

Bacteriófagos, uma antiga solução para um novo problema

Bacteriophages, an old solution for new problem

Raul Leopoldo da Veiga Jardim Filho¹

Alessandra Marques Cardoso²

Resumo

A terapia por fagos, como é conhecida, tem se mostrado promissora devido a seu histórico de sucesso clínico em várias partes do mundo, em especial quando administradas em conjunto com antibióticos. Os bacteriófagos se destacam como uma abordagem inovadora e eficaz no combate a infecções bacterianas, reconhecendo e atacando as bactérias hospedeiras. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura científica sobre as condições atuais para uso de bacteriófagos no tratamento de infecções bacterianas. Essa alternativa apresenta um ótimo prognóstico, por comprometer menos a microbiota normal dos pacientes, e pelo efeito sinérgico de sensibilizar as bactérias aos antibióticos. Falta uma padronização de estudos, dificultando a verificação e inserção de bacteriófagos como um tratamento mais difundido na saúde. Mesmo assim, os resultados são promissores, especialmente quando combinando terapia fágica com antibióticos.

Palavras-chave: Bacteriófagos; Resistência Bacteriana; Terapia por Fagos; Biofilme.

Abstract

Phage therapy, as it is known, has shown promise due to its history of clinical success in several parts of the world, especially when administered in conjunction with antibiotics. Bacteriophages stand out as an innovative and effective approach to combat bacterial infections, recognizing and attacking host bacteria. The present study aimed to review scientific literature on the current conditions for the use of bacteriophages in the treatment of bacterial infections. This alternative has excellent prognosis, as it compromises the normal microbiota of patients less, and due to the synergistic effect of sensitizing bacteria to antibiotics. There is a lack of standardization of studies, making it difficult to verify and insert bacteriophages as a more widespread treatment in health. Even so, the results are promising, especially when combining phage therapy with antibiotics.

Keywords: Bacteriophages; Bacterial Resistance; Phage Therapy; Biofilm..

¹ Acadêmico de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

² Doutora e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.



INTRODUÇÃO

A premissa de utilizar uma forma de vida para eliminar outra de natureza indesejada não é um conceito novo e tem sido amplamente explorada em diversas áreas do conhecimento científico, especialmente na agricultura. Este recurso, conhecido como controle biológico, consiste na introdução ou promoção de organismos predadores, parasitas ou competidores de pragas agrícolas, como forma de minimizar os danos causados por essas pragas de maneira sustentável e sem o uso excessivo de produtos químicos¹.

Com as infecções causadas por bactérias multirresistentes sendo as principais causas de mortalidade no mundo², os bacteriófagos, vírus capazes de infectar e lisar bactérias específicas³, mostram que o controle biológico pode ser aplicado à medicina. Esses vírus, representam uma alternativa promissora em um cenário onde a resistência microbiana ameaça a eficácia dos antibióticos convencionais. A terapia fágica, embora tenha sido relegada a segundo plano após a era dourada dos antibióticos⁴, ressurge agora como potencial solução para infecções recorrentes e intratáveis.

Antibióticos como a penicilina, descoberta em 1928, já eram produzidos em larga escala desde 1940⁴. Entretanto, com o uso generalizado de antibióticos, as bactérias evoluíram para um caminho de resistência a múltiplos antibióticos, um cenário alarmante que tem acelerado pesquisas sobre terapias alternativas⁵. O que causou um grande crescimento no interesse pela terapia por fagos.

Esse artigo propõe uma revisão da literatura científica sobre a aplicação de bacteriófagos no tratamento de doenças infecciosas, com o objetivo de avaliar a eficácia dos bacteriófagos no tratamento de infecções causadas por bactérias multi e pan-resistentes, bem como os desafios para a implementação desses microrganismos no sistema de saúde.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, onde foi utilizada a base de dados: PubMed/Medline, utilizando “*Phage Therapy*” e “*Bacteriophage Resistance*” como termos, por meio do operador booleano “OR”. Foram adotados como critérios de inclusão: textos completos gratuitos, no período de 2020 a 2025, livros e documentos, ensaios clínicos, metanálises e revisões sistemáticas. Excluindo artigos duplicados e que não tinham como foco a segurança ou eficiência da terapia por fagos.

Uma segunda pesquisa foi feita, ainda no PubMed/Medline, utilizando “Biofilm” como termo. Adotando como critérios de inclusão: livros e documentos completos gratuitos no período de 2020 a 2025, para explicar conceitos utilizados na discussão.



