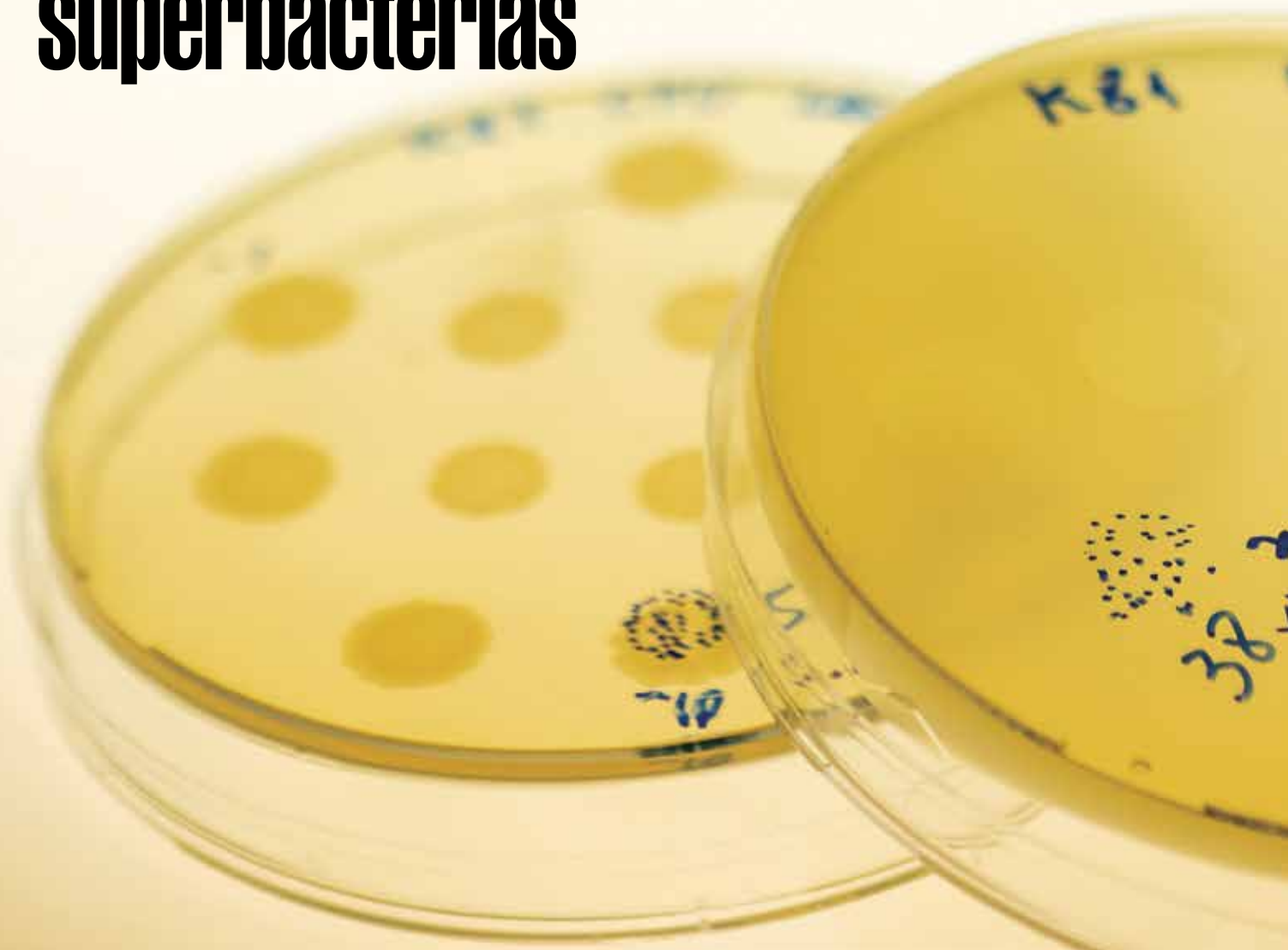


Vírus matadores de superbactérias





Bactéria resistente isolada de paciente e cultivada em placa de petri no laboratório do Cepid B3, em alguns pontos eliminada por bacteriófago

Mesmo sem regulamentação para tratamentos clínicos e ainda restrita ao uso compassivo, fagoterapia pode ser alternativa contra infecções multirresistentes

