



A eficácia do uso de bacteriófagos em infecções bacterianas multirresistentes

The efficacy of bacteriophage use in multidrug-resistant bacterial infections

La efectividad del uso de bacteriófagos en infecciones bacterianas multirresistentes

João Vítor Siqueira Afonso Borges¹, Virgínia Gomes Caixêta¹, Yasmin Emanuelle do Nascimento Solano¹, Enrico Raymundo Messias¹, João Izza Neto¹, Marcela de Andrade Silvestre¹.

RESUMO

Objetivo: Investigar a eficácia dos bacteriófagos contra bactérias ultrarresistentes aos antibióticos. **Métodos:** As bases de dados Scopus, U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Literatura Latino-Americana e Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Descritores “infecções bacterianas OR bacterial infections” AND “terapia por fagos OR phage therapy” AND “antibacterianos OR antibacterial agents” AND “resultado do tratamento OR treatment outcome” NOT “revisão OR review”. Seleccionados os artigos originais publicados em português ou inglês, nos últimos 3 anos. Encontrados 1072 artigos e uso da metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). **Resultados:** Estudo de 17 artigos sobre a efetividade da terapia com bacteriófagos em microrganismos resistentes. Foram destacados: código do artigo, autor, ano de publicação, tipo de estudo, intervenção e desfecho principal. Categorização em grupos: ineficácia do tratamento, eficácia somente com bacteriófagos e eficácia com bacteriófagos em sinergismo com os antibióticos, apontando que o último grupo possui maior eficiência comparado aos outros dois. **Considerações finais:** O uso da terapia com fagos pode ser uma alternativa promissora para infecções bacterianas, por isso há necessidade de pesquisas para melhor compreender os mecanismos de ação dos bacteriófagos e otimizar o seu uso clínico.

Palavras-chave: Bacteriófagos, Antibacterianos, Farmacorresistência bacteriana múltipla.

ABSTRACT

Objective: To investigate the efficacy of bacteriophages against ultra-resistant bacteria. **Methods:** The Scopus, U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) databases were searched. Descriptors “bacterial infections OR bacteria Infections” AND “phage therapy OR phage therapy” AND “antibacterials OR antibacterial agents” AND “treatment result OR treatment result” NOT “review OR review”. Original articles published in Portuguese or English in the last 3 years were selected. A total of 1,072 articles were found, using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) methodology. **Results:** Study of 17 articles on the effectiveness of bacteriophage therapy in antioxidant microorganisms. The following were highlighted: article code, author, year of publication, type of study, intervention, and main development. Categorization into groups: ineffectiveness of treatment, effectiveness with bacteriophages alone, and effectiveness with bacteriophages in synergy with antibiotics, indicating that the latter group is more effective than the other two. **Final considerations:** The use of phage therapy may be a promising alternative for bacterial infections, so

¹ Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis – GO.

there is a need for research to better understand the mechanisms of action of bacteriophages and improve their clinical use.

Keywords: Bacteriophages, Anti-bacterial agents, Drug resistance multiple bacteria.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la eficacia de los bacteriófagos contra bacterias ultrarresistentes a los antibióticos. **Métodos:** Las bases de datos Scopus, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU., Institutos Nacionales de Salud (PubMed), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Descriptores “infecciones bacterianas O Infecciones bacterianas” AND “terapia por fagos OR terapia con fagos” AND “antibacterianos OR agentes antibacterianos” AND “resultado del tratamiento O resultado del tratamiento” NO “revisión O revisión”. Fueron seleccionados artículos originales publicados en portugués o inglés en los últimos 3 años. Se encontraron 1072 artículos y se utilizó la metodología de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA). **Resultados:** Estudio de 17 artículos sobre la eficacia de la terapia con bacteriófagos sobre microorganismos antioxidantes. Se destacaron: código del artículo, autor, año de publicación, tipo de estudio, intervención y desarrollo principal. Categorización en grupos: ineficacia del tratamiento, efectividad solo con bacteriófagos y efectividad con bacteriófagos en sinergismo con antibióticos, señalando que el último grupo tiene mayor eficiencia respecto a los otros dos. **Consideraciones finales:** El uso de la terapia con fagos puede ser una alternativa prometedora para las infecciones bacterianas, por lo que es necesario realizar investigaciones para comprender mejor los mecanismos de acción de los bacteriófagos y mejorar su uso clínico.

Palabras clave: Bacteriófagos, Antibacterianos, Farmacorresistencia bacteriana múltiple.

INTRODUÇÃO

Por volta de 1928, o médico e microbiologista Alexander Fleming observou a ausência de crescimento microbiano em volta de um bolor que havia contaminado a região, sendo identificado como *Penicillium notatum* e, de composto ativo, a penicilina. Através dessa observação, Alexander descobriu o primeiro antibiótico, isto é, uma substância produzida por um microrganismo que é capaz de inibir o desenvolvimento de outro microrganismo. Dessa forma, considera-se que seus achados foram um dos mais marcantes para a medicina, pois assim, foi possível vencer, ainda que temporariamente, a luta contra a principal causa de mortalidade da época, as infecções bacterianas (TORTORA GJ, et al., 2017; GREEN SI, et al., 2023).

