



PANORAMA ATUAL E FUTURO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS

Juliana Santos Braga¹, Elizabeth Natal De Gaspari^{2,A}

¹Instituto Adolfo Lutz, Centro de Imunologia, São Paulo, SP, Brasil / Secretaria da Saúde, Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública, São Paulo, SP, Brasil.

²Instituto Adolfo Lutz, Centro de Imunologia, São Paulo, SP, Brasil/ Universidade de São Paulo, Programa de Pós-graduação Interunidades em Biotecnologia, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

A alarmante possibilidade das infecções por cepas bacterianas multirresistentes atingirem um nível crítico de resistência ao tratamento tem despertado grande preocupação entre os órgãos de saúde. Diante desse cenário, novas estratégias terapêuticas têm ganhando maior notoriedade, em especial, os anticorpos monoclonais, que vêm se apresentando como uma promissora alternativa visto seu espectro de ação estreito e sua capacidade de se ligar a alvos de virulência, o que acaba por reduzir a probabilidade de desenvolvimento de resistência. Em contraste ao seu grande potencial, constatou-se a partir da análise do atual pipeline que ainda não dispomos de um acervo considerável de anticorpos monoclonais anti bacterianos para uso na prática clínica, um quadro que decorre de entraves processuais e limitações translacionais que levam a maioria dos agentes em desenvolvimento a recorrentes falhas ou ineficiências em fases clínicas mais avançadas. Nesse contexto, evidências recentes apontam para incorporação de abordagens biotecnológicas como a exemplo da engenharia de anticorpos ou a construção de versões bioengenharia das multialvos ou conjugadas, como ferramentas centrais para superação das atuais limitações enfrentadas nesse campo.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais; Anticorpos Monoclonais anti bacterianos; Resistência bacteriana.

ABSTRACT

The alarming likelihood of infections caused by multidrug-resistant bacterial strains reaching a critical level of resistance to treatment has drawn significant attention from global health authorities. In this scenario, new therapeutic strategies have gained increasing prominence, particularly monoclonal antibodies (mAbs), which have emerged as a promising alternative due to their narrow spectrum of action and ability to bind to virulence targets, thereby reducing the probability of resistance development. In contrast to their remarkable therapeutic potential, the current pipeline analysis indicates that there is still a limited repertoire of antibacterial monoclonal antibodies available for clinical use. This situation results from procedural and translational barriers

^AAutor Correspondente: Elizabeth Natal De Gaspari - Biomédica. Email: elizabeth.gaspari@ial.sp.gov.br, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-2248>

that lead most candidates in development to recurrent failures or inefficacies in advanced clinical phases. In this context, recent evidence highlights that the incorporation of biotechnological approaches such as antibody engineering and the design of bioengineered multivalent or conjugated versions represents a central strategy to overcome the challenges and current limitations faced in this field.

Keywords: Monoclonal antibodies; Antibacterial monoclonal antibodies; Bacterial resistance.

INTRODUÇÃO

Em uma perspectiva histórica, infecções bacterianas sempre estiveram associadas a elevadas taxas de mortalidade e morbidade. Nesse contexto, o advento e emprego da antibioticoterapia transformou profundamente esse panorama ao possibilitar tratamentos e contribuir de forma efetiva para redução da letalidade e promoção do aumento na qualidade de vida e da longevidade da população [1]

Paradoxalmente a introdução desses mesmos antimicrobianos nos ambientes clínicos e comunitários acabou por favorecer o surgimento de cepas bacterianas multirresistentes (MDR), um fenômeno que decorre de mecanismos biológicos das bactérias, como mutações espontâneas ou aquisição de genes de resistência por meio da transferência horizontal, mas que pode vir a ser acelerado pelo uso empírico, incorreto e indiscriminado de antibióticos, visto a possibilidade de favorecer a ocorrência de pressão seletiva [1]

Do ponto de vista dos índices epidemiológicos, dados recentes do Ministério da Saúde revelam que atualmente, a resistência a antimicrobianos (RAM) é diretamente responsável por cerca de 34 mil mortes no Brasil, enquanto outras 138 mil mortes são associadas à resistência [2]. Dentre as consequências econômicas decorrentes da RAM, projeções indicam que até 2030, o PIB global pode sofrer um impacto anual de US\$ 3,4 trilhões, e até 24 milhões de pessoas podem ser arrastadas à situação de extrema pobreza até 2050 [2]. Tais informes epidemiológicos reportam uma perspectiva alarmante, especialmente pensando na sobrecarga e nos prejuízos financeiros que tal situação pode vir a ocasionar ao sistema único de saúde do país e a população de maior vulnerabilidade, reforçando assim a necessidade de atenção prioritária do poder público ao enfrentamento desse cenário.

Diante deste contexto de crescimento notório de cepas bactérias com apresentação de resistência, tornou-se necessário direcionar esforços estratégicos e priorizar espécies que vem apresentando maiores riscos a sociedade, com esse objetivo a Organização mundial de saúde (OMS) elaborou um documento intitulado “Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários” (BPPL do inglês *Bacterial Priority Pathogens List*) que destaca espécies reconhecidas por sua relevância clínica em ambientes nosocomiais e comunidade e pela elevada capacidade de aquisição de genes de resistência a antibióticos [3] O quadro 1 apresenta a lista de patógenos bacterianos prioritários, adaptada da edição de 2024 do documento da OMS.

