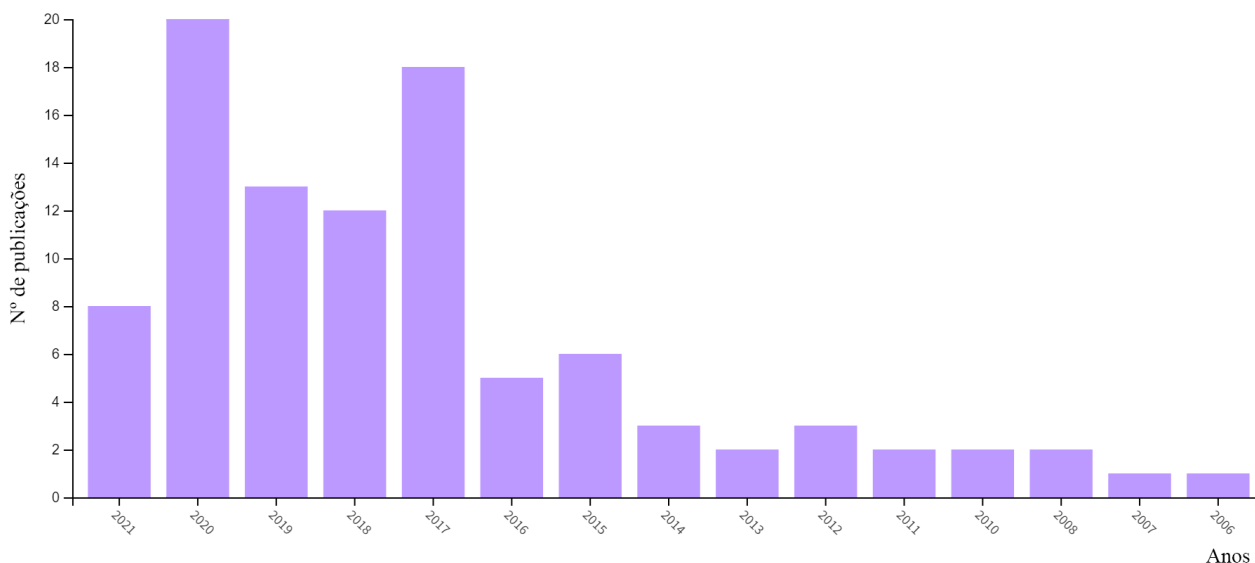
## 2 MÉTODO (OU PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS DA PESQUISA)

Para a obtenção do conjunto amostral das publicações a serem analisadas, utilizou-se do banco de dados Web Of Science. Para a pesquisa dos artigos, foram utilizados os termos “delivery” and “phage”, onde obteve-se 1,893 resultados, “carrier” and “phage”, onde obteve-se 440 resultados, “encapsulation” and “phage” onde obteve-se 170 resultados, “immobilization” and “phage” onde obteve-se 302 resultados, e por fim, “spray” and “phage”, onde obteve-se 70 resultados, todas os resultados durante o período de 1949 até 2021. Do total de artigos buscados, foram selecionados uma amostra de 98 artigos, através da ferramenta de “lista” disponível no próprio banco de dados. Os dados foram analisados a partir dos gráficos gerados pela própria plataforma Web of Science. Outros dados observados serviram de base para novos gráficos no software Microsoft Excel. Os termos escolhidos foram baseados em possíveis métodos em que o fago necessitaria de um mecanismo suporte para atuar de forma eficaz, enquanto na amostra, foi utilizado como critério de seleção a relevância do estudo, a metodologia da aplicação de mecanismos como suporte e buscando diversificar as aplicações destes.

### 3 RESULTADOS

Em um primeiro momento, analisou-se a quantidade de artigos publicados a cada ano. Observa-se que do ano de 2006 até o ano de 2016 a quantidade de publicações é relativamente baixa, e no ano de 2017 este número mais que triplica. Apesar de uma queda em 2018 e 2019, é possível constatar a tendência de aumento nas publicações referentes aos termos pesquisados, de 2017 a 2021 o número de artigos corresponde a 72% da amostra referente ao tema. É possível observar esta tendência na Figura 1.