Entretanto, infelizmente, essa eficácia durou pouco. Atualmente, praticamente um século depois, a medicina enfrenta novos desafios, pois esses medicamentos, que antes eram eficazes, hoje não fazem efeito na maioria dos microrganismos, ou seja, as bactérias desenvolveram mecanismos de resistência para resistir aos danos desses fármacos (TORTORA GJ, et al., 2017). Isso começou principalmente nos países menos desenvolvidos, onde o uso indiscriminado de antibióticos é muito comum, sendo muitas vezes adquiridos sem receita, ou seja, com acesso praticamente universal. Consequentemente, muitas vezes seu uso é inadequado, havendo uma alta quantidade de pessoas se automedicando, tomando esses medicamentos para tratar dores de cabeça ou para outros usos inapropriados (TORTORA GJ, et al., 2017; GREEN SI, et al., 2023).

Ademais, mesmo quando são utilizados para o âmbito certo, sendo prescritos por profissionais, muitas vezes a dose e a duração utilizada pelos pacientes são menores do que o necessário, pois eles utilizam até a melhora dos sintomas e não até a morte de todas as bactérias (TORTORA GJ, et al., 2017; GREEN SI, et al., 2023). Por conta disso, apenas as bactérias mais suscetíveis são neutralizadas, deixando vivas aquelas que são mais resistentes, as quais são capazes de transmitir esses genes de resistência para outros microrganismos, criando comunidades de bactérias persistentes (TORTORA GJ, et al., 2017; GREEN SI, et al., 2023; REIS AC, et al., 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o Brasil está entre os 20 países que mais consomem antibióticos em todo mundo, em que quase 50% das prescrições são indevidas ou utilizadas incorretamente, o que amplia ainda mais esse quadro de multirresistência (OMS, 2018). Além desse uso indevido, ocorre

também o acúmulo de resíduos de antibióticos e de bactérias resistentes aos antimicrobianos no solo e nos corpos d'água, o que cria um ambiente seletivo, eliminando microrganismos suscetíveis e permitindo que os resistentes proliferem e transmitam genes de resistência (REIS AC, et al., 2020). Dessa forma, a resistência aos antimicrobianos (RAM) tem sido uma preocupação global à saúde humana, uma vez que os agentes infecciosos estão cada vez mais resistentes aos antibióticos tradicionais, restando cada vez menos formas para combater infecções bacterianas.

Com isso, é notório que alternativas precisam ser desenvolvidas devido a esse cenário preocupante, pois a RAM causa cerca de 700 mil mortes por ano no mundo, podendo chegar a até 10 milhões por volta do ano de 2050 se nada for feito (O'NEIL J, 2014). Nesse contexto, a fagoterapia surge como um novo mecanismo/tratamento potencial no combate à RAM. Ela consiste na utilização de bacteriófagos, os quais são vírus extremamente específicos que infectam apenas bactérias e provocam a lise desses microrganismos. Através da sua utilização, várias vantagens são observadas, como poucos efeitos adversos, visto que infectam apenas as bactérias e não células humanas, além de gerarem menores impactos ambientais em comparação com os antibióticos (TORTORA GJ, et al., 2017; ZHAO M, et al., 2023).

Seguindo essa lógica, os fagos podem ser utilizados no tratamento dessas infecções multirresistentes através de duas formas: na terapia isolada, utilizando apenas os bacteriófagos, ou na combinada, em que eles são utilizados em conjunto com os antibióticos, ou seja, uma ação sinérgica que amplia a eficácia do tratamento. Por se tratar de uma ideia relativamente recente, estudos voltados para essa área são necessários para compreender se é uma alternativa viável para combater as bactérias multirresistentes (TORTORA GJ, et al., 2017; ALTAMIRANO FG, et al., 2021; AJMAL H, et al., 2022). Diante disso, considerando o surgimento da resistência microbiana aos fármacos atuais e as novas estratégias emergentes, como os fagos, este estudo tem como objetivo investigar a eficácia dos bacteriófagos no combate de bactérias ultrarresistentes aos antibióticos tradicionais.

