



**O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER RESISTENTES**

**THE USE OF PHAGE THERAPY IN THE TREATMENT OF DISEASES CAUSED BY SUPER-
RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

**EL USO DE TERAPIA FAGICA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER RESISTENTES**

Jakeline Brito Novaes¹, Camila Queiroz dos Santos², Yasmin Chagas Sousa Cardoso³, Messias de Oliveira Pacheco⁴

e545124

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i4.5124>

PUBLICADO: 04/2024

RESUMO

O uso indiscriminado de antibióticos resultou no surgimento de superbactérias, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PNSSP). A resistência bacteriana é uma preocupação global de saúde pública, prevendo-se até 10 milhões de mortes anuais devido a bactérias super-resistentes, até 2050. Para enfrentar esse desafio, este trabalho está focado em uma revisão bibliográfica para analisar a terapia fágica, uma promissora alternativa. Bacteriófagos, vírus que infectam e destroem bactérias, são considerados seus predadores naturais e têm sido estudados como agentes terapêuticos devido à sua especificidade e eficácia na eliminação bacteriana. Além do tratamento de infecções, a terapia com fagos é usada na vigilância de saúde pública, incluindo a detecção de contaminações em água e alimentos. O ciclo de reprodução dos bacteriófagos envolve o reconhecimento e adsorção à célula hospedeira, síntese de proteínas virais e lise bacteriana. Neste estudo, abordaremos o potencial da terapia fágica no combate às infecções por MRSA, oferecendo uma alternativa promissora para enfrentar a crescente ameaça das superbactérias.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência bacteriana. Bacteriófagos. Terapia fágica.

ABSTRACT

The indiscriminate use of antibiotics has led to the emergence of superbugs, such as Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (PRSP). Bacterial resistance is becoming a global public health concern, with predictions of up to 10 million deaths annually due to super-resistant bacteria by 2050. To address these challenges, this study is focusing on a literature review aimed at analyzing phage therapy, which may offer a promising alternative. Bacteriophages, viruses that infect and destroy bacteria, are considered their natural predators and have been explored as therapeutic agents due to their specificity and effectiveness in bacterial elimination. Phage therapy extends beyond infection treatment, being utilized in public health surveillance, including the detection of contaminations in water and food. The bacteriophage replication cycle involves recognition and adsorption to the host cell, followed by viral protein synthesis and bacterial lysis. In summary, this study aims to elucidate the significant potential of phage therapy in combating infections caused by antibiotic-resistant Staphylococcus aureus, offering an alternative and promising approach to tackle the growing threat of superbugs.

KEYWORDS: Bacterial resistance. Bacteriophages. Phage therapy.

¹ Faculdade Metropolitanas Unidas.

² Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas–FMU, Brasil.

³ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas–FMU, Brasil.

⁴ Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil. Graduado em Biomedicina pelas Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, mestre em Imunologia pela Faculdade Israelita em Ciências da Saúde Albert Einstein. Especialização em Docência no Ensino Superior e Pós-graduado em Biomedicina com ênfase em Diagnóstico por Imagem (Medicina Nuclear), ambas na FMU e na Faculdade Israelita em Ciências da Saúde Albert Einstein, respectivamente.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER RESISTENTES*

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

RESUMEN

El uso indiscriminado de antibióticos ha resultado en la aparición de superbacterias, como Staphylococcus aureus resistente a penicilina (PNSSP). La resistencia bacteriana es una preocupación global de salud pública, pronosticándose hasta 10 millones de muertes anuales debido a bacterias super resistentes para el año 2050. Para hacer frente a este desafío, este trabajo se enfoca en una revisión bibliográfica para analizar la terapia fágica, una alternativa prometedora. Los bacteriófagos, virus que infectan y destruyen bacterias, son considerados sus depredadores naturales y han sido estudiados como agentes terapéuticos debido a su especificidad y eficacia en la eliminación bacteriana. Además del tratamiento de infecciones, la terapia con fagos se utiliza en la vigilancia de salud pública, incluyendo la detección de contaminaciones en agua y alimentos. El ciclo de reproducción de los bacteriófagos implica el reconocimiento y adsorción a la célula hospedera, síntesis de proteínas virales y lisis bacteriana. En este estudio, abordaremos el potencial de la terapia fágica en el combate a las infecciones por MRSA, ofreciendo una alternativa prometedora para hacer frente a la creciente amenaza de las superbacterias.