Tabela 1 - Os patógenos bacterianos prioritários listados na edição de 2024 do BPPL da OMS

BACTÉRIA	RESISTÊNCIA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	resistente a carbapenêmicos; resistente a cefalosporinas de terceira geração
<i>Escherichia coli</i>	resistente a cefalosporinas de terceira geração; resistente a carbapenêmicos
<i>Acinetobacter baumannii</i>	resistente a carbapenêmicos
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	resistente à rifampicina
<i>Salmonella Typhi</i>	resistente a fluoroquinolonas
<i>Shigella spp.</i>	resistente a fluoroquinolonas
<i>Enterococcus faecium</i>	resistente à vancomicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	resistente a carbapenêmicos
<i>Salmonella não tifóide</i>	resistente a fluoroquinolonas
<i>Enterobacter spp.</i>	resistente a carbapenêmicos; resistente a cefalosporinas de terceira geração
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	resistente a fluoroquinolonas; resistente a cefalosporinas de terceira geração
<i>Staphylococcus aureus</i>	resistente à metilicina
<i>Citrobacter spp.</i>	resistente a cefalosporinas de terceira geração
<i>Proteus spp.</i>	resistente a cefalosporinas de terceira geração
<i>Serratia spp.</i>	resistente a cefalosporinas de terceira geração
Estreptococos do grupo A	resistente a macrolídeos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	resistente a macrolídeos

<i>Haemophilus influenzae</i>	resistente à ampicilina
<i>Morganella spp.</i>	resistente a cefalosporinas de terceira geração
Estreptococos do grupo B	resistente à penicilina

Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado da edição de 2024 do BPPL da OMS.

Os números expressivos de óbitos decorrentes de infecções por cepas MDR, evidenciam que as duas principais e tradicionais frentes empregadas para profilaxia e tratamento de tais infecções: vacinas e antibióticos, tem demonstrado limitações e falhas significativas no que diz respeito ao manejo e controle desse quadro.

No que se refere à antibioticoterapia, dados do relatório mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS), acerca dos agentes anti bacterianos em atual desenvolvimento clínico ou pré-clínico, revela 57 agentes tradicionais em desenvolvimento, 32 desses (56%) destinam-se ao tratamento dos patógenos bacterianos prioritários da OMS, e apenas 12 podem ser considerados verdadeiramente inovadores [4] Tal cenário demonstra que a chamada era de ouro na produção de antibióticos entrou em declínio [5] e diante dessa dificuldade enfrentada pelo campo no desenvolvimento e na fabricação de novos antibióticos, o acervo atual de antimicrobianos pode tornar-se insuficiente frente o crescimento notório de cepas resistentes[6]

A vacinologia, outro campo estratégico no enfrentamento da resistência bacteriana, visto seu desempenho inestimável na prevenção de infecções, fato esse evidenciado por sucessos epidemiológicos recentes, como no controle de infecções por *Neisseria meningitidis*, também enfrenta entraves e limitações consideráveis. Alghamdi (7), a exemplo ressalta que essa abordagem não é efetiva em pacientes já infectados, fato que restringe sua aplicação em situações de risco iminente de infecção ou em estratégias profiláticas que demandem resposta rápida [7]. Chen et al. (6) destacam a restrição ou inviabilidade da vacinação em determinados grupos populacionais visto que essa abordagem pode ser contraindicada ou não induzir resposta imunológica protetora. A dificuldade de abrangência da vacinologia permanece, portanto, como uma importante limitação do campo e uma lacuna a ser superada [6]

Em busca de novas estratégias capazes de suprir as limitações impostas pela antibioticoterapia e pelas vacinas, os anticorpos monoclonais (mAbs do inglês *monoclonal antibodies*), vem despertando o interesse da comunidade científica e das grandes indústrias biofarmacêuticas, devido à sua alta especificidade, repertório de ação diversificado e potencial na mediação da morte bacteriana [7].

Considerando o perfil promissor desses imunobiológicos e o sucesso observado em outros campos da medicina, como a oncologia, o baixo número de agentes voltados a infecções de origem bacteriana disponíveis para uso clínico levanta o

questionamento de quais as principais razões que impedem seu amplo desenvolvimento bem como qual a melhor direção a se seguir na tentativa de contornar esses entraves.

O objetivo desta revisão de literatura é fornecer à comunidade científica uma síntese do panorama atual dos anticorpos monoclonais aprovados ou em desenvolvimento clínico direcionados aos patógenos bacterianos prioritários da OMS bem como uma análise de promissores agentes em fase pré-clínica com uma ênfase especial em *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Streptococcus pneumoniae*, patógenos selecionados devido à sua alta prevalência em infecções hospitalares ou comunitárias e por disporem de uma considerável base de estudos disponíveis publicamente em razão do seu impacto clínico e gravidade na apresentação de resistência.

Como objetivos específicos, esta revisão busca identificar as principais limitações observadas em estudos clínicos e experimentais com mAbs anti bacterianos e analisar os avanços tecnológicos e abordagens biotecnológicas que surgiram como alternativa para superar as atuais limitações que impedem o amplo desenvolvimento desses imunobiológicos.

