



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO BIOMEDICINA

ROSY CAROLINE PEIXOTO SOUSA
VITÓRIA LORETTO RAPATONI

**BACTERIÓFAGOS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR
Pseudomonas aeruginosa COM DIFICULDADE DE TRATAMENTO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA
2024

ROSY CAROLINE PEIXOTO SOUSA
VITÓRIA LORETTO RAPATONI

**BACTERIÓFAGOS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR
Pseudomonas aeruginosa COM DIFICULDADE DE TRATAMENTO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Prof. Dra. Viviane de Matos
Ferreira

SALVADOR – BA

2024

ROSY CAROLINE PEIXOTO SOUSA
VITÓRIA LORETTO RAPATONI

**BACTERIÓFAGOS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR
Pseudomonas aeruginosa COM DIFICULDADE DE TRATAMENTO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador, 9 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
 **VIVIANE DE MATOS FERREIRA**
Data: 13/12/2024 17:45:42-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Viviane de Matos Ferreira
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Documento assinado digitalmente
 **CAROLINE ALVES FEITOSA**
Data: 13/12/2024 09:50:23-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Caroline Alves Feitosa
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Documento assinado digitalmente
 **JAILTON DE AZEVEDO SILVA JÚNIOR**
Data: 04/12/2024 16:55:14-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Jailton de Azevedo Silva Júnior
Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia (UFBA)

AGRADECIMENTOS – Rosy

A Deus, por me guiar durante essa jornada.

Aos meus pais, por todo amor, dedicação e preocupação durante toda a minha vida. Por todas as viagens bate-volta apenas para matar a saudade e por se fazerem presente mesmo estando distante.

À tia Leide, por todo o apoio, por todas as ligações e fotos diárias, por todos os conselhos e desabafos que foram tão importantes nesse processo. E por sempre me incentivar a seguir em frente.

Aos meus padrinhos, por todo o amor, incentivo e carinho.

Aos meus familiares, por estarem do meu lado, ser meu apoio em todo tempo, por todos os ensinamentos, sem vocês, essa conquista não seria possível. Amo vocês.

À Vi, duplinha da primeira até a última semana na faculdade, não tenho palavras para expressar o quão importante você foi em todo esse processo, por estar presente em literalmente todos os momentos. Por me apoiar, aconselhar, me ouvir nos momentos difíceis, por surtar junto nos dias caóticos e compartilhar a alegria nos momentos felizes. Obrigada por tudo.

À Dai, pela amizade, entendimento, por todos os diálogos e cada palavra de apoio e pelos momentos de descontração que aliviaram o peso dessa trajetória

Aos meus amigos, em especial Brenda e Eduardo, muito obrigada por todas as risadas, momentos compartilhados e apoio principalmente durante os dias mais difíceis. Os momentos, principalmente os de caos perto do TCC, no Roberto nunca serão esquecidos.

À Viviane, por toda a orientação, suporte e disponibilidade durante o desenvolvimento do projeto.

Ao Grupo NT, principalmente a Sofia, pela amizade, pelas risadas, por todo o apoio e aprendizados.

À EBMS e a todos os professores que contribuíram e fizeram parte da minha formação.

A todos que me apoiaram e incentivaram durante a realização desse projeto.

AGRADECIMENTOS – Vitória

Primeiramente, agradeço a Deus por me guiar e iluminar meu caminho. Agradeço aos meus familiares por todo o apoio, carinho e compreensão, especialmente nos momentos em que não pude estar presente; sem vocês, eu não teria chegado até aqui. Agradeço à Viviane pela orientação e disponibilidade durante o desenvolvimento do projeto e, principalmente, pelo cuidado durante as aulas, pelos conselhos e pelos cafezinhos na sala dos professores.

Aos amigos que fiz durante a graduação, em especial à Rosy, minha duplinha, que aguenta meu TDAH e cansaço desde o primeiro semestre, que me deu todo suporte, te agradeço imensamente por tudo que você já fez por mim, se hoje estou apresentando meu TCC, é graças à sua ajuda, você é muito importante e especial, obrigada por confiar e mim em todos os momentos, até nos roles de qualidade duvidosa. À Dainara por tornar os dias mais leves com suas histórias engraçadas, obrigada por ouvir meus desabafos no caminho até o ponto, por me ajudar em todos os momentos difíceis da faculdade, saudade da nossa rotina presencial diária. À Fernanda por todos os momentos que vivemos, em especial os fora da faculdade, obrigada pelas risadas, vinhos e taças quebradas, dancinhas estranhas, tiragens de tarot, e principalmente por cuidar de mim, por me alimentar com comidinhas gostosas e ter me dado um emprego e se tornar minha chefe. À Brenda por tornar as manhãs mais leves, por compartilhar com a gente suas aventuras diárias até a chegada no estágio, pelos conselhos, pela consultoria grátis de treino sem você nossas manhãs ficam mais xoxa e capenga e desculpa por ter te denunciado para a Luisa Mell. E, mais recentemente, ao Eduardo, obrigada pela paciência, pelo carinho, por não me julgar por não saber matemática básica, pelas horas dedicadas aos estudos e à resolução de questões para residência. Obrigada por pensar em mim, mesmo quando eu mesma não estou; por tornar minhas manhãs mais leves, até porque você não quer mais saber de depressão e de coisas pra baixo, gratidão pelos lanches e chocolatinhos.

Obrigada por vocês aguentarem meus surtos!

Agradeço aos meus colegas da LABI, LAIGE e DA e espero ter contribuído de maneira positiva ao longo desses anos. Aos pacientes que tive a honra de cuidar e que, de alguma forma, me tocaram, tornando-me uma pessoa melhor a cada dia; à rotina assistencial, que abriu meus olhos para diversas realidades, especialmente para a morbidade e mortalidade associadas a infecções bacterianas, que afetam não apenas os pacientes, mas também famílias inteiras.

Por fim, agradeço a mim mesma por não ter desistido, especialmente nos momentos de cansaço extremo e de crises de ansiedade.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic bacterium frequently associated with healthcare-related infections, particularly in patients with burns, respiratory support dependency, immunosuppression, or cystic fibrosis. Diagnosis typically involves culture in a specific medium and antibiotic susceptibility testing, which is crucial for determining its resistance profile, given its high antimicrobial resistance. In this context, bacteriophages have emerged as a promising therapeutic alternative, as they specifically target bacteria and are effective against biofilms. However, challenges such as immune system inactivation and production and regulatory constraints limit their broader application. This systematic review, conducted according to PRISMA guidelines, utilized the PICO strategy to evaluate the efficacy of bacteriophages in treating multidrug-resistant *P. aeruginosa* infections, focusing on outcomes such as cure rates or mortality. Original studies were identified in databases including MEDLINE/PubMed, Embase, LILACS, and SciELO. Inclusion criteria encompassed clinical trials, randomized controlled studies, case reports, and case-control studies involving humans, published in Portuguese or English. Exclusion criteria comprised systematic reviews, meta-analyses, animal model studies, and investigations on other *Pseudomonas* species. Out of 187 identified articles, eight were selected. The findings underscored the efficacy of bacteriophages in treating various types of *P. aeruginosa* infections, with potential synergistic effects when combined with antibiotics, resulting in improved prognoses and minimal adverse effects in most cases. Despite these promising results, further research is necessary to enhance understanding and development of this therapeutic approach.

Keywords: bacteriophage, *Pseudomonas* phages, *Pseudomonas aeruginosa* infection, antibiotic.