PALABRAS CLAVE: Resistencia bacteriana. Bacteriófagos. Terapia fágica.

INTRODUÇÃO

O uso indiscriminado, e muitas vezes incorreto, fez com que os antibióticos se tornassem um eficiente meio de seleção natural para várias bactérias, criando um problema de saúde pública, gerando as então denominadas superbactérias. Bactérias estas, que tem expandido sua resistência as medicações atuais, e conseqüentemente provocando cada vez mais vítimas fatais (1).

Por exemplo, em regiões com a América do Norte, e Europa a bactéria *Staphylococcus aureus* desenvolveu resistência à meticilina, conhecida como MRSA. Além disso o *Streptococcus pneumoniae* não é mais suscetível ao tratamento com penicilina, denominada PNSSP. Os enterococos também se tornaram resistentes à vancomicina (VRE), e algumas bactérias do grupo Enterobacteriaceae desenvolveram a capacidade de produzir Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL) (2). Diante disso, a estimativa da Organização Mundial da Saúde é que chegue a 10 milhões de mortes anuais, devido as bactérias super-resistentes até 2050 (3). Com esta estimativa já é possível notar o quão significativo é a crescente ineficiência do tratamento com antibióticos amplamente utilizados, podendo resultar em um número de óbitos cada vez maior, conforme sua resistência dribla com mais facilidade, o que é apenas uma questão de tempo e seleção, os antibióticos/tratamentos convencionais (1).

A preocupação com esta questão de saúde pública é tamanha, que em 2017 a OMS divulgou sua primeira lista prioritária de bactérias patogênicas resistentes a antibióticos, com o intuito de incentivar e guiar pesquisas voltadas para a problemática. Por este motivo, compreendendo a crescente gravidade da situação que neste presente estudo, a pesquisa é voltada especificamente para o levantamento de informações direcionadas a possibilidade do tratamento utilizando terapia fágica no combate às patologias provocadas pelo *Staphylococcus aureus*, a qual apresenta cepas patogênicas capazes de originar doenças graves, incluindo infecções intestinais, urinárias ou frequentemente mais complexas em casos nosocomiais, onde os indivíduos já se encontram



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER RESISTENTES*

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

imunossuprimidos. Tal bactéria tem elevado a sua multirresistência para vários antibióticos como a ampicilina, a amoxicilina e a azitromicina (4).

Os bacteriófagos são vírus conhecidos como fagos, e desempenham o papel de predadores das bactérias, uma vez que infectam e destroem células bacterianas. Estes vírus, caracterizados por seu tamanho diminuto, que varia de 20 a 200 nanômetros, possuem a habilidade de invadir e eliminar as células bacterianas. De acordo com estudos, os fagos são considerados possivelmente os organismos mais antigos da Terra, com uma existência estimada de cerca de 3 bilhões de anos e estão amplamente distribuídos em todo o planeta. Os bacteriófagos são constituídos por proteínas e ácidos nucleicos, que formam a sua estrutura e desempenham funções enzimáticas. A classificação dos fagos se divide em diferentes categorias, incluindo fagos icosaédricos com caudas, diversos fagos que possuem um envelope composto por lipoproteínas, fagos filamentosos e fagos sem cauda (2).

Os bacteriófagos, assim como outros vírus, consistem em material genético, sendo DNA ou RNA, envolto por uma camada protetora denominada capsídeo. O ácido nucleico possui duas possibilidades de forma, fita simples ou fita dupla, e em alguns fagos o capsídeo é envolto por uma cauda que contém lipídeos, possivelmente desempenhando a função de aderir o bacteriófago na parede das células alvo. Os fagos se conectam à específicos receptores localizados na superfície de bactérias hospedeiras e em seguida eles introduzem seu material genético no interior da célula bacteriana. Possuem duas maneiras de infectar as células, a primeira envolve a manipulação do metabolismo bacteriano, fazendo com que a bactéria produza proteínas virais e copie o genoma do vírus. Após essas etapas, ocorre a ruptura e destruição da bactéria, que também é chamado de lise, e é nesse momento que é produzida a endolisina, tornando as antibacterinas mais eficientes, e em breve também poderá beneficiar a ação dos antibióticos, podendo ser utilizado de modo exógena de ensolisinas a fim de agilizar o processo da lise (5). A segunda forma de infecção envolve o ciclo lisogênico, no qual o DNA do fago é inserido na célula e se une ao DNA da bactéria, sem provocar a ruptura da membrana da célula hospedeira (2).

