



METANÁLISE: IDENTIFICAÇÃO DOS COMPONENTES DO VIROMA HUMANO E/OU ANIMAL QUE BENEFICIAM A HOMEOSTASIA CORPORAL

ALVARES, Mylena Costa Rosenburg¹; MINHARRO, Silvia²;

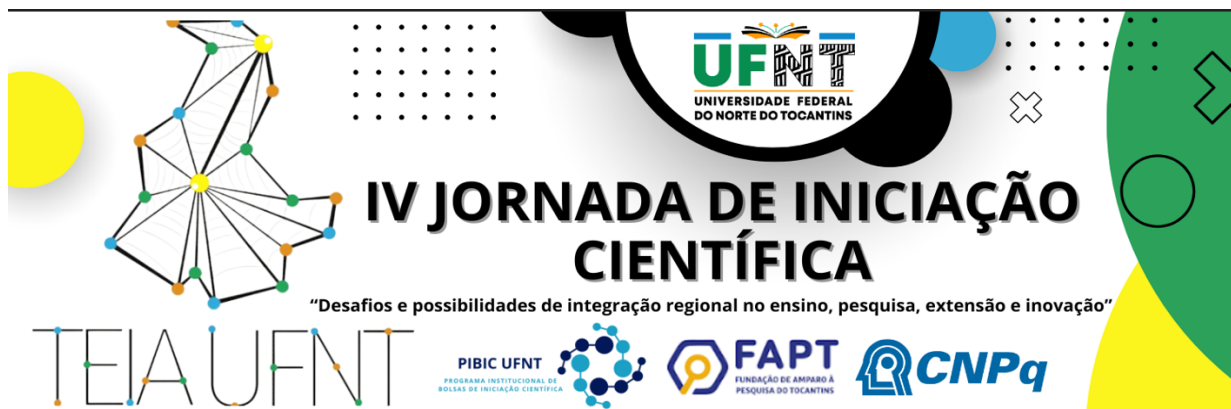
RESUMO

O viroma humano desempenha papel central na regulação da microbiota e na manutenção da homeostasia, sobretudo no trato gastrointestinal. Embora os vírus sejam tradicionalmente associados a doenças, evidências recentes apontam que podem modular processos imunológicos e metabólicos. Este estudo teve como objetivo identificar, por meio de revisão sistemática e metanálise, os componentes do viroma humano que atuam benéficamente na saúde. Foram consultadas as bases PubMed, Embase, BVS, Cinahl, Cochrane, Google Scholar e UpToDate. Incluíram-se apenas ensaios clínicos randomizados, totalizando 444 artigos inicialmente, dos quais 11 foram selecionados, e 4 incluídos na metanálise. A análise estatística foi realizada no software RevMan 5. Os resultados mostraram taxa de sucesso de 56,7% no grupo tratado com bacteriófagos contra 51,9% no grupo placebo, indicando ausência de diferença significativa. A heterogeneidade foi nula, demonstrando consistência entre os estudos, mesmo em diferentes contextos clínicos. Contudo, a amplitude do IC e a reduzida quantidade de ensaios limitam a robustez da análise. Conclui-se que a terapia com fagos apresenta potencial seguro e promissor, mas ainda não há evidências suficientes para comprovar eficácia superior ao placebo. Recomenda-se a realização de ensaios com maior poder amostral, padronização de protocolos e avaliação de eficácia e tolerabilidade. Esses achados podem subsidiar o avanço de estratégias terapêuticas inovadoras, integradas à medicina personalizada.

Palavras-chave: Viroma. Bacteriófagos. Metanálise. Homeostasia. Terapia por fagos.

1 Voluntário do Programa de Iniciação Científica (PIVIC). Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), Centro de Ciências da Saúde. e-mail: mylena.alvares@ufnt.edu.br

2 Orientadora do Programa de Iniciação Científica (PIVIC). Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), Centro de Ciências da Saúde. e-mail: silvia.barbosa@ufnt.edu.br



I. INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

O viroma humano, conjunto de vírus presentes em diferentes nichos do organismo, tem despertado crescente interesse científico por seu papel na homeostasia e pelo potencial uso terapêutico dos bacteriófagos. Antes vistos apenas como patógenos, os vírus são hoje reconhecidos também como moduladores da microbiota e das respostas imunológicas e metabólicas. Desse modo, compreender essas interações representa um avanço importante para a microbiologia e para as ciências biomédicas, possibilitando novas estratégias diagnósticas e terapêuticas.