Dessa forma, acredita-se que compreender o panorama atual dos anticorpos monoclonais anti bacterianos é essencial não apenas para sintetizar os atuais avanços alcançados pelo campo, mas também para identificar obstáculos técnicos e ressaltar limitações que devem ser contornadas para permitir uma transição clínica mais eficiente.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Google Scholar e PubMed, utilizando os descritores: *Antibacterial monoclonal antibodies*, *Bacterial resistance*, *Multidrug-resistant bacteria* e *Bacterial infections*. O recorte temporal considerou publicações entre 2015 e 2025, priorizando artigos de revisão, ensaios clínicos, estudos experimentais e relatórios técnicos que abordassem eficácia, mecanismos de ação, limitações e/ou perspectivas futuras de anticorpos monoclonais anti bacterianos. Adicionalmente, o site do Ministério da Saúde do Brasil foi consultado para obtenção de dados atualizados sobre resistência bacteriana e dados epidemiológicos.

RESULTADOS

1. Anticorpos monoclonais anti bacterianos aprovados para uso clínico

Apesar do considerável sucesso em outros campos da medicina, até o momento apenas três anticorpos monoclonais anti bacterianos receberam aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, todos eles com ação neutralizante e voltados a toxinas produzidas por bactérias Gram-positivas.

Aprovado pela FDA em 2012, Raxibacumab (*GlaxoSmithKline*,

Londres, Reino Unido) tornou-se o primeiro anticorpo monoclonal destinado ao tratamento de infecções bacterianas. Consiste em um mAb recombinante humano desenvolvida contra a toxina do antígeno protetor (PA) de *Bacillus anthracis* [8,9]. Segundo seus desenvolvedores, o mAb é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com antraz inalatório, em combinação com antibióticos apropriados, e para profilaxia em situações nas quais terapias alternativas não estejam disponíveis ou sejam inadequadas [9].

Anthim®/Obiltoximab (*Elusys Therapeutics, Inc.*, Pine Brook, NJ, EUA) é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado à toxina do antígeno protetor (PA), indicado para pacientes adultos e pediátricos no tratamento do antraz inalatório causado por *Bacillus anthracis* [10]. Assim como o Raxibacumab, seu uso é

recomendado em combinação com antibióticos apropriados e pode ser empregado como profilaxia do antraz inalatório quando terapias alternativas não estão disponíveis ou são inadequadas [6,10]. Ambos, Raxibacumab e Obiltoximab, são considerados agentes de importância estratégica em situações de bioterrorismo [6].

Zinplava®/Bezlotoxumabe (*Merck Sharp & Dohme LLC*, Rahway, EUA) é um anticorpo monoclonal humano que se liga à toxina B de *Clostridioides difficile*. Esse imunobiológico é indicado para pacientes que estejam recebendo tratamento antibiótico e apresentem alto risco de recidiva, atuando diretamente para redução da recorrência de infecção bacteriana por *C. difficile* [11].

2. Pipeline de anticorpos monoclonais anti bacterianos em fase clínica de desenvolvimento.

Quadro 2 - Anticorpos monoclonais anti bacterianos voltados aos patógenos bacterianos prioritários da OMS em fase de desenvolvimento clínico segundo Clinical Trials (setembro 2025)

Anticorpo Monoclonal	Bactéria	Alvo	Desenvolvedora	Fase	Origem
514G3	<i>Staphylococcus aureus</i>	Proteína A da parede celular (SpA)	XBiotech	II	Humano
MEDI4893 (Suvratumab)	<i>Staphylococcus aureus</i>	alfa-hemolisina	Medimmune /AstraZeneca	II	Humano
ASN-100	<i>Staphylococcus aureus</i>	(ASN-1 ASN-2) neutralizam a alfa-hemolisina, gama hemolisina e cinco leucocidinas	Arsanis	II	Humano
AR-301 (Tosatumab)	<i>Staphylococcus aureus</i>	toxina alfa	Aridis Pharmaceuticals	III	Humano
DSTA-4637S	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ácido teicóico	Genentech e Roche	I	Humano (conjugado anticorpo antibiótico)
KB001 (Rivabazumabe)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sistema de Secreção do Tipo III, PcrV	KaloBios	II	Fab Humanizado
AR-105 (Aerucin)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Polissacarídeo alginato	Aridis Pharmaceuticals	II	Humano
MEDI3902 (Gremubamab)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sistema de secreção do tipo III PcrV, exopolissacarídeo Psl.	Medimmune/ AstraZeneca	II	Humano Bi-específico
KBPA-101 (Panobacumabe)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	antígeno O do LPS	Aridis (Kenta Biotech)	II	Humano

Fonte: Elaborado pelo autor

3. O Foco do pipeline atual e limitações translacionais

A análise do atual *pipeline* dos anticorpos monoclonais anti bacterianos, revela um campo ainda extremamente limitado, com predomínio de abordagens voltadas a *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. O foco nessas bactérias se justifica, em grande parte pela alta prevalência e pelo impacto clínico significativo que suas infecções representam, o que acaba por gerar maior pressão por soluções terapêuticas e consequentemente,

maior financiamento industrial [5]. Essa situação, no entanto, evidencia a negligência do campo em relação a outros patógenos prioritários preconizados pela OMS que também contribuem para elevados índices de morbidade e mortalidade.

