

**BACTERIÓFAGOS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO ENFRENTAMENTO DA
RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

**BACTERIOPHAGES AS A THERAPEUTIC STRATEGY TO ADDRESS ANTIMICROBIAL
BACTERIAL RESISTANCE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.068-021>

Oldair Donizete Galeni

Enfermeiro e Mestre em Odontologia
Universidade Federal de Uberlândia (UFU-MG)
E-mail: oldairgaleni@yahoo.com.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/7608391499546809>

Luciana Carvalho Leão

Fisioterapia
Faculdade Cosmopolita
E-mail: lucicarvalholeao@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5458-5544>

Ana Júlia Oliveira Gomes Santos

Biomedicina, vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências - UFBA
Centro Universitário de Excelência - UNEX
E-mail: anajogs@ufba.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4106-0428>

João Ricardo Rodrigues Maia

Médico
UEPA
E-mail: jрмаia1976@gmail.com
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4646433768369289>

Gabriel Lopes Madeira Nascimento

Especialista em Farmácia Hospitalar e Clínica
Instituto de Ciência Tecnologia e Qualidade (ICTQ)
E-mail: gabriellopesmadeira@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5020-040X>

Enio Grazianni Goncalves Sirqueira

Mestre em Ciências do Ambiente
CIAMB/UFT
E-mail: eniograzianni@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6773-2031>

Resumo

Este estudo analisa as evidências científicas sobre o uso de bacteriófagos como estratégia terapêutica no enfrentamento da resistência bacteriana aos antimicrobianos, considerando suas possibilidades de aplicação, mecanismos relacionados à atividade antibacteriana e principais limitações para sua utilização clínica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter exploratório-descritivo, realizada entre os meses de julho e agosto de 2026. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Web of Science e na plataforma ScienceDirect, utilizando os descritores *bacteriophages*, *phage therapy*, *antimicrobial resistance*, *antibiotic resistance*, *multidrug-resistant bacteria* e *bacterial infections*, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*, de acordo com as estratégias de busca específicas de cada um. Foram considerados artigos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis integralmente e em qualquer idioma desde que passíveis de tradução e diretamente relacionados à questão norteadora, sendo excluídas revisões de literatura, resenhas, cartas ao editor, preprints e estudos sem relação direta com o objeto da pesquisa. Ao final, 16 estudos compuseram a amostra. Os resultados evidenciam aplicações sistêmicas, locais e inalatórias, além do uso de coquetéis personalizados e da associação entre fagos e antibióticos. Também são observadas possibilidades de redução da virulência bacteriana, recuperação da suscetibilidade aos antimicrobianos e limitação da evolução da resistência aos fagos. Entretanto, a especificidade dos bacteriófagos, a necessidade de seleção individualizada, a heterogeneidade dos protocolos e a quantidade ainda limitada de ensaios clínicos constituem desafios para sua aplicação. Conclui-se que a fagoterapia apresenta potencial como abordagem complementar e personalizada diante de infecções multirresistentes, embora sua consolidação clínica dependa da ampliação das evidências de eficácia, segurança e padronização terapêutica.

Palavras-chave: Infecções bacterianas; Multirresistência; Suscetibilidade bacteriana; Terapia combinada; Virulência bacteriana.

Abstract

This study analyzes the scientific evidence on the use of bacteriophages as a therapeutic strategy to address bacterial antimicrobial resistance, considering their potential applications, mechanisms related to antibacterial activity, and the main limitations to their clinical use. This is an integrative literature review with a qualitative, exploratory, and descriptive approach, conducted between July and August 2026. Searches were conducted in the PubMed/MEDLINE, SciELO, Web of Science databases and the ScienceDirect platform, using the descriptors *bacteriophages*, *phage therapy*, *antimicrobial resistance*, *antibiotic resistance*, *multidrug-resistant bacteria*, and *bacterial infections*, combined using the Boolean operators *AND* and *OR*, according to the specific search strategies of each database. Articles published

between 2021 and 2026, available in full text and in any language, provided that they could be translated, and directly related to the guiding question were considered. Literature reviews, review articles, letters to the editor, preprints, and studies unrelated to the research topic were excluded. A total of 16 studies comprised the final sample. The results demonstrate systemic, local, and inhaled applications, as well as the use of personalized phage cocktails and combinations of phages with antibiotics. Potential reductions in bacterial virulence, restoration of antimicrobial susceptibility, and limitation of the evolution of phage resistance are also observed. However, bacteriophage specificity, the need for individualized selection, protocol heterogeneity, and the still limited number of clinical trials constitute challenges to their application. It is concluded that phage therapy has potential as a complementary and personalized approach for multidrug-resistant infections, although its clinical consolidation depends on expanding the evidence regarding efficacy, safety, and therapeutic standardization.

Keywords: Bacterial infections; Bacterial susceptibility; Bacterial virulence; Combination therapy; Multidrug resistance.

