

O USO DA FAGOTERAPIA NO COMBATE A INFECÇÕES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA

Gabriel Santana Santos¹
Daniel Rosa da Silva²
Douglas Batista da Silva³
Jéssica Ezidoro dos Santos³
Vicente Antônio de Senna Junior⁴
Leonardo Guimarães de Andrade⁵

RESUMO: O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é uma das principais causas de infecções hospitalares, destacando-se pela resistência a múltiplos antibióticos convencionais, o que demanda alternativas terapêuticas inovadoras. Este estudo, por meio de uma revisão de literatura integrativa, explora a fagoterapia como um método promissor, utilizando bacteriófagos específicos para combater o MRSA com eficácia e menos efeitos adversos. A análise abrange os mecanismos de ação dos fagos, a comparação com terapias tradicionais e os ensaios clínicos que reforçam a viabilidade da fagoterapia como uma abordagem alternativa e eficaz para o controle do MRSA.

Palavra-chave: Fagoterapia. Bacteriófagos. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. MRSA. Infecções hospitalares. Resistência bacteriana. Tratamento alternativo.

ABSTRACT: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the leading causes of hospital infections, notable for its resistance to multiple conventional antibiotics, thus requiring innovative therapeutic alternatives. This study, through an integrative literature review, explores phage therapy as a promising method, using specific bacteriophages to effectively combat MRSA with fewer adverse effects. The analysis covers the mechanisms of action of phages, comparisons with traditional therapies, and clinical trials that reinforce the feasibility of phage therapy as an alternative and effective approach to controlling MRSA.

Keywords: Phage therapy. Bacteriophages. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. MRSA. Hospital infections. Bacterial resistance. Alternative treatment.

¹Graduação em Farmácia pela Universidade Iguazu (UNIG).

²Professor do curso de Farmácia, Nova Iguaçu, RJ. Universidade Iguazu (UNIG).

³Farmacêutica. Pós-graduada em Tecnologia Industrial.

⁴Professor do curso de Farmácia, Nova Iguaçu, RJ. Universidade Iguazu (UNIG).

⁵Professor do curso de Farmácia, Nova Iguaçu, RJ. Universidade Iguazu (UNIG).

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é considerada uma das principais ameaças à saúde pública mundial, sendo apontada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos grandes desafios do século XXI (OMS, 2024).

Em uma lista recente de patógenos prioritários, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi categorizado como de alta prioridade devido à falta de antibióticos eficazes para seu tratamento. Com previsões preocupantes, a OMS estima que, até 2050, infecções por bactérias multirresistentes poderão causar mais de 10 milhões de mortes por ano, superando até mesmo o número de óbitos provocados pelo câncer (OMS, 2024).

O MRSA é uma das principais causas de infecções hospitalares e representa um grande desafio devido à sua resistência a diversos antibióticos. Para enfrentar esse problema, a fagoterapia tem se destacado como uma alternativa promissora. Essa técnica terapêutica utiliza vírus bacteriófagos para eliminar infecções bacterianas, oferecendo uma estratégia inovadora no tratamento de infecções resistentes aos antibióticos convencionais. Com o aumento da resistência aos tratamentos tradicionais, a fagoterapia surge como uma solução emergente que pode revolucionar o controle de infecções bacterianas resistentes, especialmente as causadas pelo MRSA (VIEIRA *et al.*, 2021).

2714

OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste estudo é descrever o papel dos bacteriófagos no tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e enfatizar a relevância da fagoterapia como uma alternativa inovadora e eficaz para combater a resistência bacteriana.

Objetivos Específicos

- Explicar o que é o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e sua relevância como problema de saúde pública;
- Introduzir e explicar o conceito de fagoterapia, detalhando como os bacteriófagos atuam no combate a infecções bacterianas;
- Confirmar, por meio de estudos científicos, a eficácia dos bacteriófagos no tratamento de infecções causadas por MRSA;

- Analisar os desafios e limitações da fagoterapia no tratamento de infecções por MRSA, abordando questões como a resistência dos fagos, a necessidade de testes específicos para cada infecção e a regulamentação da terapia em diferentes países;
- Investigar a potencial combinação da fagoterapia com outros tratamentos antimicrobianos, avaliando como essa abordagem integrada pode aumentar a eficácia no combate ao MRSA e reduzir o risco de resistência bacteriana.

METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão de literatura integrativa, onde foram selecionados artigos publicados entre 2018 e 2024 nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. Os termos de busca utilizados foram "bacteriófagos", "MRSA", e "terapia fágica", incluindo tanto artigos em português quanto em inglês. Foram incluídos estudos que abordaram a eficácia dos fagos no combate a infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, enquanto artigos que não apresentavam dados relevantes foram excluídos. A análise dos dados foi feita de forma qualitativa, buscando identificar as principais vantagens e limitações da fagoterapia em comparação com os antibióticos tradicionais.

2715

JUSTIFICATIVA

A resistência do *Staphylococcus aureus* à meticilina constitui um sério problema de saúde pública, pois reduz as opções de tratamento, elevando a morbidade e mortalidade associadas às infecções hospitalares. Este estudo é justificado pela necessidade urgente de buscar alternativas ao tratamento convencional, como a fagoterapia, que tem demonstrado resultados promissores no combate ao MRSA e oferece uma abordagem inovadora e específica para controlar essa bactéria resistente.

DESENVOLVIMENTO

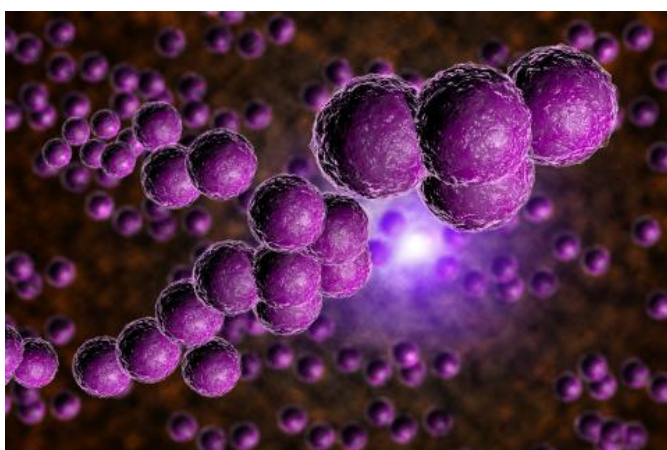
1 VISÃO GERAL DO STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, conhecido pela sigla em inglês MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), é um patógeno de grande importância na área da saúde, reconhecido por sua capacidade de provocar infecções graves e por sua resistência a múltiplos antibióticos. (SANT'ANNA; NÁCUL; CASTRO, 2022).