Embora ainda emergente, o setor de mAbs anti bacterianos demonstra grande potencial. Tal perspectiva é respaldada pelos promissores resultados alcançados em estudos e ensaios pré-clínicos publicados nos últimos anos, os quais fornecem um sólido conjunto de prova de conceito que certamente direcionarão o

futuro desse setor. Contudo, observa-se também que este é um campo com dificuldades notórias em desenvolver mAbs com atividade efetora em ensaios clínicos mais avançados.

Um ponto crítico frequentemente mencionado na literatura, ao se discutir as razões que dificultam o avanço no desenvolvimento de mAbs anti bacterianos, diz respeito a uma limitação translacional imposta pelo uso de camundongos e coelhos como modelos experimentais. Essa perspectiva se baseia em diferenças metabólicas, fisiológicas e anatômicas, além da ausência de receptores específicos de adesão que podem gerar resultados enviesados ou pouco representativos do organismo humano [5,6] diante desse quadro os autores pontuam que a adoção de modelos mais próximos ao humano, como primatas não humanos [5,6] como estratégia mais coerente na tentativa de reduzir o risco de resultados clínicos inconsistentes e aumentar a probabilidade de se obter resultados mais fidedignos e representativos.

Com importância tão significativa quanto à definição do alvo terapêutico mais estratégico e ao uso de modelos experimentais mais representativos, a análise de Zurawski e McLendon [5] sobre a falha que possivelmente limitou o potencial do mAb KB-001A evidencia que a ausência de métodos diagnósticos sensíveis e eficazes, diante da complexidade das infecções bacterianas, pode impactar diretamente os resultados obtidos em ensaios clínicos [5], visto que a falha de representatividade no escopo clínico tende a reduzir o poder estatístico do estudo e dificultar a interpretação precisa da eficácia de candidatos terapêuticos.

4. Insights e avanços terapêuticos com anticorpos monoclonais

Entre os principais mecanismos imunomodulatórios que os mAbs podem desempenhar destacam-se atividades mediadas pela região Fab que atuam na neutralização e inibição da adesão e os mecanismos mediados pela porção Fc que abrange a fagocitose celular dependente de anticorpo, citotoxicidade celular dependente de anticorpo e a citotoxicidade dependente de complemento (6,8). Delineamentos experimentais voltados à exploração dessas diferentes frentes imunomodulatórias, representam uma oportunidade para ampliar o escopo e alcançar maior eficácia terapêutica. Mesmo diante desta perspectiva, a maioria dos anticorpos monoclonais anti bacterianos atualmente em desenvolvimento, assim como todos os aprovados, foram projetados para exercer atividade neutralizante, evidenciando que os mecanismos imunomodulatórios ainda não são plenamente explorados. Os resultados obtidos por Diago-Navarro et al. [12] com os mAbs 4C5 e 19A10, direcionados à cápsula de *K. pneumoniae*, ilustram o potencial terapêutico de anticorpos voltados a polissacarídeos capsulares. Os mAbs desenvolvidos pelo grupo foram estrategicamente direcionados a um alvo com baixa variabilidade antigênica, o que confere ampla cobertura de cepas. [12]. Além disso, o efeito sinérgico observado entre 4C5, que atua predominantemente pela via opsonofagocítica, e 19A10, que promove lise bacteriana mediada por complemento, reforça uma abordagem de uso combinado de mAbs, defendida na literatura

pela capacidade de potencializar a resposta imune (5,8, 13) A modulação da atividade opsonofagocítica, também é uma vertente ressaltada Varshney et al. (14) que em seu trabalho destacam a atividade opsonizante promovida pelo anticorpo monoclonal 514G3, voltado a proteína A (SpA) e que demonstrou conferir proteção em modelos experimentais de bacteremia por *S. aureus*, por meio do recrutamento de células efetoras do sistema imune e da intensificação da fagocitose, de forma mais acelerada [14] Outro aspecto de destaque nesse estudo é o efeito sinérgico observado entre o 514G3 e o antibiótico vancomicina. A combinação dos dois agentes segundo os autores resultou em aumento significativo da taxa de sobrevivência dos camundongos, quando comparada aos grupos tratados apenas com o anticorpo ou apenas com o antibiótico [14] um efeito aditivo que reforça uma outra abordagem amplamente discutida pela comunidade científica: o potencial terapêutico da associação entre imunobiológicos e antibióticos como estratégia para potencializar a eficácia antimicrobiana frente a bactérias multirresistentes (6)