**Figura 1 – Quantidade de publicações por ano**



Fonte: Web of Science (2021)

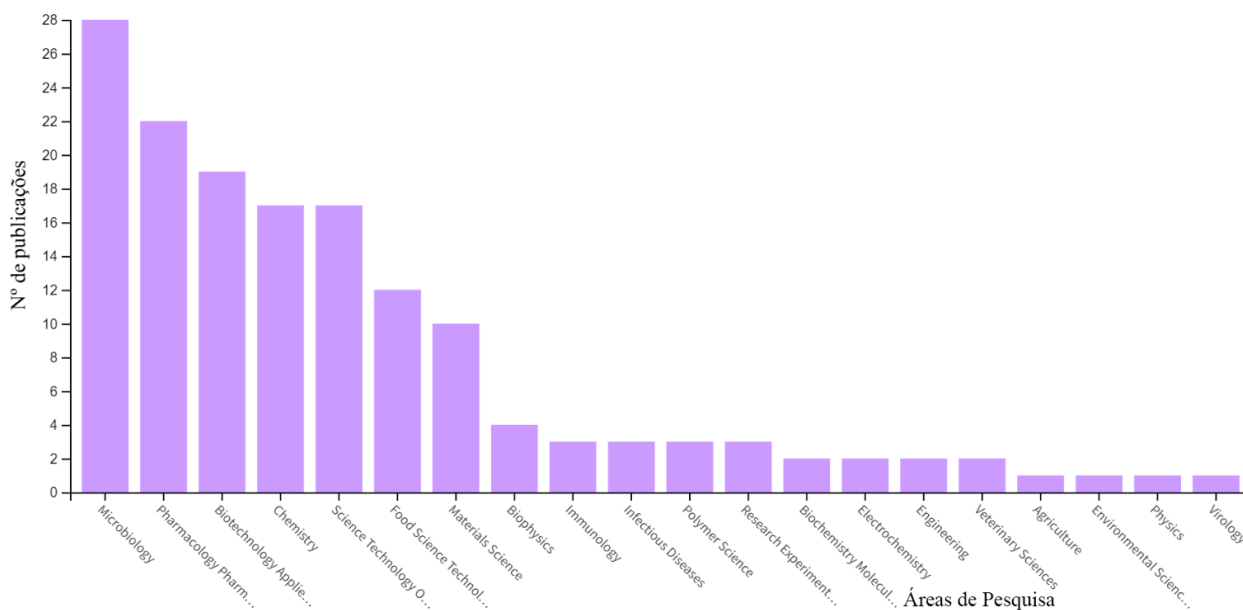
O aumento no número de artigos pode estar ligado à intensificação de pesquisas que buscam por alternativas de tratamento. No próprio ano de 2017 a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou um relatório que define as bactérias resistentes a antibióticos mais perigosas atualmente (TACCONELLI, 2017), apontando uma tendência de aumento na crise de resistência antimicrobiana. Estas por sua vez podem ser adquiridas na comunidade e/ou em hospitais, causando doenças fatais (EPOSITO, 2017).

Quando se examina as publicações por país (Fig. 2), em primeiro lugar, de forma disparada, encontram-se os Estados Unidos com 26 publicações, seguidos do Canadá com 15 e China com 13. O Brasil encontra-se em nono lugar no ranking destes países, indicando que, apesar de ser uma área em expansão, ainda é baixa a quantidade de estudos na área. Isso pode ser relacionado com o baixo investimento em ciência em nosso país, que se observa quando discutido o número de publicações de artigos de uma maneira geral no país (CROSS, 2018).

Quando analisadas as áreas de pesquisa indicadas pelo Web of Science, Microbiologia tem maior expressão, com 28 publicações, a Farmacologia de Farmácia com 22, a área de Biotecnologia aplicada à Microbiologia com 22 e a área da Química e Ciência da Tecnologia ambas com 17. O fato de microbiologia ser a área com maior número de publicações mostra que a pesquisa com fagos ainda carece de um olhar tecnológico e, provavelmente, este possa ser o grande diferencial para o sucesso de sua aplicação uma vez que mediante a utilização de uma tecnologia de suporte e proteção torna-se possível a oportunidade para novas estratégias que aumentam a sobrevivência dos fagos e conseqüentemente um melhoramento no controle microbiano (GABIATTI, 2018).

Apesar de não ter um número significativo em outras áreas, é possível verificar que já estão diversificando os estudos e aplicações dos fagos com seus suportes, saindo das áreas Químicas e Farmacológicas, indo para de Alimentos. Na Figura 2 encontra-se o número de publicações por áreas de pesquisa.

