



CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

TAYNARA DA SILVA DUBAS

**O USO DE BACTERÍOFAGOS COMO POSSIBILIDADE
TERAPÊUTICA EM INFECÇÕES BACTERIANAS**

Apucarana
2025

TAYNARA DA SILVA DUBAS

**O USO DE BACTERÍÓFAGOS COMO POSSIBILIDADE
TERAPÊUTICA EM INFECÇÕES BACTERIANAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Biomedicina da Faculdade de Apucarana –
FAP, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Luciano Cesar Ferreira

Apucarana
2025

TAYNARA DA SILVA DUBAS

O USO DE BACTERÍÓFAGOS COMO POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA EM INFECÇÕES BACTERIANAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Biomedicina da Faculdade de Apucarana –
FAP, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina, com
nota final igual a _____, conferida pela
Banca Examinadora formada pelos
professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Especialista Luciano Cesar Ferreira
Faculdade de Apucarana

Prof. Me. Cássio Lúcio Del Grossi
Faculdade de Apucarana

Prof. Me. Vinícius Lopes da Silva
Faculdade de Apucarana

Apucarana, ____ de _____ de 2025.

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço a Deus por estar comigo, me guiando, dando forças e, sobretudo, inteligência para concluir esse ano, possibilitando produzir esse trabalho de extrema importância.

Também agradeço aos meus pais, que sempre foram meu alicerce e exemplo de dedicação. Pelo apoio de familiares em todos os momentos e por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidava das minhas próprias capacidades.

Aos meus professores e em especial, ao meu orientador, Luciano Cesar Ferreira, pela orientação, pelo incentivo e pelos conhecimentos transmitidos, fundamentais para a construção deste trabalho e para minha formação acadêmica e pessoal.

Aos colegas e amigos, que compartilharam comigo desafios, aprendizados e conquistas ao longo desta jornada. A presença de cada um foi essencial para que eu chegasse até aqui.

Por fim, dedico este trabalho a todos que acreditam na ciência como ferramenta de transformação e que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste sonho.

*“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.”*

Albert Einstein

DUBAS, Taynara da Silva. **O uso de bacteriófagos como possibilidade terapêutica em infecções bacterianas**. 47 p. Trabalho de Conclusão de Curso (artigo). Graduação em Biomedicina da Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana - Pr. 2025.

RESUMO

O crescente número de infecções bacterianas em todo o mundo suscitadas por microrganismos multirresistentes, se apresenta entre os principais desafios da saúde global presentemente, gerando uma urgente necessidade de novas estratégias terapêuticas, tendo em vista que os antimicrobianos de aplicação costumeira estão perdendo sua eficácia. Os bacteriófagos, que são vírus que podem infectar e destruir bactérias específicas, aparecem como uma alternativa promissora nesse cenário. O intuito deste trabalho é investigar, a partir de evidências científicas recentes, a eficácia e segurança da fagoterapia como uma alternativa viável no tratamento de infecções bacterianas. Este trabalho realizou uma revisão integrativa da literatura, nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, priorizando publicações científicas recentes. A análise evidenciou que a fagoterapia, apesar de ser um conceito antigo, apresenta um potencial terapêutico inovador com um ótimo prognóstico, além de vantagens como a alta especificidade e autorreplicação demonstrando eficácia inclusive em sinergia com antibióticos. Contudo a fagoterapia apresenta desafios e limitações a serem superados que reforça a necessidade de mais investimento e pesquisas para que sua implementação clínica seja uma realidade.

Palavras-chave: Bacteriófagos. Terapia Fágica. Infecções Bacterianas. Resistência Bacteriana.

DUBAS, Taynara Da Silva. **The use of bacteriophages as a therapeutic possibility in bacterial infections.** 47 p. Final Course Work (article). Bachelor's Degree in Biomedicine from the Faculty of Apucarana - FAP. Apucarana - Pr. 2025.

ABSTRACT

The growing number of bacterial infections worldwide caused by multidrug-resistant microorganisms is one of the main challenges facing global health today, generating an urgent need for new therapeutic strategies, given that commonly used antimicrobials are losing their effectiveness. Bacteriophages, viruses that can infect and destroy specific bacteria, appear to be a promising alternative in this scenario. The aim of this study is to investigate, based on recent scientific evidence, the efficacy and safety of phage therapy as a viable alternative in the treatment of bacterial infections. This study conducted an integrative literature review in the PubMed and Google Scholar databases, prioritizing recent scientific publications. The analysis showed that phage therapy, despite being an old concept, offers innovative therapeutic potential with an excellent prognosis, in addition to advantages such as high specificity and self-replication, demonstrating efficacy even in synergy with antibiotics. However, phage therapy presents challenges and limitations to be overcome, which reinforces the need for more investment and research so that its clinical implementation becomes a reality.

Keywords: Bacteriophages. Phage Therapy. Bacterial Infections. Bacterial Resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Parede celular das bactérias gram-positivas e gram-negativas	15
Figura 2 – Forma mais comum das bactérias	16
Figura 3 - Ciclo de replicação dos bacteriófagos.....	25
Figura 4 - Bacteriófagos atacando a bactéria <i>Escherichia coli</i>	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Antimicrobianos e suas características	19
---	----

LISTA DE SIGLAS

ATP	Trifosfato de Adenosina
CFBM	Conselho Federal de Biomedicina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EIBMV	Instituto Eliava de Bacteriófagos, Microbiologia e Virologia
ESBL	Beta-lactamase de Espectro estendido
HIET	Instituto Hirsfeld de Imunologia e Terapia Experimental
ITU	Infecção do Trato Urinário
LPS	Lipopolissacarídeos
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
RAM	Resistência Antimicrobiana
RNA	Ácido Ribonucleico

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
1.1 Aspectos fisiológicos e homeostáticos do organismo humano	11
1.2 Morfologia e fisiologia bacteriana.....	12
1.3 Estruturas internas às bactérias	12
1.4 Estruturas externas às bactérias	13
1.5 Classificação bacteriana e características diferenciais	14
2 DAS INFECÇÕES A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS	17
2.1 Características gerais das infecções	17
2.2 Os antimicrobianos das bactérias	18
2.3 Resistência bacteriana e antimicrobiana	21
3 BACTERIÓFAGOS E A FAGOTERAPIA	23
3.1 Fagoterapia: Aplicações, Desafios e Perspectivas	27
REFERÊNCIAS.....	30

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Aspectos fisiológicos e homeostáticos do organismo humano

O corpo humano pode ser comparado a uma complexa ordem social composta por trilhões de células, organizadas em diferentes estruturas funcionais, sendo os órgãos as maiores delas que juntamente com outras estruturas, obtém um papel essencial na manutenção das condições adequadas do organismo interno como determinam Hall e Hall (2023). Nesse sentido, os autores explicam que “Praticamente todos os órgãos e tecidos do corpo desempenham funções que ajudam a manter os constituintes do líquido extracelular, de modo que sejam relativamente estáveis, condição denominada homeostase.” (Hall; Hall, 2023, p.16). Essa estabilidade é fundamental para o funcionamento correto das células, sendo parte de um processo dinâmico importante para a manutenção da vida, como complementa Billman (2020).

De acordo com Brasileiro Filho (2021), qualquer estímulo exógeno (originado do meio ambiente) ou endógeno (oriundo do próprio organismo), dependendo de sua intensidade, duração e da capacidade de resposta individual, pode ser interpretado como uma agressão e afetar a homeostase. Em resposta, o organismo ativa diferentes mecanismos para se proteger ou se adaptar à situação, muitas vezes sem causar danos significativos. De forma geral, danos podem ser causados por fatores físicos, químicos ou biológicos, alterações genéticas, desequilíbrios nutricionais e metabólicos, além de falhas nos próprios sistemas de defesa do corpo, que podem gerar lesões, tanto agudas quanto crônicas, levando ao desenvolvimento de doenças, como as infecções (Brasileiro Filho, 2021).

Entre os principais agentes biológicos envolvidos nesses processos estão as bactérias, sob determinados aspectos benéficos ao corpo humano, mas ainda detém a capacidade de invadir um organismo e deflagar quadros infecciosos, variando em gravidade e mecanismo de ação (Brasileiro Filho, 2021). Os autores explicam que os mecanismos, usados podem ocorrer por diferentes vias como a produção de toxinas e a ativação de respostas imunes exacerbadas, que em vez de proteger, acabam sendo prejudiciais as células do organismo humano (Kumar *et al*, 2025).

1.2 Morfologia e fisiologia bacteriana

Parte do domínio *Bacteria* e ao contrário dos microrganismos eucariontes, como fungos e parasitas, os autores apontam as bactérias como seres procariontes, unicelulares e estruturalmente mais simples, pois não possuem núcleo delimitado por membrana nem organelas citoplasmáticas. Independentemente do carecimento de núcleo, essas células possuem uma organização eficiente, na qual seu material genético é composto por uma única molécula circular de DNA, dupla fita, localizada em uma região denominada nucleóide (Tortora *et al*, 2025).

Nessa mesma linha Murray, Rosenthal e Pfaller (2022), reforçam ao destacar que, apesar da simplicidade citada a maioria das bactérias possui uma parede celular composta por peptidoglicano, envolvendo a membrana celular e oferecendo proteção contra o ambiente externo. Essa proteção é complementada por estruturas externas, importantes não apenas para a interação com o hospedeiro, mas também ampliam sua capacidade de sobrevivência em diferentes ecossistemas. Dessa forma, conclui-se que essas características deixam as bactérias mais resilientes, permitindo sua proliferação em diversas condições.

1.3 Estruturas internas às bactérias

Segundo Tortora *et al* (2025), localizada logo abaixo da camada de peptidoglicano, encontra-se, a membrana citoplasmática, uma fina bicamada fosfolipídica sem esteróis, o que a torna estruturalmente menos rígida que a membrana das células eucarióticas. Os autores explicam que uma das principais funções dessa membrana é a permeabilidade seletiva, atuando como uma “barreira”, controlando a entrada e saída de substâncias, como proteínas e íons. Também destacam que a membrana contém moléculas especializadas no transporte de materiais e enzimas que catalisam reações metabólicas, participando na degradação de nutrientes e produção de ATP.

Complementando essa descrição funcional, Levinson *et al* (2021) adicionam sobre o citoplasma bacteriano que abriga estruturas como os ribossomos, responsáveis pela síntese proteica, grânulos que fazem o armazenamento de nutrientes, metabólicos que são quebrados ou constituídos por reações químicas e

uma região nucleóide, onde o DNA se encontra, juntamente com outras estruturas que caracterizam sua natureza procariótica.

Tortora *et al* (2025), apontam o processo em que metabólicos são modificados, como parte do metabolismo bacteriano. Essas reações químicas são divididas em: catabolismo, responsável pela quebra de compostos maiores em compostos menores com liberação de energia e o anabolismo que precisa de energia, pois fazem a produção de compostos a partir de moléculas menores. Ambos os processos são citados pelos autores como dependentes das moléculas de ATP (trifosfato de adenosina), fonte principal de energia da célula.