MÉTODOS

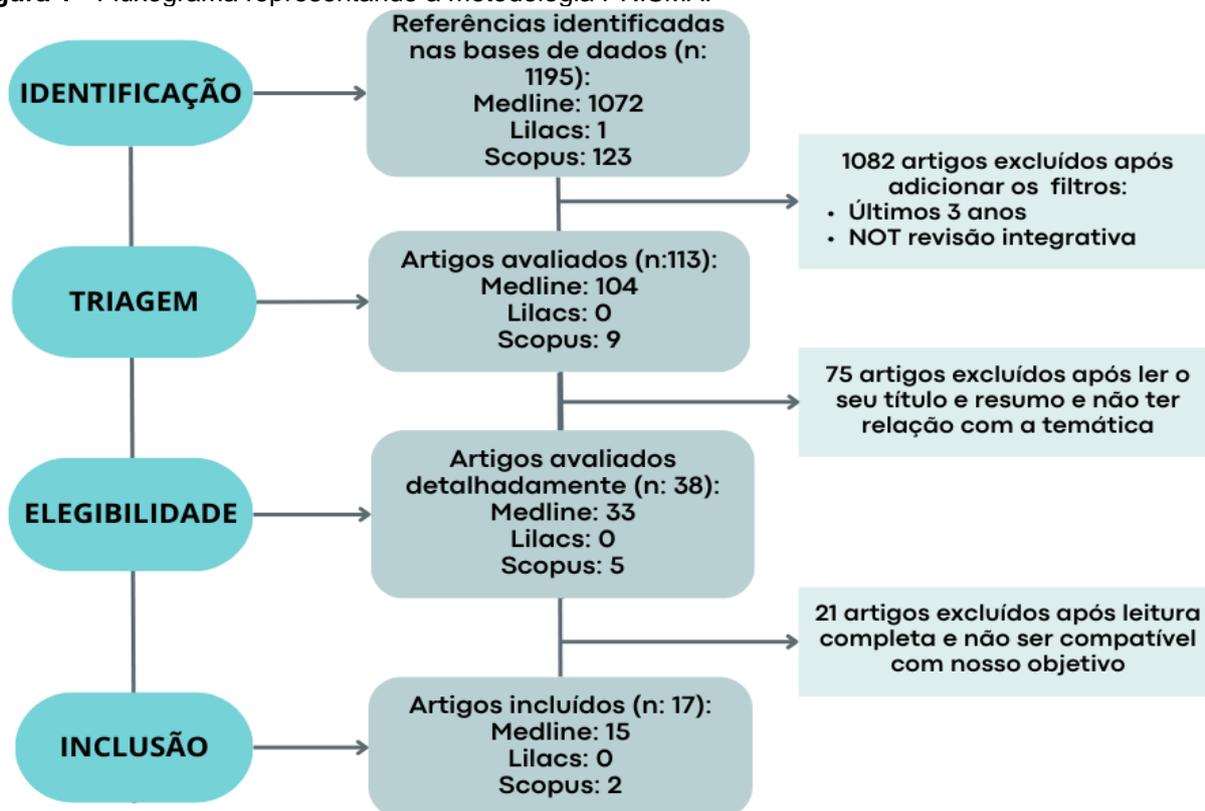
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que utilizou a estratégia PICO (Problema, Intervenção, Controle e Outcome/Resultado) para elaborar a pergunta norteadora: "O uso de bacteriófagos é eficaz no combate de bactérias ultrarresistentes aos antibióticos tradicionais?". O estudo pretende, por meio da revisão da literatura, buscar e identificar os resultados da comparação entre os métodos de tratamento mencionados acima e quais são os impactos na vida dos pacientes.

A coleta dos dados foi realizada no mês de setembro de 2024, por meio das bases de dados Scopus, U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). Os descritores utilizados foram determinados com o auxílio do site DeCS/MeSh - Descritores em Ciência da Saúde, e o termo de busca utilizado em todas as bases foi: "infecções bacterianas OR bacterial infections" AND "terapia por fagos OR phage therapy" AND "antibacterianos OR antibacterial agents" AND "resultado do tratamento OR treatment outcome" NOT "revisão OR review". Após busca inicial, foram encontrados 1072 artigos no PubMed, 1 artigo no Lilacs e 123 artigos na SCOPUS, que com auxílio da metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) passaram por critérios de inclusão e exclusão.

RESULTADOS

Por meio da metodologia PRISMA, os artigos passaram pelas etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, e utilizar os critérios de inclusão (estudos completos, publicados em língua portuguesa e inglesa, apenas artigos científicos, e publicados nos últimos três anos) e os de exclusão (revisões de literatura, editoriais ou meta-análises, estudos que não respondiam completamente à pergunta norteadora, estudos com metodologias ou dados incompletos e estudos experimentais apenas em animais) resultando 17 estudos lidos integralmente, os quais foram incluídos nesta revisão. A metodologia PRISMA utilizada para obtenção desta amostra está descrita na Figura 1 e aborda todas as etapas para a seleção dos artigos em todas as bases de dados.

Figura 1 - Fluxograma representando a metodologia PRISMA.



Fonte: Borges JVSA, et al., 2025.

Após seleção utilizando a metodologia PRISMA, foram destacados o código do artigo, autor, ano de publicação, tipo de estudo, a intervenção e o desfecho principal no **(Quadro 1)**. Os artigos incluídos foram publicados nos últimos 3 anos, com estudos variando em estudo de corte, randomizado, experimentais, comparativos e um relato de caso. Além disso, destaca-se a categorização de dois grupos, o primeiro englobando os estudos que se demonstraram eficazes e o segundo abrangendo os não eficazes. Ademais, foram estabelecidas subcategorias referentes às pesquisas eficazes, dividindo-as em tratamento somente com o uso de bacteriófagos (B) e o tratamento com bacteriófagos em sinergismo com os antibióticos (BA).

Quadro 1 - Caracterização dos artigos incluídos na revisão integrativa de literatura.

