

12 DE DEZEMBRO DE 2022 POR MICROBIOLOGANDO

# A CRISE DA RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS E UM ALIADO SURPREENDENTE: PARTE 2

## Parte 2: **A descoberta dos bacteriófagos**

Por Dr. Luis Janssen Maia, Bolsista DTI-A CNPq, UnB.

Revisão: Prof. Dr. Fabrício Campos, DEMIP-UFRGS

A descoberta dos bacteriófagos (vírus que infectam bactérias) e sua aplicação como terapia contra infecções bacterianas ocorreram, na verdade, antes da descoberta dos primeiros antibióticos. Os vírus são ditos como parasitas intracelulares obrigatórios, eles precisam infectar uma célula para se multiplicarem. Portanto, a descoberta dos bacteriófagos dependeu da habilidade dos cientistas de conseguirem manter em laboratório potenciais hospedeiros desses vírus, ou seja, as bactérias. Tanto em laboratórios quanto em hospitais, é possível cultivarmos bactérias, assim como se cultivam hortaliças em um jardim. No caso das bactérias, quando as cultivamos nesses ambientes, em vez de usarmos terra e fertilizante, são utilizados meios de cultura, ambientes estéreis, além de adaptações para manter a segurança dos pesquisadores, caso as bactérias sejam causadoras de doenças. Esses meios de cultura basicamente servem de nutrição para as bactérias, contendo açúcares, carboidratos, sais minerais, dentre outros. Eles podem apresentar uma forma líquida, como uma sopa, ou sólida, com uma gelatina, usando um reagente denominado ágar, que é extraído de algas marinhas. Embora outros pesquisadores tenham feito observações similares, a descoberta dos bacteriófagos é creditada a Felix d'Herelle em 1917. Nessa época, esse pesquisador havia coletado amostras fecais de pacientes com disenteria e filtrado. Após a filtração, o líquido obtido não tinha bactérias. Quando ele cultivava apenas bactérias sobre o meio de cultura sólido, aquele semelhante a uma gelatina, as bactérias se multiplicavam nele e formavam uma espécie de tapete opaco. Mas, quando o d'Herelle aplicava o líquido filtrado dos pacientes sobre esse tapete de bactérias,

surgiam pequenas zonas translúcidas no meio de cultura, que ele chamou de placas. Era como se alguma coisa no líquido filtrado estivesse “comendo” as bactérias. Assim, d’Herelle deu o nome a esse agente no líquido filtrado de bacteriófago ou “aquele que come bactérias”, do grego. Atualmente, nós sabemos que os bacteriófagos não comem bactérias, eles apenas infectam as células bacterianas e, ao se multiplicar, acabam causando o rompimento, ou lise, das células. Assim, um local no meio de cultura que antes era turvo, com as bactérias, se torna translúcido, depois que os vírus se multiplicam e rompem as células bacterianas(3). Você provavelmente já viu um desenho de um bacteriófago, pois o formato deles lembra a de uma nave espacial ou uma sonda lunar (Figura 1).

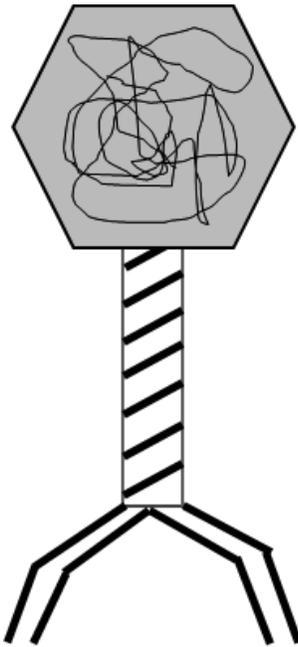


Figura 1. Ilustração de um bacteriófago (Fonte: os autores).

Poucos anos após a descoberta dos bacteriófagos, d’Herelle começou a testar a aplicação desses vírus contra doenças causadas por bactérias, a chamada fagoterapia. Assim, em 1919, d’Herelle e colegas prepararam uma solução contendo bacteriófagos para o tratamento de um menino com 12 anos que apresentava um quadro de disenteria severo. Os sintomas do paciente cessaram após uma administração dessa solução de fagos e o garoto se recuperou completamente após alguns dias. Desde então, ele e outros pesquisadores continuaram a estudar o uso de bacteriófagos no tratamento de doenças bacterianas e algumas companhias haviam começado a produzir bacteriófagos para uso comercial. Também foram desenvolvidos centros de pesquisa dedicados ao estudo da fagoterapia, com destaque para o instituto Eliava,

fundado na Georgia em 1923 por Giorgi Eliava e Felix D'Herelle(3). Curiosamente, entre as décadas de 1920 e 1940, a fagoterapia era pesquisada no Brasil, principalmente pelo doutor José da Costa Cruz, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz. Nesse período, houve desde a pesquisa da fagoterapia até aplicações em clínicas e venda de soluções com bacteriófagos(8).

Você pode estar se perguntando “Se tinham pesquisas e investimento na fagoterapia, por que adotamos os antibióticos para tratar infecções bacterianas?” Apesar do entusiasmo compartilhado por pesquisadores como D'Herelle e José da Costa Cruz, por clínicas e por companhias privadas, também existiam vários questionamentos e críticas quanto ao uso dos bacteriófagos. Para começo de conversa, a produção de bacteriófagos a partir de culturas de bactérias não era muito eficiente na época, era comum o uso de altas temperaturas, agentes oxidantes ou produtos baseados em mercúrio para a eliminação das bactérias onde os bacteriófagos se multiplicavam. Ao fazer isso, muitas vezes os próprios vírus também eram inativados. Outro problema é que impurezas das bactérias às vezes iam parar nas soluções para fagoterapia. Por exemplo, algumas bactérias produzem uma molécula chamada lipopolissacarídeo ou LPS. O LPS faz parte das membranas dessas bactérias e o nosso sistema imune reconhece essa molécula como algo que nosso corpo não produz. Assim, quando o nosso corpo entra em contato com quantidades altas de LPS, ele reage com uma inflamação intensa, o que pode causar febre, vômitos e outros sintomas. Também se conhecia muito pouco da própria biologia desses vírus, por vezes uma dada amostra de vírus não funcionava contra uma bactéria simplesmente porque aqueles vírus não conseguiam infectar aquela espécie de bactéria. Por fim, naquela época, os próprios testes clínicos não tinham um padrão que consideramos aceitável atualmente. Por exemplo, a maioria dos testes da época não incluía o grupo placebo, aquele que recebe algo que sabemos não ter efeito em uma dada condição. Enquanto o uso de bacteriófagos era controverso, os antibióticos se tornaram a principal escolha para tratar infecções bacterianas e esses vírus continuaram sendo pesquisados em países do leste europeu, onde o acesso aos antibióticos era mais restrito(3). Ultimamente, com o problema das bactérias resistentes aos antibióticos, estão sendo feitos ensaios clínicos com bacteriófagos. Em quase um século entre as primeiras tentativas da fagoterapia e o seu renascimento atual, os cientistas aprenderam muito sobre imunologia, farmacologia e virologia. Mas quais as vantagens que esses vírus podem apresentar em relação aos antibióticos?

Bibliografia:

3 – Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Mar;45(3):649-59. doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.

8 – Almeida GMF, Sundberg LR. The forgotten tale of Brazilian phage therapy. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):e90-e101. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30060-8.