REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

FAGOTERAPIA APLICADA AO COMBATE DE INFECÇÕES BACTERIANAS DO GRUPO ESKAPE: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA ERA DA RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA

PHAGE THERAPY AGAINST ESKAPE GROUP INFECTIONS: A THERAPEUTIC ALTERNATIVE IN THE AGE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

FAGOTERAPIA FRENTE A LAS INFECCIONES BACTERIANAS DEL GRUPO ESKAPE: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN LA ERA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Beatriz de Paiva Mendes[1], Jenifer Inocencio Silva[1], Lorrana Fonseca[1]

e676646
https://doi.org/10.47820/recima21.v6i7.6646

PUBLICADO: 7/2025

RESUMO

Os patógenos "ESKAPE" – *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. – causam infecções nosocomiais e estão estritamente associadas à crescente resistência antimicrobiana (RAM). O uso indiscriminado de antibióticos tem intensificado esse cenário, comprometendo a eficácia dos tratamentos convencionais e exigindo novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, os bacteriófagos – vírus que infectam e destroem bactérias – destacam-se como alternativas promissoras. Este artigo investiga o potencial da fagoterapia contra essas seis espécies multirresistentes através da análise de estudos publicados entre 2015-2025 nos repositórios PubMed, SciELO e Google Scholar. Consideraram-se trabalhos nos idiomas inglês e português e com enfoque em aplicações terapêuticas. Os resultados apontaram que a RAM nessas bactérias ocorre a partir da produção de enzimas inativadoras, mutações em alvos antibióticos, alteração da permeabilidade de membrana e formação de biofilmes. Os fagos demonstraram alta especificidade, replicação eficiente e baixa toxicidade, atuando seletivamente sobre as bactérias patogênicas. Evidências experimentais e clínicas reforçam sua eficácia, especialmente quando antibióticos falham, e sugerem efeitos sinérgicos com essas drogas. A fagoterapia ressurge, portanto, como uma abordagem personalizada e promissora para o tratamento de infecções associadas à assistência à saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Bacteriófagos. Terapia fágica. Patógenos ESKAPE. Resistência antimicrobiana.

ABSTRACT

The "ESKAPE" pathogens – Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Enterobacter spp. *– are frequently involved with nosocomial infections and the overuse of antibiotics has acelerated cases of antimicrobial resistance (AMR) among these strains. In this context, the bacteriophages – viruses that specifically infect bacteria – are emerging as promising therapeutic agents. Thus, this article explores the potential of phage therapy in treating infections caused by these six multidrug-resistant species. Studies were selected from the PubMed, SciELO and Google Scholar databases, considering the English and Portuguese languages, the period between 2015-2025 and involving therapeutic applications. The results revealed that AMR in these microorganisms is driven by the production of antibiotic-inactivating enzymes, target site mutations, reduced membrane permeability, and biofilm formation. Phages exhibit high specificity, rapid self-replication, and low toxicity, selectively targeting pathogenic bacteria while preserving the host microbiota. Experimental models and clinical evidence suggest that phage therapy is especially effective in cases where broad-spectrum antibiotics fail and demonstrate synergistic effects when used in combination with*

[1] Discente de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Estácio de Sá, – RJ.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

antimicrobial agents. In conclusion, phage therapy is re-emerging as a promising and personalized treatment strategy for healthcare-associated infections.

KEYWORDS: *Bacteriophages. Phage therapy. ESKAPE pathogens. Antimicrobial resistance.*

RESUMEN
Los patógenos "ESKAPE" – Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter spp. *– son responsables de muchas infecciones nosocomiales y están estrictamente relacionados con el aumento de la resistencia a los antimicrobianos (RAM). Ante este panorama, los bacteriófagos – virus que infectan específicamente a bacterias – han resurgido como una alternativa terapéutica prometedora. Este artigo explorou el potencial de la fagoterapia frente a infecciones causadas por estas seis especies multirresistentes a través de estudios seleccionados de las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar. Se consideraron trabajos publicados entre 2017 y 2025, en inglés o portugués, y con enfoque terapéutico. Los resultados revelaron que la RAM en estas bacterias se debe a mecanismos como la producción de enzimas inactivadoras de antibióticos, mutaciones en dianas terapéuticas, reducción de la permeabilidad de la membrana y formación de biopelículas. Los fagos demostraron alta especificidad, replicación rápida y baja toxicidad, eliminando bacterias patógenas sin dañar la microbiota del huésped. Modelos experimentales y estudios in vivo muestran que los fagos pueden ser especialmente útiles cuando fallan los antibióticos tradicionales y pueden actuar sinérgicamente con ellos. Así, la terapia con fagos se perfila como un tratamiento personalizado para infecciones hospitalarias.*

PALABRAS CLAVE*: Bacteriófagos. Terapia con fagos. ESKAPE patógenos. Resistencia a los antibióticos.*

1. INTRODUÇÃO

Antibióticos são substâncias – químicas, naturais ou sintéticas – capazes de inibir ou impedir a multiplicação de bactérias[1]. Sua descoberta data de 1928, quando Alexander Fleming batizou a penicilina, um achado que garantiu excelentes resultados para o controle de infecções e serviu como pontapé para uma nova fase da medicina: A era dos antimicrobianos[2]. No entanto, poucos anos depois, ainda em seu discurso de aceitação do Prêmio Nobel, Fleming já advertia para os riscos de resistência associados ao uso excessivo dessa droga.

A resistência antimicrobiana (RAM) ocorre quando um microrganismo deixa de responder a um medicamento que antes funcionava, seja por mutação espontânea de DNA ou pela aquisição de genes de resistência, através de mecanismos como conjugação, transformação ou transdução[3]. O consumo indiscriminado de antibióticos é um dos principais fatores que desencadeia a RAM, visto que essas drogas exercem uma pressão seletiva sobre a microbiota, eliminando as bactérias sensíveis e permitindo a sobrevivência e multiplicação das mais adaptadas[4].

Ao longo das décadas, a incidência da RAM aumentou significativamente, com razões que incluem o uso indevido desses medicamentos não só na medicina, como também na agricultura e pecuária[5]. O agravamento desse quadro tornou-se ainda mais evidente com a pandemia de COVID-19, marcada pela automedicação e prescrições antibióticas profiláticas inadequadas[6].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Sem uma grande mudança nessas tendências, projeções indicam que bactérias resistentes poderão causar um total de 39 milhões de mortes até 2050[7].

Nesse contexto, entre os microrganismos mais preocupantes estão os chamados patógenos "ESKAPE", grupo de seis bactérias caracterizadas pela alta virulência, poucas opções terapêuticas disponíveis e múltipla resistência antibiótica[8]. Esse acrônimo foi definido, em 2008, pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e faz referência, respectivamente, às iniciais de *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp., principais causadoras de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS).