5. Engenharia de anticorpos e novos formatos terapêuticos: multialvo e conjugados a antibióticos

As funções efetoras mediadas pela porção Fc dos anticorpos são fundamentais para a eliminação bacteriana (15). Diante desta constatação, modificações nessa porção do anticorpo tais como o aumento da afinidade da porção Fc por receptores FcγR e outras alterações propiciadas pela engenharia genética, segundo Vacca et al. (8) com base nos achados de Bournazos et al, resulta em maior ativação de funções efetoras e amplificação da atividade neutralizante in vivo, inclusive contra toxinas bacterianas. Tal estratégia é considerada promissora no desenvolvimento de mAbs, especialmente na transição de ensaios pré-clínicos para fases clínicas, aumentando as chances de eficácia terapêutica [8]. Nos últimos anos, diferentes grupos de pesquisa têm desenvolvido anticorpos monoclonais com a introdução de mutações como E430G ou E345K, que favorecem a hexamerização da porção Fc e potencializam a atividade bactericida por meio da ativação da atividade opsonofagocítica e/ou do sistema complemento (16,17). O anticorpo monoclonal CPS6-IgG1-E345K, desenvolvido por Salazar et al [16], exemplifica o impacto de mutações direcionadas à região Fc no aumento da eficiência funcional de mAbs. Nesse estudo, os autores demonstraram que a variante mutada potencializou de forma acentuada a ativação do complemento contra cepas de *Streptococcus pneumoniae* sorotipo capsular 6 (CPS6) e a cepa altamente invasiva do sorotipo 19A, além de induzir morte opsonofagocítica mediada por neutrófilos de maneira mais eficaz que sua versão selvagem (CPS6-IgG1) [16]. Resultados in vivo também corroboraram esses achados, evidenciando que a imunização passiva com CPS6-IgG1-E345K protegeu camundongos do desenvolvimento de pneumonia grave [16] Esses dados estão em consonância com os resultados obtidos por Gulati et al. [17] e a versão bioengenheirada do mAb 2C7, no qual a introdução da mutação E430G que também é descrita na literatura como promotora de hexamerização, demonstrou

potencializar a morte bacteriana dependente de complemento por meio da formação de poros na membrana, culminando na eliminação de *Neisseria gonorrhoeae* de forma mais acentuada que sua versão sem mutação [17]

Os conjugados anticorpo–antibiótico (CAA) representam uma estratégia emergente de agentes bioengenheirados projetados para direcionar moléculas antimicrobianas de forma altamente específica, promovendo maior biodisponibilidade e eficácia terapêutica (7) Essa abordagem se mostra particularmente relevante frente a patógenos multirresistentes de comportamento intracelular, como *Staphylococcus aureus* (18). Entre os CAAs em desenvolvimento, DSTA4637S, um conjugado composto por um anticorpo monoclonal direcionado à N-acetilglicosamina (GlcNAc) presente no ácido teicóico da parede celular de *S. aureus*, acoplado a um antibiótico derivado da classe das rifamicinas, destaca-se como o principal modelo no campo antibacteriano (18). Ensaios clínicos de fase I demonstraram boa tolerabilidade e segurança em voluntários saudáveis, reforçando o potencial dos CAAs como alternativas terapêuticas frente a infecções graves causadas por *S. aureus* [13].

O direcionamento específico conferido pelo anticorpo monoclonal torna essa plataforma promissora quando comparado ao uso de antibióticos, não apenas pela redução da toxicidade sistêmica, mas também por preservar a microbiota comensal, uma vez que a ação antimicrobiana se concentra nos sítios de infecção [5,6] Outro ponto de destaque é a farmacocinética sustentada observada para o DSTA4637S, que permite respostas robustas com doses menos frequentes, implicando em menor custo terapêutico e maior conveniência clínica [18]

Diante da complexidade estrutural e da heterogeneidade de expressão antigênica entre cepas bacterianas, a ligação simultânea a múltiplos alvos representa outra estratégia promissora para o desenvolvimento dos mAbs anti bacterianos (6) Essa abordagem permite contornar limitações associadas à baixa expressão de determinados antígenos ou à variabilidade de fase, ampliando o espectro de reconhecimento e a robustez da resposta imune (5). Um exemplo relevante dessa vertente é o MEDI3902, projetado para atuar na mediação da atividade bactericida frente *Pseudomonas aeruginosa* por meio de dupla ação simultânea: ligação à proteína PcrV, inibindo diretamente a virulência bacteriana, e ao exopolissacarídeo Psl, promovendo a opsonofagocitose mediada por complemento [19]. Embora os resultados de ensaios clínicos de fase II tenham demonstrado que o MEDI3902 não reduziu de forma estatisticamente significativa a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, o grupo responsável pelo seu desenvolvimento pontua que entraves metodológicos e farmacocinéticos podem ter comprometido a eficiência do ensaio clínico, nas quais destacam a dificuldade em incluir apenas pacientes com infecção ativa por *P. aeruginosa* e excluindo portanto voluntários apenas colonizados, além da heterogeneidade no uso de antibióticos entre os voluntários e as limitações dos ensaios diagnósticos empregados. Ademais, o grupo aponta incertezas quanto à dose administrada e à eficiência farmacodinâmica do anticorpo [20]. Tais fatores mantêm em

aberto o futuro do mAb MEDI3902, que em estudo experimental com coelhos, em uma abordagem profilática conferiu proteção significativa contra lesão pulmonar aguda induzida por cepas multirresistentes produtoras de ExoU, demonstrando que a abordagem bi-específica demonstra grande potencial [21].

