

Editora Dra. Gislaine Fongaro

BACTERIÓFAGOS

INTRODUÇÃO ÀS SUAS CARACTERÍSTICAS,
CLASSIFICAÇÃO E APLICAÇÕES

APLICAÇÕES CLÍNICAS E ODONTOLÓGICAS

TENDÊNCIAS ALIMENTARES E AMBIENTAIS

DESAFIOS DA RESISTÊNCIA BACTERIANA
RELACIONADOS AOS BACTERIÓFAGOS

©Dos Organizadores, 2024

Editoração: GS4 Editora

Capa: MsC. Yasmin Ferreira Souza Hoffmann Jempierre (Biomédica - contato: yasminfshoffmann@gmail.com)

Revisão: MsC. Beatriz Pereira Savi (Biologia - contato: beatrizsavi2@gmail.com) e MsC. Isabella Dai Prá

(Farmacêutica - contato: isabelladaiprazuchi13@gmail.com)

Open access publication by GS4 Editora.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais

Esta obra é uma produção independente. A exatidão das informações, opiniões e conceitos emitidos, bem como da procedência das tabelas, quadros, mapas e fotografias é de exclusiva responsabilidade do(s) autor(es).

Nota: Muito zelo e técnica foram empregados neste livro. No entanto, podem ocorrer erros de digitação ou dúvida conceitual. Em qualquer das hipóteses, solicitamos a comunicação ao nosso Serviço de Atendimento ao Cliente, para podermos esclarecer ou encaminhar a questão.

Serviço de Atendimento ao Cliente

(49) 98847-8760

editorial@gs4editora.com

ISBN: 978-65-998418-7-3

DOI: 10.56041/9786599841873

Todos os direitos reservados.

DADOS INTERNACIONAIS PARA CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

B131 Bacteriófagos - Volume 1 / Organizador/Editor:
Dra. Gislaine Fongaro. -- Concórdia, SC : GS4
Editora, 2024.
1 livro digital (2836kb) : il. color. ; PDF.

Requisitos do sistema: Adobe Acrobat Reader
Acesso: World Wide Web
ISBN 978-65-998418-7-3

1. Bacteriófagos. I. Fongaro, Gislane.

CDD 574
CDU 576.89

Elaborada por: Amanda Moura de Sousa CRB-7/5992

Índices para Catálogo Sistemático:

1. Bacteriófagos 574
2. Bacteriófagos 576.89

4. APLICAÇÕES CLÍNICAS E ODONTOLÓGICAS DE BACTERÍOFA- GOS: POSSIBILIDADES, DESAFIOS, PERSPECTIVAS E TENDÊNCIAS

DOI: 10.56041/9786599841873-4

GRISARD, Henrique Borges da Silva

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-7902-9548>

JEMPIERRE, Yasmin Ferreira Souza Hoffmann

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-5805-9510>

NOGUEIRA, Malena Alejandro Coimbra

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0009-0003-4197-9198>

DALLEPIANE, Felipe Gomes

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-9677-9984>

GUTERRES, Iara Zanella

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1243-3765>

BATISTA, Jéssica Sueli dos Santos

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0009-0008-5826-6211>

ROGOVSKI, Paula

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-1541-3636>

SILVA, Izabella Thaís

Laboratório de Virologia Aplicada (LVA), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis,
Santa Catarina, Brasil. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa
Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-1893-4317>

FONGARO, Gislaine

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5596-3320>

CRUZ, Ariadne Cristiane Cabral

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia,
CCB/UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7306-4708>

Resumo

Com a crescente resistência à terapias convencionais para o tratamento de infecções ocasionadas por agentes microbianos, o uso de bacteriófagos para esse fim vem cada vez se tornando mais atrativo. O uso dessa modalidade terapêutica traz como benefício a sua alta especificidade com as espécies alvo, além de poder ser utilizada na forma de coquetéis com diversos bacteriófagos que já vêm demonstrando uma alta eficiência contra biofilmes bacterianos. Dentre o ramo da medicina, ensaios clínicos de fase 1 e 2 evidenciaram potencial terapêutico de bacteriófagos no tratamento de patologias bacterianas; enquanto na odontologia estudos *in vivo* indicam que para o tratamento de cáries dentárias, doenças periodontais e peri-implantares o uso de bacteriófagos também vem trazendo resultados favoráveis, apesar de estudos clínicos ainda não terem sido autorizados. No entanto para que esses bacteriófagos possam ser cogitados para o uso clínico ainda são necessários mais estudos envolvendo a segurança e padronização dos protocolos de uso dessa terapia, como a avaliação da sua farmacocinética e farmacodinâmica, explorando assim a sua absorção e seus mecanismos de ação em o nosso organismo.

Palavras-chave: terapias alternativas; infecção; resistência antimicrobiana

4.1 O caminho dos bacteriófagos até o uso clínico

Intervenções terapêuticas empregando bacteriófagos surgem como uma alternativa importante à terapia antimicrobiana, principalmente devido ao crescimento expressivo de bactérias multirresistentes aos fármacos disponíveis e utilizados atualmente (Naghavi *et al.*, 2024). Porém um dos grandes desafios encontrados nessa modalidade terapêutica é o conhecimento sobre sua farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD). Por se tratarem de entidades biológicas, que apresentam capacidade de replicar-se na presença de bactérias suscetíveis, suas PK/PD detêm um nível de complexidade superior ao de terapias convencionais (Nang *et al.*, 2023).

A absorção dos bacteriófagos é o primeiro fator a ser analisado a respeito da PK desta terapia, visto que podem ser administrados por diferentes vias, o que afeta sua absorção. Quando administrado diretamente na corrente sanguínea, ocorre a absorção completa dos bacteriófagos, o que não ocorre quando estes são administrados de forma oral ou inalatória, já que esta absorção irá depender do tamanho da partícula, sua morfologia ou ainda pelas características das células encontradas no local da administração (Nilsson, 2019).

