

## FAGOTERAPIA NO TRATAMENTO DE BACTÉRIAS RESISTENTES

Maria Rita Honorato de Oliveira<sup>1</sup>

Rayane Abrantes da Silva<sup>2</sup>

Maria Izabelly Ventura da Silva<sup>3</sup>

Silvan Calado Queiroz Júnior<sup>4</sup>

Laura Beatriz Jones de Freitas<sup>5</sup>

Lamartine Rodrigues Martins<sup>6</sup>

**RESUMO:** A resistência bacteriana representa uma ameaça crescente à saúde pública, reduzindo a eficácia dos antibióticos convencionais e limitando as opções terapêuticas. Neste contexto, a fagoterapia — tratamento que utiliza bacteriófagos para combater bactérias específicas — ressurge como alternativa promissora no enfrentamento de infecções causadas por patógenos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* e membros da família *Enterobacteriaceae*. Este artigo apresenta uma revisão de literatura sobre os mecanismos de ação, vantagens, limitações e aplicações da fagoterapia. Com alta especificidade, capacidade de replicação no local da infecção e menor impacto sobre a microbiota, os fagos demonstram eficácia, inclusive quando combinados a antibióticos. Apesar dos avanços, ainda há desafios regulatórios, imunológicos e técnicos a serem superados. O estudo reforça a necessidade de investimentos em pesquisa e inovação, destacando a fagoterapia não apenas como alternativa, mas como estratégia essencial frente à crise global da resistência antimicrobiana.

**Palavras-chave:** Fagoterapia. Resistência bacteriana. Bacteriófagos. Infecções multirresistentes. Terapia alternativa.

1123

**ABSTRACT:** Bacterial resistance represents a growing threat to public health, reducing the effectiveness of conventional antibiotics and limiting therapeutic options. In this context, phage therapy — a treatment that uses bacteriophages to target specific bacteria — is re-emerging as a promising alternative in the fight against infections caused by multidrug-resistant pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, and members of the *Enterobacteriaceae* family. This article presents a literature review on the mechanisms of action, advantages, limitations, and applications of phage therapy. Due to their high specificity, ability to replicate at the site of infection, and reduced impact on the microbiota, phages have shown efficacy, including when used in combination with antibiotics. Despite recent advances, there are still regulatory, immunological, and technical challenges to overcome. This study reinforces the need for investment in research and innovation, highlighting phage therapy not just as an alternative, but as an essential strategy in response to the global antimicrobial resistance crisis.

**Keywords:** Phage therapy. Bacterial resistance. Bacteriophages. Multidrug-resistant infections. Alternative therapy.

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina, Unifavip Wyden/Caruaru.

<sup>2</sup> Graduanda em Biomedicina, Unifavip Wyden/Caruaru.

<sup>3</sup> Graduanda em Biomedicina, Unifavip Wyden/Caruaru.

<sup>4</sup> Graduanda em Biomedicina, Unifavip Wyden/Caruaru.

<sup>5</sup> Graduanda em Biomedicina, Unifavip Wyden/Caruaru.

<sup>6</sup> MSc. em Medicina Tropical e docente na Unifavip Wyden/Caruaru.

## INTRODUÇÃO

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928, foi um marco histórico e revolucionário na farmacologia terapêutica e na medicina (Siang Yong Tan et al., 2015). Esse avanço possibilitou o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros para infecções bacterianas, beneficiando significativamente os pacientes acometidos por esses quadros infecciosos. Contudo, a continuidade de práticas inadequadas ao longo dos anos contribuiu para o surgimento de bactérias resistentes.

Neste cenário, a fagoterapia, termo que deriva do grego *phago* (“devorar”) e *therapeia* (“tratamento”), surge como alternativa terapêutica com potencial para o enfrentamento dessas cepas resistentes (David B. Olawade et al., 2024). O surgimento de novas formas de tolerância microbiana, em escala global, tem aumentado significativamente o risco de uma crise na saúde pública (OPAS/OMS, 2022). Trata-se de uma infestação silenciosa que pode ser encontrada em diferentes ambientes, tornando os tratamentos antes eficazes cada vez menos funcionais (Araújo, C., 2025, p. 82). Essa realidade leva a infecções prolongadas, aumento das internações hospitalares e necessidade de uso prolongado de antibióticos mais seletivos, muitas vezes reservados a pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) (Rui João Loureiro et al., 2016). 1124 Como consequência, observa-se a elevação dos custos com assistência médica e o crescimento da mortalidade associada à resistência bacteriana. A gravidade da situação é intensificada pela escassez de novos antibióticos, pela automedicação e pelo uso indiscriminado desses agentes na agropecuária, ressaltando a urgência por abordagens terapêuticas alternativas (OPAS, 2024).