Dando continuidade, Levinson *et al* (2021) acentuam que a respiração celular faz parte de reações químicas, onde bactérias utilizam ou não o oxigênio. Podendo ocorrer de forma aeróbia, quando utiliza o oxigênio para crescimento e geração de ATP, ou anaeróbia, quando não precisa do oxigênio, pois são incapazes de crescer nesse ambiente, por não possuírem enzimas antioxidantes que as protegem contra os radicais livres. Inclusive há uma terceira classificação: as anaeróbias facultativas, que utilizam o oxigênio quando disponível, mas na sua ausência usam da fermentação (quebra de açúcares) para produção de ATP.

Já os componentes genéticos destacados pelos pesquisadores, como os plasmídeos, são elementos compostos por moléculas de DNA extracromossômico, essenciais à sobrevivência, pois obtêm um papel importante na fisiologia bacteriana, carregando genes referentes à adaptação da bactéria, fornecendo uma grande vantagem. As principais vantagens argumentadas, estão ligadas a genes de resistência bacteriana, permitindo que a bactéria suporte ação de um ou mais antimicrobianos (Murray; Rosenthal; Pfaller, 2022)

1.4 Estruturas externas às bactérias

Na maioria dos procariotos observam-se estruturas denominadas por Black e Black (2021) como glicocálice, flagelos, pili e as fímbrias. O glicocálice, camada composta por polissacarídeos, geralmente é produzido no interior da célula e secretado para o exterior, onde se associa ao envoltório celular. Em sua obra os autores explicam que quando essa camada é fina e pouco aderente ao envoltório celular, podemos chamar de camada limosa e quando essa camada é mais espessa

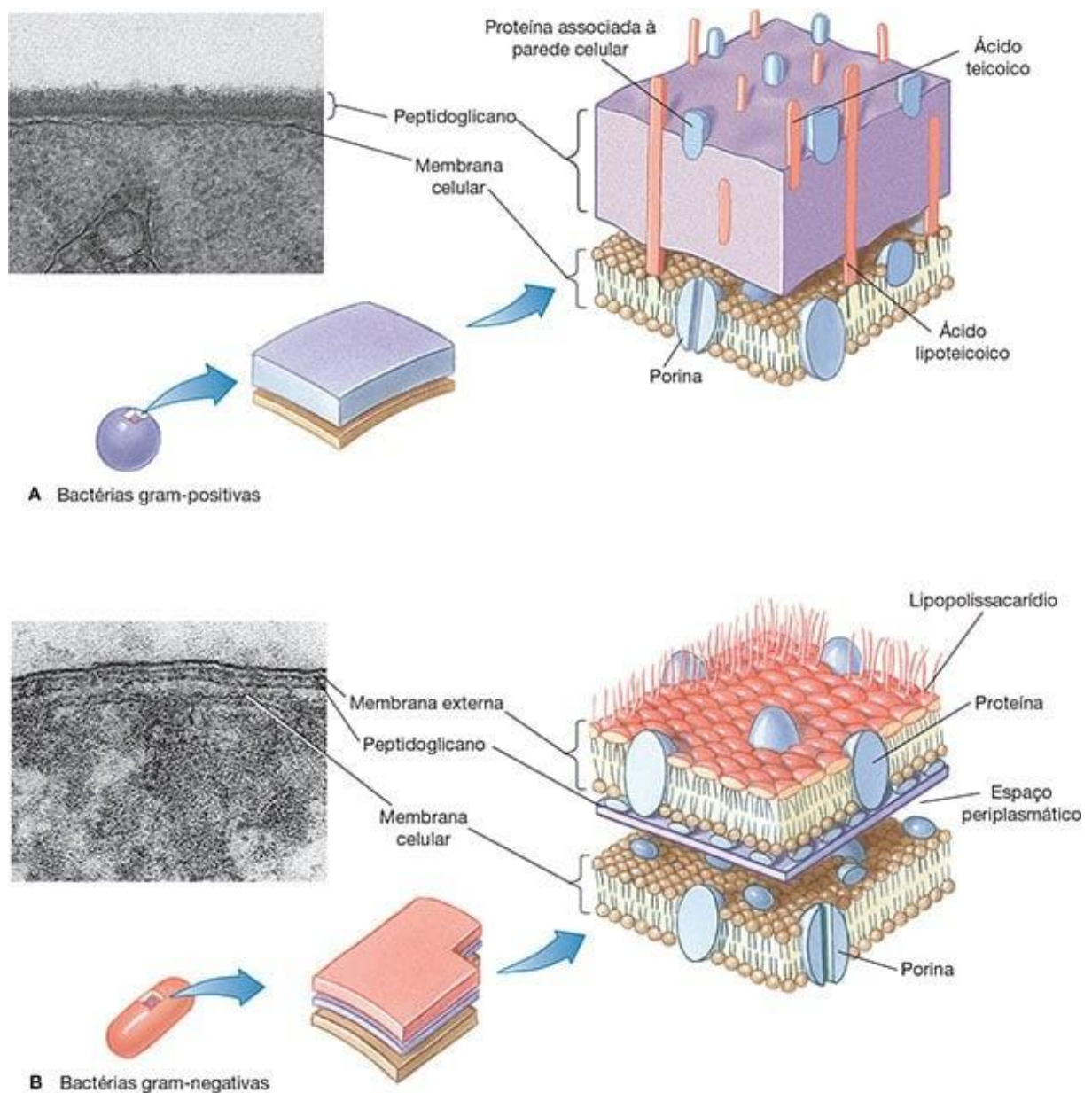
e firmemente aderida ao envoltório celular, chamamos de cápsula. Ambas são importantes, pois as cápsulas possuem um fator de virulência, protegendo da fagocitose, já a camada limosa está ligada ao biofilme, estrutura complexa que facilita a adesão na superfície alvo, além de ajudar contra a desidratação bacteriana (Black; Black, 2021).

Levinson *et al* (2021) assemelham os flagelos a um chicote, compostos por uma única proteína chamada flagelina e impulsionados por ATP (trifosfato adenosina). Sua disposição varia de acordo com a espécie bacteriana, podendo estar em uma extremidade, em ambas ou por toda a superfície celular. Essa estrutura que confere motilidade permite, por exemplo, que a bactéria *Escherichia coli* se desloque da uretra até a bexiga do hospedeiro, podendo levar ao surgimento de uma ITU.

Tortora *et al* (2025) denomina as fímbrias e os pili como semelhantes à pelos, porém com funções diferentes. As fímbrias estão nos polos bacterianos, ou por toda a extremidade externa, ajudando na adesão a outras células e superfícies como os epitélios corporais, favorecendo a formação dos biofilmes. Avançando em suas ideias, os pili, geralmente mais longos, importantes na motilidade, mas sua relevância maior é na transferência de DNA entre as bactérias, por conjugação (sexuais), podendo ser de uma mesma espécie ou espécies diferentes, o que gera potencial de se conectar a um receptor da outra célula, contribuindo para a disseminação de genes de resistência (Tortora *et al*, 2025).

1.5 Classificação bacteriana e características diferenciais

Figura 1 – Parede celular das bactérias gram-positivas e gram-negativas



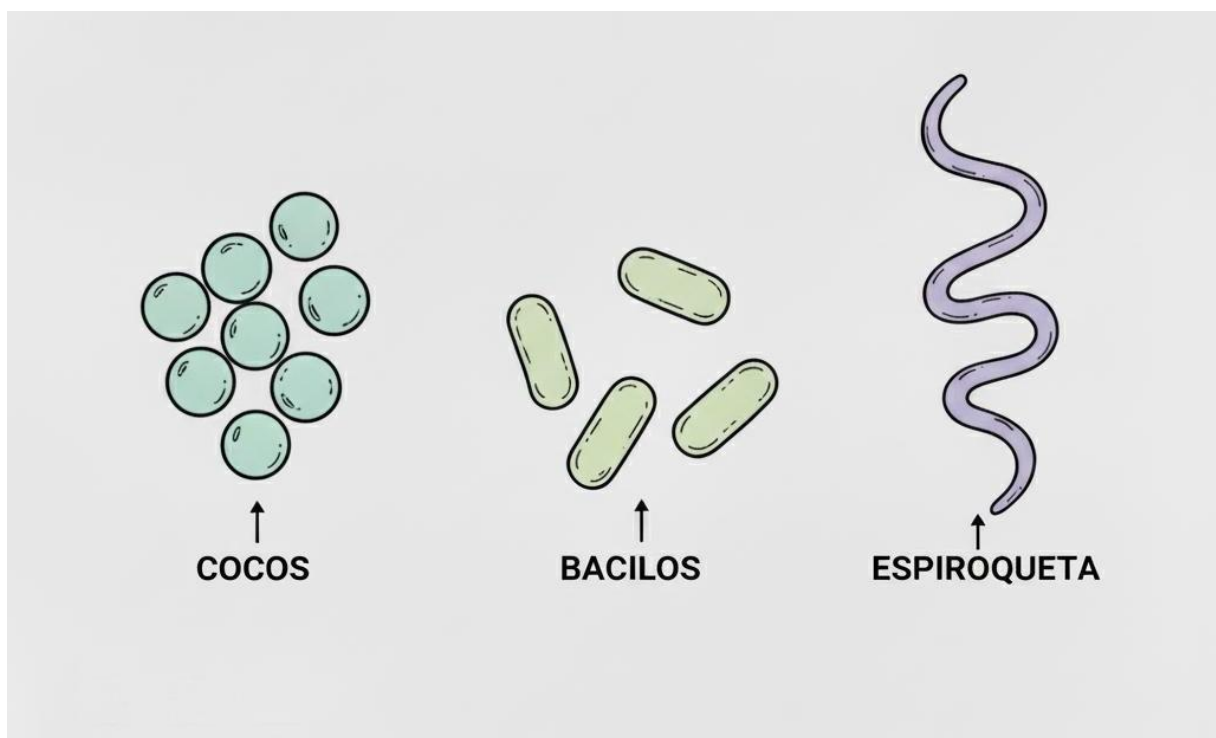
Fonte: Black e Black (2021).

Divididas pelas camadas de peptídeoglicanos Murray, Rosenthal e Pfaller (2022), compara as bactérias gram-positivas e gram-negativas, destacando diferenças importantes na composição da parede celular. As gram-positivas apresentam um envoltório espesso, composto por várias camadas de peptidoglicano que funcionam como um exoesqueleto, que permite a troca de metabólicos com o meio. Essa estrutura também contém proteínas, polissacarídeos complexos, ácidos teicoicos e lipoteicoicos, envolvidos por sequência na virulência e adesão bacteriana (Figura 1).

Por outro lado, as bactérias gram-negativas, conforme Levinson *et al*, (2021), diferem em complexidade pela camada fina de peptidoglicano, situada entre a membrana celular e a membrana externa (Figura 1). Entre essas camadas localiza-se o espaço periplasmático, rico em componentes como ferro, proteínas e enzimas, além de possuir fatores de virulência, que favorecem o transporte e a adaptação bacteriana. Os autores esclarecem que externo a esse espaço fica a membrana externa, exclusiva das bactérias gram-negativas (Figura 1). Formada por uma bicamada lipídica, onde a parte interna contém fosfolipídeos e a externa lipopolissacarídeos (LPS), que atuam de forma potente por ativarem respostas imunes do hospedeiro.