6. Integração tecnológica e perspectivas futuras dos anticorpos monoclonais anti bacterianos

Abordagens tecnológicas são vistas como promissoras ferramentas que darão suporte para o desenvolvimento de mAbs mais robustos e efetores em um futuro próximo. Programas de *Machine e deep learning*, são visadas para exploração e identificação de alvos antigênicos estratégicos e para previsão de interações entre mAbs e o proteoma bacteriano [22] As tecnologias baseadas em ácidos nucleicos também têm se mostrado uma vertente de grande potencial. As abordagens com DmAb 2c7 [23] e o mAb Anti SEB codificado por mRNA LNP [24] são provas de conceito pioneiras que demonstram a capacidade de induzir a secreção endógena sustentada de anticorpos monoclonais. Ambas as metodologias convergem no objetivo de alcançar uma expressão robusta e persistente de mAbs por um período prolongado, fornecendo proteção ao organismo por semanas. Essa característica é fundamental para mitigar a janela de vulnerabilidade e o risco de reinfecção [23]. Essas novas estratégias são particularmente promissoras porque evitam a necessidade de doses de reforço. Consequentemente, promovem uma redução significativa no custo da imunoterapia, um fator essencial pensando em países em desenvolvimento como o Brasil, onde a acessibilidade é um aspecto de extrema relevância [23]. Luo et al. [24] ressalta ainda, o potencial da plataforma de mRNA, destacando que ela permite fabricação rápida e possui um design flexível. Uma vez consolidado o domínio dessa tecnologia, ela poderá revolucionar o campo de desenvolvimento de anticorpos monoclonais, propiciando o surgimento de novos mAbs de forma mais ágil e efetiva. Outras promissoras abordagens relatadas na literatura envolvem *Nanocages* que exploram um perfil de multivalência aos mAbs [20] e a engenharia de região de dobradiça que possibilita modular a funcionalidade dos anticorpos monoclonais, ampliando seu potencial terapêutico e propiciando o uso de outras subclasses como IgG3 [15]

DISCUSSÃO

A análise dos estudos que compõem esta revisão evidencia tratar-se de um campo de pesquisa com potencial notório. Todavia, a dificuldade de translacionar os resultados promissores obtidos em fases pré-clínicas em agentes terapêuticos efetivos sugerem que falhas estratégicas e limitações técnicas possam estar comprometendo a eficácia desses agentes. Tal ocorrência não é reflexo de ausência de inovação tecnológica, dado o amplo repertório de metodologias e plataformas biotecnológicas disponíveis para a geração de versões mais seguras e eficientes, mas sim, é resultado de deficiências no delineamento e no

desenvolvimento dos anticorpos monoclonais anti bacterianos que, diferentemente de outros mAbs direcionados a outras áreas da medicina, parecem demandar abordagens experimentais e conceituais mais específicas e refinadas, algo que possivelmente se deva em grande parte à complexidade biológica das infecções bacterianas que apresentam mecanismos de evasão imunológica e heterogeneidade antigênica. Sob essa perspectiva, o predomínio de abordagens *monotarget* apresenta-se como uma estratégia limitante e conceitualmente incoerente diante da variabilidade estrutural e da alta capacidade de evasão imunológica das bactérias. Nesta análise, infere-se que o caminho mais racional e estratégico consiste em reproduzir, ainda que parcialmente, a complexidade do sistema imunológico, por meio do desenvolvimento de anticorpos multi-alvo com os anticorpos biespecíficos. Outra possibilidade que demonstra um grande potencial, são estratégias que exploram a sinergia entre diferentes agentes terapêuticos, como a administração de pools de anticorpos, uma afirmação que se respalda por exemplo nos resultados alcançados em estudos como os mAbs 4C5 e 19A10 desenvolvidos por Diago-Navarro et al [12], que demonstraram ganhos de amplitude e eficácia imunológica a partir da combinação desses dois agentes que juntos exibiram maior capacidade de mediar a eliminação bacteriana. Outro eixo promissor identificado durante o curso dessa revisão é o uso de anticorpos bioengenheirados conjugados a antibióticos, ou ainda a adoção de abordagens que visem à sinergia entre imunoterapia e antibioticoterapia. Essa estratégia, ilustrada pelos mAb opsonofagocítico 514G3 de Varshney et al. [14] em associação com a vancomicina, exemplifica um caminho de integração entre o modelo clássico e um possível futuro imunobiotecnológico no tratamento das infecções bacterianas. Diante da escassez e da falta de investimento por parte das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novas classes de antibióticos, essa abordagem se apresenta como uma ponte crucial para o avanço terapêutico frente à emergência de novos antibióticos. No que se refere às modificações na porção Fc, as análises reunidas nesta revisão, com base nos estudos de Gulati et al. [17] e Salazar et al. [16], reforçam o papel essencial da engenharia genética de anticorpos na construção de mAbs com maior robustez e eficiência funcional. Considerando que muitos candidatos promissores demonstram segurança e tolerabilidade, mas carecem de eficácia significativa, o aprimoramento da capacidade efetora por meio dessa abordagem configura uma das estratégias mais promissoras para a obtenção de mAbs com reais chances de sucesso clínico. Ressalta-se ainda que tais avanços podem abrir espaço para outras frentes imunomodulatórias, ampliando em um futuro próximo o acervo de mAbs voltados a infecções bacterianas. A produção endógena de mAbs por meio de plataformas moleculares (DNA/mRNA) é também um ponto particularmente promissor, uma vez alcançado o pleno domínio desta plataforma e sucesso na translação clínica, essa abordagem poderá simplificar etapas onerosas de produção e purificação. Além disso, seu perfil de possibilitar proteção prolongada o torna especialmente atraente para usos profiláticos, como em cenários pré-operatórios ou em infecções de recorrência elevada. Para além