Os bacteriófagos são vírus capazes de infectar e erradicar células bacterianas (Vijay H. Aswani et al., 2021). Nesse contexto, Félix d’Hérelle, em 1930, destacou-se ao propor o uso terapêutico dos fagos no tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais. Apesar de amplamente adotada nos países da antiga União Soviética, a fagoterapia perdeu espaço no Ocidente após a consolidação dos antibióticos, na década de 1940 (Dmitriy Myelnikov et al., 2018). Ainda assim, tem ressurgido nas últimas décadas como estratégia promissora, renovando o interesse científico, especialmente diante do aumento da ineficácia dos antibióticos convencionais e da limitada inovação farmacêutica na descoberta de novos agentes antimicrobianos (Jones et al., 2022).

Diante do avanço da resistência bacteriana e da redução da eficácia dos tratamentos disponíveis, a fagoterapia ressurge como abordagem promissora para preencher as lacunas deixadas pelas terapias convencionais. Considerando esse cenário, o presente artigo tem como objetivo

destacar os mecanismos de ação, vantagens, limitações e perspectivas futuras para a utilização da fagoterapia em contextos de resistência bacteriana.

## METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi realizada através de uma busca sistematizada nas bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect, Scopus e Periódicos CAPES, utilizando os seguintes descritores (palavras-chave): “phage therapy”, “bacteriophages”, “antibiotic resistance”, “multidrug-resistant bacteria”, “bacteriophage therapy”, “antimicrobial resistance”, “resistant bacteria treatment”, “bacteriophage treatment” e suas equivalentes em português, como “fagoterapia”, “bacteriófagos”, “resistência bacteriana” e “tratamento de bactérias resistentes”.

### 2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

(1) Artigos publicados entre os anos de 2010 e 2025; (2) Publicações disponíveis em português, inglês ou espanhol; (3) Estudos que abordem diretamente o uso de fagoterapia no combate a bactérias resistentes a antibióticos; (4) Trabalhos com acesso ao texto completo; (5) Revisões sistemáticas, revisões narrativas, artigos originais e estudos clínicos.

1125

### 2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

(1) Estudos que abordem a fagoterapia fora do contexto de resistência bacteriana; (2) Trabalhos duplicados entre as bases; (3) Artigos que não apresentavam metodologia clara ou resultados relevantes para o tema proposto; (4) Trabalhos com acesso apenas ao resumo (abstract).

Após a aplicação dos critérios, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados qualitativamente quanto à sua contribuição científica para o entendimento das potencialidades e limitações da fagoterapia frente à crescente resistência bacteriana aos antibióticos convencionais.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### 3.1. BACTÉRIAS RESISTENTES

As bactérias constituem microrganismos altamente adaptáveis, capazes de desenvolver resistência a agentes antimicrobianos por meio de mutações espontâneas em seu material genético ou de mecanismos de transferência gênica horizontal. Essa plasticidade evolutiva tem

sido acentuada pelo uso indiscriminado e inadequado de antibióticos, favorecendo a disseminação de cepas resistentes (Silva, M. R., 2021; Loureiro et al., 2016).

Como resultado, diversos patógenos de relevância clínica, como *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e espécies da família *Enterobacteriaceae*, vêm adquirindo sofisticados mecanismos de resistência. Entre eles, destacam-se: a redução da permeabilidade da membrana celular, a utilização de bombas de efluxo, a modificação de alvos moleculares e a produção de enzimas que inativam ou degradam os antibióticos (Loureiro et al., 2016).

Diante desse quadro, a resistência bacteriana constitui um dos principais desafios à saúde pública global, comprometendo a eficácia dos tratamentos convencionais. Além de impactar negativamente os desfechos clínicos, observa-se aumento significativo nos índices de morbimortalidade e nos custos associados à assistência à saúde (Loureiro et al., 2016).