I.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO MRSA

O MRSA, identificado pela primeira vez em 1961, é uma bactéria coco Gram-positiva, de forma esférica, que pode crescer em condições anaeróbicas facultativas e geralmente se organiza em aglomerados que lembram cachos de uvas. (SANT'ANNA; NÁCUL; CASTRO, 2022).

Figura 1 - MRSA



Fonte: Wisconsin Department of Health Services (2024)

2716

As cepas de MRSA são categorizadas em associadas a ambientes hospitalares (HA-MRSA) e à comunidade (CA-MRSA). As cepas hospitalares tendem a mostrar resistência a vários medicamentos, enquanto as comunitárias, apesar de serem mais virulentas, podem responder a uma gama mais ampla de antibióticos. (DAMATO *et al.*, 2023).

O MRSA pode causar diversos tipos de infecções, que variam desde infecções de pele até doenças mais graves, como pneumonia, sepse e endocardite. (DAMATO *et al.*, 2023).

A capacidade do MRSA de colonizar superfícies mucosas, como as narinas e a pele, contribui para a ocorrência de surtos tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade. Essa característica, combinada com sua resistência a antimicrobianos, destaca a necessidade de novas estratégias para combater as infecções causadas por esse patógeno. Entre essas alternativas, a fagoterapia se apresenta como uma abordagem promissora, especialmente diante das limitações dos tratamentos convencionais. (DAMATO *et al.*, 2023).

1.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) possui mecanismos de resistência extremamente complexos, o que torna seu tratamento desafiador. A principal fonte de resistência do MRSA é o gene *mecA*, localizado no Cassete Cromossômico *Staphylocócico mec* (SCCmec), responsável pela produção da proteína PBP2a. Essa proteína apresenta baixa afinidade por antibióticos beta-lactâmicos, como meticilina e oxacilina, o que permite que a bactéria continue a sintetizar sua parede celular, mesmo na presença desses medicamentos. (CASTILHO; VARGAS, 2023).

Além disso, a diversidade genética do SCCmec permite que o MRSA se adapte a diferentes ambientes, o que ajuda na propagação da resistência entre várias cepas. Outro aspecto significativo é a parede celular espessa de peptidoglicano, que fortalece a resistência aos antibióticos beta-lactâmicos. (CASTILHO; VARGAS, 2023).

A resistência complexa do MRSA a diferentes antibióticos, como macrolídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas, limita as opções de tratamento e frequentemente torna necessário o uso de antibióticos de última linha, como vancomicina e linezolida. (MACHARETE *et al.*, 2023).

Entretanto, a diminuição da eficácia desses antibióticos em infecções mais graves, como endocardites e osteomielites, juntamente com o risco do surgimento de cepas resistentes à vancomicina, como VISA e VRSA, torna o tratamento ainda mais desafiador. Além dos mecanismos de resistência, o MRSA eleva sua virulência por meio da produção de toxinas, como a leucocidina de Panton-Valentine (PVL) e a α -hemolisina, além da formação de biofilmes, que dificultam o tratamento de infecções, especialmente em dispositivos médicos. (MACHARETE *et al.*, 2023).

2717

1.3 IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

O MRSA representa um sério problema de saúde pública devido à sua resistência aos antibióticos e à sua capacidade de causar infecções graves em ambientes hospitalares e na comunidade. A propagação do MRSA é facilitada pelo contato com superfícies contaminadas, condições de superlotação e pelo uso inadequado de antibióticos, levando a taxas elevadas de morbidade, mortalidade e custos hospitalares. As infecções por MRSA apresentam um risco

maior de complicações e insucessos no tratamento, especialmente durante surtos nosocomiais (CASTILHO; VARGAS, 2023).

Além do impacto econômico, o MRSA está associado a infecções sistêmicas que são difíceis de tratar. As cepas CA-MRSA frequentemente contêm toxinas que elevam sua virulência, como a leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), ressaltando a importância da vigilância contínua para acompanhar a evolução e resistência dessas cepas (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

No entanto, no ambiente hospitalar, além da baixa imunidade dos pacientes, há outros fatores que os tornam vulneráveis às infecções por MRSA, como longos períodos de internação, uso prévio de antibióticos de amplo espectro, colonização de feridas cirúrgicas, permanência em leitos próximos a pacientes infectados por MRSA, profissionais de saúde colonizados e áreas hospitalares contaminadas (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

2 FUNDAMENTOS DA FAGOTERAPIA

Bacteriófagos, ou fagos, são vírus que infectam e eliminam procariontes. Eles são considerados as entidades infecciosas mais abundantes do planeta e podem ser encontrados em diversas matrizes ambientais, como esgoto, água e solo. Os fagos têm sido sugeridos como uma alternativa para enfrentar o problema das bactérias resistentes, pois infectam as células bacterianas e, ao final de seu ciclo de reprodução, causam a lise (quebra) da bactéria hospedeira (MARÇAL; SOUZA; CÂNDIDO, 2023).

2718

Desde sua descoberta em 1917, os fagos foram utilizados com sucesso para tratar várias infecções bacterianas. No entanto, com o surgimento dos antibióticos e sua produção em larga escala, além da falta de estudos adequados e do limitado entendimento sobre a biologia dos fagos na época, a pesquisa sobre esses vírus como agentes terapêuticos foi gradualmente abandonada na maioria das instituições. Apesar disso, algumas regiões, como a Europa Oriental, especialmente Rússia, Geórgia e Polônia, continuaram a explorar o potencial dos fagos. Na Geórgia e na Rússia, a produção e o uso de fagos para prevenção e tratamento nunca cessaram, e desses países surgiram as principais pesquisas no campo da terapia com fagos (SILVA; NOGUEIRA, 2022).

O uso indiscriminado de antibióticos ao longo do tempo levou ao aumento da resistência bacteriana, o que incentivou a retomada dos estudos com fagos. Assim, os fagos e seus

derivados, como as enzimas liberadas no final do ciclo de replicação, voltaram a ser considerados agentes terapêuticos. Avanços na pesquisa, graças a novas técnicas, possibilitaram progressos significativos na área. Uma das descobertas mais importantes foi a diferenciação entre os ciclos de replicação dos fagos, que ocorrem principalmente de duas formas: o ciclo lisogênico e o ciclo lítico. (DELLALIBERA-JOVILIANO; MELO; CENI, 2020).

2.1 HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DA FAGOTERAPIA

A fagoterapia teve seu início no começo do século XX, com as descobertas de Frederick Twort e Félix d'Hérelle, que identificaram os bacteriófagos como vírus capazes de infectar e eliminar bactérias (MARÇAL; SOUZA; CÂNDIDO, 2023).

Félix d'Hérelle foi um pioneiro no uso de fagos para tratar infecções bacterianas, muito antes do surgimento dos antibióticos. Durante as décadas de 1920 e 1930, a fagoterapia foi amplamente empregada no tratamento de infecções como disenteria e cólera, especialmente na Europa e nos Estados Unidos (DELLALIBERA-JOVILIANO; MELO; CENI, 2020).