Essas infecções são adquiridas durante ou após assistências e internações hospitalares, representando uma ameaça significativa à pacientes submetidos a procedimentos invasivos ou imunocomprometidos[9]. Além disso, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu essas bactérias em sua primeira Lista de Agentes Patogênicos Prioritários, destacando-as como microrganismos que demandam maior investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D)[10]. Conforme atualização realizada em 2024, *A. baumannii*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* enquadraram-se como críticas, dada sua resistência à antibióticos de última linha. Já *E. faecium* e *S. aureus* foram categorizadas como de alta prioridade, por ainda apresentarem algumas opções de tratamento eficazes.

Outro fator que contribui para o agravamento desse cenário é a escassez do desenvolvimento de novas moléculas antimicrobianas. Nos últimos anos, a maioria dos antibióticos lançados são variações químicas de classes já existentes e não verdadeiras inovações estruturais[11]. Essa desaceleração está diretamente relacionada a fatores econômicos e regulatórios, pois a produção desses fármacos tornou-se financeiramente desvantajosa para a indústria farmacêutica, já que são administrados por curtos períodos de tempo, devem ser reservados como última linha de tratamento e tendem a se tornar rapidamente obsoletos devido à resistência adquirida[11–12].

Diante dessas urgências, a comunidade científica tem estudado algumas estratégias de bioprospecção, dentre as quais se destaca a fagoterapia, abordagem que utiliza bacteriófagos – vírus conhecidos por infectar e destruir células especificamente bacterianas. Estima-se que existam dez nonilhões de partículas fágicas na biosfera, desempenhando papel essencial no trato gastrointestinal humano, onde são capazes de modular a resposta imune e a eubiose do hospedeiro[13]. Sua descoberta ocorreu em 1915, antes mesmo do primeiro antibiótico, quando Frederick Twort observou um agente capaz de causar lise celular em culturas bacterianas, mas não conseguiu determinar sua origem[14].

Em 1917, Felix d'Herelle e José da Costa Cruz, pesquisador brasileiro, confirmaram a natureza viral do achado e iniciaram a aplicação clínica da terapia fágica[15]. O primeiro caso de sucesso direcionou-se ao tratamento de disenteria bacilar, em um paciente de 12 anos, que

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

apresentou completa recuperação da doença após administração de uma única dose[16]. A terapia ainda foi amplamente utilizada em infecções como cólera, peste bubônica e feridas contaminadas com *Clostridium* spp. durante a 2ª Guerra Mundial[14,17], ganhando espaço principalmente na Europa e União Soviética. Os bacteriófagos, porém, perderam popularidade devido a experimentos mal controlados e a ascensão da antibioticoterapia[18].

Sendo assim, este artigo se justifica pela necessidade de reavaliar soluções farmacoterapêuticas que reduzam os impactos da multirresistência ESKAPE na Saúde Pública. Apesar de alternativas envolvendo peptídeos antimicrobianos, nanopartículas e inibidores de *quorum sensing* estejam em estudo, a fagoterapia ressurge como "cura esquecida" e se destaca por sua alta especificidade, rápida replicação, capacidade de coevolução com as bactérias-alvo e baixa toxicidade à microbiota do hospedeiro[19]. Além disso, os avanços biotecnológicos viabilizaram a engenharia genética de fagos, contribuindo para o surgimento de estratégias personalizadas de medicina[15,18].

Portanto, este estudo objetiva investigar o potencial terapêutico dos bacteriófagos contra infecções causadas por patógenos ESKAPE, visto que a preocupação com a RAM torna urgente o desenvolvimento de um tratamento alternativo ou complementar a antibioticoterapia. Para isso, busca-se analisar os mecanismos de resistência bacteriana; Investigar a estrutura e a dinâmica de infecção adotada por esses vírus; Discorrer sobre aplicações da fagoterapia contra cada ESKAPE e explorar os obstáculos ainda existentes para o emprego desse tipo de tratamento.

2. MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, cujo objetivo é reunir e analisar evidências científicas previamente publicadas sobre um tema específico, além de fornecer novas perspectivas de pesquisa[20]. Para isso, foram utilizadas fontes da literatura nacional e internacional, através da consulta em bases de dados como PubMed, SciELO e Google Scholar. Selecionaram-se trabalhos do período entre 2015 e 2025, com filtros de idioma para as línguas inglesa e portuguesa, a partir dos descritores "*Antibiotic therapy" "Antimicrobial resistance*"; "*Phage therapy*"; "*Bacteriophages*"; "ESKAPE *pathogens*" e com apoio dos operadores booleanos "*AND*" e "*OR*".

A triagem inicial considerou os títulos e resumos, priorizando trabalhos com acesso disponível – seja gratuitamente ou por meio de portal institucional – e que apresentassem metodologias bem esclarecidas. Incluíram-se artigos originais (tanto de estudos experimentais, quanto relatos de caso) e outras revisões bibliográficas. Trabalhos duplicados e/ou que mencionassem outros tipos de aplicação fágica, senão a terapêutica, foram excluídos. Por fim, para a síntese dos dados, coletaram-se informações sobre o perfil de resistência de cada uma das bactérias em estudo (*E. faecium, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumanii, P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) bem como o espectro de ação da fagoterapia para suas respectivas infecções.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Resistência antibiótica: Estratégias escapatórias das ESKAPE

Antibióticos podem ser classificados como bacteriostáticos, quando apenas impedem a reprodução bacteriana, ou bactericidas, quando causam lise celular completa. As principais classes desses fármacos atuam sobre alvos específicos, incluindo a inibição da biossíntese de parede e membrana celular, a interferência na produção de proteínas essenciais à célula bacteriana, a supressão da transcrição de material genético e o bloqueio da síntese de ácido fólico, uma das principais vias metabólicas desses microrganismos[12].

Embora tenham sido fundamentais no passado, desde o início da era dos antimicrobianos são relatados casos de resistência a essas substâncias. A falta de higienização adequada, a grande movimentação de pacientes e a contaminação cruzada em hospitais favorecem a pressão seletiva e a disseminação dessas bactérias[21]. Esse problema ainda gera consequências relevantes, pois aumenta o tempo e o custo das hospitalizações, eleva a morbimortalidade e sobrecarrega os sistemas de saúde pública[9].

Classificadas como MDRs (*Multidrug-Resistants*) e XDRs (*Extensively drug resistants*) as bactérias do grupo ESKAPE produzem diferentes mecanismos de resistência a uma ampla gama de antibióticos. Para Ribeiro e colaboradores, suas principais estratégias de evasão envolvem a inativação enzimática, a modificação do alvo do antimicrobiano, mudanças na permeabilidade da membrana celular – que impedem a entrada ou promovem a expulsão do fármaco de dentro da célula – e o desenvolvimento de biofilmes[22].

Muitas bactérias produzem ou adquirem enzimas que modificam/inativam irreversivelmente os antimicrobianos. As mais bem caracterizadas são as β-lactamases, que hidrolisam antibióticos β-lactâmicos, como as penicilinas e cefalosporinas. Uma das β-lactamases de maior relevância são as carbapenemases, conhecidas por inativar os carbapenêmicos, drogas de último espectro[23]. No material “Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica[24]”, a ANVISA esclarece que todas as ESKAPE produzem essas enzimas, com destaque para as β-lactamases de espectro estendido (ESBLs), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), AmpC e as OXA-types.