1 INTRODUÇÃO

As bactérias são microrganismos unicelulares capazes de colonizar diferentes ambientes e estabelecer relações diversas com outros organismos (Gordillo Altamirano *et al.*, 2021). Embora muitas espécies façam parte da microbiota humana ou exerçam funções importantes nos ecossistemas, algumas podem atuar como agentes infecciosos quando encontram condições favoráveis à invasão, multiplicação e produção de fatores capazes de provocar danos aos tecidos do hospedeiro, os principais patógenos associados a infecções de difícil tratamento encontram-se espécies como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, frequentemente relacionadas a perfis de resistência aos antimicrobianos (Manohar *et al.*, 2022).

Os antimicrobianos compreendem medicamentos utilizados para prevenir ou tratar infecções provocadas por diferentes agentes infecciosos, incluindo bactérias, fungos, vírus e parasitas, embora os antibacterianos sejam especificamente direcionados ao controle de infecções bacterianas (Chen *et al.*, 2022). A utilização desses medicamentos exerce pressão seletiva sobre as populações bacterianas, favorecendo a sobrevivência de microrganismos que apresentam características capazes de reduzir sua suscetibilidade ao tratamento (Gordillo Altamirano *et al.*, 2021). Quando essa exposição ocorre de maneira inadequada ou repetida, pode contribuir para a seleção e disseminação de bactérias resistentes, tornando determinadas infecções progressivamente mais difíceis de controlar (Manohar *et al.*, 2022).

A resistência bacteriana corresponde à capacidade de uma bactéria sobreviver ou continuar se multiplicando na presença de um antimicrobiano que anteriormente apresentava atividade contra ela (Chen

et al., 2022). Esse fenômeno pode estar relacionado a diferentes mecanismos, como alterações no local de ação do medicamento, redução da entrada do antimicrobiano na célula, aumento da atividade de bombas de efluxo e produção de enzimas capazes de inativar determinados fármacos (Gordillo Altamirano *et al.*, 2021).

As bactérias multirresistentes são aquelas que apresentam resistência a múltiplas classes de antimicrobianos, reduzindo significativamente as alternativas disponíveis para o tratamento das infecções (Manohar *et al.*, 2022). Entre os microrganismos de maior relevância clínica estão *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, que podem apresentar resistência simultânea a diferentes grupos de antibióticos e dificultar o controle de infecções graves, esses perfis de resistência representa uma importante limitação terapêutica, pois a perda de suscetibilidade aos medicamentos convencionais pode prolongar a infecção e aumentar a necessidade de estratégias complementares ou alternativas (Chen *et al.*, 2022).

Nesse contexto, os bacteriófagos, também denominados fagos, constituem uma alternativa que vem recebendo atenção por sua capacidade de infectar especificamente células bacterianas (Dicks; Vermeulen, 2024). Esses vírus reconhecem estruturas presentes na superfície de determinadas bactérias, aderem à célula hospedeira e utilizam sua maquinaria para produzir novas partículas virais (Strathdee *et al.*, 2023). Nos fagos líticos, esse processo culmina na ruptura da célula bacteriana e na liberação de novos fagos, característica que fundamenta sua utilização na fagoterapia (Hatfull *et al.*, 2021).

A fagoterapia consiste no emprego de bacteriófagos com finalidade terapêutica para controlar ou eliminar bactérias responsáveis por infecções (Hatfull *et al.*, 2021). Sua especificidade permite direcionar a atividade contra determinados patógenos, característica que pode reduzir a interferência sobre outras populações bacterianas e diferenciar essa abordagem de estratégias antimicrobianas de espectro mais amplo (Hitchcock *et al.*, 2023). Essa característica também permite o desenvolvimento de terapias personalizadas e de coquetéis contendo diferentes fagos, buscando ampliar a cobertura contra cepas bacterianas que apresentam variações de suscetibilidade (Subedi *et al.*, 2025).

A relação entre fagos e resistência bacteriana também envolve mecanismos de adaptação que podem modificar o comportamento dos microrganismos durante o tratamento (Gordillo Altamirano *et al.*, 2021). Alterações utilizadas pelas bactérias para impedir a infecção pelos fagos podem afetar estruturas celulares importantes para sua virulência ou para sua interação com determinados antibióticos, criando possíveis mudanças na suscetibilidade aos antimicrobianos (Chen *et al.*, 2022). Essa interação favorece o desenvolvimento de estratégias que associam fagos e antibióticos, nas quais a ação de um agente pode potencializar a atividade do outro e ampliar as possibilidades de controle de bactérias resistentes (Kim *et al.*, 2024).