SUMÁRIO

1 ARTIGO CIENTÍFICO	8
1.1 INTRODUÇÃO	9
1.2 METODOLOGIA.....	10
1.2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	10
1.2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	11
1.2.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	11
1.2.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	12
1.2.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS E COLETA DE DADOS	12
1.2.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE	12
1.2.5 ANÁLISE DE DADOS.....	12
1.3 RESULTADOS	13
1.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	13
1.4 DISCUSSÃO	26
1.5 CONCLUSÃO.....	29
FINANCIAMENTO.....	30
CONFLITOS DE INTERESSE.....	30
REFERÊNCIAS.....	30
2. PROPOSTA DE SUBMISSÃO.....	33

1 ARTIGO CIENTÍFICO

BACTERIÓFAGOS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *Pseudomonas aeruginosa* COM DIFICULDADE DE TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Rosy Caroline Peixoto Sousa¹, Vitória Loretto Rapatoni¹, Viviane de Matos Ferreira¹

1 – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

RESUMO

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria oportunista frequentemente associada a infecções relacionadas à assistência à saúde, acometendo pacientes com queimaduras, dependência de respiradores, imunossuprimidos ou com fibrose cística. O diagnóstico envolve cultura em meio específico e antibiograma, essencial para identificar o perfil de sensibilidade devido à alta resistência antimicrobiana. Nesse contexto, bacteriófagos surgem como alternativa terapêutica promissora, já que atacam bactérias específicas e são eficazes contra biofilmes. Contudo, desafios como inativação pelo sistema imunológico e dificuldades de produção e regulamentação limitam sua aplicação. Esta revisão sistemática, elaborada conforme as diretrizes PRISMA, utilizou a estratégia PICO para investigar a eficácia dos bacteriófagos no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* multirresistente, analisando desfechos como cura ou óbito. Estudos originais foram pesquisados em bases como MEDLINE/PubMed, Embase, LILACS e SciELO. Critérios de inclusão englobaram ensaios clínicos, estudos controlados randomizados, relatos de caso e caso-controle realizados em humanos e publicados em português ou inglês. Foram excluídos revisões sistemáticas, meta-análises, estudos com modelos animais e trabalhos envolvendo outras espécies de *Pseudomonas*. Entre 187 artigos identificados, oito foram selecionados. Os resultados destacaram a eficácia dos bacteriófagos em diferentes tipos de infecções por *P. aeruginosa*, com potencial para associação a antibióticos, promovendo melhores prognósticos sem efeitos adversos significativos na maioria dos casos. Apesar dos achados promissores, reforça-se a necessidade de mais estudos para aprimorar o entendimento e o desenvolvimento dessa alternativa terapêutica.

Palavras-chave: bacteriófagos, fagos de *Pseudomonas*, infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, antibiótico

1.1 INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos (RAM) é uma ameaça global à saúde pública, sendo responsável por 4,95 milhões de mortes em 2019 (1, 2). Em 2024, a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* foi classificada como patógeno de alta prioridade para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos (3). Essa bactéria é um bacilo Gram-negativo aeróbio, não fermentador que foi descrito por Schroeter em 1972 e isolado por Carle Gessard em 1882, sendo um dos principais causadores de septicemia, abscessos e infecções em feridas (4, 5). Nesse sentido, a *P. aeruginosa* apresenta alta resistência antimicrobiana e pode se tornar endêmica em hospitais, visto que pode contaminar equipamentos e fluidos de administração intravenosa (6).

Nesse sentido, entre os fatores de virulência que favorecem sua infecção e resistência estão o lipopolissacarídeo (LPS) e a endotoxidade do lipídeo A, que permitem dano tecidual, além de proteínas da membrana externa que facilitam adesão e resistência a antibióticos (7). Além disso, a formação de biofilmes, mediada por flagelos, *pili* e adesinas, permite a colonização do hospedeiro e aumenta a resistência aos medicamentos, esses biofilmes representam um risco maior para pacientes imunocomprometidos, elevando as chances de hospitalização (8, 9).

Com a crescente resistência aos antimicrobianos, as principais opções de tratamento se limitam ao uso de fluoroquinolonas e carbapenêmicos (10). Nessa perspectiva, sendo proposta por d'Herelle e Twort no início do século XX, a fagoterapia surgiu como forma de tratamento para abscessos e algumas infecções cutâneas. Contudo, a técnica perdeu espaço após a descoberta da penicilina e sua produção em massa nos anos 1940 (11, 12).

Nesse contexto, os fagos são vírus que infectam bactérias, contendo material genético envolto em uma cápside proteica (13). No ciclo lítico, eles injetam seu DNA na bactéria causando lise celular, liberando novos vírions (14). Enquanto no ciclo lisogênico, o genoma do fago se integra ao cromossomo bacteriano, formando um prófago que se replica junto com a bactéria (15). Para uso terapêutico, os fagos devem ser líticos, não transdutores, e capazes de reconhecer fatores de virulência como receptores (16). Ademais, eles podem combater os biofilmes de *P. aeruginosa* por inibição do *quorum sensing*, combinação com antibióticos ou penetração das camadas internas sem

destruir a matriz externa, nesse sentido, o uso de coquetéis de fagos aumenta a eficácia do tratamento ao reduzir a densidade bacteriana (17).

Nessa perspectiva, os fagos oferecem vantagens terapêuticas, como eficácia contra bactérias multirresistentes, baixa toxicidade e controle imunológico (18). No entanto, seu uso ainda enfrenta desafios, como a personalização dos coquetéis, alto custo de produção e risco de reações imunológicas, especialmente quando administrados por via intravenosa (19, 20).

Esta revisão destacou o potencial dos fagos no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* resistente, comparando-os com a antibioticoterapia. Ao contrário de alguns antibióticos, que podem intensificar a resistência antimicrobiana, os fagos têm a capacidade de se multiplicar diretamente no local da infecção, aumentando sua eficácia (21).

1.2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática sobre bacteriófagos e sua utilização no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* resistentes. A pergunta investigativa para o desenvolvimento do trabalho foi: o tratamento com bacteriófagos para infecções por *P. aeruginosa* resistentes é eficaz? Foi utilizada a estratégia PICO para a criação da pergunta investigativa, na qual será analisada a efetividade do tratamento para pacientes infectados com *P. aeruginosa* resistentes com o uso de bacteriófagos e o desfecho em cura ou óbito (22). A revisão foi conduzida de acordo com as recomendações estabelecidas pelos *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA (23). Esse estudo foi registrado no banco de dados PROSPERO sob o número CRD42024578029 (24).

1.2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Dois autores (RCPS e VLR) utilizaram como estratégia de busca combinações de descritores e palavras-chave adaptadas a cada base de dados, os termos de busca com descritores encontrados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para pesquisar nas bases de dados Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) como uma fonte suplementar e na versão em inglês Medical Subject Headings (MeSH) para as bases de dados U.S. National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) e Embase. As

principais palavras-chave utilizadas foram: bacteriófagos, fagos de *Pseudomonas*, infecção por *P. aeruginosa*, antibiótico. A estratégia de busca detalhada está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 - Estratégia de busca detalhada nas diferentes bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed Data de execução: 23 de agosto 2024	"Phage therapy" AND antibiotics AND " <i>Pseudomonas aeruginosa</i> " AND "drug resistance"
Embase* Data de execução: 23 de agosto 2024	"Phage therapy" AND antibiotics AND " <i>Pseudomonas aeruginosa</i> " AND "drug resistance"
Lilacs Data de execução: 23 de agosto 2024	Bacteriophage AND " <i>Pseudomonas aeruginosa</i> "
Scielo Data de execução: 23 de agosto 2024	Bacteriophage AND " <i>Pseudomonas aeruginosa</i> "

*Foram selecionados apenas os artigos que correspondiam a estratégia de busca e se classificavam como "research articles".

1.2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

1.2.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos publicados como artigos originais, que corresponderam a estratégia de busca utilizada, também foram considerados estudos com pesquisa realizada em humanos, ensaios clínicos, ensaios controlados randomizados, relatos de caso, caso-controle, estudos de coorte e estudo transversais, alinhados com o objetivo estabelecido e publicados no idioma inglês ou português. O país de realização do estudo não foi avaliado com critério de inclusão.

1.2.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão abrangeram estudos que não estavam relacionados à eficácia terapêutica. Artigos em formato de revisão sistemática, meta-análise, artigos que utilizaram modelos animais e trabalhos nos quais foram utilizadas outras espécies de *Pseudomonas* também foram excluídos do estudo.

1.2.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS E COLETA DE DADOS

Os estudos selecionados foram importados para o EndNote X8, onde os registros foram organizados por ordem alfabética “A-Z”, e as duplicatas removidas. A extração de dados abrangeu informações como: Primeiro autor, ano de publicação, país que foi desenvolvido o estudo, sexo, idade e histórico do paciente, local de infecção, tipo de bacteriófago, forma de administração do fago, uso de antibiótico e desfecho.

1.2.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

A qualidade do estudo foi avaliada utilizando a Lista de Verificação de Avaliação Crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) (25). Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos por meio de um sistema de pontuação, os estudos foram classificados de acordo com o risco de viés: 0 a 3 respostas “sim” indicam alto risco de viés, 4 a 6 indicam risco médio, e 7 a 8 indicam baixo risco de viés.

1.2.5 ANÁLISE DE DADOS

Esta revisão teve como objetivo fornecer uma síntese descritiva dos achados relatados nos estudos incluídos, com ênfase no prognóstico dos pacientes tratados com terapia fágica, além de comparar o uso concomitante dessa terapia com a antibioticoterapia convencional, relatar os efeitos adversos observados, e destacar tanto os pontos positivos quanto as limitações encontradas.

Para facilitar o entendimento sobre as análises, foi estabelecido uma nova nomenclatura dos indivíduos dos estudos, os pacientes (PCT) foram identificados seguindo a ordem alfabética dos estudos, sendo nomeados de 1 a 24.