Com a redução progressiva da eficácia dos antibióticos convencionais, torna-se necessária a adoção de estratégias terapêuticas mais complexas e inovadoras. Nesse contexto, diante da limitação de terapias eficazes, é essencial explorar alternativas como o uso de bacteriófagos, que representam uma abordagem promissora no enfrentamento de infecções resistentes (Joviliano et al., 2020). 1126

## FAGOTERAPIA

Durante décadas, a fagoterapia permaneceu ofuscada pelo sucesso dos antibióticos, porém, atualmente, apresenta-se como uma opção viável para combater infecções bacterianas multirresistentes (Silva; Nogueira, 2022). Os bacteriófagos, vírus que infectam exclusivamente bactérias, têm emergido como alternativas terapêuticas promissoras devido à sua alta seletividade e eficácia no controle de infecções bacterianas. Sua elevada especificidade permite eliminar com precisão as bactérias-alvo sem comprometer a microbiota comensal, e sua ação depende da presença do patógeno, o que contribui para a segurança do tratamento (Silva; Nogueira, 2022). A associação de fagos a antimicrobianos pode ainda promover efeito sinérgico, aumentando a eficácia terapêutica (Joviliano et al., 2020), representando uma resposta potencial à crise global de resistência antimicrobiana (WHO, 2015; O'Neill, 2016).

Embora ainda não regulamentada para uso clínico no Brasil, a fagoterapia tem ganhado destaque nas discussões científicas em nível internacional, como na Organização Mundial da Saúde (OMS). Segundo Almeida, Lopes e Vieira (2020), a viabilidade clínica dessa abordagem é especialmente relevante em países com recursos limitados, devido ao baixo custo de produção e administração. Em situações excepcionais, a utilização de fagos pode ser autorizada em caráter experimental ou compassivo, mediante aprovação específica.

Além da medicina, os bacteriófagos vêm sendo estudados em áreas estratégicas como agricultura, segurança dos alimentos e monitoramento ambiental. Na indústria alimentícia, são empregados na eliminação de bactérias patogênicas como *Listeria monocytogenes* e *Salmonella* spp., contribuindo para a redução de surtos de origem alimentar (EFSA, 2016). No setor agrícola, representam alternativa sustentável ao uso de pesticidas no combate a fitopatógenos (Butler et al., 2017). Em ambientes hospitalares, pesquisas indicam seu potencial na desinfecção de superfícies e no tratamento de feridas contaminadas por microorganismos resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), demonstrando a versatilidade da fagoterapia (Flores; García; Ramos, 2021).

A resistência aos antimicrobianos é considerada pela OMS uma ameaça crescente à saúde global (OMS, 2022). A fagoterapia ressurge como ferramenta valiosa e multifacetada no enfrentamento dessa crise. Embora ainda não regulamentada no Brasil, a eficácia terapêutica dos fagos tem sido cada vez mais evidenciada em diversos setores. Sob essa ótica, a integração dessa abordagem aos sistemas de saúde, aliada a políticas públicas e investimentos em pesquisa, pode representar avanço significativo na contenção da resistência antimicrobiana e na promoção de tratamentos mais seguros e eficazes (WHO, 2015; O'Neill, 2016; Joviliano et al., 2020).

1127

### 3.2.1 PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Reconhecida por desencadear infecções oportunistas em humanos, *P. aeruginosa* é bactéria gram-negativa frequentemente associada a ambientes hospitalares, mas também presente em locais domésticos e outros ambientes (Pang et al., 2019; Chegini et al., 2020). Sua notável resistência a diversos antibióticos deve-se a mecanismos naturais de defesa, como baixa permeabilidade da membrana externa, presença de bombas de efluxo e produção de enzimas inativadoras (Langendonk et al., 2021), havendo ainda possibilidade de desenvolvimento de

resistência adicional por mutações espontâneas ou aquisição de genes relacionados à resistência antimicrobiana (Alipour-Khezri et al., 2024).

A capacidade de formar biofilmes também se destaca, pois essa estrutura protege a bactéria contra antibióticos e contra o sistema imunológico, sendo um dos principais fatores de virulência, responsável por danos extensivos aos tecidos, infecções e aumento da resistência a tratamentos convencionais (Chegini et al., 2020). Devido a todos esses fatores, a OMS considera *P. aeruginosa* prioridade crítica para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas (Langendonk et al., 2021).