GUILHERME COSTA

De um ferimento comum no tornozelo a uma infecção que se tornou uma ameaça à vida de um menino de 12 anos, ativo e saudável, em Bruxelas, na Bélgica. Trata-se de uma fascíte necrosante, doença que destrói rapidamente os tecidos moles do organismo, causada pela bactéria *Staphylococcus aureus*. Após o fracasso do tratamento convencional com antibióticos e de múltiplas intervenções cirúrgicas, a equipe médica decidiu recorrer a uma estratégia excepcional: uma terapia personalizada usando os vírus que infectam e destroem bactérias, os bacteriófagos (ver infográfico na página 15), mais conhecidos como fagos. O tratamento envolve a aplicação de um coquetel com vírus diferentes, capazes de atacar cada uma das espécies bacterianas identificadas. A administração do coquetel produzido por manipulação, combinado com antibióticos, permitiu reverter progressivamente a infecção e resultou na cura do paciente.

O caso, descrito em um artigo publicado na revista científica *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, em 2024, ilustra de forma dramática um cenário que a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem alardeado: uma em cada seis infecções bacterianas já se mostra resistente ao tratamento com antibióticos. Essa estatística está no “Relatório global de vigilância da resistência aos antibióticos 2025”, lançado em outubro pela instituição.

“Buscamos a fagoterapia personalizada, selecionando geralmente de um a três fagos que apresentem atividade *in vitro* contra as cepas bacterianas colhidas do paciente”, destaca em entrevista a *Pesquisa FAPESP* o engenheiro industrial belga Jean-Paul Pirnay, líder do Laboratório de Tec-

nologia Molecular e Celular do Hospital Militar Rainha Astrid, instituição belga na qual o menino foi tratado. “Apenas em casos muito urgentes, quando não há tempo para selecionar fagos específicos a partir da bactéria isolada do paciente, recorre-se a coquetéis mais amplos, formados por fagos com provável atividade contra as bactérias envolvidas na infecção”, detalha.

Pirnay é um dos autores do artigo que descreve o caso do jovem e de outro *paper*, publicado também em 2024 na revista *Nature Microbiology*, que apresenta os resultados dos 100 primeiros casos de tratamento à base de fagos na Bélgica. Além disso, é coautor de um artigo de janeiro de 2025 da revista *Antibiotics* sobre os três primeiros casos de fagoterapia para infecções ortopédicas no Reino Unido.

Ao longo da última década, a Bélgica se consolidou como uma das principais referências internacionais em fagoterapia (ver *box na página 18*). O país desenvolveu um marco regulatório específico para uso clínico de bacteriófagos e reconheceu essas preparações como medicamentos manipulados, passíveis de prescrição médica fora de protocolos experimentais. A retomada do interesse pelos fagos não é casual e acompanha o avanço global da resistência bacteriana e a constatação de que o arsenal de antibióticos disponível vem se tornando insuficiente para lidar com infecções graves.

Essa não é a primeira vez que os bacteriófagos despertam atenção da comunidade científica, contudo. Descobertos na Europa na década de 1910, eles passaram a ser estudados e aplicados clinicamente pouco depois em diferentes países, inclusive no Brasil. Pesquisadores do então Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, investigaram e utilizaram fagos no tratamento de

infecções bacterianas já nos anos 1920. Com a disseminação dos antibióticos a partir da década de 1940, porém, essas pesquisas foram gradualmente abandonadas (ver reportagem na página 20).

Dados do Ministério da Saúde divulgados no final de 2025 apontam mais de 33 mil mortes anuais atribuídas à resistência aos antimicrobianos (RAM) no Brasil. Além de infecções mais difíceis de debelar e de exigir tratamentos prolongados, a RAM compromete procedimentos como cirurgias, transplantes e quimioterapias. Também impõe um impacto econômico significativo, com projeção de queda de US\$ 3,4 trilhões por ano no PIB global até 2030, estimativa apresentada pela OMS e pela Organização Pan-americana da Saúde (Opas) em evento realizado em novembro, em Brasília.