1.3 RESULTADOS

1.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A estratégia de busca identificou inicialmente 187 registros. Registros duplicados foram avaliados, resultando na exclusão de 03 artigos. Dos 184 registros restantes, 176 artigos foram excluídos devido à não conformidade com os critérios de inclusão (Figura 1). Dos oito estudos incluídos no total, 7 (87,5%) foram identificados no MEDLINE/PubMed e 1 (12,5%) no Embase. Não foram selecionados estudos no LILACS e SciELO.

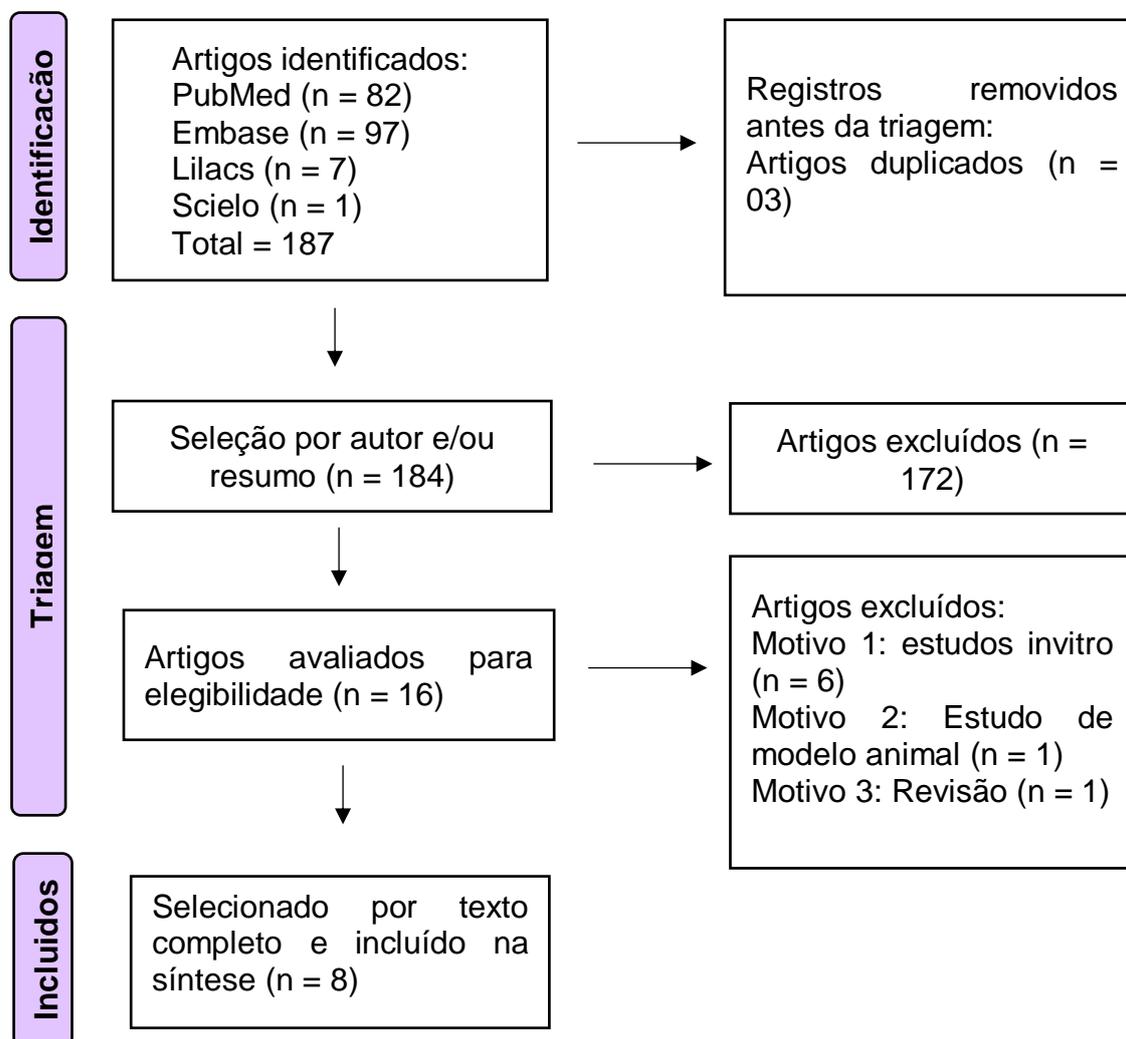


Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos.

Um total de oito artigos foram selecionados para esta revisão, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. A terapia fágica foi aplicada em um total de 26 pacientes com diferentes tipos de infecção (Tabela 3). No entanto, serão

citados apenas os dados referentes a 24 pacientes, uma vez que, no estudo de Aslam (2019), foram avaliados três pacientes, dos quais apenas dois apresentavam infecção por *P. aeruginosa* (26), no estudo de Onallah (2023) não foi apresentado informações para um paciente e por isso, ele não foi considerado no estudo. Dos estudos analisados, apenas em um não foi especificado o tipo de fago utilizado (27).

A distribuição geográfica dos estudos indicou que 50% (4/8 estudos) foram realizados na Europa, 37,5% (3/8 estudos) na América do Norte e 12,5% (1/8 estudos) no Oriente Médio, há uma clara predominância de pesquisas concentradas em regiões ocidentais.

Entre os 24 pacientes tratados, aproximadamente 46% (11/24) apresentaram osteomielite, constituindo o tipo de infecção mais prevalente, além disso, 25% (6/24) foram diagnosticados com infecção pulmonar, enquanto aproximadamente 8% (2/24) apresentaram sinusite. Outras infecções observadas incluíram infecção hepática pós-transplante, mastoidite, infecção em tecidos moles, otite média e queimadura, cada uma correspondendo a 4,17% (1/24) dos casos (Gráfico 1).

Das informações complementares, como histórico do paciente, foi possível observar que 29% (7/24) apresentavam doenças pulmonares (pneumonite de hipersensibilidade, bronquiectasia, câncer de pulmão, fibrose cística e síndrome de Kartagener), 8% (2/24) possuíam alterações metabólicas (hipertensão, diabetes mellitus, hipotireoidismo), nos estudos realizados por Onallah, 66,6% (16/24) dos pacientes não tiveram o histórico de doenças de base descritos (Tabela 2) (28).

A média de idade entre os pacientes foi de 43 anos, variando entre 6 e 96 anos, essa versatilidade reflete tanto a segurança quanto o potencial de eficácia dessa terapia em diversos contextos clínicos.

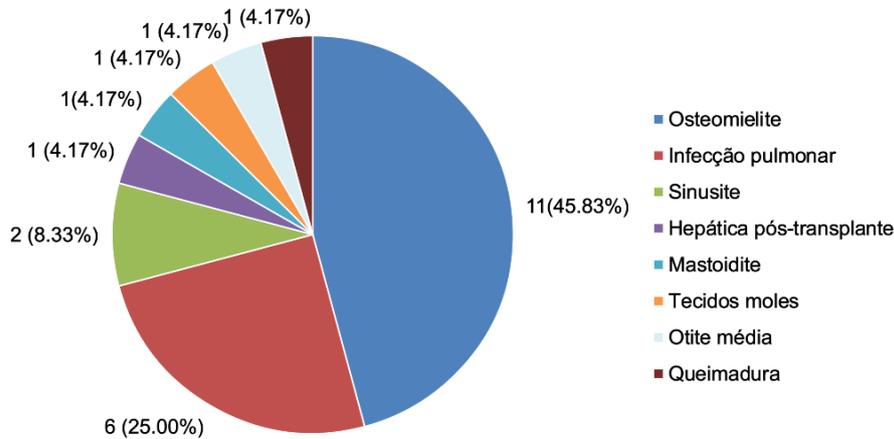
Tabela 2 - Características sociodemográficas dos indivíduos descritos nos oito estudos selecionados.