Apesar desse potencial, a utilização terapêutica dos bacteriófagos apresenta limitações relacionadas principalmente à especificidade de hospedeiro, ao surgimento de resistência aos próprios fagos, à

estabilidade das formulações e às formas de administração (Subedi *et al.*, 2025). A necessidade de selecionar fagos capazes de reconhecer a cepa responsável pela infecção pode dificultar a aplicação de um único agente em diferentes pacientes ou infecções (Li *et al.*, 2023). Além disso, fatores relacionados à produção, à entrega do fago ao local da infecção e à definição de protocolos clínicos ainda precisam ser considerados para ampliar a utilização dessa abordagem terapêutica (Weiner *et al.*, 2025).

Diante da expansão da resistência bacteriana e da redução das opções terapêuticas disponíveis para determinadas infecções, os bacteriófagos apresentam-se como uma possibilidade complementar aos antibióticos convencionais (Hitchcock *et al.*, 2023). A capacidade de direcionar bactérias específicas, provocar lise celular e interagir com mecanismos relacionados à resistência amplia o interesse científico pela fagoterapia (Strathdee *et al.*, 2023). Assim, este estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre o uso de bacteriófagos como estratégia terapêutica no enfrentamento da resistência bacteriana aos antimicrobianos, considerando suas possibilidades de aplicação, mecanismos relacionados à atividade antibacteriana e principais limitações para sua utilização clínica.

2 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter exploratório-descritivo, realizada nos meses de julho e agosto de 2026. A revisão integrativa permite reunir, analisar e sintetizar conhecimentos provenientes de diferentes estudos sobre determinado fenômeno, possibilitando uma compreensão ampla e sistematizada das evidências disponíveis (Whittemore; Knafl, 2005).

A pergunta norteadora foi elaborada a partir do tema investigado: Como os bacteriófagos têm sido utilizados como estratégia terapêutica no enfrentamento da resistência bacteriana aos antimicrobianos?

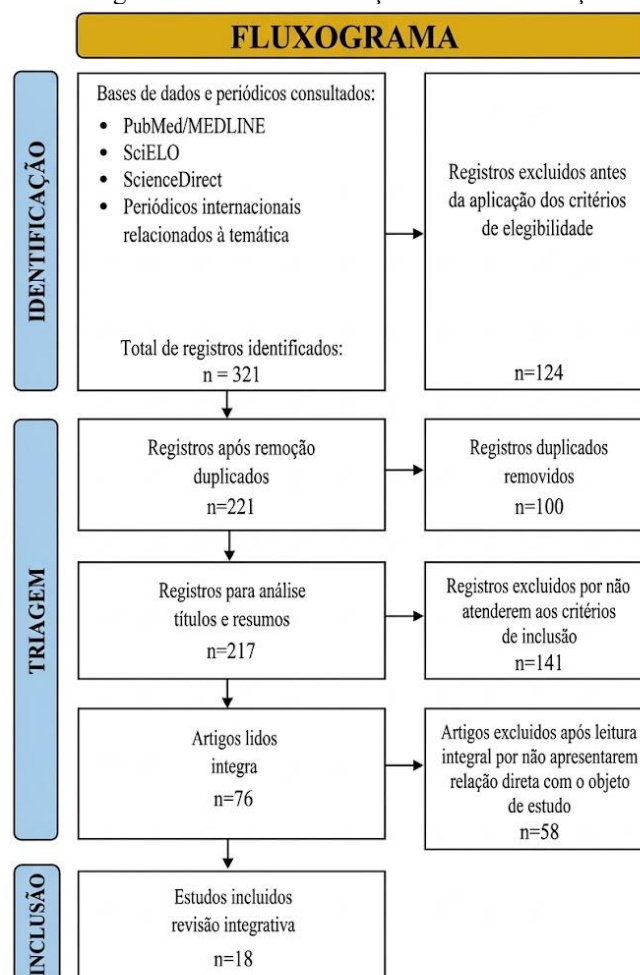
Foram realizadas buscas nas bases de dados PunMed/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Web of Science e na plataforma ScienceDirect, considerando a relevância na produção científica das áreas de microbiologia, infectologia, farmacologia e terapêutica antimicrobiana. A estratégia de busca foi estruturada a partir de descritores dos vocabulários Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): *bacteriophages*, *phage therapy*, *antimicrobial resistance*, *antibiotic resistance*, *multidrug-resistant bacteria* e *bacterial infections*, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*, de acordo com as

Foram incluídos artigos científicos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis integralmente, em qualquer idioma, desde que fosse possível fazer a tradução e que apresentassem relação direta com a questão norteadora.. A seleção dos estudos ocorreu em etapas sucessivas, iniciando-se pela identificação das publicações nas bases de dados selecionadas. Posteriormente, foram removidas as duplicidades, seguidas da análise dos títulos e resumos e, posteriormente, da leitura integral dos estudos potencialmente

elegíveis. Foram excluídas revisões de literatura, revisões sistemáticas, revisões narrativas, resenhas, cartas ao editor, preprints e estudos que não apresentassem correspondência suficiente com o objetivo da pesquisa.

