



Eixo temático: Biologia Molecular, Genética e Biotecnologia

FAGOTERAPIA NO COMBATE À RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: O POTENCIAL DOS BACTERIÓFAGOS GENETICAMENTE MODIFICADOS

Lucas Kauan Santos Rocha¹; Janaina da Conceição Siqueira²; Emily Raíssa Santos Rocha³; Karolayne Silva Souza⁴ e Kátia Cilene da Silva Felix⁵

INTRODUÇÃO

A especulação sobre os bacteriófagos teve início em 1915, com Frederick Twort, um médico inglês que observou “zonas transparentes” transmissíveis em culturas bacterianas. Entre suas hipóteses, considerou que poderia se tratar de um “vírus ultramicroscópico”, mas, devido a recursos limitados, não conseguiu comprovar nenhuma de suas teorias (Keen, 2015). Entretanto, dois anos depois, em 1917, o microbiologista Félix Hubert d’Hérelle revolucionou o campo ao publicar uma nota nos Comptes Rendus de l’Académie des Sciences, descrevendo os fagos como “parasitas intracelulares obrigatórios”. Com isso, ele expandiu o conceito de vírus e de parasitismo celular, fundamentando suas observações em experimentos sólidos, o que lhe garantiu reconhecimento como descobridor dos bacteriófagos (Summers, 2016).

Apesar do potencial terapêutico inicial, a fagoterapia perdeu espaço no Ocidente a partir da década de 1940, devido ao sucesso dos antibióticos, especialmente a penicilina. No entanto, países do Leste Europeu, como a Polônia e a antiga União Soviética, mantiveram o uso clínico dos fagos. No Instituto Hirschfeld, na Polônia, mais de mil pacientes foram tratados com fagoterapia entre 1954 e 1987, com taxas de sucesso superiores a 84%. Até hoje, em países como a Geórgia e a Rússia, existem medicamentos fágicos disponíveis em farmácias e clínicas,

¹ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS) - e-mail: lucas.k.s.rocha@gmail.com

² Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS)

³ Discente do curso de Fisioterapia do Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS)

⁴ Biomédica, Doutora, Docente do Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS) - e-mail: karolayne.souza@unirios.edu.br

⁵ Bióloga, Doutora, Docente do Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS) - e-mail: katia.felix@unirios.edu.br



regulamentados para uso compassivo ou experimental sob controle sanitário local (Zaczek *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2023).

No século XXI, o aumento da resistência bacteriana reacendeu o interesse pela fagoterapia como alternativa aos antimicrobianos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a resistência antimicrobiana (RAM) entre as dez maiores ameaças globais à saúde e estima que, em 2019, 4,95 milhões de mortes estiveram associadas à resistência bacteriana, sendo 1,27 milhão diretamente atribuídas a ela. Além do impacto clínico, projeções do Banco Mundial indicam que a RAM pode reduzir até 3,8% do Produto Interno Bruto (PIB) global até 2050, com efeitos mais graves em países de baixa e média renda. Para acompanhar essa emergência, a OMS implementou iniciativas como o Sistema Global de Vigilância da Resistência e Uso de Antimicrobianos (GLASS), a Lista Prioritária de Patógenos Bacterianos (BPPL) e relatórios sobre o *pipeline* de novos antibióticos, que evidenciam avanços limitados frente à velocidade de disseminação da resistência. O surgimento constante de cepas resistentes, aliado ao financiamento insuficiente em P&D (Pesquisa e Desenvolvimento), mantém o mundo em estado de vulnerabilidade e reforça a urgência de estratégias terapêuticas inovadoras, entre elas o uso de bacteriófagos (WHO, 2022; WHO, 2024).

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo discutir o uso de bacteriófagos, com ênfase na aplicação de fagos geneticamente modificados como alternativa terapêutica frente à resistência antimicrobiana.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, de caráter bibliográfico e descritivo, fundamentada em revisão narrativa da literatura. A seleção dos materiais foi realizada entre julho e agosto de 2025 nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando os descritores em português e inglês: “fagoterapia”, “bacteriófagos”, “resistência antimicrobiana”, “fagos geneticamente modificados”, “phage therapy”, “bacteriophages”, “antimicrobial resistance”, “genetically engineered phages”, combinados com operadores