Este estudo insere-se na área das Ciências da Saúde, com ênfase em Microbiologia e área temática secundária em Imunologia. Foram desenvolvidas atividades de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, com o objetivo de identificar evidências sobre a atuação benéfica dos bacteriófagos na homeostasia humana e/ou animal. Entre as aplicações mais promissoras destacam-se a terapia com fagos, alternativa à resistência antimicrobiana, e o transplante de microbiota fecal, empregado em infecções por *Clostridium difficile*.

A pesquisa consolidou conhecimentos científicos relevantes, contribuindo para o avanço acadêmico e para a formação de profissionais capazes de desenvolver práticas terapêuticas inovadoras e seguras. Realizada no contexto da iniciação científica, integrou ensino, pesquisa e extensão de forma indissociável, unindo teoria e prática na busca por soluções terapêuticas sustentadas por evidências.

BASE TEÓRICA

A pesquisa baseou-se em autores que abordam a diversidade e a relevância do viroma na homeostasia. Lloyd-Price *et al.* (2016) e Carding, Davis e Hoyles (2017) destacam seu papel no equilíbrio do microbioma intestinal, enquanto Cadwell (2015)



e Liang e Bushman (2021) ressaltam funções imunomoduladoras e terapêuticas. No campo clínico, Wright *et al.* (2009), Jault *et al.* (2019) e Leitner *et al.* (2021) evidenciam o uso de fagos contra infecções bacterianas, e Zuo *et al.* (2018) e Jiang *et al.* (2018) associam o viroma ao sucesso do transplante de microbiota fecal.

II. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo geral identificar os componentes do viroma humano e/ou animal que contribuem para a manutenção da homeostasia por meio de uma revisão sistematizada, bem como descrever as principais famílias e gêneros virais que integram a microbiota, avaliar os benefícios do viroma na saúde e analisar, por meio de metanálise, a eficácia de intervenções terapêuticas baseadas no uso de bacteriófagos.

III. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, registrada no PROSPERO (CRD42024522725), conduzida de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS; THOMAS, 2022) e as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021). A busca foi realizada nas bases PubMed, Embase, Science Direct, BVS, Cinahl, Cochrane CENTRAL, Google Scholar e UpToDate, contemplando artigos publicados em inglês e português. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados envolvendo seres humanos, que abordassem o uso de bacteriófagos ou intervenções relacionadas ao viroma, sendo excluídos estudos observacionais, experimentais em animais e trabalhos sem dados completos.

No total, 444 artigos foram identificados, dos quais 11 atenderam aos critérios de inclusão, sendo 4 elegíveis para a metanálise. A análise estatística foi realizada no



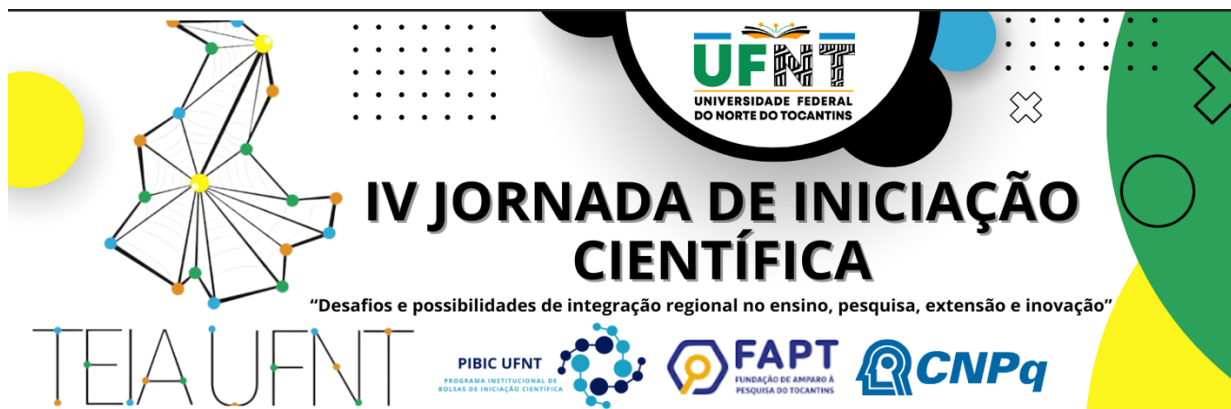
software RevMan 5, considerando cálculo de *Odds ratio* com intervalo de confiança de 95%, teste de heterogeneidade pelo Q-test e I^2 , e modelo bicaudal. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta RoB2.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos quatro estudos na metanálise (WRIGHT *et al.*, 2009; SARKER *et al.*, 2016; GRUBB *et al.*, 2020; LEITNER *et al.*, 2020), sendo dois subdivididos por utilizarem diferentes conjuntos de dados no braço da intervenção (SARKER *et al.*, 2016; GRUBB *et al.*, 2020). Para evitar duplicidade, o número de eventos e participantes do grupo controle foi dividido pela metade, totalizando seis conjuntos de intervenção analisadas. O *Forest Plot* apresentou taxa de sucesso de 56,7% (93/164) no grupo tratado com bacteriófagos e 51,9% (55/106) no grupo placebo, com *Odds ratio* combinado de 1,06 (IC95%: 0,56–2,02; $p=0,86$). Esses resultados indicam ausência de diferença estatística significativa entre as intervenções, já que o intervalo de confiança é amplo e cruza a linha de nulidade (OR=1).