Também são frequentemente observadas alterações nos sítios de ligação dos antibióticos, que impedem a interação entre fármaco/receptor. Isso pode ocorrer por meio de mutações nos genes que codificam as proteínas de ligação ou pela produção de proteínas exclusivas, que se tornam mais abundantes do que os receptores nativos[25]. *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), por exemplo, produz PBP2a – Proteína de ligação à penicilina alterada – que reduz sua afinidade por todos os β-lactâmicos[26]. Já *E. faecium* resistente à vancomicina (VRE), sofre modificação em um dos terminais do peptidoglicano, o que reduz sua interação com fármacos glicopeptídicos[27].

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A permeabilidade da membrana celular é outro fator que influencia a eficácia antibiótica, visto que o equilíbrio entre a absorção e eliminação de um medicamento é o que determina a suscetibilidade bacteriana àquela droga[28]. Bactérias gram-negativas costumam sofrer reduções na quantidade de porinas, proteínas que funcionam como canais difusores de antimicrobianos e nutrientes. Miller e Arias demonstraram que perda de porinas em *A. baumanii* e *P. aeruginosa* tem prejudicado seu influxo antibiótico, tornando essas espécies insensíveis a medicamentos de última linha como imipenem[29].

Ainda nesse contexto, as bombas de efluxo são outras proteínas envolvidas com a difusão antibiótica, presentes em espécies gram-positivas e gram-negativas. Essas estruturas funcionam como exportadoras, pois potencializam a remoção de substâncias tóxicas do compartimento intracelular[30]. Esse é um mecanismo de resistência desenvolvido por todas as ESKAPE e, quando hiperexpressas, essas bombas podem expulsar os antimicrobianos e desinfetantes utilizados na prática clínica, o que favorece a persistência desses microrganismos em ambientes hospitalares[31].

Já os biofilmes, estruturas compostas por colônias bacterianas implantadas em uma matriz que contém polissacarídeos, proteínas e DNA extracelular, são tidos como uma das principais causas da RAM[32]. Para Santajit e Indrawattana, isso acontece porque essa matriz funciona como "um escudo mecânico e bioquímico que fornece as condições necessárias para atenuar a atividade dos medicamentos e do sistema imune[33]". Os patógenos ESKAPE mais comumente encontrados nessas estruturas são *S. aureus, K. pneumoniae, A. baumanii* e *P. aerugionosa*[34].

Ainda é válido ressaltar que algumas bactérias possuem resistência natural a certos antibióticos, enquanto outras podem adquiri-la a partir da transferência horizontal de genes e da troca de plasmídeos[8]. Esses fatores, combinados às estratégias anteriormente mencionadas, variam entre cada microrganismo e podem ser simultaneamente expressos por uma única espécie.

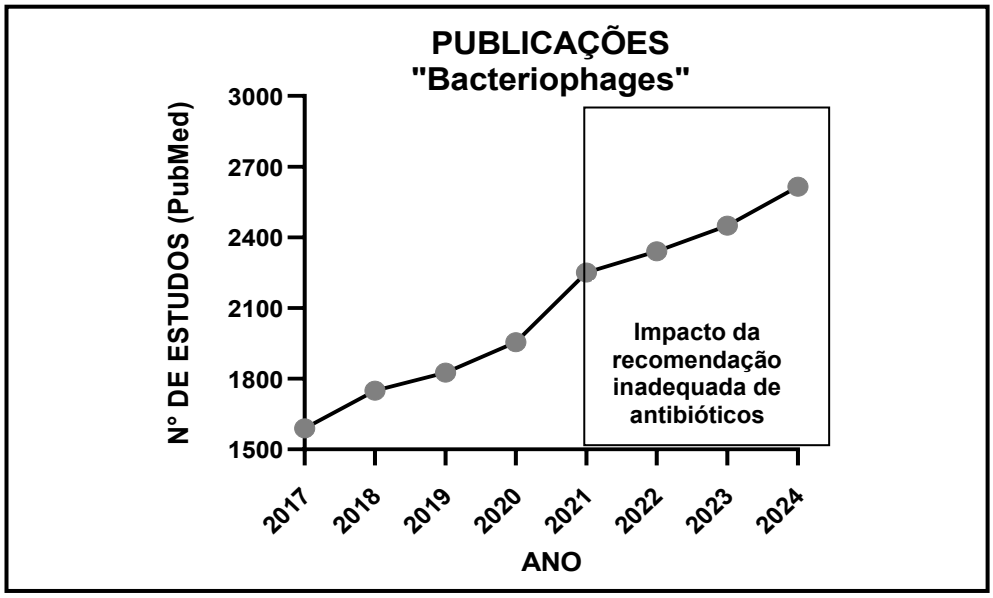
3.2. Morfologia e mecanismos de infecção dos bacteriófagos

Diante dessa preocupação, a ideia de usar bacteriófagos ganhou força nos últimos anos. Embora recentes na medicina ocidental, Hesse e Adhya demonstraram que organizações como o Eliava *Institute*, na Geórgia, nunca deixaram de produzir essas preparações[35]. A figura 1 enfatiza esse ressurgimento ao ilustrar uma tendência de aumento em publicações sobre esse tema a partir de 2017, quando a OMS declarou a RAM como uma ameaça à saúde global. Entre 2021-2024, registraram-se 9.656 artigos, refletindo a urgência na busca por novas soluções frente ao uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia[6,21].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Figura 1. Artigos científicos depositados no PubMed com o descritor “Bacteriófagos”



Fonte: Elaborada pelas autoras (2025).

Apesar da variabilidade morfológica, os fagos apresentam uma estrutura básica comum: Uma cabeça icosaédrica conectada a uma cauda helicoidal[16]. A cabeça, conhecida como capsídeo, é composta por subunidades proteicas que envolvem o ácido nucleico. Entre o capsídeo e a cauda, encontra-se o pescoço, região que garante a liberação do genoma viral. Por último, na extremidade distal da cauda, posicionam-se fibras espiculares que desempenham papel fundamental no reconhecimento dos receptores bacterianos. Seu material genético pode ser de DNA ou RNA, fita simples (ss) ou dupla (ds), bem como ter conformação linear ou circular.