Ainda segundo Black e Black (2021), as bactérias apresentam variações em relação ao seu tamanho, em geral, de 0,5 a 2,0 micrômetros e podem ser classificadas de acordo com sua morfologia, em três grupos básicos: cocos, bacilos e espiroquetas (figura 2). Os cocos possuem formato esférico, os bacilos forma de bastonete e as espiroquetas apresentam estrutura espiralada. Embora essas definições abranjam as formas típicas, Black e Black (2021) acrescentam que as bactérias podem organizar-se em pares, cadeias ou grupos análogos a cachos de uvas, além de outros arranjos determinados geralmente durante a divisão celular.

Figura 2 – Forma mais comum das bactérias



Fonte: Autoria própria (2025).

Postulada por Murray, Rosenthal e Pfaller (2022), essa divisão, feita pelas bactérias, é chamada de fissão binária, que se inicia com a replicação do cromossomo, seguida da formação de um septo que surge em lados opostos indo em direção ao centro da célula e termina com a formação de duas células filhas. Juntamente com as características estruturais já discutidas, favorecem a permanência e multiplicação das bactérias, que podem resultar no estabelecimento de infecções bacterianas, tema abordado a seguir (Levinson *et al*, 2021).

2 DAS INFECÇÕES A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

2.1 Características gerais das infecções

Riedel *et al*, (2022) explicam que a infecção é a invasão, seguida da multiplicação de um microrganismo, capaz de causar uma doença em seu hospedeiro. No entanto, as bactérias da microbiota humana, consideradas benéficas ao nosso organismo, por fornecer proteção e auxílio na digestão, podem se multiplicar e não necessariamente causar doenças. Em determinados casos, se houver um desequilíbrio no ambiente onde esses microrganismos estão situados, uma proliferação exacerbada pode ocorrer e levar, por exemplo, a inflamações intestinais.

A patogênese microbiana diz respeito ao processo, em que microrganismos patogênicos, como algumas bactérias, podem acarretar doenças. Esse processo inicia-se com a exposição e adesão às células do hospedeiro, seguindo para a invasão e infecção, acompanhada da produção dos fatores de virulência e toxinas, que podem levar ao dano tecidual, caracterizado como doença. Dessa forma, a patogenicidade representa a capacidade de cada um desses patógenos, ou seja, o organismo que pode habitar o interior ou a superfície de um hospedeiro e provocar enfermidades, variando conforme suas características e a resistência do hospedeiro (Madigan *et al*, 2016).

Murray, Rosenthal e Pfaller (2022), adicionam também a ideia das bactérias oportunistas, como citado dependendo da bactéria e do estado geral do hospedeiro a doença ocorre ou não e é nessa definição que esse termo “bactérias oportunistas” entram, pois elas se aproveitam de condições, um exemplo seria as pessoas

imunodeprimidas, facilitando a propagação de bactérias, pois nesses casos, é preciso muito menos organismos para que a infecção se instale.

Para Tortora *et al* (2025), quando estão instaladas, as bactérias podem provocar danos ao hospedeiro por diferentes mecanismos: competindo pelos nutrientes essenciais, ocasionando lesões diretas, liberando toxinas e desencadeando reações de hipersensibilidade. Em alguns casos, certos microrganismos produzem proteínas chamadas sideróforos, capazes de capturar ferro das proteínas transportadoras, como a hemoglobina, garantindo sua sobrevivência. O dano direto, costuma estar associado à multiplicação intracelular das bactérias, que leva ao rompimento da célula hospedeira.

Entre os mecanismos de maior impacto estão as toxinas, responsáveis por sintomas como febre, alterações cardiovasculares, diarreia e outros distúrbios, como as exotoxinas e endotoxinas. As exotoxinas são sintetizadas por algumas bactérias e secretadas para o meio, onde podem destruir estruturas específicas da célula hospedeira ou bloquear processos metabólicos vitais. Já as endotoxinas permanecem no interior da bactéria, sendo liberadas apenas quando ocorre a lise celular. Após sua liberação, estimulam a produção de citocinas por macrófagos em grandes concentrações, contribuindo para a defesa, mas também causando sintomas adversos no hospedeiro devido à sua toxicidade (Madigan *et al*, 2016).

Todos os mecanismos, condições e funções citados, as bactérias utilizam para se manter estáveis no ambiente colonizado, que frequentemente causam danos ao hospedeiro humano, aumentando as chances das bactérias de permanecerem causando a infecção. Fatores como o tipo de bactéria e a situação de saúde do hospedeiro, também são importantes nesse contexto, que determina se a doença ocorre e quando ocorre a sua gravidade (Murray; Rosenthal; Pfaller, 2022).

2.2 Os antimicrobianos das bactérias

Em 1929, Alexandre Fleming, através de cultivos de estafilococos, detectou um fungo com propriedades de inibir o desenvolvimento bacteriano. Após muitos estudos e testes, descobriu-se que o mesmo pertencia ao gênero *Penicillium* e a substância que era produzida ficou conhecida como penicilina. Além de ter pouca toxicidade aos tecidos animais, inibia o crescimento de muitas bactérias gram-positivas como

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus pneumoniae*, entre outras. Fleming acreditava que a sua descoberta abria um caminho para investigações que levariam a encontrar outras formas de combater as infecções bacterianas (Fleming, 1929).

A descoberta de Fleming desencadeou uma das maiores revoluções na medicina moderna: os antibióticos, que acarretaram a chamada “era de ouro” da antibioticoterapia, reduzindo a mortalidade por essas doenças. Aproximadamente entre as décadas de 1940 e 1960, foi identificada a maioria das classes desses medicamentos que ainda hoje compõem a base do tratamento contra infecções bacterianas (Blaskovich; Butler; Cooper, 2017).

Hoje conhecidos como fármacos antimicrobianos, são compostos capazes de matar (bactericidas) ou inibir o crescimento de microrganismos (bacteriostáticos) como fungos, bactérias, protozoários e vírus, situados no hospedeiro. Dentro desse grupo, destacam-se os antibióticos, que são antimicrobianos naturalmente produzidos por bactérias e fungos. Esses fármacos possuem dosagens e períodos de uso que variam conforme a enfermidade a ser tratada (Madigan *et al*, 2016).

Entre suas vantagens estão as formas de administração, que podem ser orais, tópicas, intramusculares ou intravenosas, permitindo flexibilidade terapêutica conforme a gravidade da infecção e o estado clínico do paciente (Katzung; Vanderah, 2023). Além disso, muitos antibióticos apresentam baixo custo e ampla disponibilidade, o que possibilita seu uso em larga escala, em diversos contextos. Outro aspecto relevante é a possibilidade de escolha entre agentes de amplo espectro, eficazes contra diferentes bactérias, e os de espectro restrito, indicados quando a bactéria é conhecida (Chambers; Deleo, 2009).

Sua eficácia está relacionada à toxicidade seletiva, ou seja, atua em estruturas ou processos específicos de microrganismos procariontes e fúngicos, com impacto mínimo sobre as células humanas (Katzung; Vanderah, 2023). De modo geral, esses fármacos agem interferindo nos processos bioquímicos, fisiológicos e estruturais, essenciais das bactérias, apresentados no Quadro 1, corroborando com Dalhoff (2021), que comenta sobre os principais mecanismos antimicrobianos sobre as bactérias reconhecidos em alvos fundamentais, seja bloqueando a síntese dos seus componentes estruturais ou alterando funções metabólicas vitais.

Quadro 1 - Antimicrobianos e suas características

Classe Ampla	Exemplos principais	Mecanismo de ação
β-lactâmicos	Penicilinas, Cefalosporinas, carbapenêmicos	Inibem síntese da parede celular
Glicopeptídeos	Vancomicina	Inibem a síntese da parede celular (bloqueiam a polimerização do peptidoglicano)
Lipopeptídeos	Daptomicina	Despolariza membrana interna, podendo levar a morte celular
Polipeptídicos	Bactracina	Inibe a síntese da parede celular
Aminoglicosídeos	Gentamicina, Amicacina	Inibem síntese proteica (ribossomo 30S)
Tetraciclinas	Doxiciclina	Inibem a síntese de proteínas (bloqueiam ligação do tRNA ao ribossomo 30S)
Derivados da Tetraciclinas: Macrolídeos; Lincosamidas;	Eritromicina, Azitromicina; Clindamicina	Inibem a síntese proteica por ligação ao ribossomo 50S
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina, Levofloxacina	Inibem DNA girase e topoisomerase IV (crescimento bacteriano)
Nitroimidazóis	Metronidazol	Produce compostos que danificam DNA
Rifamicinas	Rifampicina	Inibem RNA polimerase, que corta a formação da cadeia na síntese de RNA
Sulfamidas	Sulfametoxazol	Inibem síntese de folato (<i>di-idropteroato sintase</i>)
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	Produce metabólitos que danificam DNA
Fosfomicina	Fosfomicina	Inibe etapa inicial da síntese da parede celular
Polimixinas	Colistina, Polimixina B	Interage com fosfolípidos alterando a membrana externa (bactérias gram-negativas)

Fonte: Autoria própria (2025).

Apesar de sua eficácia, os antibióticos também trazem desvantagens significativas. O mais expressivo deles é o desenvolvimento de resistência bacteriana, algo natural, mas que está sendo intensificado pelo uso excessivo ou inadequado desses fármacos, tornando muitas infecções de difícil tratamento (Munita; Arias, 2016). Outra limitação importante é o impacto sobre a microbiota humana, já que antibióticos de amplo espectro não distinguem bactérias patogênicas das comensais, causando alterações intestinais e favorecendo infecções oportunistas, como as causadas por *Clostridioides difficile* (Lange et al, 2016). Também são relatados efeitos adversos e reações tóxicas, variando de sintomas leves, como náuseas e diarreia, até manifestações graves, como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade e

reações alérgicas potencialmente fatais (Katzung; Vanderah, 2023). Além disso, falhas terapêuticas podem ocorrer em razão da formação de biofilmes bacterianos ou da dificuldade do antibiótico em atingir concentrações eficazes em determinados tecidos (Munita; Arias, 2016).

Por um lado, esses fármacos trouxeram um benefício grande à medicina, sendo responsáveis por salvar inúmeras vidas e permitir grandes avanços, como o sucesso de cirurgias complexas e transplantes. Por outro lado, seu uso extensivo revelou desvantagens profundas: o desequilíbrio microbiano natural do hospedeiro e, sobretudo, sua ação sobre as bactérias que gerou seleção e proliferação de cepas resistentes (Ventola, 2015). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2023), a discussão sobre os prós e contras dos antibióticos conduz, inevitavelmente, ao fenômeno da resistência antimicrobiana, suas causas, consequências e possíveis caminhos para seu enfrentamento, tema que será desenvolvido no capítulo seguinte (OMS, 2023).

2.3 Resistência bacteriana e antimicrobiana

A resistência antimicrobiana (RAM) é definida pela Organização das Nações Unidas como a capacidade de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários, resistirem à ação de medicamentos que antes eram eficazes, representando uma das maiores ameaças globais à saúde, ao desenvolvimento e à segurança alimentar, estando associada a milhares de mortes todo ano (ONU, 2019). Estimativas recentes indicam que, em 2019, a RAM foi responsável por cerca de 1,27 milhão de mortes diretas e associada a 4,95 milhões de óbitos no mundo, números que evidenciam a gravidade do problema.