As infecções causadas por *P. aeruginosa* incluem pneumonia associada à ventilação mecânica, infecções do trato urinário, sepse, otite externa e infecções em queimaduras (Pires et al., 2015). Em muitos casos, as cepas envolvidas são multirresistentes, apresentando tolerância a diversas classes de antibióticos amplamente utilizadas, como carbapenêmicos, fluoroquinolonas e beta-lactâmicos (Alipour-Khezri et al., 2024). O trato respiratório de pacientes com doenças pulmonares crônicas, aliado à adaptação metabólica e à variabilidade fenotípica da bactéria, favorece a seleção de cepas com resistência adaptativa (Langendonk et al., 2021). Esses fatores tornam a abordagem terapêutica desafiadora e, muitas vezes, ineficaz, mesmo com uso combinado de múltiplos antibióticos (Pang et al., 2019).

Avanço relevante no campo da fagoterapia é a engenharia genética de fagos por meio do sistema CRISPR/Cas9. Essa tecnologia permite inserir genes nos fagos para torná-los mais seletivos contra determinadas bactérias, possibilitar a produção de enzimas antimicrobianas e facilitar a detecção desses vírus. Uma das vantagens é a capacidade de degradar a matriz dos biofilmes bacterianos, facilitando o acesso às bactérias e aumentando a eficácia do tratamento (He; Chen, 2024; Pires et al., 2015). Quando combinados com antibióticos, esses fagos modificados mostram melhores resultados, tornando cepas resistentes mais suscetíveis e potencializando tratamentos convencionais (Langendonk et al., 2021). Essa estratégia é promissora no combate a infecções crônicas causadas por bactérias multirresistentes, comuns em ambientes hospitalares (Chegini et al., 2020). Estudos clínicos com pacientes que apresentam infecções respiratórias ou queimaduras reforçam esses achados, mostrando que o uso de fagos pode reduzir bactérias, controlar processos inflamatórios e acelerar a recuperação (Alipour-Khezri et al., 2024).

### 3.2.2 ACINETOBACTER BAUMANNII

Acinetobacter baumannii é uma bactéria oportunista, comumente encontrada no meio ambiente e frequentemente presente na microbiota da pele de indivíduos saudáveis. Trata-se de bacilo aeróbio, gram-negativo, não fermentador e desprovido de motilidade (Bonomo et al., 2017). Com o tempo, consolidou-se como patógeno hospitalar, afetando principalmente pacientes em estado crítico ou imunocomprometidos (Duan et al., 2024).

Diversos estudos indicam que *A. baumannii* é capaz de sobreviver por períodos prolongados em superfícies e objetos hospitalares, especialmente em ambientes com pacientes colonizados (Wong et al., 2017). Além disso, pode ocorrer contaminação cruzada por meio do contato com profissionais de saúde. Um dos fatores que contribui para essa persistência é a capacidade de formar biofilmes, estruturas que permitem à bactéria aderir a superfícies e se proteger em matriz extracelular, dificultando a ação dos antimicrobianos (Mea et al., 2021).

Esse microrganismo representa desafio significativo à saúde pública, não apenas por sua associação com pneumonia, mas também por estar envolvido em infecções nosocomiais como infecções de feridas, do sistema nervoso central, cavidade abdominal, trato urinário e bacteremias em pacientes com comprometimento imunológico (Thomsen et al., 2024). 1129

Antes considerada agente inofensivo, em 2019 a OMS declarou *A. baumannii* uma das bactérias multirresistentes mais perigosas no grupo prioritário crítico (Bagińska et al., 2019). Esses dados evidenciam forte resistência a medicamentos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, o que gera preocupação global devido à capacidade de disseminação clonal, dificultando ainda mais o controle de infecções hospitalares (Jiang et al., 2022).

A resistência de *A. baumannii* deve-se a mecanismos adaptativos altamente eficientes, como bombas de efluxo, que removem antibióticos do interior da célula, e a formação de biofilmes, que funcionam como barreira física contra fármacos, favorecendo sua persistência em ambientes hospitalares (Clokie et al., 2011). Diante dessa complexidade, estudos apontam que a associação entre bacteriófagos e antibióticos é estratégia promissora para o controle de infecções causadas por cepas multirresistentes (LaVergne et al., 2018).