AUTOR	PAÍS/ANO	SEXO/IDADE	LOCAL DE INFECÇÃO	HISTÓRICO DO PACIENTE
Aslam, S., <i>et al.</i>	EUA, 2019	PCT 1: M, 67a	Pulmão	Transplante bilateral de pulmão para pneumonite de hipersensibilidade.
		PCT 2: F, 57a	Pulmão	Bronquiectasia e transplante pulmonar.
Ferry, T., <i>et al.</i>	França, 2018	PCT 3: M, 60a	Osteomielite	Câncer de pulmão, metástases ósseas.
Hahn, A., <i>et al.</i>	EUA, 2023	PCT 4: F, 6a	Pulmão	Fibrose cística.
		PCT 5: F, 26a	Pulmão	Fibrose cística.
Köhler, T., <i>et al.</i>	Suíça, 2023	PCT 6: M, 41a	Pulmão	Síndrome de Kartagener, tetraplégico.
Law N., <i>et al.</i>	EUA, 2019	PCT 7: F, 26a	Pulmão	Fibrose cística.
Onallah, H., <i>et al.</i>	Israel, 2023	PCT 8: M, 46a	Osteomielite	N.D.
		PCT 9: F, 39a	Pós-transplante de fígado	N.D.
		PCT 10: F, 10a	Osteomielite	N.D.
		PCT 11: F, 7a	Osteomielite	N.D.
		PCT 12: F, 69a	Mastoidite	N.D.
		PCT 13: F, 62a	Infecção articular	N.D.
		PCT 14: F, 41a	Infecção de tecido mole	N.D.
		PCT 15: M, 32a	Osteomielite	N.D.
		PCT 16: M, 25a	Osteomielite	N.D.
		PCT 17: M, 96a	Infecção de prótese articular	N.D.

		PCT18: F, 46a	Otite média	N.D.
		PCT 19: M, 29a	Infecção de dispositivo protético	
		PCT 20: F, 43a	Osteomielite	N.D.
		PCT 21: M, 16a	Sinusite	N.D.
		PCT 22: F, 57a	Sinusite	N.D.
Teney, C., <i>et al.</i>	França, 2024	PCT 23: M, 52a	Queimadura com 81% da área total da superfície corporal.	Hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome depressiva grave.
Tkhilashvili, T., <i>et al.</i>	Alemanha, 2019	PCT 24: F, 80a	Osteomielite crônica.	Síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hipertensão essencial, insuficiência renal crônica.

Legenda: M- masculino; F- feminino; PCT- paciente; a- anos; N. D.- informação não disponível.

Gráfico 1. Locais de infecção mais prevalentes entre os pacientes analisados.



Em um grupo de 24 pacientes infectados por *P. aeruginosa*, observou-se uma elevada taxa de resistência aos antimicrobianos. Cerca de 41,6% (10/24 pacientes) das amostras foram classificadas como multirresistentes (MDR), enquanto 25% (6/24 paciente) eram extensivamente resistentes (XDR) e, 12,5% (3/24 pacientes) eram pan-resistentes (PDR). Apenas 21% (5/24 pacientes) das amostras eram sensíveis aos antibióticos testados, sendo analisados por serem consideradas de difícil tratamento, enquanto 4,17% (1/24 pacientes) dos pacientes não apresentaram informações sobre o tipo de resistência (Gráfico 2).

Em relação as classes de antibióticos utilizadas, as polimixinas se destacaram como a classe de maior escolha, representando 37,5% (9 pacientes), seguidas pelos carbapenêmicos, com 33,3% (8 pacientes). As cefalosporinas de 3ª geração corresponderam a 25% (6 pacientes), enquanto as penicilinas com inibidor de β -lactamase e aminoglicosídeos apresentaram uma utilização de 16,7% cada (4/24). Em menor proporção, as cefalosporinas de 5ª geração e as fluoroquinolonas foram utilizadas por 12,5% (3/24) e 16,7% (4/24) dos pacientes, respectivamente. As cefalosporinas de 4ª geração e as tetraciclinas representaram 4,17% (1/24), os glicopeptídeos, lipopeptídeos e monobactâmicos foram utilizados por apenas 2 pacientes, correspondendo a 8,3% do total analisado no estudo. Além disso, 8,3% (2/24) dos casos não apresentaram informação sobre o uso de antibióticos (Gráfico 3). Esses dados indicam a predominância de antibióticos mais eficazes no tratamento, destacando a relevância das polimixinas e carbapenêmicos na prática clínica, a droga de escolha de todos os estudos analisados foram realizados por teste de sensibilidade antimicrobiana.

Ao analisar a combinação de antibióticos com a terapia fágica, pode-se perceber que em 95,8% (23/24) dos pacientes fizeram o uso concomitante de ambos os tratamentos. Apenas o PCT 6 não teve o antibiótico especificado. O PCT 18 não realizou uso de antibiótico.

Foi possível observar que, nos estudos conduzidos por Aslam (2019) e Law (2019), o mesmo coquetel fágico (AB-PA01) foi utilizado para o tratamento de infecções pulmonares (26, 29). No entanto, o PCT 1 apresentou resistência ao coquetel fágico após a finalização do tratamento, o que exigiu a administração de um novo coquetel na reinfecção por *P. aeruginosa*.

No estudo conduzido por Onallah, o mesmo coquetel fágico foi utilizado para diferentes locais de infecção (PCT9 a PCT22) (28). Já no artigo de Aslan, os pacientes apresentavam a mesma condição clínica e receberam o mesmo coquetel fágico (PCT1 e PCT2), de maneira semelhante ao trabalho de Hahn (PCT4 e PCT5) (26, 30). No entanto, a forma de administração, a duração do tratamento e a associação com a antibioticoterapia foram individualizados para cada paciente, assim como em outros estudos realizados (Tabela 3).

Tabela 3 - Características do tratamento administrado para cada paciente.

PCT	TIPO DE RESISTÊNCIA	CLASSE DOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS NOS TRATAMENTOS	FAGO	FORMA DE ADMINISTRAÇÃO
PCT 1	MDR	Penicilina com inibidor de β -lactamase, Polimixina, Aminoglicosídeo.	C: AB-PA01, PA01-m1 e Navy 1 e Navy 2*	IV: a cada 6h. Nebulizado a cada 12h, IV a cada 4h*
PCT 2	MDR	Polimixina.	C: AB-PA01	IV: a cada 12h
PCT 3	XDR	Carbapenêmico, Polimixina (E), Cefalosporina de 5ª geração com inibidor de β -lactamase.	F: 1777, 1792 e 1797	Compressa local a cada 3 dias
PCT 4	PDR	Carbapenêmico, Fluoroquinolona, Polimixina.	F: INF	Nebulização: 2x ao dia
PCT 5	PDR	Carbapenêmico, Cefalosporina de 5ª geração, Aminoglicosídeo.	F: INF	Nebulização: 2x ao dia
PCT 6	MDR	Não especificado	C: vFB297	Nebulização: 1x ao dia
PCT 7	MDR	Glicopeptídeo, Polimixina, Carbapenêmico, Penicilinas com inibidor de β -lactamase.	C: AB-PA01	IV: a cada 6h
PCT 8	MDR	Cefalosporina (3ª geração).	C: PASA16	IV: 2x ao dia
PCT 9	XDR	Polimixina B, Tetraciclina.	C: PASA16 Combinação com Fago de <i>K. pneumoniae</i> (KpKH52Phi07B)	IV: 1x ao dia
PCT 10	MDR	Carbapenêmico.	C: PASA16	IV: 2x ao dia
PCT 11	XDR	Polimixina, Monobactâmico.	C: PASA16	IV: 1x ao dia (dias 1, 2 e 4–7), 2x ao dia (dias 3 e 8–14)
PCT 12	S	Cefalosporina (3ª geração).	C: PASA16	IV: 2x ao dia
PCT 13	S	Cefalosporina (3ª geração), Fluoroquinolona.	C: PASA16	IV: 2x dia (3 dias), 1x ao dia (5 dias)
PCT 14	PDR	Carbapenêmico.	C: PASA16	IV: 2x ao dia, Tópico: 1x ao dia

PCT 15	MDR	Cefalosporina (3ª geração) com inibidor de β -lactamase, Aminoglicosídeo.	C: PASA16		IV: 2x ao dia
PCT 16	XDR	Cefalosporina de 5ª geração	C: PASA16		IV: 2x ao dia
PCT 17	S	Penicilina com inibidor de β -lactamase, Cefalosporina (4ª geração).	C:PASA16, combinação fago PaWRA02Phi83	com	IV: 2x ao dia
PCT 18	XDR	Não utilizado.	C:PASA16, combinação fago PaWRA01Phi11	com	IV: 1x ao dia
PCT 19	MDR	Penicilina com inibidor de β -lactamase, Glicopeptídeo, Lipopeptídeo, Cefalosporina (5ª geração) com inibidor de β -lactamase.	C:PASA16, combinação fago SaWIQ0488Phi PaWRA02Phi87	com e	IV: 1x ao dia Tópico: 1x ao dia
PCT 20	MDR	Carbapenêmico.	C: PASA16		IO: 5x na semana
PCT 21	S	Cefalosporina (5ª geração) com inibidor de β -lactamase, Fluoroquinolona, Aminoglicosídeo.	C:PASA16, combinação fago Pae7	com	Lavagem intranasal: 1x ao dia por 2 dia, 2x ao dia 12 dias
PCT 22	S	Fluoroquinolona, Cefalosporina (5ª geração) com inibidor de β -lactamase.	C: PASA16		Lavagem intranasal 2x ao dia
PCT 23	XDR	Monobactâmico, Cefalosporina (3ª geração) com inibidor de β -lactamase, Carbapenêmico, Polimixina, Carbapenêmico com inibidor de deidropeptidase (cilastatina) e inibidor de β -lactamase	C: PP1792 e PP1797		IV: 1x ao dia, nebulização: 1x a cada 2–3 dias
PCT 24	MDR	Carbapenêmico, Cefalosporina (3ª geração), Lipopeptídeo, Polimixina.	-		Sistema de dreno em MID: a cada 8 h

Legenda: S- sensível; MDR- multirresistente; XDR- extensivamente resistente a medicamentos- PDR, pan-resistente a medicamentos; IV- intravenoso; IO- intraósseo; C-coquetel; Fa- fago; MID- membro inferior direito.