Já a resistência bacteriana é considerada um subconjunto da RAM, correspondendo especificamente às bactérias, seus mecanismos de sobrevivência, o que inclui a capacidade de sobreviver à ação dos antibióticos (Lin *et al*, 2015). Esse processo pode ocorrer por três mecanismos principais: intrínsecos, adquiridos e adaptativos, e somam-se a esses mecanismos as estruturas celulares específicas, como porinas modificadas e bombas de efluxo, que dificultam a ação dos antimicrobianos, reduzindo sua eficácia e tornando o tratamento de infecções bacterianas um desafio muito maior (Lima; Benjamin; Santos, 2017).

A resistência intrínseca está ligada a características de certas espécies, como a baixa permeabilidade da membrana externa em bactérias Gram-negativas (Lima; Benjamin; Santos, 2017). Os adquiridos resultam das mutações em seus próprios genes ou da obtenção de genes de resistência por transferência horizontal entre as bactérias, como, por exemplo, as enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases, responsáveis pela resistência de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* a carbapenêmicos. Além dos mecanismos adaptativos como a formação de biofilmes, comuns em *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, que conferem uma barreira contra os antimicrobianos e uma forma de sobrevivência (Liu; Prentice; Webber, 2024).

A transferência horizontal de genes está entre os principais mecanismos de disseminação da resistência. Acontecem muitas vezes por meio de plasmídeos (fragmentos de DNA) que podem carregar inúmeros genes de resistência (plasmídeos R) e disseminá-los entre as bactérias por conjugação, transformação ou transdução (Urry *et al*, 2022). Por conseguinte, os plasmídeos R são particularmente preocupantes, pois carregam muitos genes que conferem resistência a múltiplos antibióticos simultaneamente, sendo um dos motivos da rápida propagação pelo uso indiscriminado dos antibióticos (Riedel *et al*, 2022).

O processo de conjugação é o processo em que ocorre a transferência de plasmídeos de forma unidirecional, em que uma célula F⁺ (doadora) e outra F⁻ (receptora) se ligam, de forma que o pilus sexual de ambas se conecte, formando uma ponte para a transferência do DNA. Essa capacidade de doar DNA é relacionada à presença do fator F de fertilidade (Urry *et al*, 2022). Na transformação, uma bactéria incorpora fragmentos de DNA livre, presentes no ambiente, podendo integrar-se ao cromossomo, através da recombinação. Já a transdução consiste na transferência do DNA bacteriano de uma célula doadora a uma célula receptora por intermédio de um bacteriófago (Riedel *et al*, 2022).

Contudo, é importante destacar que não existe, até o momento, uma solução definitiva para essa questão, devido à constante capacidade evolutiva dos organismos bacterianos, que adotam mecanismos adaptativos que dificultam seu controle. Portanto, esforços coletivos e orientação a população para prescrição e uso correto dos antimicrobianos, são fundamentais para enfrentar essa realidade problemática da resistência bacteriana (Lima; Benjamin; Santos, 2017).

Diante desse cenário preocupante, torna-se essencial e urgente investir no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de combater infecções causadas por essas bactérias resistentes. Assim, surge o interesse mais atual nos bacteriófagos como uma ferramenta terapêutica promissora no combate às infecções causadas por bactérias, devido às suas características únicas (Silva; Basilio; Gonçalves, 2025).

3 BACTERIÓFAGOS E A FAGOTERAPIA

Segundo Santos *et al* (2021), embora os vírus sejam frequentemente ligados a enfermidades que afetam humanos, animais e plantas, uma análise mais abrangente mostra que eles nem sempre são nocivos. Alguns tipos de vírus têm sido utilizados de maneira benéfica, para tratamento de doenças. Entre eles, os bacteriófagos, ou simplesmente fagos, são vírus que infectam naturalmente bactérias e não atingem células eucarióticas, como as células de humanos (Brito, 2021). Esses organismos se encontram abundantes na biosfera e estão intimamente ligados à vida dos procariontes. Fazendo parte de ecossistemas microbianos complexos, que podem variar desde ambientes de vida livre, como os oceanos, até comunidades microbianas que habitam dentro de organismos maiores (Santos *et al*, 2021).

A história dos bacteriófagos remonta ao final do século XIX, quando pesquisadores observaram fenômenos de lise bacteriana em culturas, mas sem compreender claramente a causa. Esses relatos iniciais eram cercados de dúvidas, pois muitos acreditavam que a destruição das bactérias ocorria por toxinas ou substâncias químicas produzidas durante o crescimento microbiano. Foi apenas em 1915 que Frederick Twort sugeriu a existência de um “agente filtrável” capaz de destruir bactérias, embora suas observações não tenham sido plenamente aceitas à época (Wittebole; De Roock; Opal, 2014).

Dois anos mais tarde, em 1917, Félix D’Herelle confirmou a existência desses agentes, observando a formação de áreas de lise em culturas bacterianas. Diferentemente de Twort, D’Herelle defendeu com firmeza a natureza viral desses elementos e, por isso, propôs o termo “bacteriófago”, derivado do grego *bacteria* (bactéria) e *phagein* (devorar), fazendo relação direta à sua ação sobre bactérias (Sulakvelidze; Alavidze; Morris, 2001). Além de nomeá-los, D’Herelle iniciou

aplicações práticas, utilizando fagos em experimentos terapêuticos e publicando diversos relatos clínicos de tratamento de infecções bacterianas (Wittebole; De Roock; Opal, 2014).

Contudo, o primeiro relato documentado do uso clínico de bacteriófagos em humanos foi realizado por Bruynoghe e Maisin, em 1921, ao tratarem pacientes com infecções cutâneas causadas por *Staphylococcus*. Os autores observaram melhora significativa após a aplicação local de fagos, descrevendo a regressão dos sintomas em poucos dias. Esse estudo é considerado o marco inicial da fagoterapia clínica (Bruynogue; Maisin, 1921 apud Sulakvelidze; Alavidze; Morris, 2001).

Apesar do entusiasmo inicial, o interesse pela fagoterapia sofreu um declínio significativo após a descoberta e difusão dos antibióticos, especialmente a partir da década de 1940. Os antibióticos foram considerados mais eficazes, de fácil produção e seu possível uso em larga escala, o que colocou os bacteriófagos em um segundo plano na pesquisa como forma de terapia (Santos *et al*, 2021). No entanto, em países do Leste Europeu e na antiga União Soviética, os estudos com fagos continuaram a ser desenvolvidos e aplicados clinicamente, preservando um conjunto de conhecimento que, hoje, ressurgue com grande relevância diante da crise da resistência bacteriana (Abedon; García; Mullany, 2017).

As principais instituições dedicadas ao desenvolvimento e aplicação da fagoterapia nessas regiões são o *Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology* (EIBMV), situado na Geórgia, e o *Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy* (HIET), localizado na Polônia (Sulakvelidze; Alavidze; Morris, 2001).

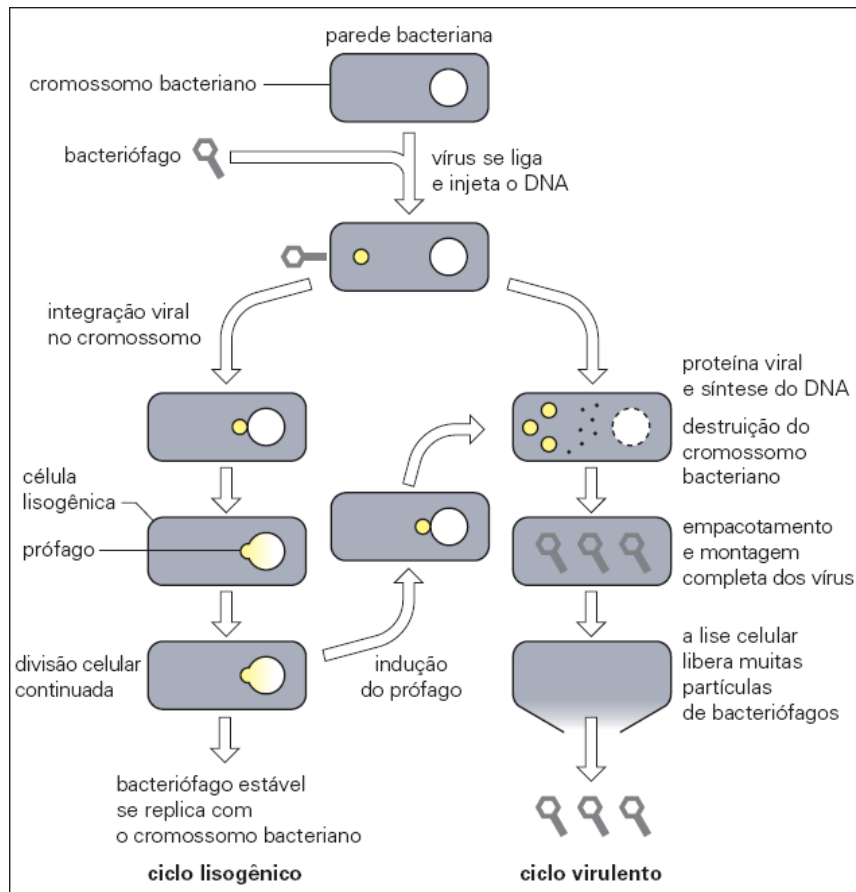
Hewlett, Camerini e Bloom (2023), coloca que o interesse inicial no estudo dos vírus surgiu principalmente da necessidade de compreender e controlar doenças que impactam a saúde humana e causam prejuízos sociais e econômicos, é nesse contexto que os pesquisadores avaliam, como o avanço das pesquisas, tornou-se evidente o papel do vírus como uma fonte valiosa de conhecimento sobre os processos fundamentais da biologia celular. Ao pesquisarem os bacteriófagos e sua interação com as bactérias, seus genomas e mecanismos de replicação permitiu um entendimento aprofundado sobre os vírus no geral, como processos moleculares que regem a expressão e a regulação genética das células

Nesse contexto, os bacteriófagos atuam no controle das bactérias de diversas maneiras. Eles são capazes de destruir as células bacterianas, causando sua lise, o que ajuda a regular o número desses microrganismos. Além disso, durante o processo infeccioso, influenciam a evolução dos sistemas de defesa das bactérias. Também participam da troca de material genético entre bactérias, por meio da transferência horizontal de genes. Por fim, ao transportar genes relacionados ao metabolismo, os fagos podem modificar funções dentro da célula hospedeira, impactando seu funcionamento. Com isso, eles têm um papel essencial na interação e no equilíbrio das comunidades bacterianas (Puxty; Millard, 2023).

A estrutura básica dos fagos compreende uma cápsula proteica que envolve seu material genético, o qual pode ser constituído por DNA ou RNA, e em muitos casos, uma cauda que auxilia no reconhecimento e na penetração na célula bacteriana. Em relação ao formato, alguns apresentam uma cabeça com icosaédrica acompanhada de uma cauda, enquanto outros possuem estrutura filamentosa ou apenas a cabeça icosaédrica sem cauda. Dessa forma, os fagos da família Caudovirales (caudados) são os mais estudados devido à sua importância terapêutica (Santos *et al*, 2021).