Ao final do processo de seleção, foram incluídos 18 estudos na amostra da revisão, conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos e apresentados no fluxograma de seleção dos artigos (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma com a caracterização da busca e seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Conforme Bardin (2016), a análise de conteúdo constitui um conjunto de técnicas de análise das comunicações que possibilita identificar e interpretar conteúdos presentes nos materiais analisados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados dezesseis artigos, os quais foram sistematizados quanto ao número, autoria, ano de publicação, título, objetivo e resultados, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Sistematização dos artigos selecionados

Autor(es)/ano	Título	Metodologia	Objetivo	Principais resultados
Arientová et al. (2026)	<i>Successful systemic phage therapy for implant-associated MRSA spondylodiscitis</i>	Relato de caso de paciente com osteomielite vertebral crônica por MRSA associada a instrumentação espinhal não removível. Foi utilizada fagoterapia intravenosa individualizada, com 35 doses de 10 ⁹ PFU.	Avaliar a aplicação sistêmica de bacteriófagos em uma infecção profunda por MRSA com opções antibióticas limitadas.	A terapia foi bem tolerada, sem eventos adversos, com melhora clínica sustentada e normalização dos marcadores inflamatórios. Após seis meses, não houve sinais de recidiva.
Ferreiro-Posse et al. (2026)	<i>From resistance to response: Bacteriophages in multidrug-resistant Mycobacterium abscessus after lung transplantation</i>	Série de dois casos envolvendo receptores de transplante pulmonar com infecção crônica por <i>M. abscessus</i> multirresistente, tratados com bacteriófagos intravenosos durante 12 meses.	Avaliar a utilização de fagoterapia em pacientes transplantados com infecção multirresistente refratária ao tratamento convencional.	Os dois pacientes apresentaram melhora clínica e resolução das opacidades radiológicas. A análise da resposta imune evidenciou ativação de genes pró-inflamatórios após o início da terapia.
Gordillo Altamirano et al. (2021)	<i>Bacteriophage-resistant Acinetobacter baumannii are resensitized to antimicrobials</i>	Estudo experimental utilizando fagos contra isolados clínicos de <i>A. baumannii</i> , caracterização de mutantes resistentes, análise genética, testes de suscetibilidade antimicrobiana e modelo murino de infecção.	Investigar os mecanismos de resistência aos fagos e verificar seus efeitos sobre a suscetibilidade bacteriana aos antimicrobianos.	A resistência aos fagos esteve associada à perda da cápsula bacteriana. Os mutantes resistentes apresentaram maior suscetibilidade a antibióticos β-lactâmicos, complemento e outros fagos, além de menor aptidão <i>in vivo</i> .
Karn et al. (2026)	<i>A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of bacteriophage cocktails in chronic wound infections</i>	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, com 60 pacientes com feridas crônicas. Foram utilizados coquetéis de fagos personalizados associados ao tratamento convencional.	Avaliar eficácia e segurança de coquetéis de bacteriófagos personalizados no tratamento de feridas crônicas infectadas.	O estudo avaliou redução da carga bacteriana, cicatrização e segurança da intervenção, demonstrando a viabilidade da aplicação de fagos personalizados como complemento ao tratamento convencional.
Kim et al. (2024)	<i>A blueprint for broadly effective bacteriophage-antibiotic cocktails against</i>	Estudo experimental de desenvolvimento e avaliação de combinações entre bacteriófagos e antibióticos, buscando ampliar a cobertura e a atividade antibacteriana	Desenvolver uma estratégia racional para formulação de combinações de fagos e antibióticos com maior abrangência	Os resultados demonstraram que combinações selecionadas de fagos e antibióticos podem ampliar a atividade contra diferentes isolados bacterianos, oferecendo uma estratégia

BACTERÍÓFAGOS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO ENFRENTAMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