Gráfico 2. Característica da resistência bacteriana.

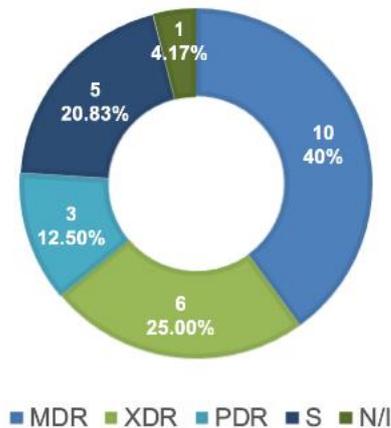
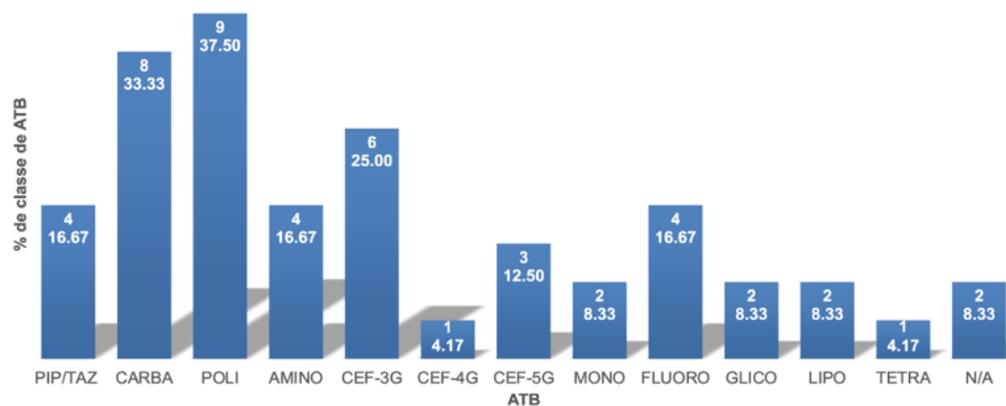


Gráfico 3. Classes de antibióticos utilizadas no tratamento das infecções.



Após a análise do tipo de infecção, juntamente com o histórico dos pacientes e dos fagos e antibióticos utilizados no tratamento da infecção por *Pseudomonas*, foi observado o desfecho dos pacientes (Tabela 4; Gráfico 4). Nesse sentido, 66,7% (16/24) dos pacientes não apresentaram efeitos adversos, sendo que 29% (7/24) dos pacientes apresentaram cura (PCT: 2, 5, 7, 14, 15, 16, 18), 29% (7/24) tiveram remissão da infecção (PCT: 12, 13, 17, 19, 20, 21, 23), o paciente 1 obteve resistência ao fago, mas apresentou bom prognóstico e foi curado enquanto o PCT 6 apresentou remissão parcial devido as suas condições clínicas.

Dois pacientes, correspondendo a 8,3% (2/24) dos pacientes analisados, apresentaram remissão da infecção, porém tiveram efeitos adversos; o paciente 8 relatou cansaço e tontura e os exames laboratoriais do paciente 11 demonstraram

níveis de hemoglobina e leucócitos reduzidos e aumento dos marcadores hepáticos. O paciente 19 foi curado, porém foi notado elevação nas taxas de fosfatase alcalina. O paciente 6, o qual apresenta a síndrome de Kartagener, que facilita a ocorrência de infecções no trato respiratório desde criança, foi curado (31). No entanto, nos dois primeiros dias da terapia, a saturação de oxigênio caiu concomitantemente com um aumento da proteína C-reativa e um único evento febril. Porém, ele apresentou recidiva da infecção após alta. A primeira alta ocorreu após 56 dias de internação e, no dia 385, o paciente apresentou recidiva da infecção na qual foi utilizada novamente a terapia fágica. apresentando recidiva da infecção após alta. A antibioticoterapia foi suspensa no dia 996 e o paciente não apresentou exacerbação respiratória até o final do estudo.

Apenas 16,7% (4/24) (PCT 3, 4, 9, 10) dos pacientes analisados evoluíram a óbito, sendo que nenhuma das mortes foram relacionadas com o uso da terapia fágica. O PCT 3 apresentou comprometimento neurológico, enquanto o paciente 9 teve redução na contagem de leucócitos, o PCT 10 apresentou um aumento nos índices de marcadores hepáticos concomitante a febre alta. O PCT 4, faleceu devido à falta de um transplante compatível após seis meses do uso da fagoterapia.

Tabela 4 – Desfecho de cada paciente após tratamento com fago e antibioticoterapia.

PCT	FAGO + ATB	TEMPO DE USO	DESFECHO
PCT 1: M, 67 a	C: AB e PA01-m1 e Navy 1 e 2 PIP/TAZ, POLI, AMINO	1º- 29 dias 2º- 57 dias	A pneumonia foi curada, houve resistência, não teve efeitos adversos, alta após 150 dias.
PCT 2: F, 57 a	C: AB-PA01 POLI	1 mês	A infecção foi tratada, não houve resistência, nem efeitos adversos, alta após 90 dias.
PCT 3: H, 60 a	Fa: 1777, 1792, 1797 CARBA, POLI, CEF-5G, PIP/TAZ	3 dias	Comprometimento neurológico de ambas as pernas, devido à compressão da coluna pelas metástases. A imunoterapia não foi realizada, não ocorreu efeitos adversos. Óbito no dia 45.
PCT 4: F, 6 a	Fa: INF CARBA, FLUORO, POLI	7 dias	Não foi encontrado um transplante compatível, óbito 6 meses após a terapia fágica devido a insuficiência respiratória.
PCT 5: F 26 a	Fa: INF CARBA, CEF-5G, AMINO.	9 dias	Recebeu alta para completar o tratamento com fago inalado em casa.
PCT 6: M, 41 a	C: vFB297 Não especificado.	1º- 7 dias 2º- 5 dias 3º- 3 dias	Durante os 2 primeiros dias de terapia fágica, a saturação de oxigênio caiu, juntamente com um aumento na proteína C-reativa e um único evento febril, sem outras alterações e com melhoria. Cura com recidivas após alta.
PCT 7: F, 26 a	C: AB-PA01 GLICO, POLI, CARBA, PIP/TAZ	2 meses	Após 2 meses, contagem de leucócitos normalizou, não teve recorrência de pneumonia, passou por transplante de pulmão bilateral bem-sucedido 9 meses depois. Nenhum evento adverso relacionado foi observado.
PCT 8: M, 46 a	C: PASA16 CEF-3G	14 dias	Apresentou como evento adverso tontura e cansaço e remissão.