**Figura 2 – Quantidade de publicações por áreas de pesquisa**

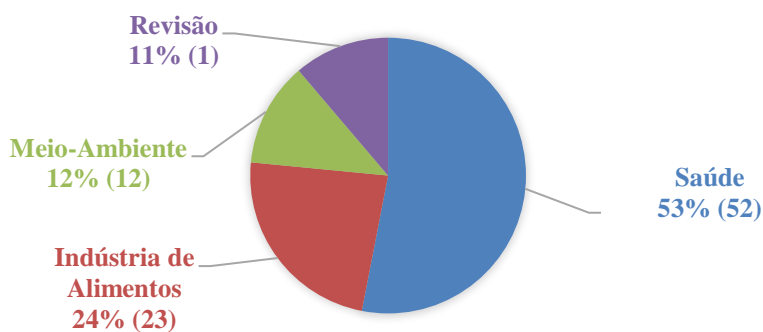


Fonte: Web of Science (2021)

De maneira a entender e classificar de forma mais direta as áreas de aplicação dos estudos selecionados, os artigos foram agrupados em cinco grandes áreas, sendo a da Saúde a mais estudada, seguida da Indústria de Alimentos, Meio-Ambiente e Revisão. Abaixo, a Fig. 3 demonstra estas áreas, além de mostrar o percentual e o número de artigos, respectivamente, da amostra analisada.

É compreensível que a área da saúde seja onde se concentram a maioria das publicações, uma vez que é uma das que sofre o maior impacto com a crise de resistência aos antibióticos e que uso de fagos para inativar bactérias patogênicas é visto como uma forma interessante de substituir os antibióticos na medicina humana, havendo pouco ou nenhuma contraindicação clínica a este tipo de terapia (GABIATTI, 2018).

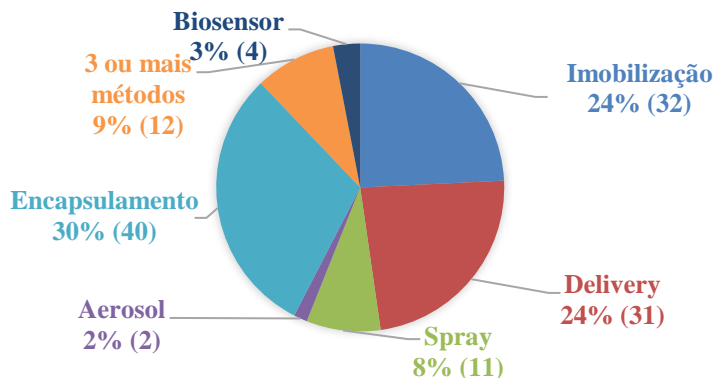
**Figura 3 – Áreas de aplicação**



Fonte: Autoria própria (2021)

Os mecanismos de suporte para aplicação dos fagos podem ser encontrados na Figura 4 abaixo.

Figura 4 – Mecanismos de suporte para aplicação dos fagos



Fonte: Autoria própria (2021)

Comparando a frequência que as técnicas utilizadas aparecem na amostra de artigos, nota-se que o mecanismo de encapsulamento aparece em maior número, seguido da imobilização. Artigos que utilizaram dois métodos foram contabilizados de forma separada. Quando analisamos a área da Saúde, pode-se verificar que “*delivery*” e encapsulamento aparecem o mesmo número de vezes, e são mecanismos também que aparecem juntos. A maioria das publicações desta amostragem de artigos tratam de bactérias que causam infecção intestinal, para que os bacteriófagos cheguem ao local sem danos e atuem de forma eficaz desenvolveu-se, por exemplo, técnicas de microencapsulamento que possibilitam a ingestão oral para tratar infecções gastrointestinais (DINI, 2012). Esses autores mostraram que a técnica de encapsulação permite que uma grande proporção de bacteriófagos permaneça bioativos em um ambiente simulado do trato gastrointestinal, o que indica que essas microesferas podem facilitar a entrega de fagos ao intestino.

Quando analisada a área de Meio Ambiente, a presença do mecanismo de imobilização é muito maior quando comparado às outras. Em geral, os estudos abordam sistemas de descarte de efluentes, ou tratamento de água, onde há a presença de bactérias super-resistentes. Estes processos tratam grandes volumes de esgoto doméstico ou hospitalar, por exemplo, e demandam técnicas que otimizem o contato do vírus com seus hospedeiros (NOVELLO, 2020).