Os bacteriófagos podem ser classificados como virulentos ou temperados, de acordo com o tipo de ciclo de vida que apresentam. Madigan *et al* (2016) citam que para o bacteriófago poder se replicar, é imprescindível que ele invada uma célula viva e permissiva. Dentro desse contexto, os ciclos podem ser líticos ou lisogênicos. No ciclo lítico, a infecção leva à destruição da célula hospedeira, enquanto no ciclo lisogênico o genoma viral é incorporado ao DNA bacteriano. Os fagos virulentos realizam exclusivamente o ciclo lítico e os temperados têm a capacidade de alternar entre os dois ciclos (Zhang *et al*, 2022).

Figura 3 Ciclo de replicação dos bacteriófagos



Fonte: Goering (2020)

Madigan *et al* (2016) explicam os ciclos a partir do ponto de ligação entre a bactéria e o fago, onde o material genético do vírus entra na célula hospedeira, seguindo para uma infecção lítica (virulenta), na qual se apropria dos mecanismos celulares da bactéria para se replicar rapidamente, produzindo novos vírions (figura 4). Porém, esse processo acaba destruindo a célula hospedeira, liberando os vírus recém-formados, que podem então infectar outras células bacterianas. Nesse entendimento também pode seguir para um ciclo lisogênico, no qual a célula hospedeira não é destruída (figura 4). Nesse caso, o genoma viral se integra ao DNA da célula e permanece ali, alterando geneticamente o hospedeiro sem causar sua morte imediata, sendo replicado junto com o material genético da bactéria durante sua divisão (Madigan *et al*, 2016).

Caso ocorram mudanças no ambiente ou estresse bacteriano, esse DNA pode se separar e iniciar o ciclo lítico, levando à produção de novos vírus e à destruição da bactéria, mesmo muito tempo depois da infecção inicial ter ocorrido (Hewlett; Camerini; Bloom, 2023).

3.1 Fagoterapia: Aplicações, Desafios e Perspectivas

A fagoterapia é uma estratégia terapêutica que utiliza bacteriófagos, vírus com a capacidade de infectar e destruir bactérias específicas, para o tratamento de infecções bacterianas (Figura 4). Essa técnica tem sido redescoberta pela comunidade científica devido ao aumento significativo dos casos de resistência bacteriana aos antimicrobianos tradicionais (Clockie, 2021).

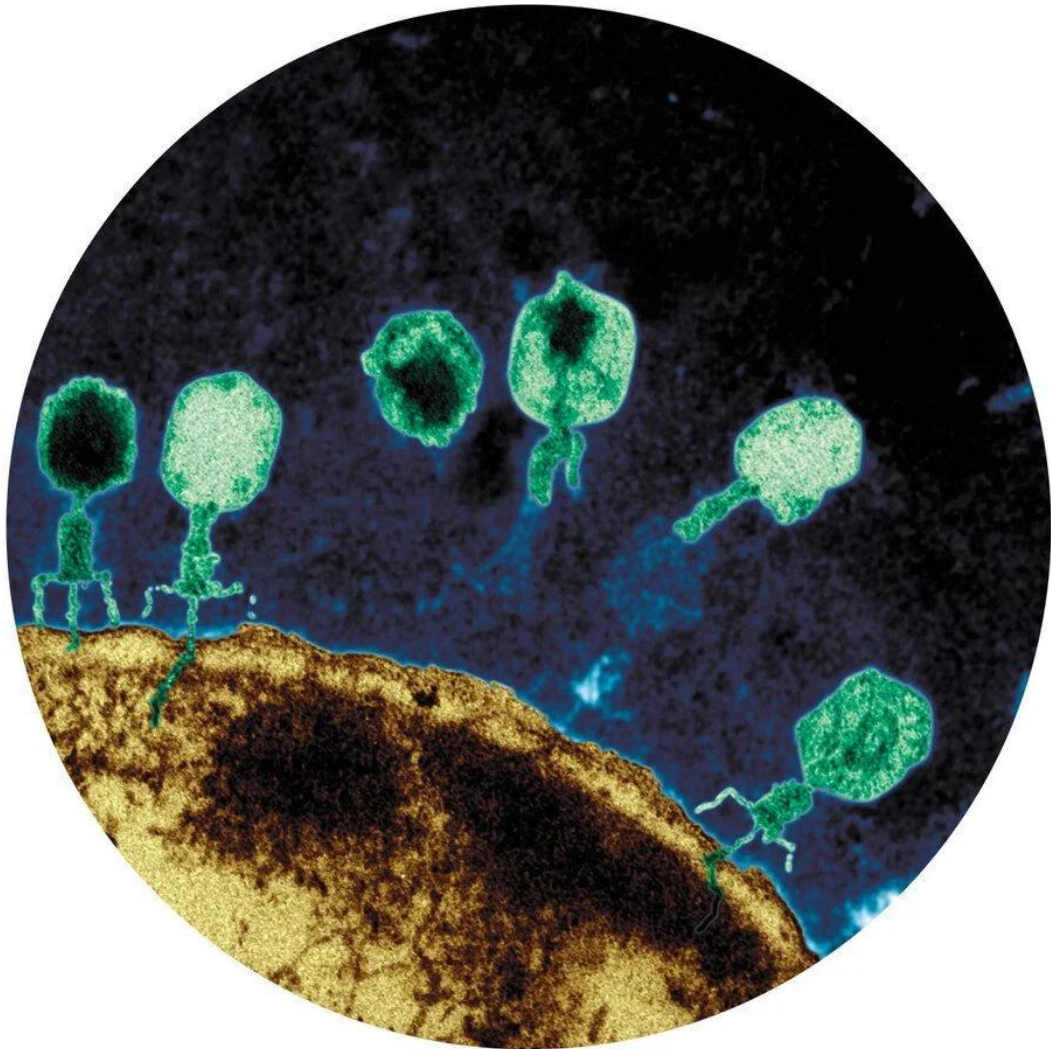
Hoje em dia, há produtos derivados desses vírus no mercado, bem como centros especializados que oferecem tratamentos com base em fagoterapia. Os bacteriófagos, além de serem utilizados terapeuticamente, têm sido usados também como agentes antimicrobianos em várias áreas, como controle de patógenos em alimentos e água, agricultura e saúde animal (Santos *et al*, 2021).

Com mais de um século de história, a fagoterapia se apresenta com uma relevância grande por suas vantagens em comparação aos antimicrobianos convencionais (Jardim Filho; Cardoso, 2025). Entre elas, os fagos obtêm ação bactericida e podem se multiplicar durante o tratamento, aumentando assim sua eficácia. Além disso, demonstram pouca influência na microbiota normal, agem tanto em bactérias sensíveis quanto em resistentes a antibióticos, podem ser isolados com certa facilidade, têm baixo potencial de induzir resistência, possuem capacidade para desestabilizar biofilmes bacterianos e apresentam baixa toxicidade (Loc-Carrillo; Abedon, 2011).

Essas propriedades se relacionam entre si, como por exemplo a alta especificidade dos fagos, que se apresenta como uma das características que mais chamam a atenção, mostrando uma relação muito específica com suas bactérias hospedeiras, infectando geralmente uma única espécie ou até mesmo cepas específicas dessas bactérias (Jardim Filho; Cardoso, 2025). Essa vantagem leva à preservação da microbiota humana, afetando apenas as bactérias patogênicas da infecção e preservando infecções secundárias. Outra característica importante é a capacidade de autorreplicação dos fagos, conforme esses vírus se reproduzem dentro das células, causando a lise bacteriana, são liberados no ambiente, aumentando em número e reduzindo potencialmente a necessidade de diversas doses como é necessário no caso dos antimicrobianos. Essas características contribuem para a

baixa toxicidade e os efeitos adversos que praticamente não são observados (Olawade *et al*, 2024).

Figura 4 - Bacteriófagos atacando a bactéria *Escherichia coli*.



Fonte: Tortora *et al* (2025)

Como mencionado por essa abordagem tem demonstrado efeitos promissores em infecções, muitas vezes em diferentes locais do organismo e por diversas formas de aplicação. Estudos recentes também apontaram que existem bacteriófagos presentes no microbioma humano desempenhando um papel importante na manutenção da saúde humana (Tortora *et al*, 2025).

Porém, antes de usar os bacteriófagos como tratamento, é essencial identificar e escolher fagos que atuem contra a bactéria responsável pela infecção, multiplicá-los em laboratório e administrá-los de forma que eles entrem em contato direto com o

microrganismo patogênico, por motivo de sua especificidade às bactérias (Monteiro *et al*, 2019). Para isso são utilizadas duas formas, a primeira envolve a criação de coquetéis fágicos, que combinam diferentes tipos de fagos para aumentar as chances de que pelo menos um seja eficaz contra o patógeno que afeta o paciente. Na segunda abordagem, manipulam-se apenas fagos específicos, escolhidos antecipadamente por demonstrarem atividade contra a cepa bacteriana que causa a infecção. Em resumo, a primeira alternativa é padronizada e destinada ao uso comercial e a segunda é personalizada, porém possui restrições em relação aos processos de regulamentação vigentes. Existem pesquisadores que defendem os coquetéis fágicos como a opção mais prática, ao passo que outros acreditam que ambas as abordagens podem ser complementares no tratamento (Brives; Pourraz, 2020).

Para Altamirano e Barr (2019), a fagoterapia também apresenta algumas desvantagens. A possibilidade de resistência bacteriana, a produção de anticorpos que neutralizam os fagos, a falta de estudos clínicos que comprovem sua eficácia de forma abrangente, além da ausência de regulamentações consolidadas e de questões jurídicas indefinidas relacionadas à propriedade intelectual. Já a alta especificidade dos fagos, apesar de contar como uma vantagem, acaba restringindo seu uso em certas infecções, o que faz necessário identificar corretamente as bactérias patogênicas, para depois vir com o coquetel ou uso isolado do fago.

Outra questão, é que os bacteriófagos enfrentam um desafio importante que precisa ser superado. No qual a falta de protocolos claros e bem definidos para a aplicação da fagoterapia retarda e diversifica demais os estudos e ensaios clínicos, que são importantes para sua comprovação de viabilidade e emprego clínico em larga escala. É necessário avançar nas pesquisas sobre sua implementação, integrando esforços multidisciplinares, para sua integração na prática clínica convencional (Olawade *et al*, 2024).

Segundo as orientações do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM), o biomédico possui formação que o habilita a desempenhar funções em múltiplos campos de atuação, incluindo microbiologia, biologia molecular, análises clínicas e pesquisa científica. Essas áreas englobam a pesquisa e a manipulação de microrganismos, incluindo os bacteriófagos, vírus que estão sendo investigados como potenciais agentes terapêuticos. Demonstrando relevância do biomédico nos estudos dos bacteriófagos (CFBM, Habilitações).