A descoberta da penicilina e o rápido avanço no desenvolvimento de antibióticos levaram ao declínio do uso de fagos no Ocidente. No entanto, essa prática continuou na União Soviética e no Leste Europeu, especialmente no Instituto Eliava, na Geórgia, que se destacou pela pesquisa e desenvolvimento de terapias com fagos (DELLALIBERA-JOVILIANO; MELO; CENI, 2020).

2719

Estudos modernos redescobriram o uso de fagos como alternativa à resistência aos antibióticos. As primeiras tentativas de tratar infecções por *S. aureus* com fagos datam da década de 1920, com resultados variados. Em 1919, d'Hérelle usou fagos para conter um surto de febre tifoide em galinhas, mas experimentos com camundongos contra *S. aureus* não protegeram os animais de uma dose letal, evidenciando a necessidade de melhorias no tratamento. (SILVA; NOGUEIRA, 2022).

Pesquisas sobre fagos para infecções estafilocócicas continuaram em alguns países. Nos EUA, em 1952, o "Staphage Lysate SPL" foi aprovado para uso humano e, em 1986, para uso veterinário no tratamento de piodermite canina. Este lisado, com fragmentos de parede celular e bacteriófagos viáveis, foi eficaz em proteger de 80% a 100% dos camundongos infectados e no tratamento de blefarite crônica em cães, sem efeitos colaterais. Contudo, o produto saiu do mercado para uso humano. (DELLALIBERA-JOVILIANO; MELO; CENI, 2020).

Com o aumento da resistência do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos, estudos retomaram o uso de bacteriófagos e endolisinas para infecções por MRSA. Em 2008, comprovou-se que fagos reduzem a colonização nasal de *S. aureus* e combatem infecções em animais. Eles são eficazes no tratamento tópico de infecções de pele por MRSA, podendo ser usados isoladamente ou com antibióticos. A especificidade dos fagos evita células humanas, minimizando efeitos colaterais, e podem ser administrados oralmente, topicamente ou por via intravenosa, sendo uma alternativa promissora contra bactérias resistentes. (MARÇAL; SOUZA; CÂNDIDO, 2023).

2.2 PRODUTOS COMERCIAIS DE FAGOS ANTI-ESTAFILOCÓCICOS

Produtos comerciais contendo fagos e enzimas bacterianas estão disponíveis em países como Rússia, Geórgia, Canadá, Holanda e República Tcheca. Coquetéis de fagos mostraram eficácia contra *Staphylococcus aureus*, como o Fersisi, que lisou 100% dos isolados de *S. aureus* multirresistentes, e o Pyophage, com 97% de eficácia contra MRSA. A combinação de fagos com enzimas líticas, como a LysH5, também mostrou potencial para remover biofilmes de *S. aureus*, eliminando células persistentes resistentes a antibióticos. (PICOLI; RÖHNELT; SCHENKEL, 2021).

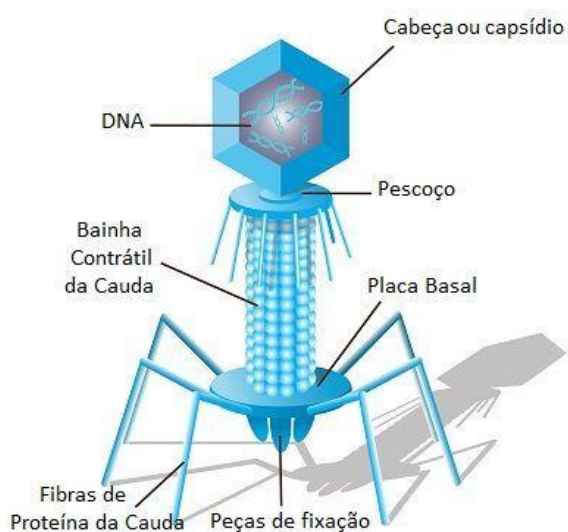
2720

Endolisinas recombinantes, como Staphsekt SA.100 e XDR.300, têm se mostrado eficazes no tratamento de infecções crônicas de pele causadas por *S. aureus*, incluindo MRSA. Outros produtos, como Bronchophage, Otophage e Phagestaph, são usados no tratamento de várias infecções bacterianas. (PICOLI; RÖHNELT; SCHENKEL, 2021).

2.3 CARACTERÍSTICAS DOS FAGOS

Os bacteriófagos são compostos por ácido nucleico e proteínas, com DNA ou RNA, em cadeia simples ou dupla, sendo a maioria dsDNA. Morfologicamente variados, costumam ter cabeça icosaédrica e cauda helicoidal. A cabeça contém uma cápside protetora do genoma viral, enquanto a cauda conecta-se aos receptores bacterianos, podendo variar em tamanho, ser contrátil e incluir espículas e um envelope lipídico. (MARÇAL; SOUZA; CÂNDIDO, 2023).

Figura 2 - Estrutura de um bacteriófago do tipo T₄



Fonte: Toda Matéria (2024)

2.4 SELEÇÃO E ISOLAMENTO DE BACTERIÓFAGOS

Bacteriófagos podem ser encontrados e isolados em diversos ambientes, uma vez que são adaptados para infectar bactérias hospedeiras em praticamente todos os ecossistemas, incluindo solo, corpos d'água, organismos animais e humanos, ambientes extremos, águas residuais e esgoto. A maioria dos fagos com potencial para aplicações clínicas foi isolada de esgoto, como VB_SauS_SH-St 15644, P509, vírus semelhantes ao PB1, phiKZ, LUZ24, PE1 e SLPW (HREBÍK *et al.*, 2018).

2721

2.5 MECANISMOS DE AÇÃO DOS BACTERIÓFAGO

Bacteriófagos são vírus que infectam exclusivamente bactérias, possuindo um mecanismo de ação altamente especializado. O processo começa com a adsorção do fago à superfície da bactéria, onde as proteínas da cápside do vírus identificam e se ligam a receptores específicos na membrana bacteriana, permitindo a conexão com a célula-alvo. Essa interação precisa entre o fago e a bactéria é essencial para sua capacidade de eliminar microrganismos patogênicos (SANTOS, 2023).

Após a ligação, o bacteriófago injeta seu material genético, seja DNA ou RNA, no interior da bactéria, dando início a um dos dois principais ciclos de replicação: o ciclo lítico ou o ciclo lisogênico (SANTOS, 2023).