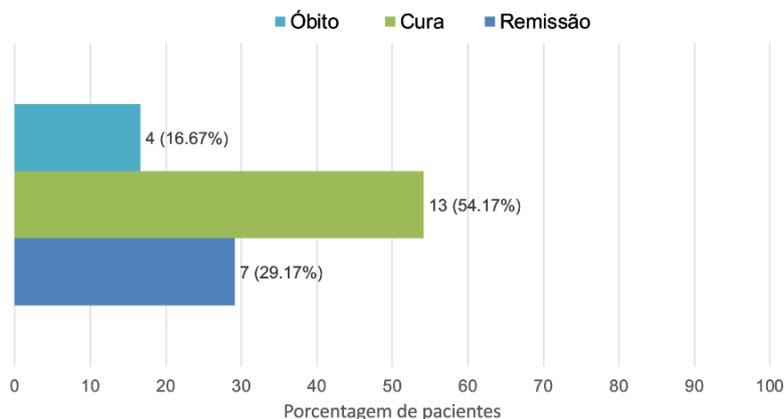
PCT 9: F, 39 a	C: PASA16 Combinação com Fa: de <i>K. pneumoniae</i> (KpKH52Phi07B) POLI, TETRA	9 dias	Apresentou contagem reduzida de leucócitos e evoluiu a óbito.
PCT 10: F, 10 a	C: PASA16 CARBA	49 dias	Aumento de marcadores hepáticos, febre alta, após 2 meses de tratamento foi a óbito.
PCT 11: F, 7 a	C: PASA16 POLI, MONO	14 dias	Aumento de marcadores hepáticos, contagem de leucócitos e nível de Hb reduzidos, remissão.
PCT 12: F, 69 a	C: PASA16 CEF-3G	14 dias	Remissão, acompanhamento por 2 meses.
PCT 13: F, 62 a	C: PASA16 CEF-3G, FLUORO	8 dias	Sem evento adverso, remissão com acompanhamento por 1 mês.
PCT 14: F, 41 a	C: PASA16 CARBA	2 ciclos de 22 e 30 dias + curativo tópico por 30 dias	Sem evento adversos, recuperação com acompanhamento de 17 meses.
PCT 15: M, 32 a	C: PASA16 CEF-3G, PIP/TAZ, AMINO	28 dias	Sem evento adversos, recuperação com acompanhamento de 6 meses.
PCT 16: M, 25 a	C: PASA16 CEF-5G	30 dias	Sem evento adversos, recuperação com acompanhamento de 1 ano.
PCT 17: M, 96 a	C: PASA16, combinação com Fa: PaWRA02Phi83 PIP/TAZ	10 dias	Sem evento adverso, remissão com acompanhamento por 1 ano.
PCT18: F, 46 a	C: PASA16, combinação com Fa: PaWRA01Phi11	10 dias	Sem evento adverso, recuperação com acompanhamento de 1 mês.

Não utilizado

PCT 19: M, 29 a	C: PASA16, combinação com Fa: SaWIQ0488Phi e PaWRA02Phi87 CEF-5G, PIP/TAZ	2 semanas	Apresentou elevação de fosfatase alcalina, mas evoluiu para cura, acompanhado por 3 meses.
PCT 20: F, 43 a	C: PASA16 CARBA	6 semanas	Sem evento adverso, remissão com acompanhamento de 7 meses.
PCT 21: M, 16 a	C: PASA16, combinação com Fa: Pae7 CEF-5G, FLUORO, AMINO	14 dias	Sem evento adverso, remissão e acompanhamento por 4 meses.
PCT 22: F, 57 a	C: PASA16 FLUORO, CEF-5G	14 dias	Sem evento adverso, remissão parcial com acompanhamento de 3 meses.
PCT 23: M, 52 a	C: PP1792 e C: PP1797 MONO, CEF-3G, POLI,	3ª infecção- 7 dias 4ª infecção- 7 dias	Sem evento adverso, remissão e alta hospitalar após 203 dias de internação.
PCT 24: F, 80 a	CARBA, CEF-3G, LIPO, POLI	5 dias	Sem evento adverso, remissão e alta hospitalar com retorno após 10 meses.

Legenda: Penicilinas com inibidor de β -lactamase- PIP/TAZ; Carbapenêmicos- CARBA; Polimixinas- POLI; Aminoglicosídeos- AMINO; Cefalosporinas (3ª geração) - CEF-3G; Cefalosporinas (4ª geração) - CEF-4G; Cefalosporinas (5ª geração) - CEF-5G; Fluoroquinolonas- FLUORO; Monobactâmicos- MONO; Glicopeptídeos- GLICO; Lipopeptídeos- LIPO; Tetraciclina derivadas- TETRA; ATB- antibiótico; M masculino; F- feminino; a- anos, C- coquetel, Fa- fago.

Gráfico 4. Desfecho dos pacientes após o tratamento com a fagoterapia.



1.4 DISCUSSÃO

Conforme o conhecimento atual, essa foi a primeira revisão sistemática a descrever o uso de bacteriófagos no tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* resistente. Foram utilizados estudos publicados entre os anos de 2018 e 2024, nos quais os pacientes tinham em média 43 anos, variando entre 6 e 96 anos, isso sugeriu uma ampla aplicabilidade desta abordagem terapêutica em diferentes faixas etárias. Também foi observado que a prevalência dos estudos variou entre os países, mostrando uma predominância de estudos realizados no ocidente, possivelmente refletindo a maior disponibilidade de recursos, infraestrutura de pesquisa e o número elevado de instituições acadêmicas para pesquisas nesses locais. Além disso, foi notável a prevalência de estudos no formato de relato de caso e a ausência de estudos de coorte, ensaios randomizados e caso-controle, isso dificultou a comparação entre um grupo específico de pacientes visto que nos relatos de caso, cada paciente foi tratado de uma forma específica.

Em estudos *in vitro*, já foi descrito que o uso de bacteriófago apresenta alta eficácia contra as diferentes cepas de *Pseudomonas* (32). Além disso, outros estudos como Darch (2017) e Lin (2018) mostraram que o uso de coquetéis fágicos é mais eficaz que o uso de fago individual, impedem o crescimento bacteriano e têm propriedades antibiofilme, respectivamente (33, 34).

Sendo assim, para compreender melhor a terapia fágica, nessa revisão foram incluídos apenas estudos realizados *in vivo* no formato de relato de caso nos quais foram descritas as principais características dos pacientes infectados por *P.*

aeruginosa junto com o tratamento que foi utilizado para aquele paciente, seja ele apenas com bacteriófago ou o seu uso combinado com antibiótico, além de descrever o desfecho do tratamento.

Entre os tipos de infecções mais comuns presentes nos pacientes analisados, foi possível perceber que a osteomielite foi a mais comum, acometendo 11 dos 24 pacientes. Isso corrobora com o fato de a *Pseudomonas* ser responsável por 5% a 20% das infecções por bactérias gram-negativas em infecções ósseas e articulares, além de já ter sido demonstrado que 14% dos pacientes com fratura exposta sofreram de infecção por essa bactéria (35, 36).

Também foi possível perceber que pacientes com algum tipo de infecção pulmonar, como pneumonia e fibrose cística, representaram o segundo lugar entre os locais de infecção mais comuns entre os pacientes analisados, afetando 6/24 dos que foram estudados. Ratificando o fato de que a *P. aeruginosa* é um patógeno causador de infecções agudas principalmente em indivíduos imunocomprometidos, portadores de cateteres, com grandes queimaduras ou transplantes de órgãos (37).

Foi evidenciado uma variação na forma, frequência de administração e duração do uso da terapia, ainda que se tratasse de coquetéis fágicos em comum ou do mesmo local de infecção, demonstrando versatilidade e a possibilidade de individualização do tratamento. Além de não apresentar efeitos adversos graves, dos 24 pacientes apenas três tiveram reação associada ao uso.

A análise dos desfechos clínicos dos pacientes tratados com terapia fágica sugeriram um impacto positivo na saúde da maioria dos participantes. Nesse contexto, foi possível perceber que a terapia fágica causou poucos efeitos adversos e contribuiu positivamente para a cura ou remissão de 87,5% dos pacientes que foram analisados nesse estudo, visto que dos quatro pacientes que evoluíram a óbito, nenhum dos casos foi diretamente associado ao uso da terapia fágica.

Além disso, também foi relatado por Ferry (2018) o uso de um coquetel personalizado de fagos aplicado localmente, em conjunto com a limpeza cirúrgica e antibióticos para tratar uma infecção complexa de ossos e articulações, essa combinação foi importante para melhorar o prognóstico do paciente e demonstrar o potencial de uma abordagem integrada em casos clínicos graves. Assim como Tkhilashvili (2019) descreveu sobre o uso de bacteriófagos em conjunto com antibióticos para tratar infecções em próteses articulares, e mostrou que essa combinação potencializou o efeito antimicrobiano (27, 38).

Nesse sentido, Onallah (2023) relatou vários casos nos quais os bacteriófagos, trataram infecções por *P. aeruginosa*, e reforçou o valor dessa terapia em cenários críticos. O estudo de Teney (2024) também descreveu o uso de coquetéis fágicos, porém, foi utilizado no tratamento de paciente queimado com pneumonia recorrente e bacteremia devido a *P. aeruginosa* XDR, esse tratamento resultou em melhorias clínicas e mostrou que a terapia pode ser uma alternativa viável em casos críticos (28, 39).

De forma semelhante, Aslam (2019) relatou o uso de bacteriófagos em pacientes transplantados de pulmão que não respondiam a antibióticos e Law (2019) descreveu a aplicação de fagos como terapia adjuvante em um paciente com fibrose cística, reafirmando que essa abordagem pode melhorar o tratamento de infecções respiratórias (26, 29). Hahn (2023) também relatou o sucesso no uso de bacteriófagos em dois pacientes com fibrose cística infectados por cepas de *P. aeruginosa* pan-resistentes (30).