Código	Autor e ano	Tipo de estudo	Intervenção	Desfecho principal
I	Green SI, et al. (2023)	Estudo de casos	12 casos selecionados de infecções em pacientes para tratamento com fagos, com uso combinado e exclusivo de diferentes fagos e coquetéis.	A terapia obteve respostas favoráveis em 66% dos casos, com 42% de erradicação bacteriana. A terapia mostrou-se segura e com elevada eficácia.
II	Onallah H, et al. (2023)	Estudos de coorte	Estudo com 16 pacientes encaminhados, com seleção de casos e coleta de dados, para tratamento com o fago PASA16.	Observou-se poucos efeitos adversos, havendo 86,6% de efetividade. A terapia combinada foi efetiva mesmo em quadros mais graves, demonstrando um forte potencial clínico.
III	Wang X, et al. (2023)	Estudo comparativo	Estudo com infecção de 18 camundongos com <i>P. aeruginosa</i> para	Os fagos eliminaram biofilmes, reduziram a carga bacteriana e a resposta

Código	Autor e ano	Tipo de estudo	Intervenção	Desfecho principal
			<i>comparação entre ação dos fagos PA_LZ01, PA_LZ02 e PA_LZ03.</i>	inflamatória, contribuindo positivamente para com a intervenção terapêutica, agindo de forma estável.
IV	Kazmierczak N, et al. (2022)	Estudo experimental comparativo.	Ensaio com 11 isolados clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> multirresistentes a β -lactâmicos, eritromicina, norfloxacino, ciprofloxacino, clindamicina, tetraciclina e cloranfenicol.	O tratamento com bacteriófagos demonstrou ser mais eficaz que o tratamento com o uso de antibióticos. O uso combinado de bacteriófagos com antibióticos pode ser mais eficaz que a terapia apenas com fármacos tradicionais.
V	Wintachai P, et al. (2022)	Estudo experimental.	Ensaio com 20 isolados clínicos de infecções de pele e tecidos moles, associados a <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente, fornecidos pela Prince of Songka University, na Tailândia.	A combinação do fármaco tigeciclina com o bacteriófago demonstrou uma eficácia superior na redução da carga bacteriana em comparação com o uso isolado do medicamento.
VI	Fanaei V, et al. (2021)	Estudo experimental	Ensaio em placas das cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina, <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de beta-lactamase de espectro estendido e <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente.	Foram identificados fagos com eficácia contra <i>S. aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) e contra bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL). Não foi encontrada eficiência contra a <i>Acinetobacter baumannii</i> .
VII	Li C, et al. (2022)	Estudo experimental.	Cepas de <i>Escherichia coli</i> para expressar o fago <i>LysP53</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i> como bactéria alvo do fago. Desenvolvido curativo antibacteriano, em forma de hidrogel.	Foi observado sua eficácia in vitro, apresentando redução da colônia bacteriana de 4 log. No modelo ex vivo observou redução de 3 log, demonstrando-se altamente eficazes.
VIII	Nikolic I, et al. (2022)	Estudo experimental	Estudo investiga a interação entre bacteriófagos e antibióticos no combate a infecções bacterianas causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina.	O uso sintético de bacteriófagos e antibióticos, reduziu a contagem bacteriana, sendo eficaz e apresentando-se com estratégia terapêutica em infecções bacterianas resistentes.
IX	Mencke JL, et al. (2022)	Estudo experimental	Ensaio em placa de cepas de <i>Providencia rettgeri</i> . Testou-se a capacidade do fago EPr2 de infectá-las.	Identificaram o fago EPr2, o qual é capaz de infectar e destruir a bactéria <i>Providencia rettgeri</i> , liberando cerca de 12 novos fagos após a lise da bactéria,

Código	Autor e ano	Tipo de estudo	Intervenção	Desfecho principal
				variando +- 3,4 partículas, demonstrando-se eficiente.
X	Ferreira R, et al. (2022)	Estudo experimental	Isolamento, caracterização e análise do bacteriófago, HPy1R, que infecta <i>Helicobacter pylori</i> .	O fago HPy1R foi capaz de infectar a bactéria <i>H. pylori</i> , mantendo seus níveis baixos por até 24 horas e lisando quase 80% das 76 cepas testadas, sendo altamente eficaz.
XI	Racenis K, et al. (2023)	Relato de caso	Paciente com infecção na linha de condução do dispositivo de assistência ventricular esquerda causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente.	Os fagos PNM e PT07 foram associados aos antibióticos (terapia combinada) e à intervenção cirúrgica, erradicando a infecção. Os bacteriófagos isolados não demonstraram eficácia devido a presença de biofilmes densos.
XII	Kebriaei R, et al. (2023)	Estudo prognóstico/coorte	Ensaio em placas, sistemas de crescimento planctônico e biofilmes de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina (MRSA) e outras cepas resistentes a vancomicina e daptomicina.	Os fagos isolados apresentaram uma eficácia limitada e contribuíram para o desenvolvimento de resistência. Entretanto, quando associados aos antibióticos, foram capazes de prevenir o crescimento e desenvolvimento bacteriano.
XIII	Le T, et al. (2023)	Estudo observacional/estudo com fatores de risco.	Uma mulher de 70 anos com transplante combinado de fígado/rim que desenvolveu pielonefrite recorrente, bacteremia e cistite causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> , no período de 1 ano e meio após o transplante.	Após 4 semanas de uso, observou-se uma redução de infecções urinárias, não havendo reinfeção por <i>Klebsiella pneumoniae</i> por mais de 6 meses, com ausência de efeitos adversos e foram eficientes no tratamento isolado, sem antibiótico.
XIV	Fedorov E, et al. (2023)	Estudo observacional/estudo com fatores de risco.	Foi analisado um grupo controle com 23 pacientes que utilizaram apenas antibióticos e um grupo de estudo com amostra 22, que abordou a terapia combinada de fagos com antibióticos.	O grupo com terapia combinada apresentou uma taxa recidiva bem menor (4,5%) em comparação com o grupo que recebeu apenas antibióticos (36,4%). Além disso, a eficácia foi quase 30% maior no grupo de estudo (95,5%) em relação ao tratamento do grupo controle (63,6%).
XV	Mohammadi M, et al. (2023)	Estudo prognóstico-coorte.	45 amostras clínicas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes (CRKP) isoladas de pacientes com COVID-19 que desenvolveram pneumonia.	O fago vB_KshKPC-M lisou 97,7% das CRKP, sendo capaz de eliminar a bactéria na sua forma planctônica e biofilmes em estágios de menor complexidade e densidade.
XVI	Ajmal H, et al. (2022)	Estudo prognóstico/coorte.	Amostra de 10 isolados de <i>Acinetobacter</i>	Sobre uma temperatura de 37°C o JHA conseguiu lisar