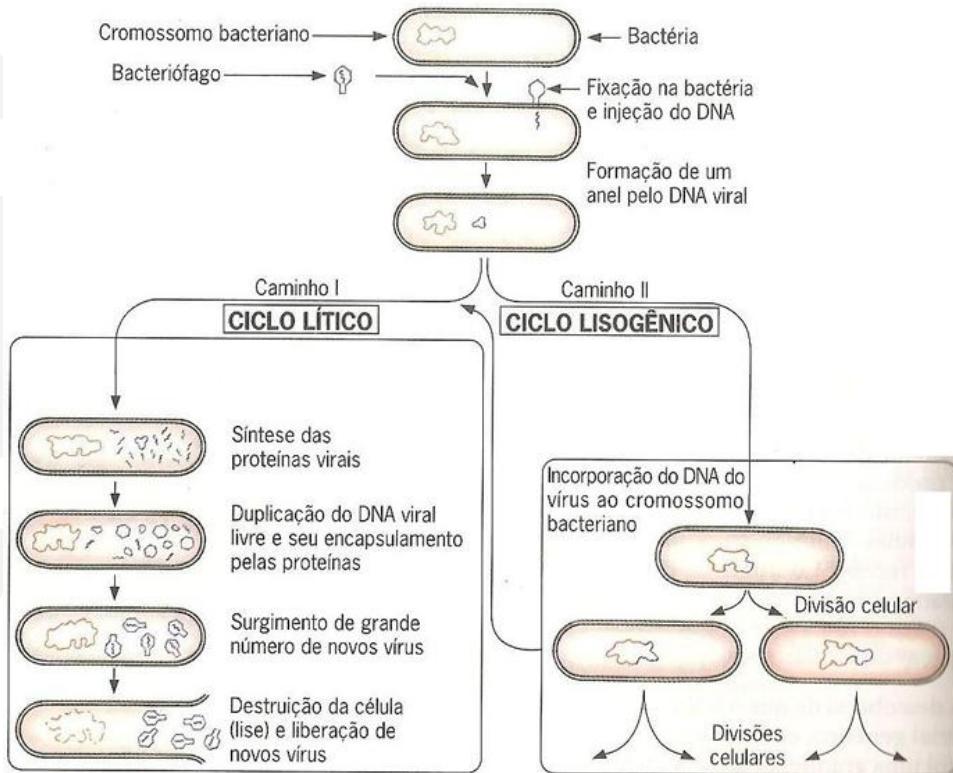


booleanos. Foram incluídos artigos publicados entre 2012 e 2025, em português e inglês, que abordassem os temas da pesquisa, e excluindo opiniões e materiais sem acesso ao texto completo, em seguida, realizou-se uma análise qualitativa, com extração de dados sobre tipos de fagos, estratégias terapêuticas, eficácia em modelos *in vitro* e *in vivo*, e impactos na resistência antimicrobiana.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A fagoterapia consiste no uso de vírus bacteriófagos para eliminar bactérias infecciosas e tratar situações clínicas. Os vírus bacteriófagos podem ser geneticamente modificados ou naturais, sendo que seu mecanismo de ação ocorre de forma demasiadamente específica, visto que, eles reconhecem os receptores localizados na superfície das bactérias-alvo, com isso a fagoterapia pode ser empregada no tratamento de infecções multirresistentes (Carvalho *et al.*, 2024; Santos, 2023). A Figura 1 sintetiza graficamente o que foi abordado.

Figura 1. Esquema de ciclo biológico de replicação de bacteriófagos.



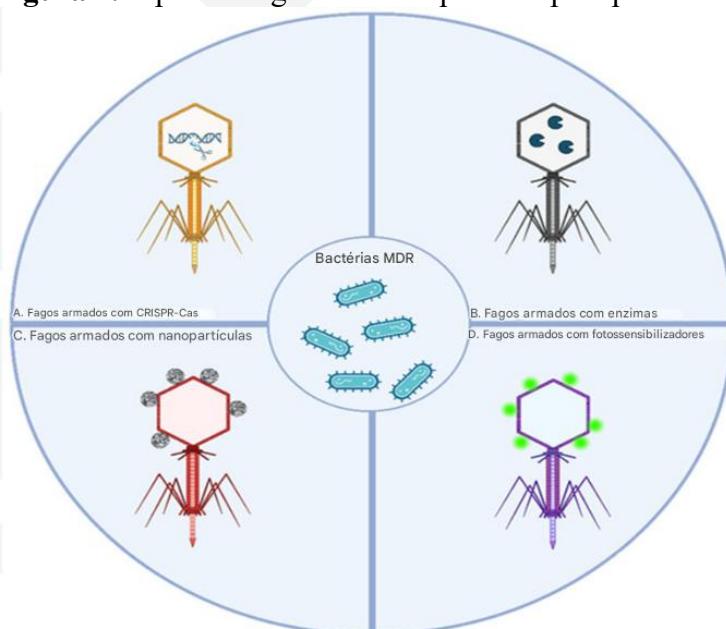
Fonte: Sousa, 2012.