O tratamento clínico com fagos, no entanto, ainda não é viável no país, pois depende de uma regulamentação específica para a fagoterapia e da produção de bacteriófagos atendendo às recomendações de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. “Temos aplicação de fagos em casos de mastite bovina no Brasil, na agropecuária, mas ainda não existem estudos para uso clínico em seres humanos”, destaca a infectologista Ana Cristina Gales, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). “Nosso cenário regulatório é contraditório. A Anvisa [Agência Nacional de Vigilância Sanitária], por um lado, considera que o fago é um produto biológico passível de manipulação, o que poderia dispensar a exigência de ensaios clínicos; por outro, estabelece que qualquer produto destinado ao uso clínico terapêutico deve obrigatoriamente



Tubos com proteína purificada de bactérias para teste com potenciais fármacos, no IQ-USP

O que é fagoterapia

O tratamento pode ser um complemento essencial aos antibióticos, que enfrentam desafios

1. Vírus que ataca apenas bactérias

Fagos são vírus altamente específicos, incapazes de infectar células humanas, animais ou vegetais. Eles reconhecem e atacam apenas bactérias determinadas

2. Como eles funcionam

Um fago se liga à superfície da bactéria, **injeta seu material genético,** multiplica-se dentro dela e provoca seu rompimento – destruindo apenas o alvo microbiano

3. Por que isso importa hoje

Com o avanço da resistência aos antimicrobianos, muitas bactérias não respondem mais aos antibióticos. Fagos surgem como alternativa terapêutica capaz de atuar contra infecções multirresistentes

4. Terapia personalizada

A fagoterapia costuma ser feita sob medida: selecionam-se fagos capazes de atacar a bactéria do paciente, em muitos casos combinados a antibióticos

5. Evidências e desafios

Casos documentados mostram melhora clínica e redução da carga bacteriana, inclusive em infecções graves e resistentes. Mas ainda há desafios, como padronização, regulamentação e produção em escala

passar por estudos clínicos de fases 1, 2 e 3.” Ela é vice-coordenadora do Instituto Paulista de Resistência aos Antimicrobianos (Cepid Aries), integra a Câmara Técnica de Resistência Microbiana da Anvisa e o Comitê Científico do Global Antibiotic Research and Development Partnership, uma organização internacional sem fins lucrativos que desenvolve novos tratamentos para infecções resistentes a antimicrobianos.

Por enquanto, o único uso possível para fagos no país é o compassivo, quando outros tratamentos já falharam e há risco iminente de morte. Um raro exemplo ocorreu com o médico infectologista Roberto Badaró, do Instituto Senai de Inovação em Sistemas Avançados de Saúde (Senai Cimatec), com sede em Salvador, que tratou um paciente com infecção por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, prestes a sofrer amputação do pé. Badaró aplicou uma combinação de fagos previamente caracterizados – uma dose intravenosa e aplica-

ções tópicas diárias por 30 dias –, associada a um antibiótico que, sozinho, não havia surtido efeito.

Segundo o médico, o quadro evoluiu bem, a ferida cicatrizou e o paciente manteve o membro. “Isso é um uso por compaixão, uma coisa excepcional. Agora, estamos aguardando a aprovação da Anvisa para que possamos fazer um estudo clínico”, revela. O relato desse caso está em fase de preparação para publicação.

Badaró é associado ao Centro para Aplicações e Terapias Inovadoras com Fagos (Ipath), sediado na Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD), nos Estados Unidos. Um avanço recente do grupo foi mostrar que é possível, por meio de evolução experimental ao longo de 30 dias, aumentar o espectro de ação de fagos contra a bactéria *Klebsiella pneumoniae*, com frequência resistente a antibióticos, conforme artigo publicado em novembro na *Nature Communications*.

Enquanto a regulamentação não avança, alguns grupos brasileiros já se movimentam para criar as bases de um futuro uso clínico dos fagos. Um dos exemplos é o Centro de Pesquisa em Biologia de Bactérias e Bacteriófagos (Cepid B3),

que reúne mais de 160 pesquisadores das universidades de São Paulo (USP), Estadual de Campinas (Unicamp) e Estadual Paulista (Unesp), e Unifesp. A rede compõe, desde 2023, um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) financiados pela FAPESP.