A terapia com fagos se concentra principalmente em usar os bacteriófagos virulentos ao contrário dos fagos temperados, que não conseguem se integrar ao genoma da bactéria infectada (6), para isso devem ser do tipo líticos que são obrigatórios, por sua segurança e maior eficácia. Além disso, os fagos também estão sendo explorados na parte de vigilância em questão de saúde pública. Os bacteriófagos biossensores têm a capacidade de ser empregados para identificar contaminações em água e alimentos, bem como na prevenção de surtos bacterianos. Vale pontuar que os bacteriófagos não têm um metabolismo independente, uma vez que sua multiplicação depende da presença de uma bactéria hospedeira (7).

O ciclo de reprodução dos bacteriófagos começa pelo reconhecimento através de um primeiro receptor da hospedeira (célula), seguido por sua fixação a um receptor secundário por meio da adsorção. Durante a ligação primária, por não precisar necessariamente de uma célula viva, é



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER* RESISTENTES

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

considerado um processo reversível. Já na segunda ligação o processo é irreversível, seguido da circularização do material genético fágico e assim começa a síntese de proteínas fágicas pela bactéria (7).

JUSTIFICATIVA

Após a descoberta do primeiro antibiótico, a penicilina, por Alexander Fleming em 1929, deu-se início a chamada Era dos Antibióticos, um período que abrangeu cerca de duas décadas. Durante esse tempo, houve uma contínua descoberta e aplicação de antibióticos de diversas categorias. A disponibilidade de uma ampla variedade de opções terapêuticas não apenas possibilitou o tratamento e controle da maior parte de patologias infecciosas, mas também viabilizou a realização de procedimentos de alto risco em termos de infecções bacterianas, como transplante de órgãos, outras intervenções cirúrgicas e quimioterapia. No entanto, logo após a penicilina ser utilizada na prática médica, começaram a surgir as primeiras infecções por bactérias que conseguiam resistir aos efeitos da penicilina. Embora a resistência contra os antibióticos tenha sido sempre um desafio persistente, a emergência de cepas bacterianas multirresistentes, especialmente as gram-negativas, é uma séria preocupação contemporânea para a saúde pública, representando uma crise de saúde eminente devido a constante evolução biológica das bactérias, que se persistente, aumentará progressivamente o número de casos fatais por contaminação bacteriana, e é por este motivo, que o fago como “predador” natural das bactérias pode ser uma alternativa para frear a resistência bacteriana e seu crescente número de vítimas fatais.

PROBLEMA

A resistência bacteriana pode ser dividida entre adquirida e natural. A resistência adquirida é a que vem sendo relatada devido ao uso incorreto e frequente de antibióticos, enquanto a resistência natural se deve a uma mudança na composição genética, permitindo realizar um dos três tipos existentes de resistência natural. Tem-se a primeira resistência como uma ação limitadora da quantidade de medicação capaz de chegar ao interior das bactérias através de um sistema de efluxo. O segundo, se refere as que possuem enzimas como a beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), que são capazes de inativar o antibiótico, ou uma terceira resistência, consistindo está em uma alteração no local de ligação entre a medicação e a bactéria, alterando a capacidade de penetrabilidade do medicamento (8).

Os primeiros relatos sobre as bactérias resistentes a vancomicina (VRSA) são oriundos do Japão, tal resistência é dividida em dois mecanismos: gene Van que é responsável por conferir uma resistência mais severa, e o espessamento da parede celular bacteriana, que caracteriza um nível menos agravante de resistência. As cepas mais relatadas de *S. aureus* resistentes à vancomicina são hetero-VISA e VISA sendo a primeira relatada em estudos de diversos países. (9).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER RESISTENTES*