Inicialmente, sem aplicação de filtros, foram encontrados 108.820 artigos. Aplicando-se os critérios de inclusão, restaram 726 artigos e após a eliminação de duplicatas, realizou-se a leitura minuciosa de um total de 63 artigos, dos quais 25 se encaixaram dentro do tema proposto, sendo incluídos nesse estudo. Destes, cinco foram utilizados exclusivamente para explicar conceitos desse estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 sumariza os objetivos e os principais achados de 18 artigos incluídos nessa pesquisa.

Quadro 1. Parâmetros gerais dos estudos revisados considerando autores, ano, local da produção, objetivos e principais achados.

AUTORES, ANO	EFICÁCIA	RECORRÊNCIA	RESISTÊNCIA A FAGOS	INTERAÇÃO COM ANTIBIÓTICOS	CONCLUSÃO
Aragna C. <i>et al.</i> , 2022 ⁴	85% de sucesso	15% dos casos	Resistência espontânea (10^{-7})	Sinergia com antibióticos (100%)	Eficaz e segura, melhor quando é personalizada e combinada
Gómez-Ochoa S. <i>et al.</i> , 2022 ⁶	Alta em modelos animais	15% com falha, mas não atribuída à terapia	Não avaliada	Não avaliada	Eficaz em modelos animais
Stacey HJ. <i>et al.</i> , 2022 ⁷	Promissora, dependente de fatores clínicos	Não avaliada	Citada como desafio	Potencial sinergia	Segura, promissora, mas ensaios clínicos ainda limitados
Al-Anany AM. <i>et al.</i> , 2023 ⁸	Até 79%	Queda de ITUs de 7 → 0/ano com combinação	Citada, não avaliada	Não avaliada	Segura e viável para ITU, mais estudos são necessários
Steele A <i>et al.</i> , 2020 ⁹	Alta eficácia	Não avaliada	Não avaliada	Interação indireta	Eficaz para infecções superficiais
Clarke AL. <i>et al.</i> , 2020 ¹⁰	96,4%	20%	Resistência reconhecida	Sinergia observada	Boa eficácia em infecções ósseas/articulares
Marongiu L. <i>et al.</i> , 2022 ¹¹	Promissora	Não citada	Não avaliada	Não discutida	Vantagem sem efeitos graves
Yang S. <i>et al.</i> , 2024 ¹²	Alívio em 39/42	2 casos	Citada como possível	Todos usaram antibióticos	Promissora frente à resistência
Simpson EA. <i>et al.</i> , 2023 ¹³	70,3%	Sim, sem detalhe	2/7 com resistência	Sinergia com antibióticos	Boa para infecções cirúrgicas refratárias
Mosimann S. <i>et al.</i> , 2021 ¹⁴	Redução bacteriana em frangos	Falhas citadas, sem detalhe	Não avaliada	Não avaliada	Promissora em aves, especialmente jovens

AUTORES, ANO	EFICÁCIA	RECORRÊNCIA	RESISTÊNCIA A FAGOS	INTERAÇÃO COM ANTIBIÓTICOS	CONCLUSÃO
Walter N <i>et al.</i> , 2024 ¹⁵	42,9% eficazes	Não avaliada	3/10 resistentes	Potencial sinergia	Segura, mas eficácia clínica limitada
Al-Ishaq RK. <i>et al.</i> , 2020 ¹⁶	Eficaz, especialmente contra MDR	Resistência em 2h	Risco real e rápido	Sinergia em 4/5 estudos	Promissora, especialmente em combinação
Fang Q. <i>et al.</i> , 2024 ¹⁷	Boa redução bacteriana	5 casos	Coquetéis ajudam a evitar	7 estudos usaram em combinação	Segura para descolonização
Genevière J. <i>et al.</i> , 2021 ¹⁸	71% sucesso	Não avaliada	Não avaliada	Uso combinado dificulta avaliar	Promissora em infecções osteoarticulares
Zhu M. <i>et al.</i> , 2025 ¹⁹	Promissora <i>in vitro</i> /modelos	Não avaliada	Não avaliada	Não avaliada	Potencial para doenças orais, precisa de mais testes
Young J. <i>et al.</i> , 2024 ²⁰	78–83% de remissão	Não avaliada	Não avaliada	Usada com antibióticos/cirurgia	Boa alternativa em infecções protéticas
Sarkodie-Addo P. <i>et al.</i> , 2025 ²¹	74% clínica / 71% microbiana	Recorrência com baixa dose	45% nos estudos	Sinergia em 72% dos estudos	Promissora em pulmonares, precisa padronização
Walter N. <i>et al.</i> , 2022 ²²	78,3% com antibióticos	Não avaliada	Não avaliada	Uso combinado eficaz	Terapia promissora, precisa padronização

Legenda: ITU = Infecção do Trato Urinário.

Fonte: Autoria própria.