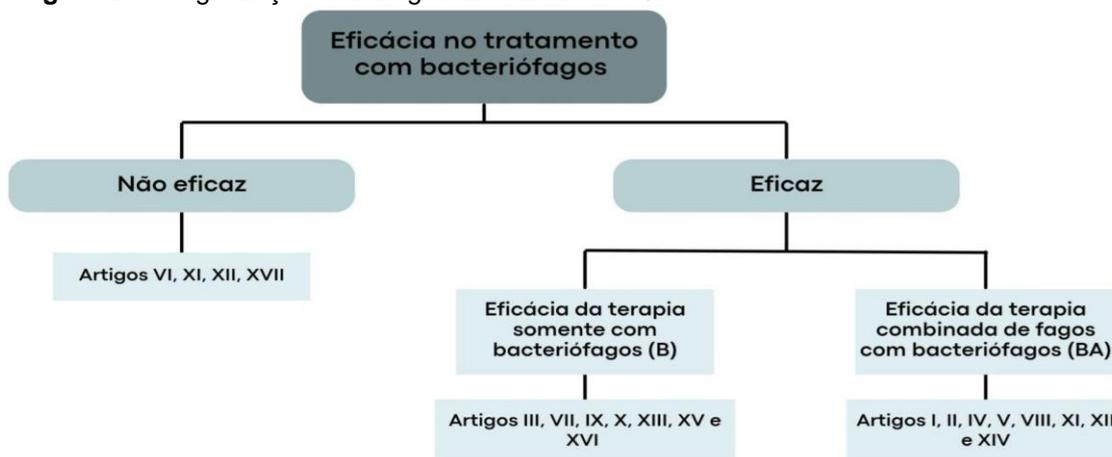
Código	Autor e ano	Tipo de estudo	Intervenção	Desfecho principal
			<i>baumannii</i> multirresistentes (MDR) colhidos de um hospital do Paquistão.	99% das MDR presentes em até 18 horas, apresentando forte capacidade lítica, alta especificidade e nenhum efeito adverso. O bacteriófago JHA tem potencial no tratamento de infecções multirresistentes causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i> .
XVII	Leitner L, et al. (2021)	Estudo randomizado	O estudo foi realizado com três grupos: Grupo Pyophage: 28 pacientes; Grupo Placebo: 32 pacientes; Grupo Antibiótico: 37 pacientes.	O tratamento obteve normalização da cultura da urina em 57% dos pacientes do grupo Phyophage, 59% no grupo placebo e 68% no grupo com antibióticos, demonstrando que os fagos foram menos eficazes que os antibióticos e até mesmo que o placebo.

Fonte: Borges JVSA et al., 2025.

Para melhor organização, a **Figura 2** descreve quais artigos se enquadram e foram incluídos em cada uma das categorias evidenciadas, relatando quais estudos foram ou não eficazes e descreve sobre a eficácia do bacteriófago isolado ou sobre seu uso combinado aos antibióticos. A maioria dos estudos (III, VII, IX, X, XIII, XV e XVI) demonstrou que o uso de bacteriófagos isolados é eficiente no combate de infecções resistentes. Entretanto, quando há a presença de biofilmes mais densos e desenvolvidos, a ação dos fagos fica limitada quando utilizados isoladamente (VI, XI, XII e XVII), não apresentando uma eficácia satisfatória.

Por outro lado, quanto ao seu uso associado aos antibióticos, a interação se dá por sinergismo, de modo que há uma potencialização da ação de ambos quando utilizados concomitantemente, ou seja, os antibióticos ficam responsáveis por degradar o biofilme e os fagos por lisar os microrganismos resistentes. Dessa forma, todos os estudos que utilizaram a terapia combinada (I, II, IV, V, VIII, XI, XII e XIV) obtiveram o mesmo resultado, em uma eficácia satisfatória ou até mesmo superior perante a terapia utilizando apenas antibióticos. Os estudos XI e XII estudaram as ambas formas de tratamento, relatando que quando os fagos foram administrados isoladamente, não foram eficazes, porém ao serem associados aos antimicrobianos, combateram a infecção.

Figura 2- Categorização dos artigos abordados no Quadro 1.