dos benefícios potenciais, o simples domínio dessa plataforma, que possui a premissa de propiciar o desenvolvimento mais rápido e facilitado de mAbs anti bacterianos, configura-se como uma poderosa ferramenta no enfrentamento da RAM. Por fim, a evidência construída nessa revisão com base em estudos em torno de mAbs anti bacterianos, converge para a defesa de que a plena integração de diferentes abordagens biotecnológicas constitui o caminho mais promissor para guiar o processo de translação clínica. O sucesso futuro desse campo dependerá da capacidade de unir conhecimento aprofundado do alvo, inovação técnica e o emprego da melhor estratégia de administração. Em última análise, os anticorpos monoclonais representam não apenas uma tendência emergente, mas sim uma solução científica concreta para atuar frente ao atual cenário de resistência antimicrobiana.

CONCLUSÃO

Certamente é possível hipotetizar um futuro em que os anticorpos monoclonais atuem amplamente tanto no campo profilático quanto no terapêutico, consolidando-se como uma valiosa ferramenta clínica para manejo de doenças causadas por bactérias multirresistentes. As limitações que hoje impedem o alcance dessa perspectiva podem vir a ser contornadas por abordagens biotecnológicas e computacionais que propiciam a construção de versões com maior abrangência e especificidade como as versões multi-alvo ou conjugadas ou ainda que apresentem atividade efetora mais robusta e prolongada. Além das inovações tecnológicas, a compreensão aprofundada dos antígenos-alvo envolvidos na patogênese bacteriana, aliada ao estabelecimento de ensaios *in vitro* e *in vivo* mais adequados e clinicamente relevantes e ensaios clínicos com melhores projeções e delineamentos, constituem um passo essencial para o avanço desse campo. Por fim, o sucesso clínico de uma nova geração de mAbs anti bacterianos poderá representar um marco significativo, sendo capaz de estimular maior investimento, pesquisa e interesse industrial. Assim, espera-se que os anticorpos monoclonais anti bacterianos encontrem de fato um caminho promissor, consolidando-se como ferramentas indispensáveis no combate à resistência bacteriana

REFERÊNCIAS

- [1] *Superbactérias Resistentes a Antimicrobianos* Portal Fiocruz [Internet]. Rio de Janeiro. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). 2018 [citado 15 de setembro 2025]. Disponível em: <https://fiocruz.br/livro/superbacterias-resistentes-antimicrobianos>
- [2] Brasil -Ministério da Saúde. RAM no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/ram/ram-no-brasil>
- [3] World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
- [4] World Health Organization. 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis

[Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240094000>

[5]Zurawski DV, McLendon MK. Monoclonal Antibodies as an Antibacterial Approach Against Bacterial Pathogens. *Antibiotics*;9(4):155. 2020 [Internet]. [citado 16 de setembro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040155>

[6]Chen HC, Pan YL, Chen Y, Yang TH, Hsu ET, Huang YT, Chiang MH. Monoclonal Antibodies as a Therapeutic Strategy against Multidrug-Resistant Bacterial Infections in a Post-COVID-19 Era. *Life* ;14(2):246. 2024.[Internet] [citado 17 de setembro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life14020246>

[7]Alghamdi S. The role of vaccines in combating antimicrobial resistance (AMR) bacteria. *Saudi J Biol Sci* v. 28, n. 12, p. 7505-7510, 2021 [Internet]. [citado 18 de setembro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.054>

[8]Vacca F, Sala C, Rappuoli R. Monoclonal Antibodies for Bacterial Pathogens: Mechanisms of Action and Engineering Approaches for Enhanced Effector Functions. *Biomedicines* [Internet].;10(9):2126. 2022 [citado 19 de setembro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092126>

[9]U.S. Food and Drug Administration. *Raxibacumab injection: full prescribing information* [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2012 [citado 22 de setembro 2025]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125349s000lbl.pdf

[10]U.S. Food and Drug Administration. *ANTHIM® (oblitoxaximab) injection: full prescribing information* [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2016 [citado 23 de setembro 2025]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125509lbl.pdf

[11]U.S. Food and Drug Administration. *Memorandum: Review of patient labeling: Patient Package Insert (PPI) — ZINPLAVA (bezlotoxumab) injection* [Internet]. Silver Spring (MD): FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 2016 Oct 5 [citado 24 de setembro 2025]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761046Orig1s000OtherR.pdf

[12]Diago-Navarro E, Calatayud-Baselga I, Sun D, Khairallah C, Mann I, Ulacia-Hernando A, Sheridan B, Shi M, Fries BC. Antibody-Based Immunotherapy To Treat and Prevent Infection with Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Vaccine Immunol* ;24(1). 2016. [Internet]. [citado 25 de setembro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cvi.00456-16>

[13]Wang H, Chen D, Lu H. Anti-bacterial monoclonal antibodies: next generation therapy against superbugs. *Appl Microbiol Biotechnol* 106, 3957–3972. 2022. [Internet]. [citado 26 setembro 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-022-11989-w>

[14] Varshney AK, Kuzmicheva GA, Lin J, et al. A natural human monoclonal antibody targeting staphylococcus protein A protects against *Staphylococcus aureus* bacteremia. *PLoS One*.13(1):e0190537. 2018. [Internet]. [citado 30 de setembro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190537>

[15]Troisi M, Marini E, Abbiento V, Stazzoni S, Andreano E, Rappuoli R. A new dawn for monoclonal antibodies against antimicrobial resistant bacteria. *Front Microbiol* v13. 2022 [Internet].