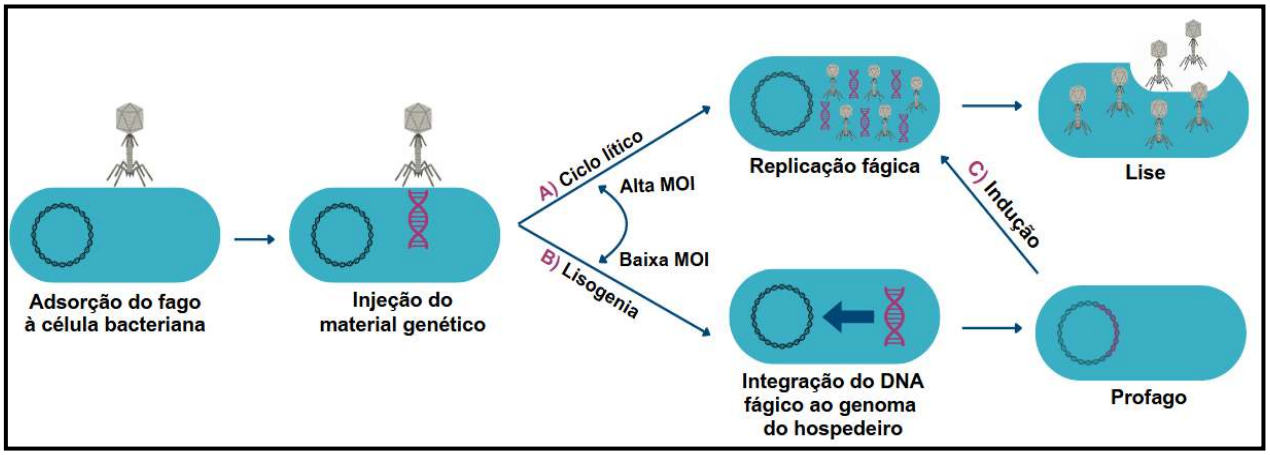
Conforme descrito por Turner; Kropinski; Adriaenssens, a taxonomia dos bacteriófagos levava em consideração essa morfologia, enquadrando esses vírus em três famílias principais: Myoviridae, Siphoviridae e Podoviridae[36]. Entretanto, com o avanço das técnicas de sequenciamento, tornou-se evidente que essas famílias não eram monofiléticas e, por esse motivo, o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV) instituiu a classe Caudoviricetes, a fim de reunir todos os fagos caudados e de dsDNA. Agora, a classificação das famílias e subfamílias é baseada em análises genômicas, o que representa uma grande vantagem para novos isolamentos e caracterizações[37].

A dinâmica de infecção viral tem início com a adsorção, etapa em que o fago liga-se ao hospedeiro através de interações entre suas proteínas de cauda e receptores compatíveis. Essas estruturas são altamente variáveis, o que garante sua especificidade em exterminar apenas espécies dentro do mesmo gênero ou cepas dentro da mesma espécie[17]. Uma vez ancorado, o fago injeta seu material genético na célula patogênica, o que desencadeia os ciclos replicativos (Figura 2), que seguem a via lítica, para fagos virulentos ou a lisogênica, para os temperados[5,13,17].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Figura 2. Ciclos de vida dos bacteriófagos



Fonte: Elaborada pelas autoras (2025).

No ciclo lítico (em A na figura 2), os vírus, em alta multiplicidade de infecção (MOI), utilizam a maquinaria celular para produzir novos vírus e, ao final, rompem a célula hospedeira, liberando os fagos formados. Já no ciclo lisogênico (em B), o DNA viral é incorporado ao cromossoma bacteriano, formando o profago, que é replicado junto ao DNA da bactéria, sem causar sua destruição imediata. Sob condições de estresse ou dano ao DNA, o profago pode ser reativado e iniciar o ciclo lítico (C)[19].

Terapeuticamente, o objetivo da fagoterapia deve ser lisar (matar) as células bacterianas patogênicas. Prefere-se, portanto, o uso de fagos líticos, administráveis pela via compatível com o foco da infecção – oral, tópica, intravenosa ou inalatória. Brives e Pourraz afirmam que, diferente dos antimicrobianos, esses vírus se autorreplicam ao identificar bactérias suscetíveis, exigindo doses menores, sem toxicidade e com habilidade de adaptação às defesas bacterianas[38]. Por outro lado, bacteriófagos temperados preocupam por sua capacidade de transdução de genes de resistência e virulência. Entretanto, a partir de técnicas de edição gênica como CRISPR-BRED já tem sido possível torná-los líticos[39].

A terapia pode ser não personalizada, composta por um mix de fagos, ou personalizada, com seleção específica para o patógeno do paciente. Segundo Hatfull; Dedrick; Schooley, essa escolha deve considerar critérios de eficácia *in vitro*, facilidade de propagação, estabilidade para armazenamento, ausência de genes de virulência/toxinas e a incapacidade de transdução, sendo essas características determinadas por análises bioinformáticas ou validação experimental[40]. A integração de plataformas de sequenciamento de nova geração (NGS) tem facilitado esse rastreio, contribuindo para o monitoramento em tempo real da evolução das cepas-alvo e para o aprimoramento de bancos globais de fagos[36].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

3.3. Uso compassivo da fagoterapia: Estudos experimentais e relatos de caso

A seguir são apresentadas e discutidas evidências bibliográficas que documentam aplicações da fagoterapia contra cada ESKAPE, tanto em modelos animais, quanto *in vivo,* utilizada após esgotarem-se outras opções terapêuticas.

3.3.1. *Enterococcus faecium*

Essa é uma bactéria cocoide, gram-positiva e facultativamente anaeróbia. Envolvida em infecções urinárias (ITU) e abdominais, bacteremias e endocardite, *E. faecium* preocupa pela codificação dos genes *vanA* e *vanB*, que conferem resistência à vancomicina (VRE). Nos EUA, o *Centers of Disese Control and Prevention* (CDC) estima que essa cepa foi responsável por cerca de 54.500 infecções entre pacientes hospitalizados apenas em 2017[41].

O estudo de Asforooshani *et al.* investigou a eficácia do fago EF-M80 encapsulado em hidrogel no tratamento de feridas infectadas por cepas VRE em camundongos BALB/c[42]. Foram avaliados alguns grupos experimentais, incluindo tratamentos com bacteriófagos livres, fagos em hidrogel e controles. O grupo tratado com vírus em hidrogel (Ph-hyd) apresentou cicatrização completa da ferida em duas semanas, com sinais de recuperação já no 3º dia. Os roedores tratados apenas com fagos também apresentaram melhora, porém de forma mais lenta.

Análises histológicas revelaram regeneração epidérmica eficiente, maior presença de fibroblastos e menor inflamação nos grupos tratados com fagos, especialmente os Ph-hyd. Além disso, foi observado o surgimento de folículos capilares e vasos sanguíneos, enfatizando a contribuição dessa substância para reepitelização dos ferimentos. Esses resultados sugerem que a fagoterapia, particularmente quando associada a sistemas de liberação gradual e sustentada como esse, acelera a cicatrização de feridas, já que ajuda a manter concentrações ideais do fago no local de ação por mais tempo.