Apenas o PCT 1 descrito por Aslam (2019), desenvolveu resistência à terapia fágica após o tratamento inicial, o que exigiu a substituição do coquetel de fagos durante a reinfecção. Essa resistência pode ser associada a diversos mecanismos bacterianos, como modificações nos receptores superficiais utilizados pelos fagos para infecção, bem como a degradação do DNA fágico por sistemas de restrição-modificação bacterianos, entre outros fatores adaptativos que podem limitar a ação terapêutica dos fagos (40).

Além disso, o artigo de Köhler (2023) apresentou o uso de fagos em aerossol para tratar uma infecção pulmonar crônica e essa terapia permitiu a aplicação localizada e eficaz, superando o biofilme bacteriano e a resistência a antibióticos (41).

Dessa forma, os dados demonstram a segurança desse tratamento com efeitos adversos mínimos e um desfecho favorável em uma parcela significativa (84%) dos pacientes. Esses achados enfatizam a viabilidade da terapia fágica como uma alternativa de tratamento, especialmente em cenários clínicos em que as opções convencionais se mostram ineficazes ou insuficientes, mas também ressalta a importância do monitoramento contínuo da resposta ao tratamento e a possibilidade de resistência bacteriana ao uso repetido de fagos.

Além disso, a ausência de óbitos diretamente relacionados à terapia e os resultados favoráveis de remissão em uma ampla maioria dos casos reforçam seu potencial como uma abordagem terapêutica promissora (26, 27, 28, 29, 30, 38, 39, 40).

Essa revisão apresenta algumas limitações visto que foram observadas algumas diferenças quanto à metodologia dos estudos. Além desse fator, não existiu uma padronização para o tratamento em conjunto com os antibióticos. Nesse contexto, a polimixina foi o antibiótico associado mais utilizado, agindo no rompimento das membranas externas das paredes bacterianas e causando a neutralização da toxicidade bacteriana e gerando morte celular. Ademais, os carbapenêmicos foram o segundo grupo de antimicrobiano mais utilizado, essa classe de antibiótico inibe a síntese da parede celular bacteriana resultando também em morte celular (42).

Além das variações na administração e na duração do tratamento, outro fator limitante foi a ausência de correlação entre doenças subjacentes e a resposta à fagoterapia, especialmente nos pacientes analisados por Onallah (2023), cuja descrição não incluiu os históricos clínicos. Essa falta de informação pode dificultar a compreensão das influências que condições preexistentes podem ter na eficácia do tratamento.

O uso combinado de bacteriófagos e antibióticos tem mostrado potencial para criar uma terapia sinérgica, ou seja, a maioria dos tratamentos envolvendo fagos inclui o uso de antibióticos, reforçando o papel das terapias combinadas no combate a infecções resistentes. Essa combinação resulta em um aumento da eficácia na eliminação bacteriana e na redução do desenvolvimento de resistência (43).

Os bacteriófagos podem, por exemplo, aumentar a permeabilidade da membrana bacteriana, facilitando a penetração de antibióticos e, assim, melhorando seu efeito. Em casos de infecções multirresistentes, essa combinação pode ser particularmente importante, já que os fagos podem atingir bactérias que seriam resistentes a antibióticos, e os antibióticos, por sua vez, podem impedir a resistência aos fagos (43).

1.5 CONCLUSÃO

A resistência microbiana é uma crescente preocupação global para a medicina moderna, tornando essencial a busca por novas alternativas terapêuticas para a manutenção da saúde pública. Nesse contexto, esse estudo mostrou que a combinação da terapia fágica com a antibioticoterapia pode aumentar a eficácia do tratamento, reduzindo a resistência bacteriana. No entanto, ainda há a necessidade de mais pesquisas e estudos randomizados, estudos de coorte, caso-controle e ensaios clínicos para uma melhor compreensão das interações entre os fagos e/ou antibióticos e o sistema imunológico.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento de agências de financiamento do setor público, comercial ou sem fins lucrativos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. **Organização Pan-Americana de Saúde.** Resistência antimicrobiana. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. [citado em: 23 out 2024]
2. **Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al.** Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext). [citado em: 10 mar 2024].
3. **World Health Organization.** Bacterial priority pathogens list. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>. [citado em: 15 out 2024].
4. **Diggle SP, Whiteley M.** Microbe profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology (United Kingdom)*. 2020;166(1):30–3. DOI: 10.1099/mic.0.000860. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597590/>. [citado em: 20 abr. 2024].
5. **Yendo TM, Pante CD de C, Miyamoto D.** *Pseudomonas aeruginosa* as an uncommon agent of infectious panniculitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2022;97(3):326–31. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-pdf-S2666275222000340>. [citado em: 03 mar. 2024].
6. **Paviani R.E., Berdun Stadnik C., Heinek I.** Estudo da epidemiologia e perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*. 2014;15(11/12). Disponível em: <https://www.revistas.cff.org.br/infarma/article/view/340>. [citado em: 16 mar. 2024].
7. **Karatuna O, Yagci A.** Analysis of quorum sensing-dependent virulence factor production and its relationship with antimicrobial susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* respiratory isolates. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(12):1770-5. Disponível em: https://www.bdt.ueg.br/bitstream/tede/1451/2/STEPHANY%20MARQUES%20MAUAD_DISSERTA%20c3%87%c3%83O_CAPS.pdf. [citado em: 08 abr. 2024].
8. **Qin S, Liu X, Yang H, et al.** *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1). DOI: 10.1038/s41392-022-01056-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752612/>. [citado em: 26 abr. 2024].
9. **Da V, Ferreira R, Araújo M, et al.** Formação *in vitro* de biofilme por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* na superfície de canetas odontológicas de alta rotação. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2010;39(4):193–200. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-874541>. [citado em: 08 abr. 2024].
10. **Morita Y, Tomida J, Kawamura Y.** Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. *Frontiers in Microbiology*. 2014;4. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00422. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2013.00422/full>. [citado em: 26 abr. 2024].
11. **Drulis-Kawa Z, Majkowska-Skrobek G, Maciejewska B.** Bacteriophages and phage-derived proteins – application approaches. *Current Medicinal Chemistry*. 2015;11. DOI: 10.2174/0929867322666150209152851. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468916/>. [citado em: 20 mar. 2024].

12. **Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris J.** Bacteriophage therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45(3):649-59. DOI: 10.1128/aac.45.3.649-659. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aac.45.3.649-659.2001>. [citado em: 20 mar. 2024].
13. **Moreira C.** Bacteriófago. *Revista de Ciência Elementar*. 2015;3(4). DOI: 10.24927/rce2015.203. Disponível em: <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2015/203/>. [citado em: 03 mar. 2024].
14. **Deresinski S.** Bacteriophage therapy: exploiting smaller fleas. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(8):1096-8. DOI: 10.1086/597405. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275495/>. [citado em: 20 abr. 2024].
15. **Feiner R, Rojas A, Sturman M, et al.** A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13(10):641-50. DOI: 10.1038/nrmicro3527. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3527>. [citado em: 20 mar. 2024].
16. **Hanlon GW.** Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;33(2):537-45. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.04.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566713/>. [citado em: 21 abr. 2024].
17. **Chegini Z, Javanian M, Pourseif M, et al.** Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: A review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020;19:45. DOI: 10.1186/s12941-020-00389-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12941-020-00389-5>. [citado em: 03 abr. 2024].
18. **Moghadam MT, Mohajeri M, Eslami M, et al.** Bacteriophages, a new therapeutic solution for inhibiting multidrug-resistant bacteria causing wound infection: lesson from animal models and clinical trials. *Drug Design, Development and Therapy*. 2009;6:97. DOI: 10.1371/journal.pmed1000097. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>. [citado em: 16 mar. 2024].
19. **Vieira GM, Oliveira R, Moreira G, et al.** Efficacy of phage therapy for the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria and its applications. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(3):10728-44. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/29875/23555>. [citado em: 20 abr. 2024].
20. **Cisek AA, Mrozińska M, Olszewski M, et al.** Phage therapy in bacterial infections treatment: one hundred years after the discovery of bacteriophages. *Current Microbiology*. 2017;74(2):146-51. DOI: 10.1007/s00284-016-1166-x. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00284-016-1166-x>. [citado em: 20 abr. 2024].
21. **Kortright KE, Chan BK, Koff JL, et al.** Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host and Microbe*. 2019;25(2):219-32. DOI: 10.1016/j.chom.2019.01.014. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(19\)30052-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312819300526%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(19)30052-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312819300526%3Fshowall%3Dtrue). [citado em: 03 abr. 2024].
22. **Mamédio C, Andrade P, Lima F, et al.** A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?format=pdf&lang=pt>. [citado em: 16 mar. 2024].
23. **Page M, McKenzie J, Bossuyt P, et al.** A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Saúde*. 2022;46. DOI: 10.26633/rpsp.2022.112. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56882/v46e1122022.pdf?sequence=5>. [citado em: 10 out. 2024].
24. **PROSPERO.** International prospective register of systematic reviews. 2019. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. [citado em: 23 ago. 2024].
25. **Joanna Briggs Institute.** Critical appraisal tools. 2020. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. [citado em: 23 out. 2024].
26. **Aslam S, Pretorius V, Lehman SM, et al.** Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(9):2631-9. DOI: 10.1111/ajt.15503. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6711787/>. [citado em: 23 ago. 2024].
27. **Tkhilashvili T, Lombardi L, Klatt AB, et al.** Bacteriophages as adjuvant to antibiotics for the treatment of periprosthetic joint infection caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;64(1). DOI: 10.1128/aac.00924-19. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.00924-19>. [citado em: 23 ago. 2024].
28. **Onallah H, Schooley RT, Aslam S, et al.** Refractory *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with phage PASA16: a compassionate use case series. *Med*. 2023;4(9):568-80. DOI: 10.1016/j.medj.2023.07.002. Disponível em: [https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340\(23\)00225-](https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340(23)00225-)