### 3.2.3 ENTEROCOCCUS spp

O gênero *Enterococcus* pertence à família Enterococcaceae, sendo *E. faecium* e *E. faecalis* as espécies responsáveis pela maioria das infecções enterocócicas (Araújo et al., 2013). São bactérias gram-positivas, de formato oval, não formadoras de esporos, classificadas como láticas, podendo ser encontradas no solo, em corpos d'água rasos ou oceânicos e em alimentos fermentados (García-Solache et al., 2019).

Os *Enterococcus* são comensais do intestino humano, mas possuem potencial patogênico em ambientes hospitalares (García-Solache et al., 2019). Frequentemente, causam bacteremia (presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea), infecções em queimaduras e feridas cirúrgicas, infecções do trato urinário, endocardite (infecção do endocárdio, revestimento interno do coração, incluindo válvulas cardíacas), infecção de cateteres, abdominais e do trato biliar, entre outras associadas a dispositivos médicos implantados. Em humanos, *E. faecalis* e *E. faecium* são as cepas predominantes (García-Solache et al., 2019).

Esse gênero é altamente resistente, tolerando ambientes adversos e concentrações elevadas de antimicrobianos. Ambas as espécies possuem mecanismos de evasão do sistema imunológico, capacidade de aderir a células hospedeiras, à matriz extracelular e a materiais inertes, incluindo ampla variedade de dispositivos médicos. Além disso, produzem biofilmes persistentes, resistentes à ação de antibióticos e à fagocitose. Elementos de virulência são mais evidentes em *E. faecalis*, o que pode explicar seu papel de destaque nas infecções enterocócicas (García-Solache et al., 2019).

A resistência à vancomicina compromete severamente as opções terapêuticas, resultando em escassez de tratamentos eficazes para essas infecções (Stellfox et al., 2024). Nesse contexto, a fagoterapia surge como estratégia promissora no combate a esse grupo bacteriano, especialmente por meio de procedimentos como o isolamento e a propagação de bacteriófagos, realizado pelo método convencional de ágar em dupla camada (Khalifa et al., 2015).

### 3.2.4 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria gram-positiva oportunista, amplamente reconhecida por sua notável capacidade de adaptação a diferentes ambientes (Síntia Evangelista et al., 2015). A transmissão ocorre por diversas vias, incluindo consumo de alimentos contaminados e contato com superfícies infectadas em humanos ou animais (Léguillier et al., 2024). A infecção

se instala quando há comprometimento da integridade da barreira cutânea, afetando predominantemente a pele e os tecidos moles, podendo evoluir para quadros clínicos mais graves, sistêmicos ou potencialmente fatais (Síntia Evangelista et al., 2015).

Essa bactéria destaca-se como patógeno de relevância global devido à sua plasticidade genética e à capacidade de adaptação frente a diferentes condições ambientais e terapêuticas (Fortaleza et al., 2024). Um dos principais desafios no manejo dessas infecções é o surgimento de cepas resistentes à meticilina (MRSA) e à penicilina (PRSA), o que compromete a eficácia de múltiplas classes de antibióticos e limita as opções de tratamento (Léguillier et al., 2024). Além disso, apresenta elevado potencial de disseminação e contaminação cruzada, favorecendo o aparecimento de linhagens com características genotípicas e fenotípicas distintas das cepas habituais (Jian-Lin Dou et al., 2016). Esse cenário é agravado pela capacidade de formação de biofilmes (Léguillier et al., 2024).

*S. aureus* acomete com maior intensidade indivíduos de grupos vulneráveis, especialmente crianças e idosos, devido à imaturidade ou declínio do sistema imunológico. A literatura também aponta maior prevalência e gravidade dessas infecções em determinadas populações, como indígenas e pessoas negras, devido a desigualdades sociais. Grupos com comorbidades ou imunossupressão, como pacientes em hemodiálise e pessoas vivendo com HIV, apresentam maior risco de infecções recorrentes ou graves, em razão da exposição frequente a procedimentos invasivos e da redução da resposta imunológica (Tong et al., 2015).