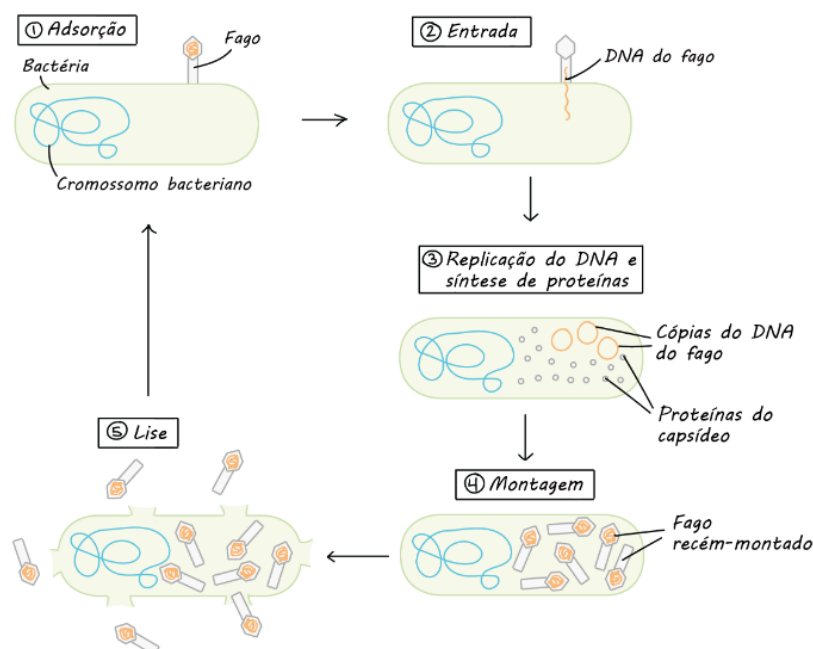
A elevada especificidade dos bacteriófagos para suas bactérias hospedeiras é uma de suas maiores vantagens, pois permite que eles ataquem exclusivamente o MRSA sem afetar a microbiota benéfica do hospedeiro. Essa característica é crucial na fagoterapia, especialmente para tratar infecções resistentes que não respondem aos antibióticos tradicionais (SANTOS, 2023).

Além disso, a resistência das bactérias aos medicamentos convencionais faz dos bacteriófagos uma alternativa promissora, já que esses vírus têm a capacidade de se adaptar e evoluir junto com as bactérias, assegurando sua eficácia a longo prazo (SANTOS, 2023).

2.5.1 REPLICAÇÃO DE FAGOS: CICLO LÍTICO

No ciclo lítico, o bacteriófago age como um vírus comum: ele assume o controle da célula hospedeira e utiliza seus recursos para produzir muitos novos fagos, levando a célula a se romper (lise) e morrer durante o processo (VIEIRA *et al.*, 2021).

Figura 3 - Ciclo lítico



Fonte: Khan Academy (2023)

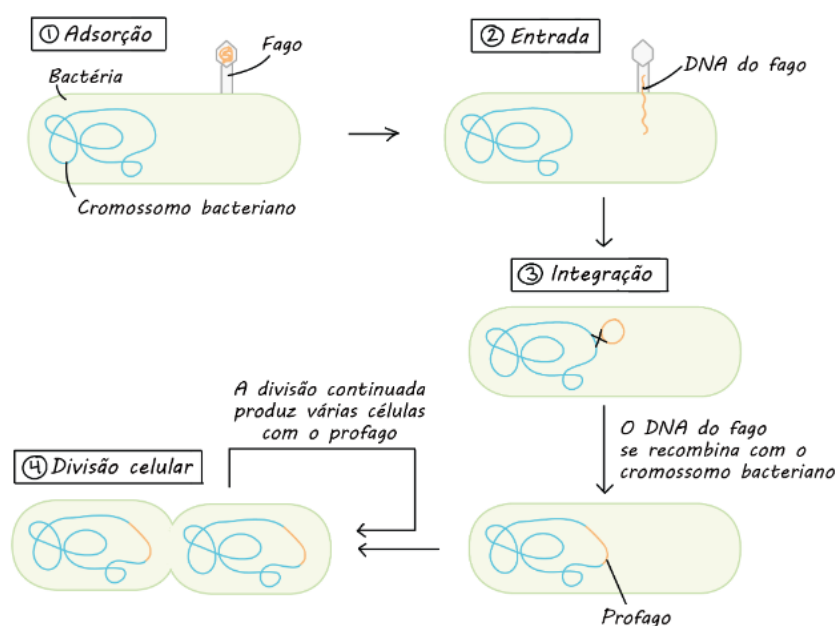
O ciclo lítico dos bacteriófagos inicia-se com a adsorção, onde as proteínas na cauda do fago se conectam a receptores específicos na superfície da bactéria. Em seguida, o fago insere seu DNA no citoplasma da célula bacteriana, onde ocorre a replicação do genoma e a síntese de proteínas virais. Após essa etapa, novas partículas de fagos são formadas, com o DNA preenchendo os capsídeos. Na fase final, o fago produz proteínas que rompem a membrana e a parede celular, permitindo a entrada de água e causando a ruptura da célula (lise). Com a lise, centenas de novos fagos são liberados, prontos para infectar outras bactérias (VIEIRA *et al.*, 2021).

2.5.2 CICLO LISOGÊNICO

O ciclo lisogênico permite que um bacteriófago se reproduza sem destruir a célula hospedeira. As etapas iniciais, de adsorção e injeção de DNA, ocorrem da mesma forma que no ciclo lítico. No entanto, após o DNA do fago ser inserido na célula, ele não é imediatamente replicado ou utilizado para a síntese de proteínas. Em vez disso, ele se integra a uma região específica do cromossomo bacteriano, recombina-se e tornando-se parte do DNA da bactéria (VIEIRA *et al.*, 2021).

2723

Figura 4 - Ciclo lisogênico



Fonte: Khan Academy (2023)

O DNA do fago que se integra ao cromossomo bacteriano é conhecido como profago e permanece inativo, sem expressão de seus genes, o que impede a produção de novos fagos. No entanto, toda vez que a célula hospedeira se divide, o profago é replicado junto com o DNA bacteriano, pegando uma "carona" nesse processo. Embora o ciclo lisogênico seja menos visível e menos agressivo que o ciclo lítico, ele representa outra forma de reprodução do fago (VIEIRA *et al.*, 2021).

Sob determinadas condições, o profago pode ser ativado e se desprender do cromossomo bacteriano, iniciando as etapas finais do ciclo lítico, que incluem a replicação do DNA, a síntese de proteínas, a montagem dos novos fagos e a lise da célula (VIEIRA *et al.*, 2021).