Com isso, ao avaliar os mecanismos para desenvolvimento de resistência aos antibióticos, a fagoterapia busca combater os microrganismos multirresistentes ao usar os próprios mecanismos de virulência da bactéria, como, por exemplo, os fagos podem se ligar aos receptores presentes na superfícies dos flagelos das bactérias, ou ainda podem ligar-se a receptores que liberam substâncias tóxicas, que após a ligação ocorre a liberação do material genético do vírus, o que resulta na lise da bactéria. Convém ressaltar que o DNA bacteriano e viral podem sofrer alterações durante o processo de replicação. Portanto, a mutação natural do vírus pode acompanhar a mutação bacteriana, acompanhando assim a resistência que essa pode vir a desenvolver (Dalmolin *et al.*, 2022; Santos, 2023).

Mesmo com a alta capacidade dos bacteriófagos em provocar lise de patógenos específicos, as bactérias desenvolveram mecanismos de resistência, como modificações nos receptores que impedem a adsorção dos fagos ou a formação de barreiras estruturais que dificultam a infecção viral. Para contornar essas defesas, pesquisas vêm aprimorando fagos naturais por meio da incorporação de enzimas, nanopartículas, fotossensibilizadores e, principalmente, da tecnologia CRISPR-Cas, permitindo superar resistências e ampliar o alcance terapêutico (Wetzel *et al.*, 2021; Anastassopoulou *et al.*, 2025). Na Figura 2 é possível observar os tipos de fagos armados para terapia aprimorada.

Figura 2. Tipos de fagos armados para terapia aprimorada.



Fonte: Anastassopoulou, 2025.



Apesar desses avanços, persiste o desafio de atuar contra bactérias organizadas em biofilmes, estruturas complexas que aumentam a resistência aos tratamentos convencionais. Estudos indicam que a combinação de fagos e antibióticos pode degradar a matriz extracelular e eliminar bactérias persistentes. Um exemplo é o fago Sb-1, que reduziu significativamente biofilmes de *Staphylococcus aureus*, mas só obteve erradicação completa quando associado à rifampicina e daptomicina, evidenciando a eficácia de estratégias combinadas (Li *et al.*, 2021; Wetzel *et al.*, 2021; Kaur *et al.*, 2023).

Entre as aplicações mais recentes, destaca-se o ensaio clínico de Gencay *et al.* (2023), que desenvolveu o coquetel SNIPR001, composto por quatro fagos armados com sistemas CRISPR-Cas tipo IE, selecionados a partir de uma biblioteca de 162 fagos líticos testados contra 82 cepas de *Escherichia coli*. Em modelos com camundongos e minipigs, o tratamento reduziu significativamente os níveis bacterianos sem interferir na microbiota normal ou provocar respostas imunológicas relevantes. Embora a eliminação completa não tenha sido alcançada, nenhuma bactéria apresentou resistência a todos os fagos do coquetel, reforçando seu potencial terapêutico (Anastassopoulou *et al.*, 2024).

Casos clínicos também reforçam essa eficácia. Bao *et al.* (2020) relatou um paciente com ITU recorrente por *Klebsiella pneumoniae* extensivamente resistente a medicamentos, refratária a todos os antibióticos testados exceto tigeciclina e polimixina B. O uso combinado de um coquetel de seis fagos (KP152, KP154, KP155, KP164, KP6377 e HD001) com trimetoprima-sulfametoxazol supriu completamente o crescimento bacteriano in vitro e, no tratamento in vivo com irrigação vesical por cinco dias, eliminou a bactéria, com remissão dos sintomas e ausência de recorrência por seis meses. Em outro relato, um paciente transplantado renal com infecção por *K. pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) apresentou falha terapêutica com múltiplos antibióticos, evoluindo para epididimite. A combinação de meropenem e um fago de origem georgiana resultou em desaparecimento dos sintomas em um dia e culturas negativas por 14 meses (Li *et al.*, 2021).

Devido às propriedades auto reprodutivas dos fagos, estes apresentam uma produção eventualmente rápida, barata e simples. Com isso, a fagoterapia vem sendo testada para tratar infecções urinárias, pneumonia, sepse e osteomielite. Entretanto, em perspectivas futuras, a terapia fágica é limitada, principalmente porque os fagos foram configurados pela seleção natural para garantir sua própria sobrevivência e reprodução, e não para atender as aplicações



clínicas humanas. Portanto, para que a terapia fágica alcance sua máxima eficácia, é fundamental recorrer à engenharia de fagos, utilizando abordagens genéticas e químicas (Peng; Chen, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com as atuais projeções de crescimento da resistência antimicrobiana no mundo inteiro, a ciência reavaliou a fagoterapia como um candidato com grande potencial de efeito terapêutico em casos clínicos de infecções por bactérias multirresistentes. Os bacteriófagos apresentam alta especificidade e menor impacto na microbiota benéfica, especialmente quando submetidos a diferentes tipos de modificações para potencializar sua ação e combinados com a terapia tradicional.