Os bacteriófagos são específicos em seus hospedeiros, infectando uma única espécie, ou mesmo cepas específicas. Mas uma vez que se liga a um hospedeiro, ele pode se replicar de forma lítica, ou lisogênica. A forma lítica é direta, usando os ribossomos para fabricar os genomas virais e seus capsídeos, até a célula sofrer de lise. Já a forma lisogênica se diferencia por integrar seu genoma na bactéria (completamente integrando, ou ficando apenas como um elemento epissomal) sendo repassado para as bactérias filhas sem matá-las até que algo como uma mudança das condições ambientais a converta em um ciclo lítico²³.

Um outro obstáculo oferecido pelas bactérias são os biofilmes, agregados de células envolvidas por uma substância polimérica extracelular (SPE), feita de carboidratos de cadeia longa, DNA e outras macromoléculas biológicas, que geram estados celulares diferentes³. Uma vez na superfície, as bactérias se aderem ao tecido e proliferam, o que aumenta a comunicação por *quorum sensing* e sincroniza as respostas fenotípicas da comunidade bacteriana²⁴.

Acredita-se que grande parte da resistência aparente ou recrescimento de bactérias dentro do biofilme surge da presença dentro da matriz de células “persistentes” metabolicamente inativas. O crescimento lento e a atividade metabólica severamente limitada dessas bactérias persistentes



podem impedir a ação de muitos antibióticos. Essas células podem ser reativadas após esse estresse, levando ao recrescimento do biofilme após o tratamento³.

Quando transportados para o biofilme por uma bactéria infectada, eles podem progressivamente remover as bactérias produtoras da SPE, transportar e expressar enzimas despolimerizantes que têm como alvo a parede celular de bactérias hospedeiras e a SPE do biofilme, e destruir as bactérias de fixação quando reativadas³.

Dentre as revisões avaliadas, muitas investigaram a segurança e eficácia dos fagos na redução do crescimento bacteriano e melhora clínica sem efeitos colaterais significativos tendo resultados significativos e promissores, apesar de muitos dos estudos avaliados terem dificuldade em quantificar a eficácia, todos concluem que a terapia por fagos é de fato segura e eficaz.

Uma preocupação de alguns dos artigos foi o desenvolvimento de resistência das bactérias aos fagos utilizados, porém, nos seis artigos que avaliam, há uma melhora no tratamento dos pacientes tanto por uma resposta do próprio sistema imune^{4,17}, quanto pelo *Phage Steering*, sensibilizando algumas bactérias a antibióticos dos quais eram previamente resistentes^{4,14,16,21}.

Apesar de não ter tido foco na maioria dos estudos, 10 dos 18 artigos concordam que pode haver um efeito sinérgico entre fagos e antibióticos^{4,7,10,12,13,15,16,20-22}, cinco deles tendo comprovado a sinergia entre os dois métodos^{4,13,14,21,22}.

Apesar de ter acontecido um aumento significativo em estudos em bacteriófagos nos últimos anos, as revisões enfrentaram diversas dificuldades, como a falta de padronização em dosagem, via de administração e protocolos clínicos^{4,7,10,12,13,15,17,19-22}, alta heterogeneidade dos dados entre modelos animais e humanos e entre metodologias variadas para ambos^{6,8,11,14,22}, amostras pequenas, seguimento curto e baixo poder estatístico, com escassez de ensaios clínicos randomizados controlados^{8,15,18,20,22}, uso concomitante de terapias (antibióticos, cirurgias, tratamentos compassivos) que dificulta isolar o efeito dos fagos^{7,8,12}, elevado risco de viés de publicação por falta de randomização ou cegamento^{6,8,14}, acesso limitado a fagos eficazes e barreiras regulatórias/patenteamento que afugentam investimento e padronização^{7,15}, dados insuficientes sobre características dos fagos, como pureza das preparações e segurança, às vezes até usando lisados com endotoxinas^{6,10,16,19}, e ainda desafios biológicos e técnicos, como a complexa cinética fágica, respostas imunes variadas, alta especificidade dos fagos e barreiras físicas como o muco intestinal^{11,17,19,21}.

CONCLUSÃO

A terapia por fagos representa uma abordagem promissora e em ascensão no combate a infecções bacterianas, especialmente diante do aumento alarmante da resistência antimicrobiana. Após leitura extensa do tópico fica evidente que bacteriófagos representam uma forte ferramenta para enfrentar bactérias multirresistentes, podendo sensibilizar, eliminar, ou em outros casos



enfraquecer as cepas. No entanto, ainda sofrem de várias dificuldades para se tornarem um tratamento mais difundido na medicina. Nossa revisão sugere que os problemas atuais no avanço da terapia por fagos são a falta de um protocolo claro, conciso e unificado para todo o processo de administração de fagos, englobando a identificação da bactéria, seleção de fagos compatíveis, verificação de compatibilidade, método de aplicação e dose.