3.3.2. *Staphylococcus aureus*

S. aureus é uma bactéria esférica, aeróbia facultativa e gram-positiva. Algumas de suas cepas são comensais da pele e mucosas humanas, no entanto, essa espécie também desencadeia uma série de infecções, desde as mais simples, como foliculites, até as mais graves, como o choque séptico. O quadro a seguir reúne algumas aplicações atuais da fagoterapia para diferentes infecções estafilocócicas.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Quadro 1. Relatórios sobre fagoterapia aplicada à *S. aureus* multirresistente

CASO	INFECÇÃO	FAGO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	TERAPIA COMBINADA	ESTUDO
1	Óssea/articular	AB-SA01 e SaGR51Ø1	Intravenosa e diretamente na articulação	Cefazolina	Ramirez-Sanchez *et al.*, 2021 [43]
2	Pele/tecidos moles	Sb-1 e coquetel de piobacteriófagos	Tópica e oral	–	Zhavania *et al.*, 2017 [46]
3	Cardíaca	Coquetel de bacteriófagos (vB_SauH_2002 e fago 66)	Intravenosa	Flucloxacilina	Save *et al.*, 2022 [47]
4	Pulmonar	Coquetel de bacteriófagos (fago K, fago 110, fago 134, fago 135, fago 136)	Endotraqueal	–	Kalelkhar *et al.*, 2022 [48]

Fonte: Elaborado pelas autoras (2025).

O caso 1 retrata o tratamento bem-sucedido de uma infecção protética causada por uma cepa sensível à meticilina (MSSA)[43]. A prótese em questão desenvolveu biofilme, dificultando a difusão antibiótica na região. Com a terapia combinada entre dois bacteriófagos, um antibiótico e uma cirurgia para lavagem do espaço articular infectado, a mulher apresentou erradicação da infecção, conforme evidenciado pela ausência de culturas positivas no fluido sinovial. Esse desfecho positivo é coerente com os achados *in vitro* de Totten e Patel, que posteriormente avaliaram a capacidade fágica em penetrar a matriz de biofilmes[44].

Especialmente em dispositivos médicos como esse, o estudo relata que muitos fagos são capazes de produzir despolimerases[45], enzimas que degradam os lipossacarídeos presentes nessas estruturas. Além disso, o protocolo cirúrgico de lavagem articular utilizado nesse caso ecoa a conclusão dos autores de que a redução física da carga bacteriana é eficiente para otimizar a MOI e auxiliar o fago na desintegração da bactéria hospedeira.

O relatório n° 2 discute o caso de um menino portador da Síndrome de Netherton, distúrbio caracterizado por lesões de pele, alterações capilares e manifestações atópicas[46]. Alérgico a múltiplos antibióticos, ele desenvolveu uma infecção cutânea crônica por *S. aureus.* A introdução da fagoterapia trouxe melhorias significativas em apenas 7 dias: As áreas hiperemiadas diminuíram e houve regeneração da pele. Após 6 meses, o paciente recuperou completamente a mobilidade, anteriormente comprometida dada sua rigidez de pele. O sucesso desse caso abre caminho para a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

aplicação ampliada dos bacteriófagos em populações vulneráveis como essa, especialmente em pacientes com predisposições genéticas raras.

No estudo de Save *et al.*, modelos murinos foram infectados com 63 isolados clínicos de *S. aureus,* a fim de simular uma endocardite infecciosa[47]. Um dia após receberem a infusão bacteriana, 75% dos tratados com a combinação de fagos e flucloxacilina apresentaram cultura negativa. A associação das duas terapias mostrou ser mais eficaz do que o uso isolado do antibiótico, o que indica uma ação sinérgica entre esses agentes.

Já no modelo 4, Kalelkhar e colaboradores projetaram micropartículas (MPs) de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) para facilitar a entrega pulmonar de bacteriófagos em camundongos infectados por *S. aureus*[48]*.* Os ratos tratados com os fago-MPs apresentaram maior contagem viral do que aqueles que receberam bacteriófagos livres, concepção que pode ser relevante para portadores de fibrose cística, por exemplo. Isso concorda com Chan e parceiros, quando anteriormente apontaram a viscosidade do muco como um empecilho para a entrega de medicamentos nesses pacientes[49].

3.3.3. *Klebsiella pneumoniae*

Bastonete gram-negativo, aeróbio facultativo e importante membro da família Enterobacteriaceae, esse microrganismo é conhecido por causar pneumonia, meningite, bacteremia, ITU e infecções de feridas. A preocupação com essa bactéria está principalmente associada a sua capacidade de produzir cápsulas polissacarídicas e enzimas como as ESBLs e carbapenemases[50].

Nesse cenário, um estudo que chama atenção é o descrito por Eskenazi e contribuintes[51]. O caso relata o estado de uma vítima do atentado ao aeroporto de Bruxelas (2016), que desenvolveu uma infecção relacionada à fratura causada por *K. pneumoniae* portadora do gene da carbapenemase OXA-48. Após mais de 700 dias de antibioticoterapia sem sucesso, foi administrado localmente o bacteriófago vB_KpnM_M1 na ferida infectada, via cateter, três vezes ao dia por três meses. O tratamento resultou na cessação da drenagem purulenta, cicatrização da fístula e recuperação funcional do membro afetado, evitando uma amputação.

Já o estudo experimental conduzido por Hesse *et al.* demonstrou que a administração sistêmica de fagos costuma ser altamente eficaz[52]. Em modelo murino simulatório de bacteremia pela cepa ST258, os pesquisadores utilizaram três fagos – ϕKp94, ϕKp195 e ϕKp412 **–** aplicados de forma isolada ou em coquetel, por via intravenosa. O tratamento resultou em significativa redução da carga bacteriana nos tecidos (em apenas 24h após a administração) e aumento da taxa de sobrevivência dos animais, especialmente com o uso combinado dos fagos.

Observa-se, portanto, que a via local possibilita uma alta concentração de fagos diretamente na área afetada, enquanto a intravenosa oferece alcance terapêutico mais amplo, ideal para

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

infecções que necessitam de rápida eficácia em curtos períodos de tratamento. Esses resultados demonstram que a fagoterapia é uma abordagem versátil, cuja aplicação pode ser adaptada conforme a gravidade, localização e natureza da infecção.

3.3.4. *Acinetobacter baumanii*

A. baumanii é um cocobacilo aeróbio e gram-negativo. Causadora de pneumonia, sepse, meningite, ITU, infecções em feridas e de pele, a relevância clínica dessa bactéria refere-se à transdução de plasmídeos que conferem resistência às principais classes de antimicrobianos[53].

O trabalho de Qu e parceiros trouxe *insights* importantes quanto ao prognóstico de uma paciente tratada com fagos projetados para essa espécie[54]. A mulher, de 71 anos, apresentava pneumonia causada por uma cepa extensivamente resistente a medicamentos (XDRAB), não solucionável com antibióticos de último espectro, nem ventilação mecânica. Além disso, seu histórico médico incluía diabetes mellitus, trombose venosa e doença hepática.

A partir da administração inalatória do fago BA3 (0,5 mL de solução com 10^9 PFU/mL) duas vezes ao dia durante 10 dias, a paciente apresentou descontinuação do suporte ventilatório, ausência de febre e dores no peito. Contudo, o achado mais relevante do estudo refere-se ao acúmulo de bacteriófagos no intestino da mulher, o que sugere que esses vírus têm capacidade de translocar entre o trato respiratório e o intestinal, possivelmente pela corrente sanguínea.