2.6 TIPOS DE BACTERÍOFAGOS E ESPECIFICIDADE DE HOSPEDEIRO

Bacteriófagos infectam apenas bactérias e são classificados por características morfológicas, genéticas e ciclos de replicação. A maioria pertence à ordem *Caudovirales*, incluindo as famílias *Siphoviridae* (cauda longa e não contrátil), *Myoviridae* (cauda longa e contrátil) e *Podoviridae* (cauda curta). A interação entre proteínas do fago e receptores bacterianos determina a especificidade do hospedeiro; por exemplo, fagos que atacam *Staphylococcus aureus* não infectam *Escherichia coli* devido aos receptores diferentes. (KORNIENKO *et al.*, 2020).

2724

Além das três principais famílias, a família *Herelleviridae* é notável por sua eficácia em terapias fágicas, sendo especialmente eficiente contra diversas cepas de *Staphylococcus aureus*, inclusive aquelas resistentes a antibióticos. Os fagos dessa família têm capsídeo icosaédrico, cauda longa e contrátil, e genoma de DNA de fita dupla com 127 a 145 mil pares de bases, codificando 200 a 250 genes para funções como morfogênese, lise celular e metabolismo bacteriano, destruindo eficientemente bactérias multirresistentes. (KORNIENKO *et al.*, 2020).

Por fim, A infecção de *S. aureus* por fagos é influenciada por profagos no DNA bacteriano, que podem aumentar a virulência e resistência. A maioria dos fagos que atacam *S. aureus* é temperada, mas alguns são exclusivamente líticos, como os das famílias *Myoviridae* e *Podoviridae*, com grande potencial terapêutico contra estafilococos resistentes. (HREBÍK *et al.*, 2018).

2.7 COMPARAÇÃO ENTRE FAGOTERAPIA E ANTIBIOTICOTERAPIA

Antibióticos, base do tratamento antimicrobiano, agem de forma sistêmica, interferindo em processos vitais das bactérias, como a síntese da parede celular, a replicação do DNA e a produção de proteínas. Embora eficazes contra várias bactérias, podem prejudicar a microbiota benéfica, causando efeitos colaterais como diarreia e infecções oportunistas. Em contrapartida, a fagoterapia é mais direcionada, utilizando bacteriófagos específicos para eliminar apenas as bactérias-alvo, reduzindo efeitos adversos. No entanto, essa especificidade exige diagnóstico preciso e seleção adequada do fago, apresentando desafios logísticos. (SILVA; NOGUEIRA, 2022).

Outro aspecto importante é a agilidade na aplicação, pois a identificação e seleção de novos bacteriófagos pode ser realizada em um tempo muito mais curto que o desenvolvimento e aprovação de novos antibióticos, processo que leva anos e exige altos investimentos. Isso é crucial para combater infecções emergentes resistentes. Além disso, os fagos têm a capacidade de evoluir frente às defesas bacterianas, superando os mecanismos de resistência que costumam surgir durante o tratamento com antibióticos. (SILVA; NOGUEIRA, 2022).

Uma das vantagens da fagoterapia é o uso de coquetéis de fagos, que atacam exclusivamente o microrganismo causador da infecção, afetando pouco ou nada a microbiota normal. Contudo, devido à alta especificidade dos fagos, sua eficiência pode ser limitada. Para superar esse desafio, são adotadas estratégias, como misturas de fagos multifuncionais e a seleção de cepas clínicas atuais da bactéria-alvo. (KORNIENKO *et al.*, 2020).

Em resumo, embora apresente benefícios como alta especificidade, eficácia contra bactérias multirresistentes, baixo custo e capacidade de degradar biofilmes, a fagoterapia ainda enfrenta desafios. Entre as limitações estão a possibilidade de o sistema imunológico criar anticorpos contra os fagos, dificuldade na dosagem, risco de transferência genética entre patógenos e a necessidade de padronizar produção e aplicação clínica. Além disso, há obstáculos regulatórios e a exigência de diagnóstico rápido e preciso para selecionar o fago ideal, fatores que ainda dificultam sua ampla adoção clínica. (MARÇAL; SOUZA; CÂNDIDO, 2023).

3 APLICAÇÃO DA FAGOTERAPIA NO COMBATE AO MRSA

A terapia com fagos para combater o MRSA tem progredido graças a diversos estudos clínicos que investigam sua eficácia e segurança por meio de análises *in vitro*, testes em modelos

animais e ensaios clínicos em humanos. Bacteriófagos como o SLPW mostraram forte atividade lítica em análises laboratoriais, enquanto o fago VB_SauS_SH-St 15644 apresentou resultados promissores na inibição do MRSA em modelos de infecção cutânea em camundongos, indicando um potencial terapêutico relevante (PICOLI; RÖHNELT; SCHENKEL, 2021).

3.1 FORMAÇÃO E IMPACTO DOS BIOFILMES NAS INFECÇÕES BACTERIANAS

Os biofilmes são matrizes extracelulares que protegem as bactérias contra antibióticos. Sua formação inicia-se com a adesão das bactérias a superfícies, comum em infecções associadas a dispositivos, como cateteres, e em condições como a endocardite. Embora cepas sensíveis possam formar biofilmes robustos, a relação entre biofilmes e resistência em cepas resistentes ainda precisa de mais estudos. (PICOLI; RÖHNELT; SCHENKEL, 2021).

A resistência a antibióticos em biofilmes aumentou rapidamente, enquanto em culturas planctônicas permaneceu estável. No caso do MRSA, 43,3% das cepas formadoras de biofilme mostraram maior resistência, destacando o papel dos biofilmes na resistência antimicrobiana. (PICOLI; RÖHNELT; SCHENKEL, 2021).

3.1.1 AÇÃO DE BACTERIÓFAGOS NA DISPERSÃO DE BIOFILMES DE MRSA

2726

Fagos têm sido estudados como agentes de biocontrole para combater biofilmes de MRSA. Pesquisas demonstraram que os fagos UPMK_1 e UPMK_2 são eficazes na degradação desses biofilmes em análises *in vitro*. O fago UPMK_1 foi capaz de reduzir a biomassa do biofilme em até 52% após 6 horas, enquanto o UPMK_2 apresentou uma degradação mais rápida, eliminando 58% da biomassa após 8 horas de tratamento (NOVAES *et al.*, 2024).

Além de degradarem a matriz do biofilme, os fagos liberam células bacterianas, que ao se tornarem planctônicas, ficam mais suscetíveis ao ataque. Essa estratégia é especialmente importante diante do crescente problema da resistência a antibióticos em *S. aureus*. A atuação dos fagos mostrou eficácia na dispersão do biofilme e exibiu uma ampla gama de ação contra cepas de MRSA (NOVAES *et al.*, 2024).

3.2 ESTUDOS DE CASO: FAGOTERAPIA EM INFECÇÕES POR MRSA

Em um caso notável, um paciente com infecção crônica por MRSA após uma cirurgia ortopédica foi tratado com sucesso usando uma combinação de fagos específicos para *S. aureus*,

após diversas tentativas com antibióticos terem falhado em eliminar a infecção. A terapia com fagos foi administrada tanto localmente quanto de forma sistêmica, levando à completa resolução da infecção sem causar efeitos adversos significativos (ONSEA *et al.*, 2020).