Já na área da Indústria de Alimentos, a técnica predominante é o encapsulamento, provavelmente devido a grande utilização destes agentes para desinfetar superfícies, materiais e áreas de contaminação, como no estudo em que os fagos foram encapsulados em lipossomas e incorporados a filmes de quitosana, pode-se verificar a suspensão da atividade microbiana, enquanto estendeu-se a vida útil, significativamente, das carnes envolvidas no filme (CUI, 2017). Os fagos são encapsulados para um melhor armazenamento e apresentam uma melhor eficácia comparado com sua aplicação de forma direta, onde por exemplo, um estudo verificou que o fago encapsulado pode estender a presença de fagos no sistema de fluxo de água até 100 h a mais do que fagos não encapsulados (SOTO, 2018). Além disso, o encapsulamento, em geral, é uma metodologia de menor grau de dificuldade técnica, uma vez que está pautada na formação de um envoltório e independe de questões como carga e polaridade das moléculas envolvidas (ROTMAN, 2020).

#### 4 CONCLUSÃO

A resistência a antibióticos e as superbactérias são temas que cada vez mais vêm sendo pautados no meio científico, dado aos estudos que mostram o desenvolvimento e a evolução destes problemas. Mediante a esta situação, os fagos se tornam uma alternativa de tratamento promissora, e para que estes tenham um melhor desempenho e possam ser aplicados em diferentes situações, se faz necessário a investimento e a pesquisa pelos mecanismos que atuem como suporte para a otimização e eficácia do tratamento.



## REFERÊNCIAS

- AKINKUNMI, Ezekiel Olugbenga; LAMIKANRA, Adebayo. **A study of the susceptibility of methicillin resistant coagulase-negative staphylococci isolated from faecal samples of children to commonly used antiseptic agents.** African Journal of Infectious Diseases, v. 9, n. 2, p. 67-72, 2015.
- MOELLING K, Broecker F, MOELLING, Karin; BROECKER, Felix; WILLY, Christian. **A wake-up call: we need phage therapy now.** Viruses, v. 10, n. 12, p. 688, 2018.
- FAUQUET, C. M.; PRINGLE, C. R. **Abbreviations for bacterial and fungal virus species names.** Archives of virology, v. 145, n. 1, p. 197-203, 2000.
- YOUNG, Ry. **Phage lysis: do we have the hole story yet?** Current opinion in microbiology, v. 16, n. 6, p. 790-797, 2013.
- PIRNAY, Jean-Paul et al. **The magistral phage.** Viruses, v. 10, n. 2, p. 64, 2018.
- CROSS, D.; THOMSON, S.; SIBCLAIR, A. **Research in Brazil: A report for CAPES by Clarivate Analytics.** Clarivate Analytics, 2018.
- TACCONELLI, E. et al. **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.** World Health Organization, v. 27, p. 318-327, 2017.
- ESPOSITO, Silvano; DE SIMONE, Giuseppe. **Update on the main MDR pathogens: prevalence and treatment options.** Infez Med, v. 25, n. 4, p. 301-310, 2017.
- CHATAIN-LY, Mai Huong. **The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy.** Frontiers in microbiology, v. 5, p. 51, 2014.
- GABIATTI, Naiana et al. **Bacterial endospores as phage genome carriers and protective shells.** Applied and environmental microbiology, v. 84, n. 18, p. e01186-18, 2018.
- DINI, Cecilia et al. **Novel biopolymer matrices for microencapsulation of phages: enhanced protection against acidity and protease activity.** Macromolecular bioscience, v. 12, n. 9, p. 1200-1208, 2012.
- CUI, Haiying; YUAN, Lu; LIN, Lin. **Novel chitosan film embedded with liposome-encapsulated phage for biocontrol of Escherichia coli O157: H7 in beef.** Carbohydrate polymers, v. 177, p. 156-164, 2017.
- SOTO, María José et al. **Encapsulation of specific Salmonella Enteritidis phage f3aSE on alginate-spheres as a method for protection and dosification.** Electronic Journal of Biotechnology, v. 31, p. 57-60, 2018.
- ROTMAN, Stijn Gerard et al. **Local bacteriophage delivery for treatment and prevention of bacterial infections.** Frontiers in microbiology, v. 11, 2020.