No B3, cientistas de diferentes áreas trabalham com bactérias variadas, desde aquelas que afetam plantas e animais até as que causam infecções humanas. O estudo de fagos ganhou força no grupo e se tornou uma das linhas impulsionadas pela bioquímica Aline Maria da Silva, que coordenou a área dentro do centro (*ver Pesquisa FAPESP nº 257*) até morrer, em 2024, em consequência de um câncer. “Ela era uma pioneira, tinha uma visão da fagoterapia quando poucas pessoas no Brasil estavam pensando sobre isso”, destaca o bioquímico Shaker Chuck Farah, coordenador do Cepid e vice-diretor do Instituto de Química (IQ) da USP. “Eu vejo que a terapia com fagos é uma promessa enorme, inclusive para a linha de pesquisa que ela inaugurou aqui na USP”, afirma a bióloga Layla Farage Martins, que foi orientada por Silva no doutorado e era sua colaboradora mais próxima.

Para transformar o conhecimento acumulado na pesquisa básica em aplicação prática, por volta de cinco anos atrás o B3 estabeleceu uma parceria científica com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (HC-FM) da USP, que possibilita aos pesquisadores do Cepid o acesso a isolados clínicos de bactérias multirresistentes. Atualmente, um protocolo de uso clínico está em desenvolvimento pelas instituições. Uma vez estabelecido um flu-

xo contínuo de amostras, o centro estruturará uma linha de trabalho que começa na caracterização genômica das cepas e avança para testes sistemáticos com o acervo de fagos – etapa crucial para identificar quais vírus são capazes de eliminar cada bactéria. A meta é consolidar, gradualmente, um banco integrado de bactérias e fagos que permita reagir com agilidade diante de casos difíceis de tratar.

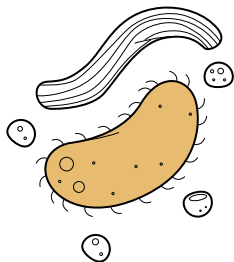
“Estamos em uma etapa de pesquisa transacional”, explica o biólogo Ariosvaldo Pereira dos Santos Junior, pesquisador em estágio pós-doutoral no IQ-USP. “Nós começamos respondendo a perguntas básicas sobre os fagos e agora queremos acrescentar esse olhar terapêutico.” O trabalho do pesquisador, após um período de doutorado nos Estados Unidos, tem sido entender quais vírus têm potencial clínico, aperfeiçoar a produção e criar protocolos que permitam chegar a uma preparação segura o suficiente para ser usada em casos compassivos. É um processo que exige testar, selecionar e descartar. Uma etapa com a qual, segundo afirma, a pesquisa brasileira ainda está aprendendo a lidar.

A Unifesp tem avançado na mesma direção. Gales já teve um protocolo aprovado no comitê de ética da instituição e busca as condições necessárias para produzir os fagos com o cuidado de boas práticas de manufatura, etapa indispensável para iniciar o estudo. O projeto, cujo protocolo foi publicado em janeiro na revista *International Journal of Antimicrobial Agents*, prevê testar a capacidade dos fagos de descolonizar pacientes carregando bactérias multirresistentes, sobretudo em ambientes hospitalares, antes que passem a causar infecções graves. A proposta envolve selecionar fagos seguros e bem

Como um fago personalizado é preparado em poucos dias

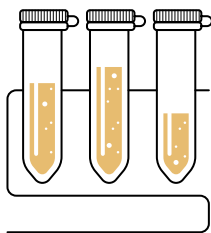
Novos processos vêm sendo implementados para atingir a escala e a agilidade necessárias ao atendimento clínico

1. Caso recebido



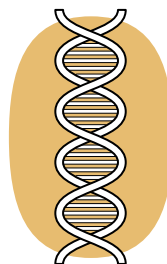
A preparação começa com a identificação da bactéria causadora da infecção e a definição da necessidade terapêutica do paciente

2. Biobanco



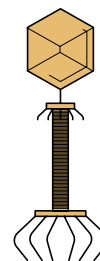
A triagem inicial ocorre em um biobanco de fagos já catalogados, o que permite apontar rapidamente os candidatos mais promissores

3. Combinação genótipo-fenótipo



São feitas análises genômicas e testes fenotípicos para identificar quais fagos têm maior chance de eficácia contra a bactéria específica

4. Seleção



Os fagos com melhor desempenho são priorizados para acelerar o desenvolvimento terapêutico

A biblioteca de bactérias e fagos fica armazenada em freezers de centros de pesquisa



caracterizados, aplicá-los de forma controlada e monitorar se conseguem reduzir a proliferação das bactérias. Por serem especializados em invadir essas células bacterianas específicas, eles desaparecem do organismo humano junto com a infecção. Os estudos publicados até o momento não apontam a existência de efeitos colaterais graves com o uso de fagos.