Em outro estudo de caso, um paciente com uma infecção grave por MRSA, resistente a todos os antibióticos disponíveis, foi submetido a uma fagoterapia compassiva. Para esse tratamento, uma preparação personalizada de fagos foi desenvolvida e administrada diretamente no local da infecção e por via intravenosa. O tratamento resultou em uma melhora clínica significativa e na erradicação do MRSA, destacando a capacidade dos fagos de superar as barreiras da resistência bacteriana (FABIJAN *et al.*, 2023).

Uma mulher de 64 anos com uma infecção persistente por MRSA em próteses de quadril e joelho não obteve sucesso com diversos tratamentos convencionais, incluindo cirurgias de revisão e antibióticos como vancomicina, linezolida, daptomicina e rifampicina. Mesmo após várias intervenções cirúrgicas e o uso de cimento antibiótico, a infecção continuava a reaparecer. Diante da falha dos tratamentos tradicionais, optou-se pela terapia com fagos como última alternativa. A paciente recebeu administração intraoperatória de um fago lítico específico (SaWlQ₀₄₈₈₀₁), seguida de tratamento intravenoso. O resultado foi positivo, sem sinais de recorrência 11 meses após a terapia, com todas as culturas bacteriológicas negativas. A paciente apresentou uma recuperação significativa, voltando a realizar atividades normais, como caminhar sem auxílio, subir escadas e dirigir (SCHOEFFEL *et al.*, 2022).

2727

Em um estudo recente no Reino Unido, dez pacientes com infecções em pés diabéticos, todos com alto risco de amputação, foram tratados com terapia de fagos antiestafilocócicos. Nove desses pacientes apresentaram benefícios com o uso complementar dos fagos, sendo que em seis casos houve resolução completa da infecção e preservação do membro afetado (FOWOYO, 2024).

3.3 POSSIBILIDADES DE TERAPIAS COMBINADAS: FAGOS E ANTIBIÓTICOS (PAC)

As terapias que combinam o uso de fagos e antibióticos, conhecidas em inglês como "Phage-Antibiotic Combination" (PAC) são promissoras no combate a infecções por MRSA. Em vez de substituir os antibióticos, essa estratégia potencializa o tratamento, oferecendo resultados superiores. A combinação aproveita as vantagens de ambos os métodos: os fagos

atacam especificamente as cepas de MRSA, superando limitações de especificidade, enquanto os antibióticos facilitam a destruição das paredes celulares bacterianas, tornando o MRSA mais suscetível aos fagos. Essa sinergia pode melhorar a eficácia do tratamento e diminuir a chance de resistência, pois os mecanismos de resistência a fagos e antibióticos são distintos. (NOVAES *et al.*, 2024).

No entanto, a aplicação clínica de terapias que combinam fagos e antibióticos enfrenta desafios consideráveis. É crucial identificar combinações que atuem de forma complementar e ajustar dosagens e esquemas de administração para maximizar a eficácia. Além disso, são necessários estudos clínicos que comprovem a segurança e eficácia dessas combinações em pacientes com infecções por MRSA, considerando farmacocinética, farmacodinâmica e possíveis interações. A interação entre fagos, antibióticos e bactérias é complexa e não completamente compreendida, o que pode afetar a previsibilidade dos resultados terapêuticos. Outro desafio é que os fagos podem ter dificuldades para penetrar e se distribuir uniformemente nos biofilmes, causando um "atraso" na ação e limitando sua eficácia. (PICOLI; RÖHNELT; SCHENKEL, 2021).

3.3.1 ESTUDOS IN VIVO DA TERAPIA COMBINADA DE FAGOS E ANTIBIÓTICOS EM MODELOS ANIMAIS

2728

Modelos animais têm sido extensivamente utilizados em experimentos e analisados de forma detalhada para verificar a eficácia dos fagos no tratamento de infecções em condições in vivo (FORTALEZA; ONG; JESUS, 2024).

A tabela da Figura 6 resume os resultados de estudos sobre a eficácia da terapia combinada de fagos e antibióticos (PAC) no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em diferentes modelos animais, como camundongos, coelhos, ratos e porcos. Nos experimentos, os animais foram tratados com um coquetel composto por sete bacteriófagos virulentos, previamente selecionados por sua atividade antibacteriana contra o MRSA (FORTALEZA; ONG; JESUS, 2024).

Figura 5 - Administração bem-sucedida de PAC no tratamento de MRSA em modelos animais

TIPO DE INFECÇÃO	MODELO ANIMAL	CEPA DE FAGO	COMBINAÇÃO	RESULTADOS
Infecção articular	Camundongos	Fago MR-5	linezolida com biopolímero	Camundongos tratados com fios revestidos com fago e linezolida mostraram melhora significativa na locomoção e função motora, correlacionando-se com uma diminuição na inflamação. O grupo com fio revestido duplo (fago + linezolida) mostrou recuperação mais rápida na atividade locomotora e ato de equilíbrio, com infiltração mínima de células inflamatórias e cura máxima do tecido articular afetado.
Infecção do pé diabético	Camundongos	Fago MR-10	linezolida	Uma única injeção do fago MR-10 resultou em uma redução significativa na carga bacteriana e resolveu a infecção em 5 dias, em comparação com 15 dias em camundongos não tratados. A combinação de MR-10 e linezolida foi considerada mais eficaz no controle do processo de infecção em comparação com qualquer um dos agentes usados sozinhos.
Osteomielite relacionada a implantes	Ratos	Fago Sb-1	Teicoplanina	Esta terapia combinada reduziu as UFCs do grupo tratado (20 mg/kg/dia) para 5.000 em comparação ao grupo controle (50.586 UFC). Esta abordagem combinada foi o único tratamento que erradicou completamente o biofilme no grupo MRSA.
Colonização nasal	Porco	Fago K*710 e P68	Mupirocina	Nenhuma redução significativa nos números de MRSA foi observada após o tratamento com bacteriófago. Mas uma redução na colonização nasal de MRSA foi observada somente quando mupirocina foi aplicada.

Fonte: Adaptado de FORTALEZA; ONG; JESUS. (2024)

Os resultados mostrados na tabela evidenciam a eficácia das terapias combinadas de fagos e antibióticos no combate a infecções por MRSA em modelos animais. Em casos de infecções articulares, a combinação do fago MR-5 com linezolida resultou em uma melhora significativa na recuperação motora e na redução da inflamação. Para infecções em pés diabéticos, o uso do fago MR-10 junto com linezolida acelerou a eliminação da infecção. No tratamento de osteomielite associada a implantes, a combinação do fago Sb-1 com teicoplanina foi eficaz na erradicação do biofilme de MRSA. Já na colonização nasal, a mupirocina demonstrou maior eficácia do que os fagos K*710 e P68 na redução do MRSA. Esses achados reforçam os benefícios de integrar fagos e antibióticos no tratamento de infecções resistentes (FORTALEZA; ONG; JESUS, 2024).