Essa perspectiva levanta questões sobre possíveis efeitos adversos, já que os pesquisadores observaram desequilíbrios na microbiota da paciente. O trabalho de Hsu *et al.* já havia confirmado esses dados ao demonstrar que fagos líticos introduzidos em camundongos alteraram a abundância de alguns gêneros bacterianos probióticos[55], sendo necessários maiores esclarecimentos sobre como isso pode afetar a homeostase dos pacientes.

3.3.5. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é um patógeno bacilar, gram-negativo e aeróbio. Essa é uma das ESKAPE que mais acumula mecanismos de resistência, incluindo bombas de efluxo, baixa permeabilidade de membrana, produção de β-lactamases e biofilmes, o que a faz estar frequentemente envolvida em pneumonias, infecções urinárias, queimaduras, otites e sepse.

Nieuwenhuyse *et al.* narram o caso de um recém-nascido com atresia biliar submetido a transplante hepático ABO-incompatível[56]. Após a cirurgia, a criança desenvolveu uma infecção sistêmica por *Pseudomonas aeruginosa* extensivamente resistente (XDRPA), agravada pela formação de abscessos hepáticos, que atuavam como uma espécie de reservatório da bactéria e inviabilizavam a realização do retransplante.

Perante a ineficácia da terapia antibiótica isolada, a equipe médica optou por combinar o coquetel fágico BFC1, composto pelos vírus PNM e 14-1 (administrado por via intravenosa) aos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

antibióticos colistina, aztreonam e gentamicina. O tratamento foi bem tolerado, sem evidência de neutralização dos bacteriófagos pelo sistema imunológico do paciente. Observou-se uma melhora clínica e microbiológica significativa, que permitiu a realização do retransplante hepático e a resolução completa das infecções.

Em compensação, os autores relataram uma breve ocorrência de resistência bacteriana aos fagos, possivelmente atribuída ao fenômeno de *trade-off,* no qual a bactéria escapa da infecção viral, mas perde boa parte de sua virulência. Mangalea e Duerkop discutem que esse mecanismo pode, inclusive, ser estrategicamente explorado para restaurar a suscetibilidade bacteriana às intervenções convencionais, ampliando as possibilidades terapêuticas[57].

3.3.6. *Enterobacter* spp

Esses microrganismos são bacilos gram-negativos, anaeróbios facultativos e membros da família Enterobacteriaceae. A terapia fágica para esse gênero ainda mostra-se pouco explorada, devido à escassez de fagos isolados e caracterizados para muitas de suas espécies[58]. Entre essas cepas, *Enterobacter cloacae* é especialmente preocupante por causar infecções de corrente sanguínea, respiratórias e do trato urinário.

No trabalho de Fu *et al.*, roedores foram infectados com *E. cloacae* resistente a carbapenêmicos para simular bacteremia[59]. A intervenção incluiu um coquetel de vírus (ΦEBU8, ΦECL22 e ΦECL30) e objetivou avaliar os efeitos do tempo de administração no tratamento. A janela terapêutica incluiu condições como a intervenção imediata após a infecção; após 06h e em um regime combinado (24h antes e, em seguida, 06h depois).

Os dados mostraram que os ratos tratados precocemente recuperaram-se mais rapidamente, apresentaram menos sintomas severos e tiveram uma taxa de sobrevivência de 100%. Em contrapartida, apenas metade dos tratados com as outras condições sobreviveram. Esses achados reforçam, conforme Gómez-Ochoa e colaboradores, que a definição do tempo de início da fagoterapia é decisiva para maximizar sua eficácia, particularmente em infecções agudas como a bacteremia[60].

3.4. Desafios e limitações

Apesar dos relatos promissores, a escassez de ensaios clínicos randomizados e de larga escala refreia a consolidação da fagoterapia na prática clínica. A maioria dos estudos cadastrados na *International Clinical Trials Registry Platform* – ICTRP/WHO (https://trialsearch.who.int/) permanece nas fases I/II e são conduzidos por instituições de países desenvolvidos. Esse cenário reforça a necessidade de investimento em pesquisa, uma vez que a escolha de fagos baseada na suscetibilidade bacteriana do paciente mostra-se mais eficaz, porém depende de diagnósticos precisos e regimes personalizados, validados através dessas testagens[5].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Outro obstáculo envolve a ausência de protocolos padronizados para o isolamento, formulação e armazenamento dos fagos, o que dificulta sua produção e a regulamentação do tratamento. Esses entraves são agravados pela ausência de diretrizes internacionais específicas e pela dificuldade em classificá-los nas categorias tradicionais de medicamentos[38], o que limita o interesse da indústria farmacêutica. Como consequência, o desenvolvimento dessa terapia têm se concentrado principalmente em empresas biotecnológicas de menor porte e *startups* especializadas, que enfrentam dificuldades para arcar com as fases finais de ensaios clínicos[61].

Por último, questões quanto à reatividade imunológica do hospedeiro, que pode neutralizar os fagos antes que atinjam seu alvo e o desenvolvimento de mecanismos de evasão bacteriana, que comprometeriam a eficácia do tratamento, precisam ser melhor elucidadas[40].

4. CONSIDERAÇÕES

Diante da crescente ameaça da resistência antimicrobiana, sobretudo a partir dos patógenos ESKAPE, os bacteriófagos emergem como ferramentas terapêuticas promissoras. A compreensão sobre sua maquinaria celular e ciclos de vida, assim como os avanços na engenharia genética e na taxonomia viral, ampliaram as possibilidades de uso direcionado da fagoterapia.

Os principais resultados demonstraram que estratégias de liberação dirigida, o uso de coquetéis e combinação com antibióticos têm potencializado resultados clínicos e revertido casos graves, garantindo a versatilidade desses vírus em contextos desafiadores, como diante de biofilmes e episódios de imunossupressão. Dada a enorme abundância de fagos no ambiente e o fato de que ainda sabe-se pouco sobre seus genes, é provável que, a partir de tecnologias de transcriptômica, proteômica e metabolômica, sejam reveladas novas camadas da complexidade funcional desses organismos.

Dessas ponderações, é notório que regulamentações robustas, padronização de protocolos e pesquisas clínicas controladas devem ser realizadas para estabelecer os perfis de segurança e eficácia da terapia bacteriófaga. Conclui-se, portanto, que a integração entre microbiologia, biotecnologia e vigilância epidemiológica será crucial para consolidar os fagos como aliados no enfrentamento à RAM e preparar os sistemas de saúde para a era pós-antibiótica.

REFERÊNCIAS

[1] Mohr KI. History of Antibiotics Research. In: Stadler M, Dersch P, organizadores. *How to overcome the antibiotics crisis.* Current Topics in Microbiology and Immunology: Springer Nature; 2016. p. 237–272.