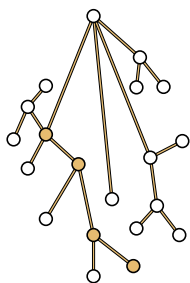
A pesquisadora também avalia o sucesso da pulverização de bacteriófagos na descontaminação de ambientes hospitalares, por meio do projeto FagoLimp, financiado no âmbito do Cepid e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Em um dos três hospitais testados, a estratégia conseguiu reduzir a contaminação ambiental por *Klebsiella*

pneumoniae, uma bactéria que vem causando sérios problemas de infecção em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). O sucesso ainda limitado indica que a pulverização não resolve o problema, mas vale investigar sua ação integrada a outras técnicas de descontaminação.

Gales tem participado de conversas que reúnem diferentes grupos, como o B3 e o Instituto Butantan, em uma tentativa de criar bases comuns, padronizar métodos e, no futuro, formar um banco paulista de fagos que possa apoiar aplicações clínicas com mais segurança. Segundo Santos Junior, o B3 reúne cerca de 300 fagos já mapeados. Em 2025, o farmacêutico Julio Cezar Franco, do campus de Diadema da Unifesp e integrante do grupo, caracterizou 62 novos bacteriófagos obtidos a partir de uma ampla varredura em diferentes fontes. Ele recorreu a amostras de compostagem, água de rios urbanos, coleções de bactérias usadas em controle microbiológico de alimentos – como cepas de *Salmonella* e *Listeria monocytogenes* – e isolados clínicos de *Escherichia coli* fornecidos por grupos da própria Unifesp, formando uma rede de colaboração que permitiu ampliar o repertório de vírus disponíveis. “É preciso sempre gerar material novo nessa perspectiva da fagoterapia. É o que a gente chama de *phage hunt*, a caçada de fagos.”

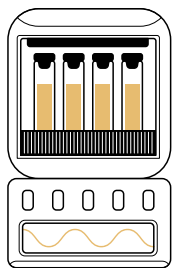
Em Belém, a biomédica Danielle Murici Brasi-liense, pesquisadora em saúde pública do Instituto Evandro Chagas, órgão de vigilância e pesquisa vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, pretende aprofundar o conhecimento nos fagos amazônicos

5. Segurança por IA



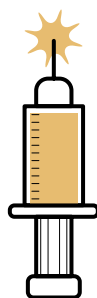
Modelos avançados de predição estrutural permitem verificar a ausência de genes indesejáveis antes da seleção final

6. Produção acelerada



A formulação é fabricada em um sistema otimizado, reduzindo o tempo de processamento

7. Entrega e desfecho clínico



O tratamento chega ao hospital e é aplicado no paciente conforme orientação médica

Bélgica, Portugal e Uruguai utilizam a terapia

A Bélgica se tornou uma referência recente em fagoterapia ao criar, em 2018, o primeiro marco regulatório para o uso clínico desses vírus. Desde então, o país permite que médicos prescrevam os medicamentos à base de fagos, produzidos sob demanda para cada paciente. Segundo o engenheiro industrial belga Jean-Paul Pirnay, do Hospital Militar Rainha Astrid, apenas nessa instituição de Bruxelas, mais de 200 casos já foram atendidos, com taxas superiores a 70% de melhora clínica. “Da análise dos nossos primeiros 100 casos, houve melhora clínica e erradicação da bactéria-alvo em 77,2% e 61,3% das infecções”, celebra, em entrevista a *Pesquisa FAPESP*.

O país opera uma rede com produção certificada, protocolos estáveis e um banco de fagos disponível para triagem rápida. Como o laboratório que conduz esse trabalho é uma estrutura de pesquisa, não tem capacidade para atender todas as solicitações que chegam. Por isso, foi criado um processo para priorizar os pacientes mais graves.