3.3.2 AÇÃO SINÉRGICA DE BACTERIÓFAGOS E VANCOMICINA NO CONTROLE DE MRSA

As cepas de MRSA apresentam baixa afinidade por antibióticos β -lactâmicos, tornando-os inativos e criando um dos principais desafios no controle de patógenos bacterianos. Pesquisas em laboratório têm explorado alternativas, incluindo a terapia combinada de bacteriófagos e vancomicina. Embora a vancomicina seja eficaz, seu uso isolado pode resultar em uma resposta lenta e altos níveis de toxicidade, especialmente renal. Por isso, a combinação com bacteriófagos foi testada para intensificar a ação do antibiótico, reduzindo a necessidade de exposição prolongada e minimizando os riscos de toxicidade para o paciente (SAVE *et al.*, 2022).

Um estudo sobre o tratamento de endocardite infecciosa causada por MRSA avaliou a combinação de doses subterapêuticas de vancomicina com um coquetel de fagos, incluindo os fagos *Herelleviridae* VB_sauh_2002 e *Routreeviridae* 66, direcionados à cepa AW7 de MRSA. Embora o coquetel tenha demonstrado atividade bactericida em testes *in vitro*, ele não foi capaz de controlar o crescimento bacteriano *in vivo* quando utilizado sozinho. Entretanto, a combinação dos fagos com vancomicina levou a uma redução significativa do crescimento bacteriano, sugerindo que a terapia combinada é mais eficaz do que o uso isolado de qualquer um dos tratamentos (SAVE *et al.*, 2022).

2730

3.4 PERSPECTIVAS FUTURAS DA FAGOTERAPIA

O futuro da terapia de fagos no tratamento de infecções por MRSA enfrenta desafios, especialmente em regulamentação e logística. Como é uma abordagem nova, não há diretrizes regulatórias bem definidas, criando incertezas no processo de aprovação, principalmente em ensaios clínicos internacionais que requerem padronização. A complexidade também se reflete no recrutamento de participantes, dificultado pela natureza experimental do tratamento e pela especificidade dos fagos, exigindo planejamento criterioso para selecionar os fagos e pacientes ideais. Questões financeiras e éticas são importantes, pois o financiamento para essa terapia é limitado e a segurança dos pacientes deve ser garantida durante os ensaios clínicos. (MELO *et al.*, 2020).

Apesar dos desafios, a terapia com fagos se destaca como uma alternativa promissora diante da resistência bacteriana aos antibióticos. Futuras pesquisas devem focar em aprimorar a interação entre fagos e hospedeiros, criar bancos de dados de fagos e otimizar coquetéis para

superar os mecanismos de resistência. Técnicas de engenharia de fagos, como o uso de CRISPR-Cas, podem aumentar a eficácia do tratamento e contribuir para o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico rápido que identifiquem cepas bacterianas, permitindo tratamentos mais direcionados. Para converter o sucesso observado em laboratório em resultados clínicos, será fundamental adotar uma abordagem multidisciplinar, integrando biologia molecular, medicina clínica e ciência regulatória. (MELO *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O MRSA representa uma ameaça global devido à crescente resistência aos antimicrobianos, levantando preocupações sobre a eficácia futura dos antibióticos. O uso de bacteriófagos líticos surge como uma alternativa promissora para o controle bacteriano, pois esses vírus infectam e eliminam o patógeno sem efeitos colaterais indesejados e ajudam a reduzir o uso de antimicrobianos, contribuindo para a diminuição das taxas de resistência. Pesquisas sobre fagos são conduzidas principalmente na Geórgia e na Rússia, onde produtos comerciais já são opções relevantes. Embora estudos *in vivo* tenham demonstrado a eficácia da terapia fágica no tratamento de infecções por MRSA, ainda existem questões a serem abordadas antes do uso clínico generalizado, como a limitação de ensaios clínicos e a falta de estudos randomizados robustos. Diante do aumento de bactérias multirresistentes e da escassez de novos antimicrobianos, é essencial incentivar pesquisas na terapia fágica.

2731

REFERÊNCIAS

- CASTILHO, Márcio do Nascimento; VARGAS, André Luiz Vasconcellos. **Tratamentos de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: uma revisão sobre novas possibilidades.** Revista de Saúde, v. 14, n. 2, p. 40-54, 31 jul. 2023. Universidade Severino Sombra. <https://doi.org/10.21727/rs.v14i2.3633>
- DAMATO, Thauany Rodrigues Leal; CARREIRO, Mônica de Almeida; MELO, Dayanne Araújo de; OLIVEIRA, Marcelo Strazzeri; MACHADO, Fernanda Rocha; SILVA, Catia Maria Santos Diogo da. **Investigação de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em estetoscópios de uso hospitalar.** Revista Pró-Universus, v. 14, n. 1, p. 36-42, 28 abr. 2023. Universidade Severino Sombra. <https://doi.org/10.21727/rpu.v14i1.3474>.
- DELLALIBERA-JOVILIANO, Renata; MELO, Samara Ariane de; CENI, Henrique de Mello Remelli. **Alternativas terapêuticas e aplicação de bacteriófagos como estratégia no uso de antibióticos no tratamento de doenças bacterianas.** Revista de Medicina, v. 99, n. 1, p. 88-95, 3 fev.

2020. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99iip88-95>.

FABIJAN, Aleksandra Petrovic; IREDELL, Jonathan; DANIS-WLODARCZYK, Katarzyna; KEBRIAEI, Razieh; ABEDON, Stephen T. **Translating phage therapy into the clinic: recent accomplishments but continuing challenges**. *PLOS Biology*, v. 21, n. 5, p. e3002119, 23 maio 2023. Public Library of Science (PLoS). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002119>.

FORTALEZA, Jamil Allen G.; ONG, Christian Joseph N.; JESUS, Rener de. **Efficacy and clinical potential of phage therapy in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections: a review**. *European Journal of Microbiology and Immunology*, v. 14, n. 1, p. 13-25, 23 fev. 2024. Akademiai Kiado Zrt. <https://doi.org/10.1556/1886.2023.00064>.

FOWOYO, Patience Temitope. **Phage therapy: clinical applications, efficacy, and implementation hurdles**. *The Open Microbiology Journal*, v. 18, n. 1, p. e18742858281566, 6 fev. 2024. Bentham Science Publishers Ltd. <https://doi.org/10.2174/0118742858281566231221045303>.