REFERÊNCIAS

- ABEDON, Stephen T. *et al.* Bacteriophage therapy: from biological mechanisms to clinical applications. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1-14, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00981>. Acesso em: 15 out. 2025.
- ALTAMIRANO, Fernando L. Gordillo; BARR, Jeremy J. Phage therapy in the postantibiotic era. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, 2019. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/32/2/e00066-18.abstract>. Acesso em: 12 set. 2025.
- BILLMAN, George E. Homeostasis: the underappreciated and far too often ignored central organizing principle of physiology. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00200>. Acesso em: 13 jul. 2025.
- BLACK, Jacquelyn G.; BLACK, Laura J. **Microbiologia: fundamentos e perspectivas**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738347>. Acesso em: 13 out. 2025.
- BLASKOVICH, Mark A. T.; BUTLER, Mark S.; COOPER, Matthew A. Polishing the tarnished silver bullet: the quest for new antibiotics. **Essays in biochemistry**, v. 61, n. 1, p. 103-114, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/EBC20160077>. Acesso em: 20 set. 2025.
- BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo - Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738378/>. Acesso em: 15 out. 2025.
- BRITO, Paulo Henrique Araujo. **A fagoterapia como alternativa terapêutica nas infecções bacterianas**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Faculdade Anhanguera de Brasília, Brasília, 2021. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/16713/9262/39779>. Acesso em: 14 set. 2025.
- BRIVES, Charlotte; POURRAZ, Jessica. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. **Palgrave Communications**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1057/s41599-020-0478-4>. Acesso em: 20 de set. 2021.
- CARVALHO, Mikaelle de Lima *et al.* Terapia fágica: o uso de bacteriófagos como alternativa ao tratamento de infecções bacterianas resistentes a antibióticos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 10, n. 11, p. 1442–1452, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i11.16566>. Acesso em: 15 set. 2025.

CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 629-641, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19680247/>. Acesso em: 14 out. 2025.

CLOKIE, Martha R. J. *et al.* Phages in nature. **Bacteriophage**, v. 1, n. 1, p. 31-45, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/bact.1.1.14942>. Acesso em: 13 out. 2025.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA (CFBM). **Habilitações**, [s.d.]. Disponível em: <http://www.cfbm.gov.br/>. Acesso em: 10 out. 2025.

DALHOFF, Axel. Selective toxicity of antibacterial agents, still a valid concept? **Infection**, v. 49, n. 1, p. 29-56, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7851017/>. Acesso em: 17 out. 2025

FLEMING, Alexander. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology*, London, v. 10, n. 3, p. 226-236, 1929. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2048009/>. Acesso em: 17 out. 2025.

GOERING, Richard V. **Mims Microbiologia Médica e Imunologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2020. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595157057/> . Acesso em: 13 jul. 2025.

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia** . 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159518/> . Acesso em: 15 out. 2025.

HEWLETT, Martinez; CAMERINI, David; BLOOM, David C. **Virologia Básica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527739603/> . Acesso em: 13 abr. 2025.

JARDIM FILHO, Raul Leopoldo da Veiga; CARDOSO, Alessandra Marques. Bacteriófagos, uma antiga solução para um novo problema. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, [S.l.], v. 11, n. 25, p. e197, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.36414/rbmc.v11i25.197>. Acesso em: 15 out. 2025. Acesso em: 1 out. 2025.

KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. **Farmacologia básica e clínica**. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2023. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580556757> . Acesso em: 13 set. 2025.

KUMAR, Vinay *et al.* **Robbins & Cotran: bases patológicas das doenças**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2025. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555833825>. Acesso em: 13 out. 2025.

LANGE, K. *et al.* Effects of antibiotics on gut microbiota. **Digestive Diseases**, v. 34, n. 3, p. 261-268, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000443357>. Acesso em: 13 out. 2025.

LEVINSON, Warren *et al.* **Microbiologia Médica e Imunologia**: um manual clínico para doenças infecciosas. 15 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558040156/> . Acesso em: 13 out. 2025.

LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. DOS. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte, Enferm**, p.105-113, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-31632/>. Acesso em: 9 out. 2025.

LIU, H. Y.; PRENTICE, E. L.; WEBBER, M.A. Mecanismos de resistência antimicrobiana em biofilmes. **npj Antimicrob Resist**, v. 2, n. 27, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00046-3>. Acesso em: 17 out. 2025.

LOC-CARRILLO, Catherine; ABEDON, Stephen T. Pros and cons of phage therapy. **Bacteriophage**, v.1, n. 2, p. 111-114, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590>. Acesso em: 13 de out. 2025.

MADIGAN, Michael T. *et al.* **Microbiologia de Brock**. 14 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2016. E-book. pág.248. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582712986/> . Acesso em: 13 out. 2025.

MONTEIRO, R. *et al.* Phage therapy: going temperate?. **Trends in Microbiology**, v. 27, n. 4, p. 368-370, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.01.008>. Acesso em: 13 out. 2025.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 2, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27227291/>. Acesso em: 13 out. 2025.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159662/>. Acesso em: 13 out. 2025.

OLAWADE, David B. *et al.* Phage therapy: A targeted approach to overcoming antibiotic resistance. **Microbial Pathogenesis**, p.107088, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107088/>. Acesso em: 10 out. 2025.

PUXTY, Richard J.; MILLARD, Andrew D. Functional ecology of bacteriophages in the environment. **Current Opinion in Microbiology**, [S.l.], 71:102245, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36512900/>. Acesso em: 11 out. 2025.

RIEDEL, Stefan *et al.* **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 28 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558040170/> . Acesso em: 13 out. 2025.

SANTOS, Norma Suely de O. *et al.* **Virologia Humana**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738354/> . Acesso em: 13 out. 2025.

SILVA, Lillian Oliveira Pereira da; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. Uso de bacteriófagos como alternativa no controle de infecções bacterianas. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 11, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33619>. Acesso em: 10 out. 2025.

SOUZA, Jaqueline Corrêa de; BASILIO, Mateus Alexandre Maestrella; GONÇALVES, Mayara Gambellini. Terapia fágica: uma abordagem inovadora no tratamento de infecções por bactérias resistentes. **Recima21 – Revista Científica Multidisciplinar**, v. 6, n. 2, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.47820/recima21.v6i2.6264>. Acesso em: 10 out. 2025.

SULAKVELIDZE, Alexander; ALAVIDZE, Zemphira; MORRIS, J. Glenn. Antimicrobial agents and chemotherapy. **Bacteriophage therapy**, v. 45, n. 3, p. 649-659, 2001. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/45/3/649.short>. Acesso em: 16 out. 2025.

TORTORA, Gerard J. *et al.* **Microbiologia**. 14 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2025. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558822585/> . Acesso em: 13 out. 2025.

UNITED NATIONS ORGANIZATION. **Relatório da ONU pede ação urgente para evitar crise de resistência antimicrobiana**. 29 abr. 2019. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2019/04/1669901> . Acesso em: 6 out. 2025.

URRY, Lisa A. *et al.* **Biologia de Campbell**. 12 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558820680/> . Acesso em: 13 out. 2025.

VENTOLA, C. Lee. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/>. Acesso em: 17 out. 2025

WITTEBOLE, Xavier; ROOCK, Sophie De; OPAL, Steven M. A historical review of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 226-235, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/viru.25991>. Acesso em: 13 de out. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Resistência Antimicrobiana**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 10 out. 2025.

ZHANG, Menghui *et al.* The Life Cycle Transitions of Temperate Phages: Regulating Factors and Potential Ecological Implications. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 1904, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9502458/>. Acesso em: 10 out. 2025.

O USO DE BACTERIÓFAGOS COMO POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA EM INFECÇÕES BACTERIANAS

DUBAS, T. S¹

FERREIRA, L. C²

RESUMO

O crescente número de infecções bacterianas em todo o mundo suscitadas por microrganismos multirresistentes, se apresenta entre os principais desafios da saúde global presentemente, gerando uma urgente necessidade de novas estratégias terapêuticas, tendo em vista que os antimicrobianos de aplicação costumeira estão perdendo sua eficácia. Os bacteriófagos, que são vírus que podem infectar e destruir bactérias específicas, aparecem como uma alternativa promissora nesse cenário. O intuito deste trabalho é investigar, a partir de evidências científicas recentes, a eficácia e segurança da fagoterapia como uma alternativa viável no tratamento de infecções bacterianas. Este trabalho realizou uma revisão integrativa da literatura, nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, priorizando publicações científicas recentes. A análise evidenciou que a fagoterapia, apesar de ser um conceito antigo, apresenta um potencial terapêutico inovador com um ótimo prognóstico, além de vantagens como a alta especificidade e autorreplicação demonstrando eficácia inclusive em sinergia com antibióticos. Contudo, a fagoterapia apresenta desafios e limitações a serem superados que reforçam a necessidade de mais investimento e pesquisas para que sua implementação clínica seja uma realidade.

Palavras-chave: Bacteriófagos. Terapia Fágica. Infecções Bacterianas. Resistência Bacteriana.

ABSTRACT

The growing number of bacterial infections worldwide caused by multidrug-resistant microorganisms is one of the main challenges facing global health today, generating an urgent need for new therapeutic strategies, given that commonly used antimicrobials are losing their effectiveness. Bacteriophages, viruses that can infect and destroy specific bacteria, appear to be a promising alternative in this scenario. The aim of this study is to investigate, based on recent scientific evidence, the efficacy and safety of phage therapy as a viable alternative in the treatment of bacterial infections. This study conducted an integrative literature review in the PubMed and Google Scholar databases, prioritizing recent scientific publications. The analysis showed that phage therapy, despite being an old concept, offers innovative therapeutic potential with an excellent prognosis, in addition to advantages such as high specificity and self-

¹ Taynara da Silva Dubas. Graduanda do curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – Pr. 2025. Contato: taynaradubas12@gmail.com

² Luciano César Ferreira. Orientador da Pesquisa. Docente Especialista do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP – Apucarana - Pr. 2025. Contato: luciano.cesar107@gmail.com

replication, demonstrating efficacy even in synergy with antibiotics. However, phage therapy presents challenges and limitations to be overcome, which reinforces the need for more investment and research so that its clinical implementation becomes a reality.

Keywords: Bacteriophages. Phage Therapy. Bacterial Infections. Bacterial Resistance.

INTRODUÇÃO

Este trabalho versa sobre o uso dos bacteriófagos para intervenções em infecções bacterianas, como forma de tratamento em alternativa aos tratamentos convencionais. A estratégia se apresenta promissora, em que o uso de bacteriófagos (vírus que infectam e destroem bactérias) se destaca como uma abordagem ousada e específica no enfrentamento dessas infecções (Brito, 2021). Apesar de não ser uma tecnologia inovante, a fagoterapia tem ganhado cada vez mais destaque nos últimos anos como um exequível deslançame aos tratamentos propostos atualmente (Carvalho, 2024).

A Organização das Nações Unidas exhibe a resistência antimicrobiana (RAM) como um grande desafio, podendo gerar 10 milhões de mortes por ano até 2050. Nesse contexto, é observado um consentimento geral da organização sobre a necessidade de ações imediatas para se mitigar uma crise de resistência aos antibióticos. O relatório acentua que cada vez mais patologias que em tempos anteriores se apresentavam fáceis de tratar, como infecções urinárias, vêm se transmutando em isoformas de cura complexa, cursando com a fomentação de milhares de mortes por todo o mundo, além da geração de custos robustos que afetam também a economia dos países (ONU, 2019).