REFERÊNCIAS

1. Sobre o tema - Portal Embrapa. www.embrapa.br. Available from: <https://www.embrapa.br/tema-controle-biologico/sobre-o-tema>
2. Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *Journal of Infection and Public Health*. 2021 Jan;14(1):53-60.
3. Harper D, Parracho H, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M, et al. Bacteriophages and Biofilms. *Antibiotics*. 2014 Jun 25;3(3):270-84.
4. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4577.
5. Agnès Oromí-Bosch, Antani JD, Turner P. Developing Phage Therapy That Overcomes the Evolution of Bacterial Resistance. *Annual Review of Virology*. 2023;10(1):503-24.
6. 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. *The Lancet Microbe*. 2022;3(12):e956-68.
7. Stacey HJ, De Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy: A Systematic Review of Clinical and Safety Trials. *Antibiotics*. 2022;11(10):1340.
8. Al-Anany AM, Hooey PB, Cook JD, Burrows LL, Martyniuk J, Hynes AP, et al. Phage Therapy in the Management of Urinary Tract Infections: A Comprehensive Systematic Review. *PHAGE*. 2023;4(3):112-27.
9. Steele A, Stacey HJ, de Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review. *Antibiotics*. 2020;9(11):754.
10. Clarke AL, De Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2020;9(11).
11. Marongiu L, Burkard M, Lauer UM, Hoelzle LE, Venturelli S. Reassessment of Historical Clinical Trials Supports the Effectiveness of Phage Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2022;35(4).
12. Yang S, Assala Abu Mukh, Elsayed Abdelatif, Schmidt A, Cécile Batailler, Ferry T, et al. Bacteriophage therapy as an innovative strategy for the treatment of Periprosthetic Joint Infection: a systematic review. *International Orthopaedics*. 2024;48(11):2809–25.
13. Simpson EA, MacLeod CS, Stacey HJ, Nagy J, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Infections in Cardiac and Peripheral Vascular Surgery: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2023;12(12):1684.



14. Mosimann S, Desiree K, Ebner P. Efficacy of phage therapy in poultry: A systematic review and meta-analysis. *Poultry Science*. 2021;100(12):101472.
15. Walter N, Mirzaei M, Deng L, Willy C, Alt V, Rupp M. The Potential of Bacteriophage Therapy as an Alternative Treatment Approach for Antibiotic-Resistant Infections. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2023;33(1).
16. AL-Ishaq RK, Skariah S, Büsselberg D. Bacteriophage Treatment: Critical Evaluation of Its Application on World Health Organization Priority Pathogens. *Viruses*. 2020;13(1):51.
17. Fang Q, Yin X, He Y, Feng Y, Zhang L, Luo H, et al. Safety and efficacy of phage application in bacterial decolonisation: a systematic review. *The Lancet Microbe*. 2024;5(5).
18. Genevière J, McCallin S, Huttner A, Pham TT, Suva D. A systematic review of phage therapy applied to bone and joint infections: an analysis of success rates, treatment modalities and safety. *EFORT Open Reviews*. 2021;6(12):1148-56.
19. Zhu M, Hao C, Zou T, Jiang S, Wu B. Phage therapy as an alternative strategy for oral bacterial infections: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2025;25(1).
20. Young J, Mehta N, Lee SW, Rodriguez EK. How effective is phage therapy for prosthetic joint infections? a preliminary systematic review and proportional meta-analysis of early outcomes. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2024;60(5):790.
21. Sarkodie-Addo P, Osman AH, Aglomasa BC, Donkor ES. Phage therapy in the management of respiratory and pulmonary infections: a systematic review. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2025;20499361241307841.
22. Fang Q, Yin X, He Y, Feng Y, Zhang L, Luo H, et al. Safety and efficacy of phage application in bacterial decolonisation: a systematic review. *The Lancet Microbe*. 2024;5(5).
23. Walter N, Deng L, Christoph Brochhausen, Alt V, Rupp M. Behandlung von Knochen- und Protheseninfektionen mit Bakteriophagen. *Der Orthopäde*. 2021;51(2):138-45.
24. Kasman LM, Porter LD. Bacteriophages [Internet]. National Library of Medicine. StatPearls Publishing; 2022.
25. Kovacs CJ, Rapp EM, McKenzie SM, Mazur MZ, Mchale RP, Brasko B, et al. Disruption of Biofilm by Bacteriophages in Clinically Relevant Settings. *Military Medicine*. 2023;189(5-6).

Contato para correspondência:

Alessandra Marques Cardoso

E-mail:

alemarques5@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não**Financiamento:** Recursos Próprios