1131

Nessas populações vulneráveis, *S. aureus* está frequentemente envolvida em infecções de pele e tecidos moles, como dermatite, foliculite e furúnculos. Doenças respiratórias, como asma e pneumonia, também têm sido associadas à presença dessa bactéria devido à obstrução do fluxo aéreo provocada pela colonização persistente nas fossas nasais, um reservatório comum desse microrganismo. Evidências sugerem que proteínas da parede celular de *S. aureus* contribuem para sua patogenicidade ao se ligarem ao fibrinogênio e às células epiteliais, favorecendo adesão e invasão tecidual (Mateus S. Linz et al., 2023).

Em infecções mais graves, *S. aureus* pode estar associada a endocardite infecciosa, osteomielite, artrite séptica, abscessos viscerais, meningite, síndrome do choque tóxico, infecções do trato urinário e tromboflebite séptica (Tong et al., 2015). Diante da crescente resistência antimicrobiana, o tratamento com antibióticos convencionais torna-se cada vez mais limitado. Nesse contexto, a fagoterapia surge como alternativa promissora, especialmente em casos nos quais os antimicrobianos disponíveis não apresentam eficácia satisfatória. Assim, a

aplicação de bacteriófagos configura-se como opção no combate a infecções provocadas por cepas multirresistentes de *S. aureus*.

### 3.2.5 FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE

A família Enterobacteriaceae compreende um grupo diverso de bactérias gram-negativas, entre as quais se destacam os gêneros *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella* e *Shigella* (Júlio Castro Silva et al., 2023). Esses microrganismos estão amplamente distribuídos na natureza, podendo ser encontrados no solo, na água e, frequentemente, no trato gastrointestinal de humanos e animais (Julianna et al., 2023).

Embora muitas espécies sejam comensais, outras possuem elevado potencial patogênico, estando associadas a infecções como gastroenterites, infecções do trato urinário e septicemias (Silva et al., 2023; Júlio Castro Silva et al., 2023).

Um dos aspectos mais preocupantes relacionados às Enterobacteriaceae é a capacidade de desenvolver mecanismos eficientes de resistência aos antibióticos. Entre eles, destacam-se a produção de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e de carbapenemases, enzimas que inativam ampla gama de  $\beta$ -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, frequentemente utilizados como última alternativa no tratamento de infecções graves (Duarte et al., 2019). A disseminação desses genes ocorre principalmente por meio de elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, facilitando a transferência horizontal entre diferentes espécies e gêneros (Duarte et al., 2019; Carneiro et al., 2007).

1132

Esse compartilhamento genético acelerado contribui para a propagação global de cepas multirresistentes, representando sério desafio à saúde pública e reduzindo drasticamente as opções terapêuticas disponíveis.

Nesse cenário, a utilização de bacteriófagos vem ganhando destaque como alternativa promissora. A fagoterapia oferece abordagem direcionada, capaz de atuar especificamente contra patógenos multirresistentes. Estudos recentes demonstram a eficácia do uso combinado de fagos e antibióticos na erradicação de infecções causadas por Enterobacteriaceae resistentes (Xu et al., 2015). Além disso, avanços na engenharia genética têm permitido o desenvolvimento de fagos modificados, com maior especificidade e capacidade de superar barreiras bacterianas, ampliando seu potencial de ação (Carneiro et al., 2007).

Assim, a crescente resistência aos antimicrobianos reforça a necessidade de novas estratégias terapêuticas, entre as quais a fagoterapia se destaca como ferramenta eficaz, respaldada por evidências e com grande potencial na era pós-antibiótica.

## CONCLUSÃO

Com o avanço da resistência bacteriana aos antibióticos, a fagoterapia ganha destaque como alternativa terapêutica promissora, especialmente no enfrentamento de infecções causadas por patógenos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterococcus* spp. Os bacteriófagos, por sua alta especificidade, capacidade de replicação no local da infecção e menor impacto sobre a microbiota benéfica, apresentam-se como aliados valiosos no combate a infecções de difícil tratamento.

Apesar do potencial, ainda existem obstáculos a serem superados, como a padronização de ensaios clínicos, a regulamentação sanitária, o controle das respostas imunológicas do hospedeiro e o risco de desenvolvimento de resistência aos próprios fagos. Diante disso, o trabalho conjunto entre pesquisadores, setor produtivo e órgãos reguladores é indispensável.

Mais do que uma alternativa, a fagoterapia representa necessidade urgente frente à perda progressiva da eficácia dos antibióticos tradicionais. Para que essa estratégia se consolide como solução clínica viável e segura, é fundamental fortalecer investimentos em pesquisa, inovação e políticas públicas voltadas à saúde.