Diante desse cenário alarmante, a fagoterapia se destaca com um papel fundamental no futuro do tratamento de infecções, pois ao incorporar essa estratégia, é possível transformar significativamente a forma como lidamos com infecções bacterianas, especialmente as que não respondem aos antibióticos convencionais, contribuindo de maneira decisiva para o enfrentamento da resistência antimicrobiana em escala global (Olawade *et al*, 2024).

O presente estudo teve como objetivo analisar a partir de uma minuciosa revisão da literatura a viabilidade dos bacteriófagos como opção terapêutica no tratamento de infecções bacterianas, apresentando eficácia, segurança e os desafios para sua implementação em larga escala, reconhecendo-a como um tema desafiador

que necessita de mais estudos clínicos. Espera-se que, ao se realizar a análise, dos bacteriófagos, novas discussões ampliem o debate acerca do tema, fomentando pesquisas futuras sobre a implementação da terapia fágica. Sendo assim, pensando na relevância do tema, é imperativo o aprofundamento nos conhecimentos da terapia fágica, com o objetivo de contribuir para a disseminação do tema.

METODOLOGIA

Essa pesquisa tem como foco principal analisar o uso dos bacteriófagos como tratamento para infecções bacterianas. A partir de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e integrativa, foi feita a análise dos artigos científicos. Para levantamento das informações, foi realizada uma busca por estudos primários nos periódicos dos bancos de dados do PubMed e Google Acadêmico, obedecendo ao período de publicação dos últimos cinco anos, a fim de garantir atualidade e os avanços mais recentes no campo da fagoterapia.

A partir de expressões booleanas, para busca na internet, AND e OR, utilizando a seguinte estratégia: "Bacteriófagos OR Terapia fágica" AND " Infecções bacterianas" AND "Resistência bacteriana", bem como os termos equivalentes em inglês: ("Bacteriophages" OR "Phage Therapy") AND ("Bacterial Infections") AND ("resistance Bacterial").

Foram incluídas produções científicas escritas em português ou inglês, com disponibilidade de texto completo gratuito, durante o período de 2020 a 2025 e relevância direta com o tema proposto. Serão excluídas publicações científicas sem disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico, que não se encaixaram no tema proposto e com mais de cinco anos de publicação.

As pesquisas identificaram 223 resultados, dos quais 14 atenderam aos critérios. Dessa forma, 6 artigos do PubMed e 8 do Google Acadêmico foram organizados em um quadro contendo: autor e ano, objetivo, tipo de estudo e resultados. Esse processo metodológico permitiu uma triagem criteriosa, assegurando que somente os estudos mais relevantes fossem utilizados para responder à problemática central deste trabalho. Portanto, após essa triagem, torna-se essencial compreender os fundamentos microbiológicos que sustentam o tema, como morfologia bacteriana, mecanismos de resistência e a utilização dos bacteriófagos como agentes terapêuticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As bactérias são seres procariontes, que contêm características diversas relevantes para proteção contra o ambiente externo, além de estruturas que atribuem virulência e resistência bacteriana, ajudando no surgimento e na prevalência de infecções em seus hospedeiros. Esse processo produz fatores que podem levar ao dano tecidual, caracterizado como doença (Madigan *et al*, 2016).

Nesse contexto, mesmo com a implementação dos antibióticos, criados para combater bactérias, a resistência bacteriana, algo natural, só aumentou, tornando-se um dos maiores desafios da saúde pública atual. Demonstrando a importância do uso dos fagos nesse contexto (Lima; Benjamin; Santos, 2017).

Os bacteriófagos foram descobertos por Félix D’Herelle e aplicados no século XX como terapia, mas seu uso declinou após a implementação dos antibióticos. Com o aumento da resistência bacteriana, a fagoterapia voltou a ser objeto de intensos estudos (Sulakvelidze; Alavidze; Morris, 2001). Com o interesse atual, a fagoterapia, é sustentada por diversas vantagens, porém ainda apresenta desafios que precisam ser superados para sua aplicação em larga escala (Olawade *et al*, 2024).

Assim, compreender essa base permite situar os resultados alcançados, destacando como os estudos recentes têm investigado o uso da fagoterapia no combate às infecções provocadas por bactérias principalmente resistentes.

Os principais aspectos dos estudos incluídos nesta revisão são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultados da Pesquisa

Autores	Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados
ZULK; PATRAS; MARESSO, 2024	Revisão narrativa	Discutir o histórico, benefícios, desafios e perspectivas da terapia fágica para ITUs.	A terapia fágica é promissora para ITUs resistentes, segura e eficaz, com alta especificidade, mostrando potencial para reduzir virulência e resistência bacteriana, nos casos de resistência a fagos, tornando-as suscetíveis a antibióticos.

QIN <i>et al</i> , 2023	Experimental (in vitro e in vivo)	Desenvolver e testar bacteriófagos geneticamente modificados contendo genes anti-CRISPR (Acr) para superar a resistência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a antibióticos.	Fagos modificados com genes anti-CRISPR (EATPs) superaram eficazmente a imunidade bacteriana mediada por CRISPR-Cas, demonstrando segurança e eficácia na inibição da infecção por <i>P. aeruginosa</i> , com atividade antibacteriana significativa in vitro e in vivo, além de deixar essas bactérias mais suscetíveis a antibióticos.
OLAWADE <i>et al</i> , 2024	Revisão narrativa	Explorar os mecanismos, aplicações, desafios e perspectivas da terapia com fagos (fagoterapia) no combate a infecções resistentes a antibióticos.	A fagoterapia é uma alternativa promissora, com vantagens como alta especificidade, penetração em biofilmes, autorreplicação, não afeta a microbiota e menos tendência à resistência do que aos antibióticos. Potencial do uso combinado com antibióticos. No entanto, desafios regulatórios, de produção e farmacocinéticos requerem a colaboração entre diferentes áreas para que esses desafios sejam superados.
BAQER <i>et al</i> , 2023	Estudo Experimental in vitro	Caracterizar a atividade lítica, estabilidade e o perfil molecular de oito bacteriófagos previamente isolados, para avaliar seu potencial como agentes terapêuticos contra <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenêmicos.	Os oito bacteriófagos mostraram alta eficiência lítica, alta estabilidade sob diferentes condições de pH, temperatura e armazenamento e perfis genômicos diversos. Precisa de mais estudos que respondam sobre seus efeitos no sistema imunológico. Os resultados demonstram o potencial desses fagos como candidatos para a terapia fágica.
ARMANHI <i>et al</i> , 2023	Revisão Narrativa	Revisar a literatura sobre os mecanismos de ação, o contexto histórico e os avanços do uso da terapia fágica e o potencial de sua implantação como alternativa no combate a bactérias multirresistentes, com foco no cenário brasileiro.	A revisão mostra que a terapia fágica é uma alternativa eficaz e segura no combate a infecções por bactérias resistentes, utilizando diversas vias de administração, com vantagens como alta especificidade, autorreplicagem e baixa toxicidade. Embora necessite aprofundar os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica, e regulatórios que requerem estabelecer colaboração entre a comunidade científica e órgãos regulatórios.

JARDIM FILHO; CARDOSO, 2025	Revisão Sistemática	Avaliar a eficácia, segurança e viabilidade da terapia fágica no tratamento de infecções bacterianas, com foco em resultados clínicos, taxas de recorrência, desenvolvimento de resistência e sinergia com antibióticos.	A revisão cita a terapia fágica como segura e eficaz, com taxas de sucesso que variam de 70,3% a 96,4% em diferentes infecções. Podendo sensibilizar, eliminar ou enfraquecer as cepas. Os principais desafios para implementação são a falta de padronização de protocolos relacionados a farmacocinética e barreiras regulatórias. Apesar disso, os resultados são altamente promissores.
LEBEAUX <i>et al</i> , 2021	Relato de caso	Relatar o primeiro caso de terapia fágica contra <i>Achromobacter xylosoxidans</i> pan-resistente em um paciente pediátrico transplantado de pulmão com fibrose cística.	A terapia fágica se mostrou segura e eficaz, foi bem tolerada e associada à melhora clínica e microbiológica a longo prazo, embora a colonização persistente tenha sido observada, o desfecho clínico e microbiológico foi favorável.
MENDES; SILVA; FONSECA, 2025	Revisão bibliográfica	Investigar o potencial da fagoterapia contra patógenos do grupo ESKAPE, analisando mecanismos de resistência, eficácia e desafios terapêuticos.	A fagoterapia é uma alternativa promissora contra bactérias multirresistentes, com alta especificidade e baixa toxicidade. Os autores reforçam que se trata de uma estratégia importante na era antimicrobiana, mas obtém desafios regulatórios e padronização de protocolos, que a integração com diversas áreas de atuação poderá resolver.
NOVAES <i>et al</i> , 2023	Revisão narrativa	Analisar o potencial da terapia fágica no tratamento de infecções por <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes, como MRSA.	A fagoterapia mostra-se eficaz contra <i>S. aureus</i> resistente, mas se mostrou melhor em combinação com antibióticos. A sua aplicação são os principais desafios para sua adoção na saúde pública.

SANTOS <i>et al</i> , 2025	Revisão de literatura integrativa	Descrever o papel dos bacteriófagos no tratamento de infecções por MRSA e enfatizar a relevância da fagoterapia como alternativa inovadora e eficaz contra a resistência bacteriana.	A fagoterapia é uma alternativa promissora e eficaz no combate a infecções por MRSA, com alta especificidade, menor impacto na microbiota, autorreplicagem e potencial sinérgico com antibióticos. No entanto, necessitando-se do incentivo a mais pesquisas.
WALTER <i>et al</i> , 2023	Revisão sistemática e análise bibliométrica	Fornecer uma visão geral do estado atual da literatura sobre a aplicação terapêutica de bacteriófagos e avaliar ensaios clínicos randomizados (ECRs).	A terapia fágica é segura e em muitos casos eficaz em ensaios clínicos randomizados avaliados, mas apresenta limitações farmacocinéticas, sendo necessários mais ECRs. O estudo apontou que a sinergia com os antibióticos teve melhor supressão bacteriana e principalmente previne o surgimento de resistência a fagos.
OIVEIRA <i>et al</i> , 2025	Revisão narrativa	Revisar mecanismos, vantagens, limitações e aplicações da fagoterapia no tratamento de bactérias resistentes.	A fagoterapia é uma estratégia essencial diante da crise da resistência antimicrobiana e promissora contra bactérias multirresistentes, com alta especificidade, autorreplicagem e por não afetar a microbiota do hospedeiro, mas requer superação de desafios regulatórios, técnicos e farmacocinéticos, sendo fundamental fortalecer investimento em pesquisa e políticas públicas para serem resolvidos.
SILVA; NOGEIRA, 2022	Revisão narrativa	Destacar o potencial da fagoterapia no controle de infecções bacterianas resistentes.	A fagoterapia é eficaz, segura, além de baixa toxicidade e alta especificidade, vantajosa, mas falta padronização de protocolos clínicos e estudos em relação à farmacocinética dos fagos no paciente.
BORGES <i>et al</i> , 2025	Revisão Sistemática	Investigar a eficácia dos fagos contra bactérias ultrarresistentes.	A terapia com bacteriófagos é altamente promissora contra infecções multirresistentes, especialmente em combinação com antibióticos, onde apresentou maior eficácia em comparação ao uso isolado. A monoterapia com fagos mostrou limitações contra biofilmes densos.