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

Antibióticos como vancomicina e teicoplanina, atuam na parede celular bacteriana de maneira semelhante aos beta-lactâmicos, mas utilizam alvos diferentes ao se ligarem à cadeia lateral do peptidoglicano, no entanto, as MRSA mais recentes criaram resistência a esse método também. Um conjunto de resistência conhecido como CA-MRSA é adquirido na comunidade ou está associado a pacientes que estão nos ambulatórios, sendo identificado até 2 dias depois do ingresso hospitalar, e a presença constante dessa resistência tem se tornado uma ocorrência comum nos últimos anos em escala global. O CA-MRSA carrega dois tipos de SCCmec, o tipo IV e o tipo V, sendo mais compacto que os demais e não possuindo genes adicionais que proporcionam resistência a medicamentos antimicrobianos que não pertencem à classe dos beta-lactâmicos. A preocupação com a CA-MRSA é notável, uma vez que o tratamento inicial de diversas infecções comuns na comunidade, como aquelas que afetam a pele e os tecidos moles, normalmente é conduzido por antibióticos beta-lactâmicos, mesmo possuindo resistência. Portanto, a terapia fágica se torna uma opção considerável para tratar doenças causadas pelo MRSA (10).

A terapia fágica existe a mais de 80 anos, porém, sua disseminação e os estudos relativos foram ofuscados pelo surgimento e ampla disseminação dos antibióticos. Atualmente, devido ao aumento da resistência microbiana e sua estreita relação com a forma de uso contemporânea dos antibióticos, tem-se retomado os estudos sobre o tratamento fágico, inclusive sobre seus efeitos positivos no combate a infecções provocadas pelo *S. aureus* (11).

As cepas de *S. aureus* com resistência a metilina (MRSA), costumam apresentar pouca afinidade por β -lactâmicos, inativando o antibiótico, sendo uma das resistências mais significativas para o controle de patógenos bacterianos (12), e é por este motivo que estudos em laboratório buscam achar meios de remediar tal problemática, um dos achados positivos se deve a um teste envolvendo terapia conjunta de bacteriófagos e vancomicina. Levando em consideração que o tratamento com vancomicina tem uma resposta lenta e alta toxicidade, principalmente renal, podendo acarretar danos fisiológicos onde o próprio tratamento pode comprometer a vida do paciente, foi feita a análise da possibilidade de uma terapia conjunta com bacteriófagos auxiliando o antibiótico, de forma que sua ação efetiva ocorra antes da toxicidade do organismo. Neste ensaio, foi confirmado que a terapia conjunta apresenta melhor resultado do que qualquer uma das duas separadamente. Todavia, em outro estudo analisado, identificou que doses subterapêuticas pode prejudicar quantitativamente os fagos presentes na inflamação, o que em consequência da menor quantidade fágica resulta em menor capacidade no combate as bactérias, contudo, no mesmo teste foi identificado um outro tipo de fago específico (fago VB_SauH_2002) que mostrou mais resistência aos componentes do tratamento e por conseguinte, apresentou maior eficácia no combate a tais bactérias, mostrando o quanto a especificidade influencia no resultado final do tratamento (13).

Na classificação dentro da ordem Caudovirales, que compreende 96% dos bacteriófagos distribuídos em 13 famílias, existem três famílias principais. A primeira é *Siphoviridae*, representando 60% dos bacteriófagos, caracterizados por possuírem uma cauda extensa e não retrátil. A segunda é



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER* RESISTENTES

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

Myoviridae, que constitui 25% dos bacteriófagos e apresenta uma cauda contrátil. Por fim, a terceira família é a *Podoviridae*, representando uma parcela de fagos com uma cauda breve e não retrátil. As demais 10 famílias restantes com 4% (14). O bacteriófago VB_SauH_2002 pertence à subfamília *Herelleviridae* da família dos *Myoviridae* da ordem *Caudovirales*. A família *Herelleviridae* é protagonista na utilização de terapias fágicas, justamente pelo poder que possui de lisar de maneira efetiva números consideráveis de cepas de *Staphylococcus aureus*, e com resistência a múltiplos medicamentos que equivale a 90% (15) (16) (17).