	<i>bacterial infections</i>	dos tratamentos combinados.	contra bactérias patogênicas.	para reduzir limitações relacionadas à especificidade dos fagos.
Krakhotkin et al. (2025)	<i>Bacteriophage therapy in women with chronic recurrent cystitis caused by multidrug-resistant bacteria: a prospective, observational, comparative study</i>	Estudo prospectivo, observacional e comparativo, envolvendo 178 mulheres com cistite recorrente associada a bactérias multirresistentes. Foram avaliados diferentes esquemas com coquetéis de fagos, isoladamente ou associados a antibióticos.	Avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos da fagoterapia em mulheres com cistite recorrente causada por bactérias multirresistentes.	Foram observadas melhorias nos sintomas, qualidade de vida, dor e parâmetros urinários. A terapia também apresentou potencial para aumentar a sensibilidade aos antibióticos e melhorar sua eficácia.
Li et al. (2023)	<i>Development of phage resistance in multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae is associated with reduced virulence: a case report of a personalised phage therapy</i>	Relato de caso de fagoterapia personalizada em infecção por <i>K. pneumoniae</i> multirresistente, acompanhando a evolução da resistência aos fagos e características de virulência do microrganismo.	Investigar a evolução da resistência aos fagos durante a fagoterapia personalizada e suas consequências sobre a virulência bacteriana.	O desenvolvimento de resistência aos fagos esteve associado à redução da virulência bacteriana, indicando que determinadas alterações adaptativas podem representar um custo biológico para a bactéria.
Lin et al. (2025)	<i>Case report: bacteriophage-antibiotic therapy for extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii in critically ill patient with respiratory infection</i>	Relato de caso de paciente crítico com pneumonia recorrente por <i>A. baumannii</i> extensivamente resistente. Foi administrado fago por inalação associado a polimixina B, amicacina e fosfomicina.	Avaliar a aplicação combinada de bacteriófagos e antibióticos em uma infecção respiratória grave por <i>A. baumannii</i> XDR.	Após oito dias, houve melhora clínica, eliminação do microrganismo nas culturas de escarro e melhora das alterações pulmonares, indicando potencial da combinação fago-antibiótico.
Malhotra et al. (2026)	<i>Successful bacteriophage treatment of a recalcitrant intra-abdominal infection caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in</i>	Relato de caso envolvendo criança de dois anos com infecção intra-abdominal persistente causada por <i>P. aeruginosa</i> multirresistente, submetida a tratamento com bacteriófagos.	Relatar a aplicação de fagoterapia em uma infecção pediátrica grave e refratária causada por bactéria multirresistente.	O tratamento apresentou resposta clínica favorável, contribuindo para o controle da infecção quando as alternativas convencionais eram limitadas.

	<i>a 2-year-old child</i>			
Manohar et al. (2022)	<i>Synergistic effects of phage-antibiotic combinations against Citrobacter amalonaticus</i>	Estudo experimental <i>in vitro</i> avaliando diferentes combinações entre bacteriófagos e antibióticos contra <i>C. amalonaticus</i> .	Investigar se a associação entre fagos e antibióticos poderia produzir efeitos sinérgicos contra a bactéria.	As combinações apresentaram efeitos sinérgicos em determinadas condições, indicando que a associação pode potencializar a atividade antibacteriana e constituir alternativa contra microrganismos de difícil tratamento.
Mu et al. (2025)	<i>Leveraging collateral sensitivity to counteract the evolution of bacteriophage resistance in bacteria</i>	Estudo experimental utilizando coquetel de três fagos contra <i>K. pneumoniae</i> hipervirulenta resistente a carbapenêmicos, com avaliação da evolução da resistência e modelo de infecção em camundongos.	Desenvolver uma estratégia capaz de limitar a evolução da resistência aos fagos utilizando o princípio da sensibilidade colateral.	O coquetel explorou alterações nos antígenos capsulares e no lipopolissacarídeo para restringir a evolução da resistência. A estratégia reduziu a resistência aos fagos e foi eficaz no controle da infecção em camundongos.
Nir-Paz et al. (2025)	<i>Randomized double-blind study on safety and tolerability of TP-102 phage cocktail in patients with infected and non-infected diabetic foot ulcers</i>	Ensaio clínico randomizado e duplo-cego com pacientes portadores de úlceras de pé diabético, utilizando aplicação tópica do coquetel TP-102 após teste de suscetibilidade.	Avaliar segurança e tolerabilidade do coquetel TP-102 e seus efeitos microbiológicos e sobre a cicatrização.	Não foram identificados eventos adversos relacionados ao tratamento. O grupo TP-102 associado ao tratamento padrão apresentou maior proporção de redução microbiológica, embora o estudo não tivesse poder estatístico suficiente para demonstrar superioridade.
Qu et al. (2024)	<i>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</i>	Relato de caso com acompanhamento de paciente submetida à fagoterapia inalatória, associado à análise molecular da presença de fagos em sangue e escarro e avaliação do microbioma intestinal.	Investigar a distribuição dos bacteriófagos no organismo e seus possíveis efeitos sobre o microbioma intestinal durante a terapia contra <i>A. baumannii</i> XDR.	DNA dos fagos foi detectado no sangue durante período limitado e apresentou maior presença no escarro durante o tratamento. O estudo também avaliou alterações do microbioma intestinal, contribuindo para a compreensão da distribuição e segurança da terapia.
Rodriguez et al. (2022)	<i>Case report: successful use of phage therapy in refractory</i>	Relato de caso de paciente com rinossinusite crônica refratária por MRSA tratada com combinação de antibióticos,	Relatar a utilização de fagoterapia combinada no tratamento de	A combinação terapêutica resultou em resolução da infecção, demonstrando potencial da fagoterapia em

BACTERÍÓFAGOS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO ENFRENTAMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