- 8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634023002258%3Fshowall%3Dtrue. [citado em: 23 ago. 2024].
29. **Law N, Logan C, Yung G, et al.** Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. 2019;47(4):665-8. DOI: 10.1007/s15010-019-01319-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-019-01319-0>. [citado em: 23 ago. 2024].
 30. **Hahn A, Burrell B, Neill R, et al.** Bacteriophage therapy for pan-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in two persons with cystic fibrosis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11. DOI: 10.1177/23247096231188243. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/23247096231188243>. [citado em: 23 ago. 2024].
 31. **Swensson RC, Júnior J, Swensson RP, Machado S, Morad M, Santana CP.** Síndrome de Kartagener: relato de caso. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(6). DOI: 10.1590/s0034-72992003000600021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/Bxf4LpvL9htqYXLrwYYLHyv/>. [citado em: 23 out. 2024].
 32. **Armanhi P, Silva R, Almeida T, et al.** A implantação da terapia fágica como alternativa no combate às infecções causadas por bactérias multirresistentes. *Rev Tópicos*. 2023;1(4). DOI: 10.5281/zenodo.10396413. Disponível em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/a-implantacao-da-terapia-fagica-como-alternativa-no-combate-as-infeccoes-causadas-por-bacterias-multirresistentes>. [citado em: 24 out. 2024].
 33. **Lin Y, Yoon R, Britton WJ, Morales S, Kutter E, Chan HK.** Synergy of nebulized phage PEV20 and ciprofloxacin combination against *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Pharm*. 2018;551(1-2). DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.09.024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6174101/>. [citado em: 23 out. 2024].
 34. **Darch SE, Kragh KN, Abbott EA, Bjarsholt T, Bull JJ, Whiteley M.** Phage inhibit pathogen dissemination by targeting bacterial migrants in a chronic infection model. *mBio*. 2017;8(2). DOI: 10.1128/mbio.00240-17. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.00240-17>. [citado em: 23 out. 2024].
 35. **Sudduth J, et al.** Open fractures: are we still treating the same types of infections? *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(9). DOI: 10.1089/sur.2019.140. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2019.140>. [citado em: 23 out. 2024].
 36. **Triffault-Fillit C, et al.** Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;25(3). DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.035. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30411-7/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30411-7/fulltext). [citado em: 23 out. 2024].
 37. **Gellatly S, Hancock R.** *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis*. 2013;67(3):159–73. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033>. [citado em: 23 out. 2024].
 38. **Ferry T., et al.** Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR *Pseudomonas aeruginosa* including local application of a selected cocktail of bacteriophages. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10). DOI: 10.1093/jac/dky263. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/73/10/2901/5060372>. [citado em: 23 ago. 2024].
 39. **Teney C., et al.** Phage Therapy in a Burn Patient Colonized with Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Responsible for Relapsing Ventilator-Associated Pneumonia and Bacteremia. *Viruses*. 2024;16(7). DOI: 10.3390/v16071080. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/7/1080>. [citado em: 23 ago. 2024].
 40. **Labrie, S. J., Samson, J. E., Moineau, S.** Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol*. 2010;8(5):317–327. DOI: 10.1038/nrmicro2315. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2315>. [citado em: 25 out. 2024].
 41. **Köhler T., et al.** Personalized aerosolised bacteriophage treatment of a chronic lung infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Nat Commun*. 2023;14(1). DOI: 10.1038/s41467-023-39370-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-39370-z>. [citado em: 23 ago. 2024].
 42. **Manioglu, S. et al.** Antibiotic polymyxin arranges lipopolysaccharide into crystalline structures to solidify the bacterial membrane. *Nat Commun*. 2022;13(1). DOI: 10.1038/s41467-022-33838-0. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-33838-0>. [citado em: 25 out. 2024].
 43. **Liu, C. G. et al.** Phage-antibiotic synergy is driven by a unique combination of antibacterial mechanism of action and stoichiometry. *mBio*. 2020;11(4). DOI: 10.1128/mbio.01462-20. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.01462-20>. [citado em: 25 out. 2024].

2. PROPOSTA DE SUBMISSÃO

Revista: Brazilian Journal of Infection Diseases

Regras de submissão: Artigo de Revisão

Esta seção deve conter uma análise crítica e um novo ponto de vista sobre uma área relevante, e não uma descrição cronológica da literatura. Um artigo de revisão deve apresentar uma nova perspectiva sobre o foco do tema. Uma minirrevisão é voltada para uma parte restrita de um assunto. Artigos de revisão e minirrevisão devem conter:

- Um resumo com no máximo 300 palavras;
- No máximo 7 palavras-chave;
- No máximo 80 referências;
- O texto pode ser dividido em seções com títulos e subtítulos apropriados;
- O número de autores não deve exceder 5;
- Os autores devem declarar na carta de apresentação que o manuscrito se destina a ser um artigo de revisão ou minirrevisão.

Estrutura do Artigo

Introdução

Declarar os objetivos do trabalho e forneça um contexto adequado, evitando um levantamento detalhado da literatura ou um resumo dos resultados.

Materiais e Métodos

- Esta seção deve ser subdividida por subtítulos curtos e descritivos relacionados aos métodos utilizados;
- Não deve conter figuras ou tabelas;
- Os materiais e métodos devem ser descritos de forma detalhada, permitindo a repetição do estudo e a verificação da exatidão e plausibilidade dos resultados;
- Trabalhos com análises estatísticas devem informar o nome do teste e descrever cada análise realizada.

Tabelas

- Os dados apresentados devem ser expressos em unidades universais;
- As tabelas devem ser suficientemente claras para que os leitores as compreendam sem a necessidade de consultar o texto;
- Devem ser apresentadas em páginas separadas, no formato retrato e posicionadas verticalmente;
- Cada tabela deve ter um título curto em negrito, com uma única linha;
- Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos no texto;
- Símbolos e abreviações devem ser definidos logo abaixo da tabela;
- Informações adicionais sobre a tabela devem ser fornecidas abaixo dos símbolos e abreviações.

Referências

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estejam presentes na lista de referências (e vice-versa).

Estilo de Referências

- Citar todos os autores em trabalhos com até seis autores; para mais de seis autores, cite os três primeiros seguidos da expressão *et al.*
- É altamente recomendada a utilização de programas como Reference Manager ou EndNote, adotando o estilo “Vancouver”.

Links de Referência

Aumentar a visibilidade da pesquisa e garantir uma revisão por pares de alta qualidade é possível por meio de links online para as fontes citadas. Para criar esses links para serviços de indexação como Scopus, Crossref e PubMed, assegurar que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Erros em nomes, títulos de periódicos/livros, ano de publicação e paginação podem impedir a criação de links. O uso de DOI é fortemente encorajado.

Referências Web

Como mínimo, forneça URL completa e a data de acesso. Se possível, incluir informações adicionais, como DOI, nomes de autores, datas e referências a

publicações. Referências Web podem ser listadas separadamente, sob um título distinto, ou incluídas na lista de referências.

Software de gerenciamento de referências

A maioria dos periódicos da Elsevier tem modelos de referências disponíveis nos principais softwares de gerenciamento de referências, como Mendeley. Utilizando plug-ins de citação desses produtos, os autores podem selecionar o modelo adequado ao periódico, garantindo que citações e bibliografias sejam formatadas automaticamente no estilo exigido. Caso não exista um modelo específico, siga o formato indicado no Guia. Certifique-se de remover todos os códigos de campo antes de enviar o manuscrito eletrônico.