Fonte: Borges JVSA, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A aplicação de fagos no tratamento ainda está em processo de estudo, que visa analisar os fagos utilizados, as vias de aplicação e as combinações variáveis dependentes do caso clínico de cada paciente (ONALLAH H, et al., 2023). Relacionado a isso, observa-se uma evolução terapêutica em tratamentos combinados entre fagos e antibióticos, no qual há uma evolução no prognóstico que não é vista na utilização exclusiva dos antimicrobianos, visto que estes são suscetíveis à resistência bacteriana e à formação de biofilmes, situações nas quais os fagos desempenham seu papel de combate (GREEN SI, et al., 2023). Além dessa opção, o papel isolado dos fagos, sem a terapia combinada, foi pesquisado no tratamento de infecções e demonstrou muitos achados de interesse e promissores para a medicina, relatando, na maior parte dos casos, uma eficácia desejada (AJMAL H, et al., 2022).

Como exemplo disso, tem-se a *Acinetobacter baumannii*, que em muitas unidades de terapia intensivas causa infecções hospitalares graves, e, infelizmente, desenvolveu resistência a múltiplos medicamentos, como carbapenêmicos e cefalosporinas. Dessa forma, para combater a crescente resistência aos antibacterianos, foi combinado o uso de tigeciclina com o bacteriófago vB_AbP_ABU2101, promovendo uma atividade sinérgica que reduziu ainda mais a viabilidade bacteriana em comparação com o uso isolado do fago ou do antibiótico (WINTACHAI P, et al. 2022).

Outro estudo, utilizando o fago JHA também buscou analisar a eficácia da terapia com fagos contra a *A. baumannii*, porém administrando um tratamento somente com esse fago, e não uma terapia combinada. Curiosamente, por conta de o ponto ótimo de temperatura do fago ser 37°C e ele apresentar alta capacidade lítica e especificidade, observou-se após 18 horas de tratamento a eliminação de 99% das bactérias presentes, reforçando o quão promissora essa nova terapia tem se tornado (AJMAL H, et al., 2022). Apesar desses estudos a respeito dos bacteriófagos citados acima relatarem uma alta eficácia, uma outra pesquisa que isolou e identificou fagos multirresistentes em amostras de água residual, não conseguiu identificar nenhum fago eficaz no combate à *A. baumannii*, o que evidencia a necessidade de mais pesquisas para encontrar ou desenvolver fagos que possam atacar esse agente e promover um tratamento adequado (FANAEL V, et al., 2021).

Além do patógeno *A. baumannii*, há também o predomínio de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, o qual possui capacidade de resistência e desenvolvimento de biofilmes, principalmente em dispositivos hospitalares, evidenciando a necessidade de alternativas. Os fagos podem ser combinados em coquetéis ou utilizados unicamente, de forma neoadjuvante sendo muito promissor sua utilização (ONALLAH H, et al., 2023; WANG X, et al., 2023). Diversos fagos, como o PASA16, PA_LZ01, PA_LZ02 e PA_LZ03 foram efetivos no tratamento de infecções por *P. aeruginosa*, com remoção de 50% do biofilme em 4 horas de aplicação pelo PA_LZ01 e PA_LZ02, atingindo em alguns casos até 86,6% de eficácia no tratamento de pacientes crônicos promovendo prognósticos positivos (ONALLAH H, et al., 2023; WANG X, et al., 2023).

Em contrapartida, outro estudo relatou que para combater infecções de *P. aeruginosa* os fagos PNM e PT07 isolados (sem o uso concomitante com antibióticos) não apresentaram eficácia, principalmente na erradicação de biofilmes, sendo necessário seu uso sinérgico aos antibacterianos para controle da infecção. No caso apresentado, a infecção só foi eliminada com a combinação de cirurgia, antibioticoterapia e fagoterapia, não havendo complicações e reincidência mesmo após 21 meses, demonstrando as limitações do uso isolado dos fagos (RACENIS K, et al., 2023).

Ademais, o *Staphylococcus aureus* multirresistente (MDRSA) é responsável por infecções associadas à formação de biofilmes, sobretudo em dispositivos médicos e feridas crônicas, como articulações periprotéticas de quadril (PJI) (FEDOROV E, et al., 2023).

Como alternativa ao tratamento de antibióticos convencionais, como cotrimoxazol, gentamicina, tetraciclina e a vancomicina, avaliou-se a capacidade de três bacteriófagos (vB_SauM-A, vB_SauM-C e vB_SauM-D) no controle infeccioso, e, como resultado, a eficácia dos antimicrobianos foi inferior à dos bacteriófagos, sendo que nos casos do uso de gentamicina e tetraciclina houve o aumento do biofilme. Entretanto, mesmo com esse potencial terapêutico inferior dos antimicrobianos, também é constatado que seu uso combinado com

os bacteriófagos pode melhorar ainda mais a eficácia do tratamento, e deve ser estudado mais profundamente (KAŹMIERCZAK N, et al., 2022).

Reforçando essa ideia, ao associar os fagos com os antibióticos, houve um risco 12 vezes menor de reinfecção PJI em comparação do tratamento só com antibacterianos, em que apresentaram 4,5% e 36,4% de reincidência respectivamente. Ademais, o grupo que utilizou os bacteriófagos obteve uma menor atividade infecciosa e inflamatória, proporcionando melhor prognóstico ao paciente, além de lisar cerca de 95,5% dos *S. aureus* presentes, enquanto os antibióticos sozinhos obtiveram apenas 63,6%, ou seja, demonstra que a terapia combinada apresentou uma eficácia superior em relação ao uso de antibióticos isolados no tratamento de infecções PJI (FEDOROV E, et al., 2023).