	<i>MRSA chronic rhinosinusitis</i>	fagoterapia sistêmica e aplicação intranasal de fagos.	uma infecção crônica por MRSA refratária ao tratamento convencional.	infecções crônicas de difícil tratamento.
Subedi <i>et al.</i> (2025)	<i>Rational design of a hospital-specific phage cocktail to treat Enterobacter cloacae complex infections</i>	Estudo experimental baseado em coleção de isolados hospitalares de <i>Enterobacter cloacae</i> complex, com seleção, adaptação e combinação de fagos para ampliar a cobertura contra os isolados.	Desenvolver racionalmente um coquetel de fagos específico para infecções hospitalares por <i>E. cloacae</i> complex multirresistente.	O coquetel inicial apresentou cobertura de 54% dos isolados. A adaptação dos fagos e o isolamento direcionado ampliaram progressivamente a cobertura e a eficiência de eliminação bacteriana.
Weiner <i>et al.</i> (2025)	<i>Phage therapy with nebulized cocktail BX004-A for chronic Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis: a randomized first-in-human trial</i>	Ensaio clínico randomizado de primeira aplicação em humanos, avaliando um coquetel de fagos administrado por nebulização em pacientes com fibrose cística e infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> .	Avaliar a segurança, tolerabilidade e efeitos microbiológicos da administração inalatória do coquetel BX004-A.	O estudo forneceu evidências clínicas iniciais sobre a administração nebulizada de fagos, contribuindo para a avaliação de uma estratégia direcionada às infecções respiratórias crônicas por <i>P. aeruginosa</i> .

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise dos estudos selecionados foi organizada em dois eixos, considerando os principais aspectos evidenciados pela literatura: as evidências clínicas, a segurança e a aplicabilidade da fagoterapia e a resistência bacteriana, a sinergia com antibióticos e as estratégias de personalização terapêutica.

3.1 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS, SEGURANÇA E APLICABILIDADE DA FAGOTERAPIA NO ENFRENTAMENTO DE INFECÇÕES MULTIRRESISTENTES

Mais do que indicar uma substituição imediata dos antibióticos, os achados apontam para uma estratégia terapêutica complementar, cuja aplicabilidade está relacionada à capacidade de direcionar os bacteriófagos ao agente etiológico e de adaptá-los às características de cada infecção. Arientová *et al.* (2026) demonstraram essa possibilidade em uma infecção vertebral crônica por *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) associada à presença de material de instrumentação não removível, a terapia fágica esteve relacionada à evolução clínica favorável e à normalização dos marcadores inflamatórios (Arientová *et al.*, 2026). Essa possibilidade terapêutica diante de um foco infeccioso cuja remoção, muitas vezes necessária ao controle da infecção, não era viável. De maneira semelhante, a

resolução de rinossinusite crônica por MRSA após a associação entre fagos e antibióticos reforça a utilidade da abordagem em infecções nas quais o tratamento antimicrobiano convencional não proporciona controle satisfatório (Rodriguez et al., 2022).

A aplicabilidade da fagoterapia também se estende a situações clínicas de maior complexidade. Em pacientes submetidos a transplante pulmonar e acometidos por *Mycobacterium abscessus* multirresistente, a melhora clínica e radiológica sugere que os fagos podem constituir uma alternativa adicional quando as possibilidades terapêuticas são reduzidas (Ferreiro-Posse et al., 2026). A resposta favorável em uma infecção intra-abdominal pediátrica por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente amplia esse cenário, indicando possibilidade de utilização em diferentes faixas etárias e sítios de infecção (Malhotra et al., 2026). Entretanto, a predominância de relatos individuais e séries pequenas exige cautela, pois esses resultados sustentam a viabilidade da intervenção, mas ainda não permitem estabelecer sua eficácia de forma generalizada.

Outro aspecto determinante é a possibilidade de direcionar o tratamento ao local da infecção. A administração inalatória associada a antimicrobianos esteve relacionada à melhora clínica e à eliminação de *Acinetobacter baumannii* em paciente criticamente enfermo, enquanto o uso de coquetel nebulizado contra *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística reforça a pertinência da administração local em infecções respiratórias crônicas (Lin et al., 2025; Weiner et al., 2025). Essa característica é particularmente relevante porque a ação dos fagos depende do encontro efetivo com o microrganismo-alvo. Entretanto, sua distribuição pelo organismo não é necessariamente uniforme. A maior detecção no trato respiratório e a presença transitória no sangue evidenciam que a exposição ao fago sofre influência da via de administração e das características do processo infeccioso (Qu et al., 2024). A análise do microbioma intestinal também amplia essa discussão, indicando que a avaliação da segurança deve considerar possíveis repercussões sobre comunidades microbianas além do patógeno-alvo.