1133

## REFERÊNCIAS

ALIPOUR-KHEZRI, E.; SKURNIK, M.; ZARRINI, G. *Pseudomonas aeruginosa bacteriophages and their clinical applications*. *Viruses*, v. 16, n. 7, p. 1051, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v16071051>

CHEGINI, Z. et al. *Bacteriophage therapy against Pseudomonas aeruginosa biofilms: a review*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 19, n. 1, p. 45, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00389-5>

DELLALIBERA-JOVILIANO, R.; DE MELO, S. A.; CENI, H. D. M. R. *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, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i1p88-95>

HE, Y.; CHEN, J. *CRISPR/Cas9-mediated genome editing of T4 bacteriophage for high-throughput antimicrobial susceptibility testing*. *Analytical Chemistry*, v. 96, n. 45, p. 18301–18310, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c05177>

LANGENDONK, R. F.; NEILL, D. R.; FOTHERGILL, J. L. *The building blocks of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: implications for current resistance-breaking therapies.* Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. II, p. 665759, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.665759>

LING, H. et al. *Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: insight into the post-antibiotic era.* Acta Pharmaceutica Sinica. B, v. 12, n. 12, p. 4348–4364, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.05.007>

LOUREIRO, R. J. et al. *O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução.* Revista Portuguesa de Saúde Pública, v. 34, n. 1, p. 77–84, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Relatório sinaliza aumento da resistência a antibióticos em infecções bacterianas.* 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2022-relatorio-sinaliza-aumento-da-resistencia-antiboticos-em-infeccoes-bacterianas>. Acesso em: 1 maio 2025

PANG, Z. et al. *Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies.* Biotechnology Advances, v. 37, n. 1, p. 177–192, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>

PIRES, D. P. et al. *Phage therapy: a step forward in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections.* Journal of Virology, v. 89, n. 15, p. 7449–7456, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.00385-15>

SILVA, L. O. P. da; NOGUEIRA, J. M. da R. *Uso de bacteriófagos como alternativa no controle de infecções bacterianas.* Research, Society and Development, v. II, n. II, p. e200111133619, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-viiii.33619>

STRATHDEE, S. A. et al. *Phage therapy: from biological mechanisms to future directions.* Cell, v. 186, n. 1, p. 17–31, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>

Duan Z, Li X, Li S, Zhou H, Hu L, Xia H, Xie L, Xie F. Vigilância nosocomial de *Acinetobacter baumannii* multirresistente : um estudo epidemiológico genômico. *Microbiol Spectr.* 6 de fev. de 2024;12(2):e0220723. doi: 10.1128/spectrum.02207-23.

WongD, NielsenTBBonomoRUM, PantapalangkoorP, LuaB, SpellbergB2017. Panorama Clínico e Fisiopatológico das Infecções por *Acinetobacter*: um Século de Desafios. *Clin Microbiol Rev* 30:.<https://doi.org/10.1128/cmrr.00058-16>

Mea HJ, Yong PVC, Wong EH. *An overview of Acinetobacter baumannii pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation.* *Microbiol Res.* 2021 Jun;247:126722. doi: 10.1016/j.micres.2021.126722.

Thomsen J, Abdulrazzaq NM, AlRand H; UAE AMR Surveillance Consortium; Everett DB, Senok A, Menezes GA, Ayoub Moubareck C. Epidemiology and antimicrobial resistance trends of *Acinetobacter* species in the United Arab Emirates: a retrospective analysis of 12 years of

national AMR surveillance data. *Front Public Health.* 2024 Jan 4;11:1245131. doi: 10.3389/fpubh.2023.1245131.

LaVergne S, Hamilton T, Biswas B, Kumaraswamy M, Schooley RT, Wooten D. Phage Therapy for a Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Craniectomy Site Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Mar 23;5(4):ofy064. doi: 10.1093/ofid/ofy064.