É importante relatar as investigações sobre a eficácia de associações entre bacteriófagos e antibióticos no tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Um coquetel com 3 fagos foi utilizado (Intesti13, Sb-1 e Romulus) com o objetivo de combater cepas e biofilmes dessas bactérias resistentes, porém, observou-se uma baixa eficácia ao utilizar os fagos de maneira isolada no combate dos biofilmes, fator no qual foi resolvido ao associá-los com antibióticos, promovendo um controle e erradicação dos biofilmes. Isso ocorre, pois os biofilmes funcionam como uma barreira que impede os fagos de lisar as bactérias (KEBRIAEI R, et al., 2023). Além disso, outro estudo descreveu efeitos sinérgicos entre fagos e antibióticos, como ciprofloxacino e ceftriaxona. No entanto, o tratamento sequencial não se mostrou eficaz, provavelmente por conta do tempo de exposição.

Esses achados indicam que a combinação de fagos com antibióticos pode ser uma estratégia promissora para o tratamento de infecções bacterianas resistentes, mas a escolha dos fagos e dos antibacterianos deve atingir uma concentração e tempo de administração adequados para garantir o sucesso terapêutico (NIKOLIC I, et al., 2022). Outras abordagens quanto ao uso dos bacteriófagos foram relatadas e se demonstraram promissoras, como a sua administração em forma de hidrogel, sendo possível, assim, utilizá-lo também na cicatrização de feridas, já que o fago Lisina LysP53 demonstrou ter forte capacidade lítica e nenhum efeito adverso. Dessa forma, pacientes com feridas infeccionadas por bactérias multirresistentes, como o próprio *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) podem ter um melhor tratamento e com menos complicações (LI C, et al., 2022)

Ademais, é notório que a bactéria *Helicobacter pylori* é frequentemente associada a infecções resistentes, comumente na região gástrica, sendo de grande interesse clínico, o bacteriófago HPy1R, visto que ele foi capaz de manter a população desse patógeno em baixas concentrações por até 24 horas, o que consequentemente pode promover a cura/alívio das complicações causadas pela elevação da concentração dessa bactéria no estômago desses pacientes, como gastrites, úlceras gástricas e até mesmo ajudando na prevenção de câncer de estômago decorrente de uma inflamação crônica que promove alterações locais (FERREIRA R, et al., 2022).

Enquanto as terapias com bacteriófagos demonstraram resultados promissores contra bactérias resistentes, como *S. aureus* e *H. pylori*, novos desafios surgiram com a pandemia de COVID-19, dos quais são recorrentes até os dias atuais. Entre eles, destaca-se a bactéria *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (CRKP), uma grande ameaça que agrava significativamente pacientes com COVID-19, dificultando seus tratamentos por conta da ineficácia dos antibióticos tradicionais perante a essa bactéria. Dessa forma, fagos da família Siphoviridae, como exemplo o vB_KshKPC foram testados para combater infecções causadas por essa bactéria. Esse bacteriófago apresentou uma eficácia de 97,7%, sendo capaz de lisar 44 de 45 isolados de CRKP, além de uma redução significativa da presença de biofilmes, ou seja, apresenta um resultado incrível e altamente promissor que é capaz de eliminar infecções decorrentes de CRKP e prevenir a resistência bacteriana, principalmente se for combinado com antimicrobianos (MOHAMMADI M, et al., 2023).

As infecções urinárias são outro problema muito prevalente nos dias atuais, em que muitas delas são recorrentes (rUTIs), ou seja, reincidem frequentemente no paciente. Grande parte dessas infecções são causadas por bactérias que são multirresistentes e de difícil tratamento, sendo uma das mais comuns a *Klebsiella pneumoniae* resistente a múltiplos fármacos (ESBL). Um estudo relatou que enquanto o paciente

utilizava terapia com antibióticos, ocorreram 6 infecções nos últimos 6 meses. Por outro lado, ao aderir a terapia fágica com 3 bacteriófagos (Metamorpho, Mineola e pKp20), não houve nenhuma reinfeção urinária pelos próximos 206 dias, melhorando significativamente o quadro do paciente (LE T, et al., 2023). De forma semelhante, a bactéria *Providencia rettgeri* é conhecida pela sua alta resistência e pela sua patogenicidade referente às ITUs.

Tendo isso em vista, uma pesquisa buscou avaliar a eficácia do fago EPr2, o qual foi considerado uma ferramenta valiosa e eficaz decorrente de sua alta especificidade e segurança no combate desse microrganismo, combatendo quadros infecções urinárias (MENCKE JL, et al., 2022). Em contrapartida, um estudo randomizado de pacientes com ITUs indicou que, embora a terapia com bacteriófagos tenha mostrado um perfil de segurança aceitável, sua eficácia não foi superior à dos antibióticos, possuindo uma taxa 11% menor de sucesso no tratamento, em que o grupo que recebeu a terapia com fagos obteve uma eficácia de 57%, enquanto a outra amostra, tratada com apenas antimicrobianos, apresentou 68% (LEITNER L, et al., 2020).