A efetividade terapêutica, por sua vez, não deve ser limitada à eliminação bacteriana. A melhora de sintomas, dor, parâmetros urinários e qualidade de vida em pacientes com cistite recorrente por bactérias multirresistentes demonstra que os benefícios clínicos podem alcançar dimensões diretamente relacionadas ao bem-estar e à funcionalidade dos pacientes (Krakhotkin et al., 2025). Em feridas crônicas, a utilização de coquetéis personalizados associados ao tratamento convencional mostrou-se viável em condições controladas, aproximando a fagoterapia de uma aplicação clínica mais estruturada (Karn et al., 2026). No caso das úlceras de pé diabético, o perfil favorável de segurança e tolerabilidade do TP-102, acompanhado de redução microbiológica, constitui evidência relevante, embora insuficiente para confirmar superioridade clínica diante do poder estatístico limitado do estudo (Nir-Paz et al., 2025).

3.2 RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS FAGOS, SINERGIA COM ANTIBIÓTICOS E ESTRATÉGIAS DE PERSONALIZAÇÃO TERAPÊUTICA

A resistência aos fagos constitui simultaneamente um desafio e uma possibilidade terapêutica. Em *A. baumannii*, a perda da cápsula associada à resistência aos fagos aumentou a suscetibilidade aos β -lactâmicos, ao complemento e a outros fagos, além de reduzir a aptidão bacteriana (Gordillo Altamirano *et al.*, 2021). Em *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, a resistência também esteve acompanhada de redução da virulência (Li *et al.*, 2023). Essa característica permite compreender a resistência sob uma perspectiva diferente da observada com os antimicrobianos convencionais. Em vez de considerar a resistência exclusivamente como perda de eficácia, torna-se possível explorar as alterações fenotípicas decorrentes desse processo. A utilização da sensibilidade colateral em *K. pneumoniae* hipervirulenta e resistente aos carbapenêmicos demonstra justamente essa possibilidade, ao utilizar mudanças associadas à adaptação bacteriana para restringir a evolução da resistência e favorecer o controle da infecção (Mu *et al.*, 2025). O conhecimento desses mecanismos, portanto, pode deixar de ser apenas uma ferramenta de monitoramento e passar a integrar o próprio planejamento terapêutico.

A associação entre fagos e antibióticos constitui outra possibilidade importante. A ocorrência de sinergia contra *Citrobacter amalonaticus* demonstra que a interação entre os dois agentes pode ampliar a atividade antibacteriana em determinadas condições (Manohar *et al.*, 2022). Da mesma forma, combinações racionalmente selecionadas apresentaram maior cobertura e atividade contra diferentes isolados, indicando que a escolha conjunta dos agentes pode superar algumas limitações relacionadas à especificidade dos fagos (Kim *et al.*, 2024). Em infecções graves por *A. baumannii*, a utilização concomitante de fagos e antimicrobianos reforça essa perspectiva, principalmente quando a resistência reduz significativamente as alternativas disponíveis (Lin *et al.*, 2025). Entretanto, a associação deve ser orientada pelo perfil do microrganismo e pelas interações entre os agentes, evitando considerar que qualquer combinação produzirá necessariamente efeito sinérgico.

A especificidade dos bacteriófagos também torna a personalização um componente central da estratégia. A ampliação da cobertura de coquetéis destinados a *Enterobacter cloacae* complex após processos de seleção e adaptação demonstra que um único conjunto de fagos pode não contemplar toda a diversidade dos isolados hospitalares (Subedi *et al.*, 2025). Essa limitação, ao mesmo tempo em que evidencia a complexidade operacional da fagoterapia, favorece uma abordagem mais direcionada. A utilização de coquetéis personalizados em feridas crônicas reforça essa necessidade (Karn *et al.*, 2026), enquanto a seleção do TP-102 baseada na suscetibilidade bacteriana demonstra que a identificação do patógeno não é suficiente para assegurar a atividade do tratamento (Nir-Paz *et al.*, 2025).

A personalização constitui, portanto, um componente central da fagoterapia. A ampliação da cobertura de coquetéis direcionados a *Enterobacter cloacae* complex após processos de seleção e adaptação

evidencia a necessidade de adequar os fagos aos isolados circulantes (Subedi *et al.*, 2025). A utilização de coquetéis personalizados em feridas crônicas reforça essa lógica (Karn *et al.*, 2026), enquanto a seleção baseada na suscetibilidade bacteriana demonstra que a identificação do patógeno, isoladamente, não garante a atividade terapêutica (Nir-Paz *et al.*, 2025). A sensibilidade colateral também abre possibilidade de utilizar a própria adaptação bacteriana para restringir a evolução da resistência (Mu *et al.*, 2025).

4 CONCLUSÃO

Este estudo analisa as evidências científicas sobre o uso de bacteriófagos como estratégia terapêutica no enfrentamento da resistência bacteriana aos antimicrobianos, considerando suas possibilidades de aplicação, os mecanismos relacionados à atividade antibacteriana e as principais limitações para sua utilização clínica. As evidências analisadas indicam que a fagoterapia apresenta potencial terapêutico diante de infecções causadas por bactérias multirresistentes, especialmente em situações nas quais as alternativas antimicrobianas convencionais são limitadas ou apresentam resposta insuficiente.