EVANGELISTA, S. et al. *Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a global problem.* Revista Brasileira de Enfermagem, v. 68, n. 1, p. 128–135. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2015680119p>

LÉGUILIER, V. et al. A review and meta-analysis of *Staphylococcus aureus* prevalence in foods. *The Microbe*, Washington, v. 4, n. 8, p. 100131. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100131>

FORTALEZA, J. A. G. et al. Efficacy and clinical potential of phage therapy in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections: a review. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, v. 14, n. 1, p. 13–25. Disponível em: <https://doi.org/10.1556/1886.2023.00064>

DOU, J.-L. et al. New Is Old, and Old Is New: Recent Advances in Antibiotic-Based, Antibiotic-Free and Ethnomedical Treatments against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Wound Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 17, n. 5, p. 617. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms17050617>

1135

TONG, S. Y. C. et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, v. 28, n. 3, p. 603–661. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00134-14>

LINZ, M. S. et al. Clinical Impact of *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiotics*, Basel, v. 12, n. 3, p. 557. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030557>

JONES, J. D. et al. The potential of bacteriophage therapy in the treatment of paediatric respiratory infections. *Paediatric Respiratory Reviews*, Oxford, v. 44, p. 70–77. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.02.001>

LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução, *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, v. 34, p. 77-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>

Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* 2015 Jul;56(7):366-7. Disponível em: doi: 10.11622/smedj.2015105.

ARAÚJO, C. F. M., RODRIGUES, D. C. S., and CARVALHO, M. M. L. Superbactérias e Saúde Única. In: ASSEF, A. D. C., SANTOS, L. M., and ZAHNER, V., eds. Superbactérias resistentes a antimicrobianos [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2025, pp. 73-92. BIO collection. ISBN: 978-65-5708-202-7. Disponível em: <https://doi.org/10.7476/9786557082331.0006>.

Ndaki et al. BMC Public Health (2025) 25:705 Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21553-6>

Kobayashi, C. C. B. A., Sadoyama, G., Vieira, J. D. G., & Pimenta, F. C.. (2011). Resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Enterococcus* spp. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 44(3), 344–348. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000033>

Araújo, T. F., & Ferreira, C. L. de L. F.. (2013). The genus *Enterococcus* as probiotic: safety concerns. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 56(3), 457–466. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-89132013000300>

García-Solache M, Rice LB. The *Enterococcus*: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jan 30;32(2):e00058-18. Disponível em: doi: 10.1128/CMR.e00058-18.

Khalifa L, Brosh Y, Gelman D, Copenhagen-Glazer S, Beyth S, Poradosu-Cohen R, Que YA, Beyth N, Hazan R. Targeting *Enterococcus faecalis* biofilms with phage therapy. *Appl Environ Microbiol.* 2015 Apr;81(8):2696-705. doi: 10.1128/AEM.00096-15.

Stellfox ME, Fernandes C, Shields RK, Haidar G, Hughes Kramer K, Dembinski E, Mangalea MR, Arya G, Canfield GS, Duerkop BA, Van Tyne D. Bacteriophage and antibiotic combination therapy for recurrent *Enterococcus faecium* bacteraemia. *mBio.* 2024 Mar 13;15(3):eo339623. doi: 10.1128/mbio.o3396-23.

XU, Y. et al. Bacteriophage therapy against Enterobacteriaceae. *Virologica Sinica*, v. 30, n. 1, p. 11-18, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12250-014-3543-6>

1136

JÚLIO CASTRO SILVA et al. Identificação clínica, microbiológica e farmacoepidemiológica de enterobactérias com resistência ampliada em hospital público no Ceará. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 14, n. 2, p. 976-976. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.30968/rbfhss.2023.142.0976>

JULIANNA et al. Prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in in- and out-of-hospital environments. *Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences*, v. 1, n. 1. Disponível em: <https://doi.org/10.12957/bjhbs.2023.76939>

SILVA, A. et al. Antimicrobial Resistance and Clonal Lineages of *Escherichia coli* from Food-Producing Animals. v. 12, n. 6, p. 1061-106. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061061>

DUARTE, S. M. DA S. et al. Revisão Sistemática da Resistência e Farmacodinâmica de Antibióticos/ Systematic Review of Resistance and Pharmacodynamics of Antibiotics. *Brazilian Journal of Development*, v. 5, n. 10, p. 21476-21489. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv5n10-301>

CARNEIRO, D. O. et al. Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas em diferentes sistemas de cultivo de tilápia-do-nilo (*Oreochromis niloticus*). *Arquivo Brasileiro de*



Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN  ACCESS

Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 59, n. 4, p. 869–876. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1590/S0102-09352007000400008>.