A heterogeneidade foi nula ($I^2=0\%$), evidenciando consistência entre os estudos, mesmo em diferentes contextos clínicos — resultado possivelmente associado ao desmembramento e à padronização dos dados segundo o acrônimo PICO. Apesar dessa homogeneidade estatística, observaram-se variações relevantes quanto à natureza das intervenções (uso de monofagos, coquetéis de fagos ou associação com probióticos), aos quadros clínicos analisados (infecção urinária pós-ressecção prostática, diarreia aquosa, otite crônica e saúde intestinal) e aos patógenos investigados (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e outros).

Essas diferenças metodológicas e clínicas reduzem a robustez e a generalização dos achados, quando comparadas a metanálises com maior número de ensaios homogêneos. Ainda assim, os resultados sugerem segurança e potencial terapêutico



no uso de bacteriófagos, reforçando a necessidade de novos ensaios clínicos com amostras ampliadas e protocolos padronizados para melhor avaliação de sua eficácia.

V. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados indicam que não há evidência robusta de superioridade dos bacteriófagos em relação ao placebo na promoção da homeostase, segundo os ensaios clínicos analisados. A análise foi estatisticamente neutra e consistente, sem heterogeneidade significativa, mas limitada pelo pequeno número de estudos, tamanho amostral reduzido e diferenças metodológicas quanto a cepas, dosagens e populações avaliadas.

Conclui-se que as terapias baseadas em intervenções no viroma ainda se encontram em fase inicial de investigação, exigindo mais ensaios clínicos com maior poder amostral e protocolos padronizados que incluam análises de eficácia e tolerabilidade. A realização desta pesquisa contribuiu para o aprimoramento de competências em revisão sistemática e metanálise, fortalecendo a integração entre ensino, pesquisa e extensão e incentivando a formação crítica e inovadora em microbiologia e imunologia.

VI. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p. il.

CADWELL, K. The virome in host health and disease. *Immunity*, v. 42, n. 5, p. 805–813, 2015.



CARDING, S. R.; DAVIS, N.; HOYLES, L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 46, n. 9, p. 800–815, 2017

GRUBB, Diana S. Et al. PHAGE-2 study: Supplemental bacteriophages extend Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BL04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2474, 2020.

HIGGINS, J., THOMAS, J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. **The Cochrane Collaboration**; 2022 Version 6.3. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>

JAULT, Patrick et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 35-45, 2019.

JIANG, Zhi-Dong et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. **PloS one**, v. 13, n. 11, p. E0205064, 2018.

LEITNER, Lorenz et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 427-436, 2021.

LIANG, G.; BUSHMAN, F. D. The human virome, assembly, composition and host interactions. **Nat Rev Microbiol**, v. 19, n. 8, p. 514-527, 2021. 10

LLOYD-PRICE, J.; ABU-ALI, G.; HUTTENHOWER, C. The healthy human microbiome. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 51, 2016.

PROSPERO. **International prospective register of systematic reviews**, 2023. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. Acesso em 25 de mai. De 2023.

SARKER, S. A. Et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. **EbioMedicine**, v. 4, p. 124 137, 2016.



WRIGHT, A. et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. **Clinical otolaryngology**, v. 34, n. 4, p. 349-357, 2009.

ZUO, T et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. **Gut**, n. 67, v.4, p.634-643, 2018.

VII. AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Universidade Federal do Norte do Tocantins, pelo programa PIBIC. Agradeço à minha orientadora, que me auxiliou com maestria durante toda a pesquisa.