Em dezembro de 2024, Portugal adotou um enquadramento regulatório na mesma linha. O país passou a reconhecer o fago como um produto biológico que pode ser manipulado em farmácias especializadas. Embora

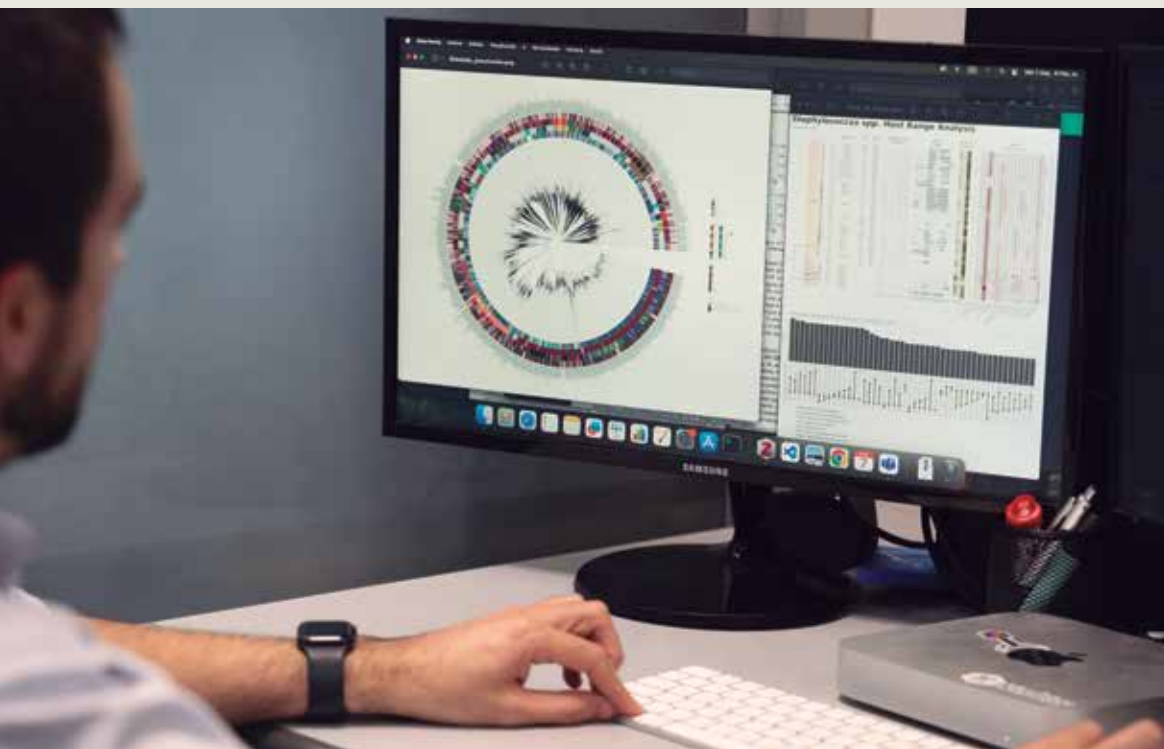
ainda esteja em fase de implementação prática, com hospitais e laboratórios ajustando fluxos internos, a mudança abriu caminho para o tratamento de infecções multirresistentes.

Ainda no continente europeu, na fronteira com a Ásia, a Geórgia é o país com mais tradição no uso de fagos. O Instituto Eliava, fundado em 1923, manteve a prática clínica da fagoterapia ao longo do século XX, mesmo durante períodos de instabilidade política na região e enquanto o Ocidente abandonava a abordagem devido à ascensão dos antibióticos. Essa trajetória resultou em um acúmulo de experiência clínica considerado único no mundo, que serve de referência para centros europeus que retomam a terapia fágica. Os fagos fazem parte do sistema de saúde georgiano: qualquer médico pode prescrever e qualquer cidadão pode comprar preparações diretamente em farmácias para quadros cotidianos como dor de garganta, sem necessidade de antibióticos ou consulta médica.

Na América Latina, no final de 2024, o Ministério da Saúde uruguaio autorizou a terapia personalizada com fagos para tratamento e prevenção de infecções causadas por bactérias multirresistentes. O marco foi construído em parceria com a Kinzbio,

startup fundada em 2020 pelo cientista de microbiomas Gregorio Iraola. Ele e a bióloga Josefina Puig observaram que muitos pacientes internados durante a pandemia de Covid-19 morriam não do vírus, mas de infecções resistentes a antibióticos, cenário que motivou a criação de uma plataforma dedicada à fagoterapia.