Isso demonstra que, embora seja uma terapia promissora e eficaz em muitos casos, nota-se a necessidade de mais estudos, visto que segundo Le T, et al. (2023) e Mencke JL, et al. (2022) os fagos foram eficazes, enquanto conforme Leitner L, et al. (2020) a eficácia foi menor que a dos antibióticos no tratamento da mesma doença. Essas divergências podem ser explicadas por diversos fatores, como: a concentração utilizada, a via de administração, o tempo de exposição, o tipo de bacteriófagos e da bactéria, além de diferentes genes de resistência para cada microrganismo (GREEN SI, et al., 2023; LEITNER L, et al., 2020). Assim, futuras pesquisas devem focar em melhorar certos aspectos para obter resultados mais claros e conclusivos, buscando padronizar a metodologia da terapia, garantindo resultados mais consolidados para que ela venha a ser aplicada na rotina clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, os bacteriófagos vêm se tornando uma alternativa promissora para terapias contra infecções bacterianas que não evoluíram com terapia convencional, demonstrando resistência aos antibacterianos, causadas por bactérias multirresistentes. A combinação de bacteriófagos com antibióticos pode ser uma estratégia diferencial para superar os desafios da resistência bacteriana, em que os antimicrobianos degradam os biofilmes e os fagos as bactérias resistentes. Por outro lado, ainda que eficaz na maior parte das pesquisas, o uso isolado dos bacteriófagos não conseguiu apresentar um desempenho tão promissor quanto a terapia combinada, principalmente por conta da presença de biofilmes densos e complexos. Dessa forma, é notável a necessidade de mais estudos para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ação dos bacteriófagos, pois assim será possível melhorar sua eficácia em combater infecções bacterianas ultrarresistentes, e, conseqüentemente, implementar essa terapia na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. AJMAL H, et al. Biological and physical characterization of bacteriophage JHA against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 2022; 35(5): 1327-1331.
2. ALTAMIRANO FG, et al. *Acinetobacter baumannii* resistentes a bacteriófagos são ressensibilizados a antimicrobianos. *Nature microbiology*, 2021; 6(2): 157-161.
3. FANAEL V, et al. Isolamento e identificação de bacteriófagos específicos contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, *Escherichia coli* produtora de beta-lactamases de espectro estendido, *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamases de espectro estendido e *Acinetobacter baumannii* multirresistente *in vitro*. *FEMS Microbiology Letters*, 2021; 368(19): 138.
4. FEDOROV E, et al. Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection. *Viruses*, 2023; 15(2): 499.
5. FERREIRA R, et al. Caracterização e análise genômica de um novo fago infectando *Helicobacter pylori*. *International journal of molecular sciences*, 2022; 23(14): 7885.
6. GREEN SI, et al. A retrospective, observational study of 12 cases of expanded-access customized phage therapy: Production, characteristics, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*, 2023; 77(8): 1079-1091.

7. KAŻMIERCZAK N, et al. Comparative assessment of bacteriophage and antibiotic activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(3): 1274.
8. KEBRIAEI R, et al. Optimization of Phage-Antibiotic Combinations against *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Microbiology spectrum*, 2023; 11(3): 491822.
9. LE T, et al. Therapeutic Potential of Intravenous Phage as Standalone Therapy for Recurrent Drug-Resistant Urinary Tract Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2023; 67(4): 3723.
10. LEITNER L, 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 infected diseases*, 2020; 21(3): 427-436.
11. LI C, et al. Thermosensitive hydrogel wound dressing loaded with bacteriophage lysin LysP53. *Viruses*, 2022; 14(9): 1956.
12. MENCKE JL, et al. Identificação e caracterização de vB_PreP_EPr2, um bacteriófago lítico de *Providencia rettgeri* pan-resistente a medicamentos. *Viruses*, 2022; 14(4): 708.
13. MOHAMMADI M, et al. Isolation, characterization, therapeutic potency, and genomic analysis of a novel bacteriophage vB_KshKPC-M against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains (CRKP) isolated from Ventilator-associated pneumoniae (VAP) infection of COVID-19 patients. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 2023; 22(1): 18.
14. NIKOLIC I, et al. Um método de tabuleiro de xadrez otimizado para detecção de sinergia de fago-antibiótico. *Viruses*, 2022, 14(7): 1542.
15. OMS. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>. Acesso em: 29 de novembro de 2024.
16. ONALLAH H, et al. Refractory *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with phage PASA16: A compassionate use case series. *Med (NY)*, 2023; 4(9): 600-611.
17. O'NEILL J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*, 2014; 20.
18. RACENIS K, et al. Successful Bacteriophage-Antibiotic Combination Therapy against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Left Ventricular Assist Device Driveline Infection. *Viruses*, 2023; 15(5):1210.
19. REIS AC, et al. Biodegradation of antibiotics: The new resistance determinants - part I. *New Biotechnology*, 2020; 54: 34-51.
20. TORTORA GJ, et al. *Microbiologia*, Porto Alegre: ArtMed, 2017; 12: 278-575.
21. WANG X, et al. Isolation and characterization of three *Pseudomonas aeruginosa* viruses with therapeutic potential. *Microbiol Spectr*, 2023; 11(3).
22. WINTACHAI P et al. Isolamento e caracterização de um novo fago Autographiviridae e seu efeito combinado com tigeciclina no controle de infecções de pele e tecidos moles associadas a *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. *Viruses*, 2022; 14(2): 194.
23. ZHAO M, et al. Engineered phage with cell-penetrating peptides for intracellular bacterial infections. *mSystems*, 2023; 8(5): 646-23.