[citado 01 de outubro 2025] disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1080059>

[16]Aguinagalde Salazar L, den Boer MA, Castenmiller SM, Zwarthoff SA, de Haas C, Aerts PC, Beurskens FJ, Schuurman J, Heck AJ, van Kessel K, Rooijakkers SH. Promoting Fc-Fc interactions between anti-capsular antibodies provides strong immune protection against *Streptococcus pneumoniae*. *eLife* 12: e80669. 2023 [Internet]. [citado 02 outubro de 2025] disponível em: <https://doi.org/10.7554/elife.80669>

[17]Gulati S, Beurskens FJ, de Kreuk BJ, Roza M, Zheng B, DeOliveira RB, Shaughnessy J, Nowak NA, Taylor RP, Botto M, He X, Ingalls RR, Woodruff TM, Song WC, Schuurman J, Rice PA, Ram S. Complement alone drives efficacy of a chimeric antigenococcal monoclonal antibody. *PLOS Biol*;17(6):e3000323. 2019 [Internet]. [citado 06 de outubro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000323>

[18]Peck M, Rothenberg ME, Deng R, Lewin-Koh N, She G, Kamath AV, Carrasco-Triguero M, Saad O, Castro A, Teufel L, Dickerson DS, Leonardelli M, Tavel JA. A Phase 1, Randomized, Single-Ascending-Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of DSTA4637S, an Anti-*Staphylococcus aureus* Thiomab Antibody-Antibiotic Conjugate, in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*;63(6). 2019. [Internet]. [citado 07 outubro de 2025] disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.02588-18>

[19]Le HN, Quetz JS, Tran VG, Le VT, Aguiar-Alves F, Pinheiro MG, Cheng L, Yu L, Sellman BR, Stover CK, DiGiandomenico A, Diep BA. MEDI3902 Correlates of Protection against Severe *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia in a Rabbit Acute Pneumonia Model. *Antimicrob Agents Chemother*;62(5). 2018 [Internet]. [citado 09 de outubro 2025] disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.02565-17>

[20]Chastre J, François B, Bourgeois M, Komnos A, Ferrer R, Rahav G, De Schryver N, Lepape A, Koksai I, Luyt CE, Sánchez-García M, Torres A, Eggimann P, Koulenti D, Holland TL, Ali O, Shoemaker K, Ren P, Sauser J, Ruzin A, Tabor DE, Akhgar A, Wu Y, Jiang Y, DiGiandomenico A, Colbert S, Vandamme D, Coenjaerts F, Malhotra-Kumar S, Timbermont L, Oliver A, Barraud O, Bellamy T, Bonten M, Goossens H, Reisner C, Esser MT, Jafri HS, Joannidis M, Klimscha W, De Waele E, Devriendt J, Huberlant V, Depuydt P, Van Boxtael S, Peric M, Kopic J, Hanauer M, Hruby T, Polk C. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of gremubamab (MEDI3902), an anti-*Pseudomonas aeruginosa* bispecific human monoclonal antibody, in *P. aeruginosa*-colonised, mechanically ventilated intensive care unit patients: a randomised controlled trial. *Crit Care* [Internet];26(1). 2022 [citado 10 de outubro 2025] disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04204-9>

[21]Aguiar-Alves F, Le HN, Tran VG, Gras E, Vu TT, Dong OX, Quetz JS, Cheng LI, Yu L, Sellman BR, Stover CK, DiGiandomenico A, Diep BA. Antivirulence Bispecific Monoclonal Antibody-Mediated Protection against *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia in a Rabbit Model. *Antimicrob Agents Chemother*;66(2). [Internet]. [citado 13 outubro de 2025];66(2). 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.02022-21>

[22]Chan AC, Martyn GD, Carter PJ. Fifty years of monoclonals: the past, present and future of antibody therapeutics. *Nat Rev Immunol* 25 , p745–765 2025. [Internet]. [citado 14 outubro 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01207-9>

[23]Parzych EM, Gulati S, Zheng B, Bah MA, Elliott ST, Chu JD, Nowak N, Reed GW, Beurskens FJ, Schuurman J, Rice PA, Weiner DB, Ram S. Synthetic DNA Delivery of an Optimized and Engineered Monoclonal Antibody Provides Rapid and Prolonged Protection against Experimental Gonococcal Infection. *mBio*;12(2). 2021. [Internet]. [citado 15 de outubro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mbio.00242-21>

[24]Luo F, Xu C, Zhang C, Tan A, Lu D, Luo P, Cheng P, Zhang W, Bai L, Yu C, Sun S, Zeng H, Zou Q. mRNA-based platform for preventing and treating *Staphylococcus aureus* by targeted staphylococcal enterotoxin B. *Front Immunol* vol. 15 1490044. 2024 [Internet]. [citado 16 de outubro 2025] Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1490044>