[2] Garcia JVAS, Comarella L. O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas. Caderno de Saúde e Desenvolvimento Uninter [Internet]. 2021 [citado 2025 mar 5]; 10(18):78-87. Disponível em: https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/866.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

[3] Faria LF, Godoi LBF, Romano LH. Principais mecanismos de resistência bacteriana relacionados ao uso indiscriminado de antibióticos. *Revista Saúde em Foco* [Internet]. 2021 [citado 2025 mar 7]; 25(13):576-587. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/09/077_RESIST%C3%8ANCIA-BACTERIANA-RELACIONADA-AO-USO-INDISCRIMINADO-DE-ANTIBI%C3%93TICOS.pdf;

[4] Huemer M, Mairpady SS, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence — Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO reports* [Internet]. 2020 [citado 2025 mar 7];21(12). Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7726816/;

[5] Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell* [Internet]. 2023 [citado 2025 mar 10];186(1):17–31. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36608652/;

[6] Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. Infect Control and Hospital Epidemiology [Internet]. 2020 [citado 2025 mar 11];41(11):1–2. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7426604/;

[7] Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance 1990–2021: A Systematic Analysis with Forecasts to 2050. *The Lancet* [Internet]. 2024 [citado 2025 mar 11]; 404(10459):1199–1226. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39299261/;

[8] Dos Anjos CVO, Moraes PGS, Barros CFE, Alves JL, Bezerra AM, Souza FL, et al. Patógenos ESKAPEE: Desafios e consequências para a saúde humana. Rev Eletrônica Estácio Recife [Internet]. 2024 [citado 2025 mar 10];11(2):241-250. Disponível em: https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/844/446;

[9] Kern LS. Ocorrência de bactérias do grupo ESKAPE, perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos e relação com infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em um hospital de ensino de Pelotas, RS, Brasil [dissertação]. Pelotas (RS): Universidade Federal de Pelotas, Instituto de Biologia; 2020;

[10] Organização Mundial de Saúde. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado 2025 mar 11]. Disponível em: https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed;

[11] Organização Mundial de Saúde. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2024: Data for 2022–2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [citado 2025 mar 13]. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376944/9789240094000-eng.pdf?sequence=1;

[12] Saldanha DMS, Souza MBM, Ribeiro JF. O uso indiscriminado dos antibióticos: uma abordagem narrativa da literatura. Rev Interfaces Saude [Internet]. 2018 [citado 2025 mar 16];5(1):12–37. Disponível em: https://www.fvj.br/revista/wp-content/uploads/2019/11/2_IS_20181.pdf;

[13] Gutiérrez B, Domingo-Calap P. Phage therapy in gastrointestinal diseases. Microorganisms [Internet]. 2020 [citado 2025 mar 20];8(9):1420. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7565598/;

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

[14] Chanishvili N. Phage therapy – History from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. In: Szybalski WT, Lobocka M, organizadores. Advances in virus research – Bacteriophages, Part B. London (UK): Academic Press; 2012. p. 3–40;

[15] Almeida GMF, Sundberg LR. The forgotten tale of Brazilian phage therapy. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 2025 mar 15];20(5):90–101. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30060-8/abstract

[16] Ribeiro JM. Isolamento, caracterização e aplicação de novo bacteriófago contra cepas de *Escherichia coli* produtora de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e betalactamase de espectro estendido (ESBL) [dissertação]. Londrina (PR): Universidade Estadual de Londrina; 2019.

[17] Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. World J Gastrointest Pharmacol Ther [Internet]. 2017 [citado 2025 mar 14];8(3):162–73. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5547374/#sec3

[18] Salmond GPC, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2015 [citado 2025 mar 20];13(12):777–86. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrmicro3564

[19] Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 2025 mar 11];10:539. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6452778/#s3

[20] Gasparyan AY, Ayvazyan L, Blackmore H, Kitas GD. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. Rheumatol Int. [Internet]. 2011 [citado 2025 mar 1];31(11):1409–17. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00296-011-1999-3

[21] Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, Pellegrino M, Giuzio F, Marra M, et al. Antibiotic-resistant ESKAPE pathogens and COVID-19: the pandemic beyond the pandemic. Viruses. [Internet]. 2023 [citado 2025 mar 20];15(9):1843. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10537211/#sec4-viruses-15-01843.

[22] Ribeiro SQ, Esmeraldo MP, Basso S, Medeiros MS. Resistência bacteriana. In: Machado OVO, Lima JF, Costa MS, organizadores. Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas. Fortaleza: Unichristus; 2019.

[23] Bush K. Past and present perspectives on β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. [Internet]. 2018 [citado 2025 mar 23];62(10):e01076-18. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.01076-18.

[24] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Detecção dos principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos pelo laboratório de microbiologia clínica. Brasília: ANVISA; 2020.

[25] Souza JF, Dias FR, Alvim HGO. Resistência bacteriana aos antibióticos. Revista JRG de Estudos Acadêmicos. [Internet]. 2022 [citado 2025 mar 26];5(10):281-293. Disponível em: http://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/364/441.

[26] Lade H, Kim J. Molecular determinants of β-lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): an updated review. *Antibiotics*. [Internet]. 2023 [citado 2025 mar 25];12(9):1362. Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-6382/12/9/1362.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

[27] Gorrie C, Higgs C, Carter G, Stinear TP, Howden B. Genomics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Genomics*. [Internet]. 2019 [citado 2025 mar 18];5(7):e000283. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6700659/

[28] Alves MA, Biermann CS, Mororó GP, Dumaresq, DMH, Medeiros MS. Farmaodinâmica dos antimicrobianos. In: Machado OVO, Lima JF, Costa MS, organizadores. Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas. Fortaleza: Unichristus; 2019.

[29] Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. Nat Rev Microbiol. [Internet]. 2024 [citado 2025 mar 30];22(22):1-19. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41579-024-01054-w.

[30] Lima CC, Benjamim SCC, Santos RFS. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. CuidArte Enfermagem. [Internet]. 2017 [citado 2025 mar 22];11(1):105-113. Disponível em: https://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%AAncia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf.

[31] Tong Z, Hu H, Chen G, Li Z, Li A, Zhang J. Disinfectant resistance in bacteria: mechanisms, spread, and resolution strategies. Environ Res. *[I*nternet]. 2021 [citado 2025 abr 6];195:110897. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617866/.

[32] Sharma D, Misba L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. Antimicrob Resist Infect Control. *[Internet*]. 2019 [citado 2025 mar 27];8(1):10. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6524306/.

[33] Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Biomed Res Int. [Internet]. 2016 [citado 2025 mar 20];2016:2475067. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2016/2475067.

[34] Patil A, Banerji R, Kanojiya P, Saroj SD. Foodborne ESKAPE biofilms and antimicrobial resistance: lessons learned from clinical isolates. Pathog Glob Health. [Internet]. 2021 [citado 2025 mar 28];115(6):339-356. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8592604/.