HREBÍK, Dominik; ŠTVERÁKOVÁ, Dana; Škubník, Karel; FÜZIK, Tibor; PANTŮČEK, Roman; PLEVKA, Pavel. Structure and genome ejection mechanism of Podoviridae phage P68 infecting *Staphylococcus aureus*. *Biorxiv*, p. 1-19, 18 out. 2018. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/447052>.

KHAN ACADEMY. **Ciclo lisogênico**. Disponível em: <https://pt.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/bacteriophages>. Acesso em: 05 out. 2024.

KHAN ACADEMY. **Ciclo lítico**. Disponível em: <https://pt.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/bacteriophages>. Acesso em: 05 out. 2024.

2732

KORNIENKO, Maria; KUPTSOV, Nikita; GORODNICHEV, Roman; BESPIATYKH, Dmitry; GULIAEV, Andrei; LETAROVA, Maria; KULIKOV, Eugene; VESELOVSKY, Vladimir; MALAKHOVA, Maya; LETAROV, Andrey. **Contribution of Podoviridae and Myoviridae bacteriophages to the effectiveness of anti-staphylococcal therapeutic cocktails**. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1-11, 29 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75637-x>.

MACHARETE, Thaís Campos; OLIVEIRA, Tamara Lopes Rocha de; GUEDES, Evellyn Max; IGARI, Gabriel Freire; SANT'ANA, Andryelle Cristina de; COSTA, Claudia Regina da; FERREIRA, Adriana Lúcia Pires; NÓUER, Simone Aranha; CAVALCANTE, Fernanda Sampaio; SANTOS, Kátia Regina Netto dos. ***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina de colonização nasal de pacientes internados em UTIs de um hospital do Rio de Janeiro na pandemia de COVID-19: aspectos associados à virulência e à tolerância aos saneantes**. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 27, p. 103423, out. 2023. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.103423>.

MARÇAL, Josiane Carvalho de Oliveira; SOUZA, Julio Cezar Batista de Oliveira; CÂNDIDO, Wesley Pimenta. **Fagoterapia como alternativa no combate às infecções bacterianas multirresistentes: uma revisão integrativa**. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, v.

16, n. 11, p. 26181-26193, 14 nov. 2023. South Florida Publishing LLC. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.11-084>.

MELO, Luís D. R.; OLIVEIRA, Hugo; PIRES, Diana P.; DABROWSKA, Krystyna; AZEREDO, Joana. **Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies.** *Critical Reviews in Microbiology*, v. 46, n. 1, p. 78-99, 2 jan. 2020. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1729695>.

NOVAES, Jakeline Brito; SANTOS, Camila Queiroz dos; CARDOSO, Yasmin Chagas Sousa; PACHECO, Messias de Oliveira. **O uso de terapia fágica no tratamento de doenças provocadas por *Staphylococcus aureus* super resistentes.** *Recimaz1 - Revista Científica Multidisciplinar* - ISSN 2675-6218, v. 5, n. 4, p. 545124, 17 abr. 2024. Editora RECIMA21 LTDA. <https://doi.org/10.47820/recima21.v5i4.5124>.

OLIVEIRA, Márcia Farsura de; LIMA, Caroline Silva de Araujo; SANCHES, Rômulo Daniel; SILVA, Jemerson Costa da; OLIVEIRA, Thaísa Munique Ferreira Costa de; ARAÚJO, Isa Vitória Gonçalves; PAULINO, Rubenraon Alberto; RAHIM, Mona Khaled Abdul; CORRÊA, Gabryelle Moreira; ITACARAMBI, Ana Gabrielly Masson. **Reverendo o tratamento para pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2 jan. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24338>.

ONSEA, J.; WAGEMANS, J.; PIRNAY, J. P.; LUCA, M. di; GONZALEZ-MORENO, M.; LAVIGNE, R.; TRAMPUZ, A.; MORIARTY, T. F.; METSEMAKERS, W.-J. **Bacteriophage therapy as a treatment strategy for orthopaedic-device-related infections: where do we stand?** *European Cells and Materials*, v. 39, p. 193-210, 5 maio 2020. Forum Multimedia Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.22203/ecm.v039a13>.

2733

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health.** 11 maio 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>. Acesso em: 3 set. 2024.

PICOLI, Simone Ulrich; RÖHNELT, Nicole Mariele Santos; SCHENKEL, Tiago Sfredo. **Bacteriophages as anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* agents.** *Infectious Diseases*, p. 1-12, 8 dez. 2021. IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.98313>.

SANT'ANNA, Luiza Giarola; NÁCUL, Fernanda; CASTRO, Fabíola Fernandes dos Santos. ***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em colonização nasal de estudantes da saúde de uma instituição de ensino superior / Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasal colonization of health students at an institution of higher education.** *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 4, p. 26325-26345, 13 abr. 2022. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv8n4-237>.

SANTOS, Bruna Espiño dos. **Desafiando a resistência antimicrobiana: o potencial terapêutico da fagoterapia.** *Bioinfo*, v. 3, n. 1, p. 06, 21 set. 2023. ALFAHELIX. <http://dx.doi.org/10.51780/bioinfo-03-06>.

SAVE, Jonathan; QUE, Yok-Ai; ENTENZA, José; RESCH, Grégory. **Subtherapeutic doses of vancomycin synergize with bacteriophages for treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis.** *Viruses*, v. 14, n. 8, p. 1-10, 16 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14081792>.

SCHOEFFEL, Jonathan; WANG, Elizabeth Wenqian; GILL, Dustin; FRACKLER, Joseph; HORNE, Bri'anna; MANSON, Theodore; DOUB, James B. **Successful use of salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant MRSA knee and hip prosthetic joint infection.** *Pharmaceuticals*, v. 15, n. 2, p. 177, 31 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph15020177>.

SILVA, Lillian Oliveira Pereira da; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. **Uso de bacteriófagos como alternativa no controle de infecções bacterianas.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 11, p. 1-14, 20 ago. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11n11.33619>.

TODA MATÉRIA. **Estrutura de um bacteriófago do tipo T4.** Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/bacteriofagos/>. Acesso em: 5 nov. 2024.

VIEIRA, Gabriel Monici; PIVA, Débora Oliveira; DAMASCENO, Rafaela Lucas; JAPIASSU, Ricardo de Villa Nova; MACEDO, Anamaria Camargo; JAPIASSU, Carolina de Villa Nova; PEREIRA, Matheus Alves. **Eficácia da fagoterapia para o tratamento de infecções por bactérias multirresistentes e suas aplicações / Efficacy of phage therapy for the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria and its applications.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 10728-10744, 17 maio 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n3-089>.

2734

WISCONCIN OF DEPARTMENT OF HEALTH SERVICES. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA).** Disponível em: <https://www.dhs.wisconsin.gov/disease/mrsa.htm>. Acesso em: 12 set. 2024.