Ainda que haja um longo caminho a percorrer em questões como aprofundamento das perspectivas futuras, fortalecimento do embasamento teórico, avaliação minuciosa de efeitos adversos, legislações específicas para o uso de bacteriófagos geneticamente modificados e desenvolvimento de estratégias eficientes de monitoramento, os fagos se encontram em posição privilegiada nessa corrida do século XXI contra a resistência antimicrobiana, uma disputa em que o tempo é cada vez mais curto frente à velocidade de adaptação dos microrganismos. Essa integração entre abordagens genéticas e químicas na engenharia de fagos pode representar um caminho promissor e estrategicamente relevante para o manejo de infecções multirresistentes no futuro. Com isso, a união das estratégias abordadas pode redefinir modelos de tratamento de doenças infecciosas oferecendo alternativas viáveis frente à crescente ineficácia dos antibióticos convencionais.

PALAVRAS-CHAVE

Bacteriófagos geneticamente modificados. Fagoterapia. Resistência antimicrobiana. Terapias alternativas aos antibióticos.



REFERÊNCIAS

ANASTASSOPOULOU, C. *et al.* Armed Phages: A New Weapon in the Battle Against Antimicrobial Resistance. **Viruses**, v. 17, n. 7, p. 911–911, 27 jun. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v17070911>. Acesso em: 29 jul. 2025.

BAO, J. *et al.* Non-active antibiotic and bacteriophage synergism to successfully treat recurrent urinary tract infection caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 771–774, 2 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745090>. Acesso em: 8 ago. 2025.

DALMOLIN, J. *et al.* MECANISMOS DE EXPRESSÃO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS E SAÚDE PÚBLICA. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 26, n. 3, 7 out. 2022. Disponível em: <https://unipar.openjournalsolutions.com.br/index.php/saude/article/view/8851>. Acesso em: 04 ago. 2025.

KAUR, S.; HARJAI, K.; CHHIBBER, S. Bacteriophage-aided intracellular killing of engulfed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by murine macrophages. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 98, n. 10, p. 4653–4661, 18 mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5561-8>. Acesso em: 8 ago. 2025.

KEEN, E. C. A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology. **BioEssays**, v. 37, n. 1, p. 6–9, 17 dez. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25521633>. Acesso em: 03 ago. 2025.

LI, X. *et al.* A combination therapy of Phages and Antibiotics: Two is better than one. **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 13, p. 3573–3582, 18 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ijbs.60551>. Acesso em: 29 jul. 2025.

PENG, H.; CHEN, I. A.; UDI QIMRON. Engineering Phages to Fight Multidrug-Resistant Bacteria. **Chemical Reviews**, 16 dez. 2024. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Engineering+Phages+to+Fight+Multidrug-Resistant+Bacteria&btnG=. Acesso em: 15 ago. 2025.

SANTOS, BES. Desafiando a resistência antimicrobiana: o potencial terapêutico da fagoterapia. **BIOINFO**. ISSN: 2764-8273. Vol. 3. p.06 (2023). doi: 10.51780/bioinfo-03-06. Acesso em: 04 ago.

SOUSA, A. M. Bacteriófagos: características gerais, utilidades e aplicações biotecnológicas. **repositorio.ufmg.br**, 27 fev. 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-99UJCW>. Acesso em: 05 ago. 2025.

SUMMERS, W. C. Félix Hubert d'Herelle (1873–1949): History of a scientific mind. **Bacteriophage**, v. 6, n. 4, p. e1270090, out. 2016. Disponível em:



<https://doi.org/10.1080/21597081.2016.1270090>. Acesso em: 03 ago. 2025.

WETZEL, K. S. *et al.* CRISPY-BRED and CRISPY-BRIP: efficient bacteriophage engineering. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 24 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86112-6>. Acesso em: 29 jul. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION . **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report: 2022**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>>. Acesso em: 26 ago. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 27 ago. 2025.

YANG, Q. *et al.* Regulations of phage therapy across the world. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 6 out. 2023. Acesso em: 03 ago. 2025

ŽACZEK, M. *et al.* Phage Therapy in Poland – a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 5 jun. 2020. Acesso em: 03 ago. 2025.