Fonte: Autoria própria (2025).

A análise revela um panorama favorável sobre a terapia fágica, pois é visto um consenso geral em relação ao seu potencial terapêutico promissor, apontando diversas vantagens em comparação aos antibióticos, como alta especificidade as cepas bacterianas e baixa toxicidade ao paciente por Mendes, Silva e Fonseca (2025) e Silva e Nogueira (2022), além de autoreplicagem no local de infecção, não necessitando de diversas doses e consequentemente preservação da microbiota do paciente, justamente pela sua alta especificidade e baixa toxicidade (Olawade *et al*, 2024; Oliveira *et al*, 2025; Santos *et al*, 2024)), demonstrando relevância que fazem diferença frente a grupos prioritários de patógenos, como ESKAPE e o MRSA (*Staphylococcus resistênte a meticilina*), quanto em infecções mais brandas.

Os resultados experimentais reforçam a eficácia da terapia fágica, principalmente contra bactérias multirresistentes. Baqer *et al*, (2023) confirmam alta eficácia na redução e concentração bacteriana, com estabilidade em diferentes condições, contra *Klebsiella pneumoniae*, resistente a cabapenêmicos, mostrando seu potencial como agentes terapêuticos. Da mesma forma, Qin *et al*, (2023) demonstraram que fagos geneticamente modificados contendo anti-CRISPR foram capazes de suprimir mecanismos relacionados à imunidade bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa* (CRISPR-Cas), além da diminuição da virulência bacteriana, evidenciando segurança e atividade antibacteriana in vitro e in vivo, sem efeitos adversos.

Outro ponto de consenso entre alguns estudos é o papel da terapia combinada entre fagos e antibióticos. Autores como Borges *et al*, (2025), apesar de citar a fagoterapia como promissora, relatam essa combinação por reduzir chances de bactérias criar resistência a fagos, com melhor supressão bacteriana, melhores desfechos, incluindo cenários de resistência múltipla. Dentro desse mesmo contexto, Novaes *et al*, (2023) entende que a sinergia entre os dois mostrou resultados melhores do que o uso dos dois de forma separada, diminuindo o tempo de tratamento e, consequentemente, os efeitos adversos dos antibióticos potentes como a vancomicina.

Embora seja mais difícil de acontecer, a resistência das bactérias aos fagos acontece de forma natural, mesmo assim autores como Olawade *et al*, (2024) destacam o uso de coquitéis, que são combinações de fagos atacando as mesmas cepas, reduzindo a probabilidade de criar resistência e mesmo que aconteça foi notada uma redução da virulência bacteriana, deixando as bactérias mais suscetíveis

aos antibióticos (Zulk; Patras; Maresso, 2024). Outra estratégia seria a engenharia genética comprovada por Qin *et al* (2023) em seu estudo, onde a edição dos fagos reduzia mecanismos de resistência bacteriana que eram usados por elas em fagos.

No campo clínico, o relato de caso de Lebeaux *et al*, (2021) demonstrou uma melhora clínica grande em um paciente pediátrico com infecção por *Achromobacter xylosoxidans* pan-resistente tratado com dois coquitéis de fagos, demonstrando segurança. O paciente teve tolerância imediata e uma melhora clínica significativa, o desfecho a longo prazo foi favorável, reforçando sua aplicabilidade em casos reais. Jardim Filho e Cardoso (2025) reforçam essa aplicabilidade e eficácia com taxas de sucesso elevadas da terapia fágica, variando de 70,3% a 96,4% em diferentes tipos de infecção.

Os artigos também apresentam divergências. Enquanto os autores Borges *et al*, (2025) observaram limitações da monoterapia, ressaltando que a fagoterapia isolada apresenta limitações diante de biofilmes mais densos, tornando a associação com antibióticos uma estratégia mais eficaz. Alguns destacam o potencial dos fagos em romper e penetrar biofilmes que são relacionados a muitas infecções bacterianas complexas (Olawade *et al*, 2024; Zulk; Patras; Maresso, 2024; Armanhi *et al*, 2023).

Os principais desafios giram em torno de questões regulatórias, protocolos claros e padronizados para que o tratamento ocorra e a farmacocinética da terapia fágica, como dosagem e via de administração. Mesmo assim os autores corroboram entre si que essas questões, podem ser resolvidas, a partir da colaboração entre comunidade científica, como um todo e órgãos regulatório, já que o consenso em relação a sua inegável importância no combate a infecções bacterianas resistentes, eficácia e segurança é uma realidade (Mendes; Silva; Fonseca, 2024; Oliveita *et al*, 2025; Jardim Filho; Cardoso, 2024; Armanhi *et al*, 2024; Olawade *et al*, 2024).

CONCLUSÃO

A terapia fágica se apresenta como uma alternativa altamente promissora, segura e eficaz no combate às infecções bacterianas resistentes. Apresentando vantagens como alta especificidade, baixa toxicidade, preservação da microbiota do paciente, autoreplicagem e o potencial sinérgico quando associado aos antibióticos, o que reforça sua relevância. As evidências disponíveis demonstram taxas de sucesso

significativas, fortalecendo sua posição como estratégia inovadora e alternativa aos tratamentos convencionais.

Contudo, sua implementação em larga escala enfrenta obstáculos consideráveis, incluindo barreiras regulatórias, dificuldades de padronização de protocolos clínicos e a necessidade de melhor compreensão dos aspectos farmacocinéticos e imunológicos envolvidos. O avanço da terapia fágica depende principalmente de maior investimento em pesquisas, esforços colaborativos entre a comunidade científica, a indústria e as agências reguladoras. Apenas com esses esforços será possível elevar a terapia fágica para um cenário de ampla acessibilidade, transformando a mesma em uma ferramenta consolidada no uso clínico.

REFERÊNCIAS

ARMANHI, Paola Mora *et al.* A implantação da terapia fágica como alternativa no combate às infecções causadas por bactérias multirresistentes. **Revista Tópicos**, v. 4, 2023. Disponível em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/a-implantacao-da-terapia-fagica-como-alternativa-no-combate-as-infeccoes-causadas-por-bacterias-multirresistentes>. Acesso em: 10 out. 2025.

BAQER, A. A. *et al.* In vitro activity, stability and molecular characterization of eight potent bacteriophages infecting carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Viruses**, [S.l.], v. 15, n. 117, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36680156/>. Acesso em: 14 out. 2025.

BORGES, João V. S. A. *et al.* Eficácia da fagoterapia contra bactérias ultrarresistentes: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Médico**. [S.l.], v. 25, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAMed.e19391.2025>. Acesso em: 15 out. 2025.

BRITO, Paulo Henrique Araujo. **A fagoterapia como alternativa terapêutica nas infecções bacterianas**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Faculdade Anhanguera de Brasília, Brasília, 2021. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/16713/9262/39779>. Acesso em: 14 jun. 2025.

CARVALHO, Mikaelle de Lima *et al.* Terapia fágica: o uso de bacteriófagos como alternativa ao tratamento de infecções bacterianas resistentes a antibióticos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 10, n. 11, p. 1442–1452, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i11.16566>. Acesso em: 15 jun. 2025.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA (CFBM). **Habilitações**, [s.d.]. Disponível em: <http://www.cfbm.gov.br/>. Acesso em: 10 out. 2025.

FACULDADE DE APUCARANA-FAP. **Normas para publicação de trabalhos: normas para a publicação de artigos na revista FAP Ciência**. Disponível em: <http://fap.com.br/normas-para-trabalhos/>. Acesso em: 09 out. 2025.

JARDIM FILHO, Raul Leopoldo da Veiga; CARDOSO, Alessandra Marques. Bacteriófagos, uma antiga solução para um novo problema. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, [S.l.], v. 11, n. 25, p. e197, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.36414/rbmc.v11i25.197>. Acesso em: 15 out. 2025.
Acesso em: 1 out. 2025.

LEBEAUX, David *et al.* First case of phage therapy for pan-resistant *Achromobacter xylosoxidans* in a pediatric lung transplant recipient with cystic Fibrosis Patient. **Viruses**, Suíça, v. 13, n. 60, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466377/>. Acesso em: 15 out. 2025.

LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. Dos. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte, Enferm**, p.105-113, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-31632/>. Acesso em: 9 de out. de 2025.

MADIGAN, Michael T. *et al.* **Microbiologia de Brock**. 14 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2016. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582712986/> . Acesso em: 13 set. 2025.

MENDES, B. P.; SILVA, J. I.; FONSECA, L. Fagoterapia aplicada ao combate de infecções bacterianas do grupo escape: uma alternativa terapêutica na era da resistência antibiótica. **Recima 21 – Ciências científicas**, [S.l.], v. 6, n.7, 2025. Disponível em: <https://recima21.com.br/recima21/article/view/6646>. Acesso em: 13 out. 2025.

NOVAES, Jakeline Brito *et al.* O uso de terapia fágica no tratamento de doenças provocadas por *staphylococcus aureus* super resistentes. **RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar**, [S.l.], v. 5, n. 4, 2024. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/5124>. Acesso em: 10 out. 2025

OLAWADE, David B. *et al.* Phage therapy: A targeted approach to overcoming antibiotic resistance. **Microbial Pathogenesis**, p.107088, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107088/>. Acesso em: 9 jun. 2025.

OLIVEIRA, Maria R. H. de *et al.* Fagoterapia no tratamento de bactérias resistentes. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 11, n. 8, 2025. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/20603>. Acesso em: 15 out. 2025.

QIN, Shugang *et al.* Engineered bacteriophages with anti-CRISPR to suppress the infection of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 5, e01602-22, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35972246/>. Acesso em: 15 out.2025.

SANTOS, Gabriel Santana *et al.* O uso da fagoterapia no combate a infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina . **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 10, n. 11, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i11.16713>. Acesso em: 15 out. 2025.

SILVA, Lílian Oliveira Pereira da; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. Uso de bacteriófagos como alternativa no controle de infecções bacterianas. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 11, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33619>. Acesso em: 10 out. 2025.

SULAKVELIDZE, Alexander; ALAVIDZE, Zemphira; MORRIS, J. Glenn. Antimicrobial agents and chemotherapy. **Bacteriophage therapy**, v. 45, n. 3, p. 649-659, 2001. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/45/3/649.short>. Acesso em: 16 out. 2025.

UNITED NATIONS ORGANIZATION. **Relatório da ONU pede ação urgente para evitar crise de resistência antimicrobiana**. 29 abr. 2019. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2019/04/1669901>. Acesso em: 6 out. 2025.

WALTER, Nike *et al.* The Potential of Bacteriophage Therapy as an Alternative Treatment Approach for Antibiotic-Resistant Infection. **Medical Principles and Practice**, [S.l.], v. 4, n. 10, p. e800-e810, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37879316/>. Acesso em: 15 out. 2025.

ZULK, Jacob J.; PATRAS, Kathryn A.; MARESSO, Anthony W. The rise, fall, and resurgence of phage therapy for urinary tract infection. **Ecosal plus**, v. 12, n. 1, p. eesp00292023, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39665540/>. Acesso em: 10 out. 2025.