[35] Hesse S, Adhya S. Phage therapy in the twenty-first century: facing the decline of the antibiotic era; is it finally time for the age of the phage? Annu Rev Microbiol. [Internet]. 2019 [citado 2025 abr 6];73(1):155-174. Disponível em: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-micro-090817-062535.

[36] Turner D, Kropinski AM, Adriaenssens EM. A roadmap for genome-based phage taxonomy. Viruses. *[Internet*]. 2021 [citado 2025 abr 3];13(3):506. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8003253/.

[37] Moura CSS. Caracterização genômica dos profagos e elementos parecidos com profagos nas bactérias láticas do gênero Weissella. [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2023.

[38] Brives C, Pourraz J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. Palgrave Commun. [Internet]. 2020 [citado 202 abr 14];6(1):1-11. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41599-020-0478-4#citeas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

[39] Wetzel KS, Guerrero-Bustamante CA, Dedrick RM, Ko C, Freeman KG, Aull HG, et al. CRISPY-BRED and CRISPY-BRIP: efficient bacteriophage engineering. Sci Rep. [Internet]. 2021 [citado 2025 abr 29];11(1):1-10. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7990910/

[40] Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. Annu Rev Med. [Internet]. 2021 [citado 2025 abr 9];73(1):155-174. Disponível em: https://encurtador.com.br/7B0iz.

[41] Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) Basics. CDC – GOV; 2017. [citado 2025 mai 2]. Disponível em: https://www.cdc.gov/vre/about/index.html#:~:text=VRE%20infections%20are%20treated%20with,Colonization%20does%20not%20require%20antibiotics.

[42] Asforooshani MK, Elikaei A, Abed S, Shafiei M, Barzi SM, Solgi H, et al. A novel *Enterococcus faecium* phage EF-M80: unveiling the effects of hydrogel-encapsulated phage on wound infection healing. Front Microbiol. [Internet]. 2024 [citado 2025 mai 7];15:11239553. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11239553/.

[43] Ramirez-Sanchez C, Gonzales F, Buckley M, Biswas B, Henry M, Deschenes MV, et al. Successful treatment of *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection with bacteriophage therapy. Viruses. [Internet]. 2021 [citado 2025 abr 6];13(6):1182. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34205687/.

[44] Totten KM, Patel R. Phage activity against planktonic and biofilm Staphylococcus aureus periprosthetic joint infection isolates. Antimicrob Agents Chemother. [Internet]. 2022 [citado 2025 abr 7];66(1):e0187921. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662191/

[45] Vieira GM, Piva DO, Damasceno RL, Japiassu RVN, Macedo AC, Japiassu, CVN, et al. Eficácia da fagoterapia para o tratamento de infecções por bactérias multirresistentes e suas aplicações. Braz Jorn of Helth Rev. [Internet]. 2021 [citado 2025 abr 6];4(3):10728-10744. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/29875.

[46] Zhvania P, Hoyle NS, Nadareishvili L, Nizharadze D, Kutateladze M. Phage therapy in a 16-year-old boy with Netherton syndrome. Front Med *(Lausanne)*. [Internet]. 2017; [citado 2025 abr 4];4:94. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00094/full

[47] 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. J Am Heart Assoc. [Internet]. 2022; [citado 2025 abr 3];11(3):e023080. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35043655/

[48] Kalelkar PP, Moustafa DA, Riddick M, Goldberg JB, McCarty NA, García AJ. Bacteriophage-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles mitigate *Staphylococcus aureus* infection and cocultures of *S. aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Adv Healthc Mater. [Internet]. 2022; [citado 2025 abr 7];11(10):2102539. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957709/

[49] Chan BK, Stanley G, Modak M, Koff JL, Turner PE. Bacteriophage therapy for infections in CF. Pediatr Pulmonol. [Internet]. 2021 [citado 2025 abr 9];56(S1):S4–S9. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ppul.25190

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

[50] Xing J, Han R, Zhao J, Zhang Y, Zhang M, Zhang Y, et al. Revisiting therapeutic options against resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: phage therapy is key. Microbiol Res. [Internet]. 2025 [citado 2025 abr 4];293:128083. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39904002/

[51] Eskenazi A, Lood C, Wubbolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun*. [Internet]. 2022 [citado 2025 abr 4]; 13(1):302. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-021-27656-z

[52] Hesse S, Malachowa N, Porter AR, Freedman B, Kobayashi SD, Gardner DJ, et al. Bacteriophage treatment rescues mice infected with multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae ST258. *mBio*. [Internet] 2021 [citado 2025 abr 10]; 12(1):e00034-21. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8545083/

[53] Elshamy AA, Kamal SK, Mahmoud MT, Elhasany AM, Shady AA, Mohamed SA et al. Recent insights on phage therapy against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. AMB Express. [Internet]. 2025 [citado 2025 abr 17];15(1):1. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11904003/

[54] Qu J, Zou J, Zhang J, Qu J, Lu H. Phage therapy for extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* infection: case report and in vivo evaluation of the distribution of phage and the impact on gut microbiome. Front Med. [Internet]. 2024 [citado 2025 mai 5];11:11695418. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11695418/

[55] Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, Liu Q, Lyon L, Bry L, et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. Cell Host *Microbe*. [Internet]. 2019 [citado 2025 abr 30];25(6):803–814.e5. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6579560/

[56] Nieuwenhuijse BV, Linden DVD, Chatzis O, Lood C, Wagemans J, Lavigne R, et al. Bacteriophage-antibiotic combination therapy against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection to allow liver transplantation in a toddler. Nat Commun. [Internet]. 2022 [citado 2025 mai 1];13(1):5725. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9523064/

[57] Mangalea MR, Duerkop BA. Fitness trade-offs resulting from bacteriophage resistance potentiate synergistic antibacterial strategies. Infect Immun. [Internet]. 2020 [citado 2025 mai 7];88(7):e00926-19. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32094257/

[58] Finney AG, Perry JM, Evans DR, Westbrook KJ, McElheny C, Iovleva A, et al. Isolation and characterization of lytic bacteriophages targeting diverse *Enterobacter* spp. clinical isolates. Phage. [Internet]. 2022 [citado 2025 abr 17];3(1):50–58. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9041515/

[59] Fu SY, Chen XZ, Yi PC, Gao J, Wang WX, Gu SL, et al. Optimizing phage therapy for carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* bacteremia: insights into dose and timing. Antimicrob Agents Chemother. [Internet]. 2025 [citado 2025 abr 22];69(5):e02504-24. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11963603/

[60] Gómez-Ochoa SA, Pitton M, Valente LG, Vesga CDS, Largo J, Quiroga-Centeno AC, et al. Efficacy of phage therapy in preclinical models of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe. [Internet]. 2022 [citado 2025 mai 9];3(12):e956–e968. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36370748/

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

[61] Morales S, Hyman P. Quis Custodiet? Are regulations slowing phage therapy? Drugs and drugs candidates. [Internet]. 2024 [citado 2025 mai 16];4(1):1. Disponível em: https://www.mdpi.com/2813-2998/4/1/1#

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.