A morfologia dos *Herelleviridae* é de um capsídeo icosaédrico (diâmetro de cerca de 90 nm), uma longa cauda contrátil (170–240 nm) e uma placa basal. Os genomas dos fagos compartilham uma semelhança impressionante, com uma identidade variando entre 88,3% e 99,9%. Eles são compostos por moléculas de DNA linear de fita dupla, contendo aproximadamente 127-145 mil pares de bases, e exibem repetições terminais diretas. Esse genoma é responsável por codificar aproximadamente 200 a 250 quadros de leitura abertos, além de diversos genes de tRNA. A organização dos genes no genoma segue um padrão baseado em módulos funcionais, abrangendo áreas como morfogênese, lise celular, metabolismo de ácidos nucleicos e influência no metabolismo do hospedeiro (6).

Já nas cepas com resistência a vancomicina houve maior dificuldade de encontrar fagos compatíveis com as cepas resistentes, bem como, muitos estudos sobre o tratamento fágico especificamente para bactérias com resistência a vancomicina (VRSA). A dificuldade da compatibilidade para tratamento fágico, pode ter ocorrido devido a mutações bacterianas em decorrência de prófagos (incorporação de fagos ao genoma bacteriano), nestes casos o gene do fago fica presente na bactéria, porém, sem causar danos relevantes a mesma, o que pode torná-la resistente a respectiva cepa viral, o que justifica um planejamento adequado sobre a especificidade do fago a ser utilizado, de modo a impedir o surgimento de uma nova resistência. Todavia, as que se mostraram ainda eficientes a evolução da resistência bacteriana, se mostraram estrategicamente significativas em um tratamento conjunto, com fagos e medicamentos (9).

O *Staphylococcus aureus*, também conhecido como *S. aureus*, é uma bactéria que normalmente faz parte da comunidade de micróbios presentes no corpo humano e está associado a processos infecciosos significativos. Estudos indicam que entre 20% e 70% dos adultos têm o *S. aureus* colonizando suas fossas nasais. Essa porcentagem é notavelmente maior em recém-nascidos durante as primeiras semanas depois do nascimento, podendo chegar a 100% de prevalência entre as crianças em seu quarto dia de vida (18). É uma bactéria de forma esférica que pertence ao grupo de cocos gram-positivos e apesar de fazer parte da microbiota humana, pode causar uma variedade de doenças, que vão desde infecções simples como celulites e espinhas até condições mais graves incluindo síndrome do choque tóxico e outras infecções severas (19).

A prevalência de resistência bacteriana, especialmente em pacientes nosocomiais, está associada ao aumento do uso de antibióticos, tornando-se um desafio significativo. Diante desse



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER RESISTENTES*

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

cenário, a fagoterapia emerge como uma alternativa atraente. Essa abordagem utiliza fagos, vírus especializados em infectar e destruir bactérias, incluindo seus biofilmes. Notavelmente, os fagos não representam um risco para a saúde dos mamíferos. Os fagos, também conhecidos como bacteriófagos, representam a forma de vida mais variada e abundante do nosso planeta. Sua presença na biosfera da Terra é estimada em torno de 10^{31} unidades. Apesar de sua onipresença, os fagos têm genomas relativamente pequenos. Apesar da abundância e diversidade dos fagos na biosfera, a fagoterapia enfrenta desafios consideráveis. A limitada capacidade dos fagos em atingir diferentes hospedeiros restringe sua eficácia em infecções que envolvem diversas cepas bacterianas. Além disso, as bactérias apresentam mecanismos robustos de resistência e autodefesa, como o sistema CRISPR-Cas, que reconhece e degrada material genético estrangeiro, desenvolvendo uma espécie de memória imunológica (20).

A estreita especificidade dos fagos também impacta a eficácia da terapia em situações que abrangem uma ampla diversidade bacteriana. Portanto, embora a fagoterapia ofereça promessas, as barreiras relacionadas à especificidade de hospedeiros e resistência bacteriana limitam sua eficiência, resultando em uma taxa de sucesso relativamente modesta, sendo necessário um transporte eficiente para a bactéria-alvo com um ambiente externo favorável. Regularmente, são usados hidrogéis como via de transporte para as doses dos fagos e com sua aplicação direta na área infectada, no entanto, isso diminui a sua concentração juntamente com o resultado do tratamento. Esse passo se torna um obstáculo, já que a concentração, o transporte e o tempo de tratamento se alteram dependendo dos fagos e das bactérias, surgindo a necessidade de criação de processos distintos variando de acordo com o fago a ser utilizado, levando em consideração agilidade, mobilidade e especificidade de processos, o que dificulta sua aplicabilidade em testes clínicos, retardando mapeamento para que possa ser amplamente implantado como na saúde pública (20).