A Kinzbio opera com um biobanco de fagos e afirma adotar um processo que permite entregar preparações semipersonalizadas em 5 a 15 dias (*ver infográfico nas páginas 16 e 17*). “Em mais de 20 casos recentes, nossos tratamentos demonstraram resultados clínicos convincentes. Observamos uma taxa superior a 90% de cura microbiológica completa e não registramos efeitos adversos ou colaterais em nenhum dos casos tratados”, enfatiza Iraola a *Pesquisa FAPESP*. Seu grupo depositou como *preprint* no repositório Research Square, em outubro, o que ele qualifica como o primeiro relato de caso de tratamento contemporâneo documentado na América Latina. No Brasil, a empresa participa do Programa de Aceleração para Startups da Eretz.bio, hub de startups do Einstein Hospital Israelita, e tem processo submetido à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para regulamentação de sua plataforma de fagoterapia.



Ao computador, análise genômica da suscetibilidade de *Staphylococcus aureus* aos fagos terapêuticos da empresa uruguaia

Os hospitais, especialmente as UTIs, são foco de bactérias multirresistentes que causam preocupação crescente



e, no futuro, constituir um banco local. Embora estude microrganismos multirresistentes há anos, seu primeiro contato com os fagos ocorreu a partir de um projeto aprovado em edital de internacionalização do CNPq, que previa testar a suscetibilidade de isolados da bactéria *Klebsiella pneumoniae* da região amazônica a uma coleção de bacteriófagos da Universidade de Oxford, no Reino Unido.

Embora dificuldades logísticas tenham impedido o envio das amostras locais, a pesquisadora analisou mais de 100 fagos disponíveis no laboratório inglês e montou coquetéis capazes de inibir completamente o crescimento das bactérias. A experiência consolidou a base para o próximo passo: a criação, a partir deste ano, de uma coleção própria de fagos isolados na Amazônia. “Se há uma diversidade tão grande de microrganismos na Amazônia, certamente temos uma diversidade muito grande de fagos”, pondera.

Bem distante do calor amazônico, o biólogo brasileiro Gabriel Almeida tem apostado em outra abordagem: o uso profilático dos fagos. Da Universidade do Ártico da Noruega e integrante do Centro para Novas Estratégias Antibacterianas (Cans), também no país nórdico, ele direciona seus estudos para entender como esses vírus podem atuar antes mesmo de uma infecção se instalar.

Seu foco está na relação dos fagos com as mucosas, dinâmica que ele já havia explorado na Finlândia e agora tenta levar para um teste clínico em parceria com grupos europeus. O pesquisador explica que alguns bacteriófagos teriam evoluído

para ligar-se às superfícies mucosas, como as do intestino e do pulmão, onde conseguem permanecer retidos por dias. Essa retenção faria com que atuassem como uma linha de defesa antecipada, já posicionada para agir assim que uma bactéria patogênica entre em contato com a mucosa.

Almeida investiga agora formas de prever essas interações a partir do genoma dos vírus, em um esforço que reúne equipes de diferentes países. “Queremos prever essas interações entre fago e mucosa a partir do genoma. Atualmente, temos que testar um por um na bancada, o que é possível, mas gasta tempo, reagentes e precisa de gente para fazer”, enumera. Para ganhar agilidade e precisão, Almeida pretende desenvolver um sistema capaz de, a partir do genoma do fago, indicar automaticamente seu potencial de ação, facilitando inclusive a escolha clínica em situações reais.

A utilização de inteligência artificial (IA) também começa a remodelar as fronteiras da pesquisa com bacteriófagos. Um artigo ainda não validado por pares, publicado em setembro no repositório de *preprints* bioRxiv, descreve a criação de um fago inteiramente projetado por IA, com um genoma sintético funcional. O resultado do trabalho conduzido por pesquisadores do Arc Institute, da Universidade Stanford, e do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, todos nos Estados Unidos, aponta para um futuro em que os fagos possam ser desenhados sob medida. Caso essa abordagem se confirme segura e replicável, abrirá caminho para ampliar rapidamente o repertório terapêutico disponível. ●

Os projetos e os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.