Evidenciam-se diferentes possibilidades de aplicação dos bacteriófagos, incluindo o uso sistêmico e local, a formulação de coquetéis fágicos e a associação com antibióticos. Também se observa que a interação entre fagos e bactérias envolve mecanismos capazes de favorecer a redução da virulência bacteriana e, em determinadas condições, a recuperação da sensibilidade aos antimicrobianos. Nesse contexto, a resistência aos fagos não representa apenas uma limitação, mas pode constituir uma oportunidade para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais adaptativas e personalizadas.

Entretanto, ainda apresenta-se limitações relacionadas à heterogeneidade dos protocolos, à especificidade dos fagos em relação às bactérias-alvo, à necessidade de seleção individualizada e à quantidade ainda restrita de estudos clínicos controlados. Dessa forma, embora os achados sustentem a relevância da fagoterapia como alternativa diante da resistência antimicrobiana, sua incorporação ampla à prática clínica ainda depende da ampliação das evidências de eficácia, segurança e padronização terapêutica.

Conclui-se que a fagoterapia representa uma abordagem promissora e potencialmente complementar aos antimicrobianos convencionais, especialmente no contexto de infecções multirresistentes. Seu desenvolvimento pode ampliar as possibilidades de enfrentamento da resistência bacteriana, desde que acompanhado de investigação clínica robusta, critérios adequados de seleção dos fagos e estratégias terapêuticas individualizadas.

REFERÊNCIAS

- ARIENOVÁ, S. *et al.* Successful systemic phage therapy for implant-associated MRSA spondylodiscitis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 164, p. 108357, 2026.
- BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2016.
- CHAN, B.; SISTROM, M. J.; WERTZ, J. *et al.* Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. **Scientific Reports**, 2016.
- FERREIRO-POSSE, A. *et al.* From resistance to response: Bacteriophages in multidrug-resistant *Mycobacterium abscessus* after lung transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 26, n. 3, p. 650-656, 2026.
- GORDILLO ALTAMIRANO, F. G.; FORSYTH, J. H.; PATWA, R. *et al.* Bacteriophage-resistant *Acinetobacter baumannii* are resensitized to antimicrobials. **Nature Microbiology**, 2021.
- KARN, S. L. *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of bacteriophage cocktails in chronic wound infections. **International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 25, n. 2, p. 427-437, 2026.
- KIM, M.; CHEN, Q.; ECHTERHOF, A. *et al.* A blueprint for broadly effective bacteriophage-antibiotic cocktails against bacterial infections. **Nature Communications**, 2024.
- KRakhOTKIN, D. *et al.* Bacteriophage therapy in women with chronic recurrent cystitis caused by multidrug-resistant bacteria: a prospective, observational, comparative study. **Current Urology**, v. 19, n. 2, p. 125-132, 2025.
- LI, J. *et al.* Development of phage resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with reduced virulence: a case report of a personalised phage therapy. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 29, n. 12, p. 1601.e1-1601.e7, 2023.
- LIN, J. *et al.* Case report: bacteriophage-antibiotic therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill patient with respiratory infection. **Frontiers in Medicine**, v. 12, p. 1716306, 2025.
- LIU, K.; WANG, C.; ZHOU, X. *et al.* Bacteriophage therapy for drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, 2024.
- MALHOTRA, S. *et al.* Successful bacteriophage treatment of a recalcitrant intra-abdominal infection caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a 2-year-old child. **The Journal of Pediatrics**, v. 291, p. 115005, 2026.
- MANOHAR, P.; ROYAM, M. M.; LOH, B. *et al.* Synergistic effects of phage-antibiotic combinations against *Citrobacter amalonaticus*. **ACS Infectious Diseases**, 2022.
- MU, Y.; SONG, Y.; TIAN, X. *et al.* Leveraging collateral sensitivity to counteract the evolution of bacteriophage resistance in bacteria. **mLife**, 2025.

NIR-PAZ, R. *et al.* Randomized double-blind study on safety and tolerability of TP-102 phage cocktail in patients with infected and non-infected diabetic foot ulcers. **Med**, v. 6, n. 5, p. 100565, 2025.

QU, J. *et al.* 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. **Frontiers in Medicine**, v. 11, p. 1432703, 2024.

RODRIGUEZ, J. M. *et al.* Case report: successful use of phage therapy in refractory MRSA chronic rhinosinusitis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 121, p. 14-16, 2022.

SUBEDI, D. *et al.* Rational design of a hospital-specific phage cocktail to treat *Enterobacter cloacae* complex infections. **Nature Microbiology**, v. 10, n. 11, p. 2702-2719, 2025.

WEINER, I. *et al.* Phage therapy with nebulized cocktail BX004-A for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: a randomized first-in-human trial. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, p. 5579, 2025.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.