A fagoterapia apresenta diversas diferenciações, uma delas é relacionada ao local de aplicação, que pode ocorrer através de vias sistêmicas, orais ou diretamente nos tecidos corpóreos. Além disso, a maneira como os fagos são entregues aos microrganismos causadores de doenças que se encontram dentro das células, também contribui para essa diferenciação. A abordagem mais comum envolve a administração dos fagos de forma livre ou através de bactérias previamente atacadas por bacteriófagos. Para garantir a eficácia dos fagos na circulação sanguínea, é viável criar uma combinação fágica abrangendo diferentes formulações de bacteriófagos específicos para o hospedeiro. Essa mistura, que inclui mais de um fago é conhecida como “coquetel fágico” (5).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura de evidências científicas, encontradas em artigos publicados no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2023, o levantamento de tais informações ocorreu no período de agosto/2023 a fevereiro/2024. Para tais informações foi utilizado os artigos das bases de dados PubMed, Scielo, Portal regional da BVS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER RESISTENTES*

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

CONSIDERAÇÕES

Apesar dos obstáculos que os fagos podem enfrentar, a terapia com fagos se revela uma maneira altamente eficaz de combater bactérias super-resistentes, constituindo uma alternativa valiosa contra doenças causadas pela bactéria *Staphylococcus aureus*. Esta bactéria, devido à sua resistência, torna os tratamentos com antibióticos ineficazes, exigindo assim uma opção terapêutica alternativa. Além de auxiliar no tratamento de doenças, os fagos também se mostram eficazes na identificação de águas e alimentos contaminados, contribuindo para a prevenção de surtos bacterianos. Os estudos analisados indicam que, diante das informações científicas atuais, a saúde pode se beneficiar de tratamentos que combinem bacteriófagos e antibióticos. Nessa abordagem, os bacteriófagos conseguem superar as barreiras de resistência bacteriana, permitindo que os antibióticos alcancem os efeitos desejados em casos de resistência, inclusive reduzindo o tempo de tratamento com esses medicamentos e, conseqüentemente, minimizando seus efeitos colaterais e toxicidade para os pacientes. No entanto, uma das maiores dificuldades encontradas na terapia com fagos é a especificidade desses vírus em relação às suas bactérias-alvo, exigindo uma identificação precisa do bacteriófago para garantir resultados positivos e evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana ao fago utilizado, assegurando a eficácia do tratamento. Portanto, a terapia com fagos, embora promissora no tratamento de patologias decorrentes de bactérias super-resistentes, como *Staphylococcus aureus*, ainda requer mais pesquisas para aprofundar o conhecimento sobre suas especificidades, aumentando as chances de compatibilidade de tratamento, bem como diminuindo a possibilidade do surgimento de novas resistências bacterianas a cepas de bacteriófagos utilizadas, possibilitando o desenvolvimento de processos mais elaborados e específicos, além de uma análise mais detalhada de seus possíveis efeitos adversos e conseqüências, tornando-a assim uma forma de tratamento segura e viável o suficiente para beneficiar a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- [1] Ukukur HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics 2021; [Internet]; [citado em 25 out. 2023]. Disponível em: doi:10.1016/j.jiph.2020.10.018
- [2] Silva MA, Cruz SVN, Zelli VC. Uso de bacteriófagos como alternativa antibacteriana. 2022. [Internet]; [citado em 25 out. 2023]. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/31294/1/Use%20de%20Bacteri%C3%B3fagos%20como%20Alternativa%20Antibacteriana.pdf>
- [3] Korb A, Nazareno ER, Mendonça FDA, Dalsenter PR. Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* em infecções do trato urinário em pacientes ambulatórios. 2013. [Internet]; [citado em 25 out. 2023]. Disponível em: <http://joaootavio.com.br/bioterra/workspace/uploads/artigos/666-2770-1-pb-53df8fcea94fa.pdf>
- [4] Netto MZ, Herreiro F, Bandeira COP, Ito Y, Ciorlin E, Saqueti EE, Siqueira VLD. *Staphylococcus aureus*: incidência e resistência antimicrobiana em abscessos cutâneos de origem comunitária. Acta Scientiarum. Health Sciences. 2001;23:709-712. [Internet]; [citado em: 10 nov. 2023]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-343968>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER* RESISTENTES

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

- [5] Dellalibera-Joviliano R, Melo AS, Ceni HMR. Alternativas terapêuticas e aplicação de bacteriófagos como estratégia no uso de antibióticos no tratamento de doenças bacterianas. 2020; [Internet]; [citado em 22 fev. 2024]. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99ilp88-95>
- [6] Kornienko M, Bespiatykh D, Gorodnichev R, Abdraimova N, Shitikov E. Transcriptional landscapes of herelleviridae bacteriophages and *Staphylococcus aureus* during phage infection: an overview 2023; [Internet]; [citado em 23 fev. 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v15071427>
- [7] Rossi LPR, ALMEIDA RCC. Bacteriófagos para controle de bactérias patogênicas em alimentos 2010; [Internet]; [citado em 16 nov. 2023]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2010/ses-17975-1809.pdf>
- [8] Camacho Silvas LA. Resistencia bacteriana, una crisis actual (2023); [Internet]; [citado em 16 nov. 2023]. Disponível em: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL97/C_ESPECIALES/RS97C_202302013.pdf
- [9] REINERT, C. Caracterização do cassete cromossômico estafilocócico mec (SCCmec) de cepas endêmicas nosocomiais de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina e vancomicina. 2004; [Internet]; [citado em 18 nov. 2023]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-16082017-164142/>
- [10] Gelatti LC, Becker AP, Bonamigo RR, D'Azevedo PA. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. 2009; [Internet]; [citado em 18 nov. 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000500009>
- [11] Lopardo HA. Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado. 2017; [Internet]; [citado em 20 nov. 2023]. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2017.03.002>
- [12] Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, Dominguez M, Gonzalez-Rocha G. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. 2018; [Internet]; [citado em 20 nov. 2023]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000100007>
- [13] Save J, Que YA, Entenza J, Resch G. Subtherapeutic doses of vancomycin synergize with bacteriophages for treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. 2022; [Internet]; [citado em 22 nov. 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36016414>
- [14] Pereira EMMS. Aplicações da terapia com bacteriófagos como controle biológico. 2011; [Internet]; [citado em 23 fev. 2024]. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-99VHNF/1/monografia_fagos_151111_2.pdf
- [15] Save J, Que YA, Entenza JM, Kolenda C, Laurent F, Resch G. Bacteriophages combined with subtherapeutic doses of flucloxacillin act synergistically against *Staphylococcus aureus* experimental infective endocarditis. 2022; [Internet]; [citado em 25 fev. 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023080>
- [16] Loba AFFR. Fagoterapia como alternativa ao uso de antibióticos convencionais. 2014; [Internet]; [citado em 25 fev. 2024]. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10437/4704>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O USO DE TERAPIA FÁGICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUPER* RESISTENTES

Jakeline Brito Novaes, Camila Queiroz dos Santos, Yasmin Chagas Sousa Cardoso, Messias de Oliveira Pacheco

[17] Kornienko M, Kuptsov N, Gorodnichev R, Bespiatykh D, Guliaev A, Letarova M, Kulikov E, Veselovsky V, Malakhova M, Letarov A, Ilina E, Shitikov E. Contribution of Podoviridae and myoviridae bacteriophages to the effectiveness of anti-staphylococcal therapeutic cocktails. 2020; [Internet]; [citado em 25 fev. 2024]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-75637-x>

[18] Paiano M, Bedendo J. Resistência antimicrobiana de amostras de *Staphylococcus aureus* isoladas de recém-nascidos saudáveis. 2009; [Internet]; [citado em 23 nov. 2023]. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/33238>

[19] Dos Santos AL, Santos DO, De Freitas CC, Ferreira BLA, Afonso IF, Rodrigues CR, Castro HC. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. 2007; [Internet]; [citado em 24 nov. 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000600005>

[20] Facanali VB. Terapia fágica e entrega de sistemas CRISPR-Cas9 Tipo II programáveis como alternativa ao uso de antibióticos no combate a *Staphylococcus aureus*: revisão sistemática da literatura. 2022; [Internet]; [citado em 25 nov. 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/16760>