A distribuição, o segundo fator envolvido, também é influenciada pelo tamanho, morfologia e natureza dos bacteriófagos, bem como pelos tipos celulares presentes e pelas condições do ambiente no qual o alvo se encontra. Outro fator importante é o metabolismo do hospedeiro não-bacteriano, visto que bacteriófagos são afetados pelo pH do local em que estão, pelo microbioma do paciente que recebe a terapia e pela resposta imunológica deste indivíduo. Por fim, convém ainda salientar que, a eliminação das partículas de bacteriófago por meio da excreção renal é dificultada devido ao seu grande tamanho (Lawrence *et al.*, 2017), no entanto, isto não implica em uma elevada concentração de bacteriófagos ativos circulando pelo organismo; ao contrário, existem outras vias de eliminação destas partículas, como a retenção pelo sistema fagocítico mononuclear ou pela interação com antígenos específicos.

Já para a padronização dos parâmetros de PD dos bacteriófagos são necessários, métodos de medição reprodutíveis, confiáveis e que permitem a definição de regimes de tratamento eficazes (Nang *et al.*, 2023). Para os antibióticos, o parâmetro farmacodinâmico mais utilizado é a concentração inibitória mínima, porém, este é um grande desafio para a terapia com bacteriófagos, pois há dificuldade em padronizar a avaliação da sua atividade antibacteriana (Abedon, 2022). O que deve ser levado em consideração ao se tratar da PD da terapia com bacteriófagos é a multiplicidade de infecção (MOI), tratamento passivo ou ativo e o efeito do sistema imunológico sobre esta terapia (Nang *et al.*, 2023).

A MOI, na terapia com bacteriófagos, se refere ao número de bacteriófagos por célula bacteriana. Como o número de bacteriófagos adicionados nem sempre representa o número real de bacteriófagos que interagem com as células bacterianas, foi proposto o conceito de multiplicidade de infecção real (MOI real), levando em consideração a constante de taxa de adsorção e a concentração bacteriana (Abedon, 2016; Nilsson, 2019). Já o conceito de terapia passiva e ativa está ligado ao limiar de inundação, ou seja, a concentração mínima de bacteriófagos necessária para reduzir a carga bacteriana, sendo o tratamento passivo quando a dose de bacteriófagos atinge o limiar de inundação sem o processo de propagação, enquanto o tratamento ativo depende da capacidade dos bacteriófagos de se replicarem para atingir este limiar (Payne, 2001).

Com o objetivo de otimizar a entrega e liberação dos bacteriófagos, garantindo maior eficiência terapêutica e contornando os empasses apontados em sua estabilidade, surgem diferentes formulações farmacêuticas (Bolsan *et al.*, 2024; Luong, 2020). Diversas formulações estão sendo investigadas e seu uso e aplicação depende de diversos fatores e características inerentes da via de administração. Além disso, fatores ambientais, como temperatura e pH, também afetam o sucesso do tratamento com bacteriófagos, sendo responsáveis, muitas vezes, pela queda na sua concentração.

Formulações secas geralmente promovem uma maior estabilidade dos bacteriófagos e uma melhor conservação da sua viabilidade a longo prazo, fazendo uso de diferentes excipientes (Zhang, 2020). Assim, na maioria das vezes, a formulação dos bacteriófagos é realizada pelo método de encapsulação, utilizando de diferentes técnicas como emulsificação, liofilização, secagem por atomização, encapsulação em lipossomos e eletrofiação. Em todos os casos, é realizado um revestimento, envolvendo os bacteriófagos, utilizando certos agentes estabilizantes, e desta forma, proporcionando proteção contra o ambiente externo (Rosner, 2021).

As emulsões, mistura de líquidos imiscíveis, tem demonstrado uma melhor estabilidade dos bacteriófagos e um melhoramento da sua bioatividade, sendo mais bem adsorvidos. Esta formulação é ideal para aplicações tópicas, sendo utilizada de forma local, diretamente no foco da infecção. A dificuldade enfrentada nesta formulação está na viabilidade a longo prazo, na natureza relativamente frágil dos materiais semi-sólidos, bem como no aumento do risco de contaminação bacteriana (Dao *et al.*, 2018).

Já a liofilização é uma técnica que surge para contornar alguns problemas de conservação e estabilidade a longo prazo, sendo amplamente utilizada para estabilizar bacteriófagos, já que remove quase por completo a água das amostras por meio da sublimação (Liang *et al.*, 2020). O resultado é um pó estável, que pode ser utilizado em diversas formas de entrega, como cápsulas orais, cremes tópicos e até sistemas inaláveis (Leung *et al.*, 2016). As limitações são o custo elevado e os longos períodos para processamento da técnica. A secagem por atomização é uma alternativa à liofilização, já que apresenta as mesmas vantagens de estabilidade e conservação, porém menos custosa e mais simples. Entretanto, este processo necessita elevadas temperaturas, podendo prejudicar a viabilidade de certos bacteriófagos (Malik, 2021).

Os lipossomas, que são compostos por bicamadas lipídicas, facilitam a entrega de substâncias e as protegem contra fatores externos adversos, assim podendo ser utilizados para direcionar bacteriófagos a bactérias intracelulares, proporcionando uma entrega mais eficaz destas partículas às células-alvo (Bakker, 2018; Leung *et al.*, 2018). No entanto, a encapsulação em lipossomas apresenta baixa estabilidade a longo prazo, custos elevados de produção e dificuldades no transporte, devido à natureza líquida do produto (Bolsan *et al.*, 2024). A Figura 1 apresenta os principais usos clínicos e odontológicos dos bacteriófagos.

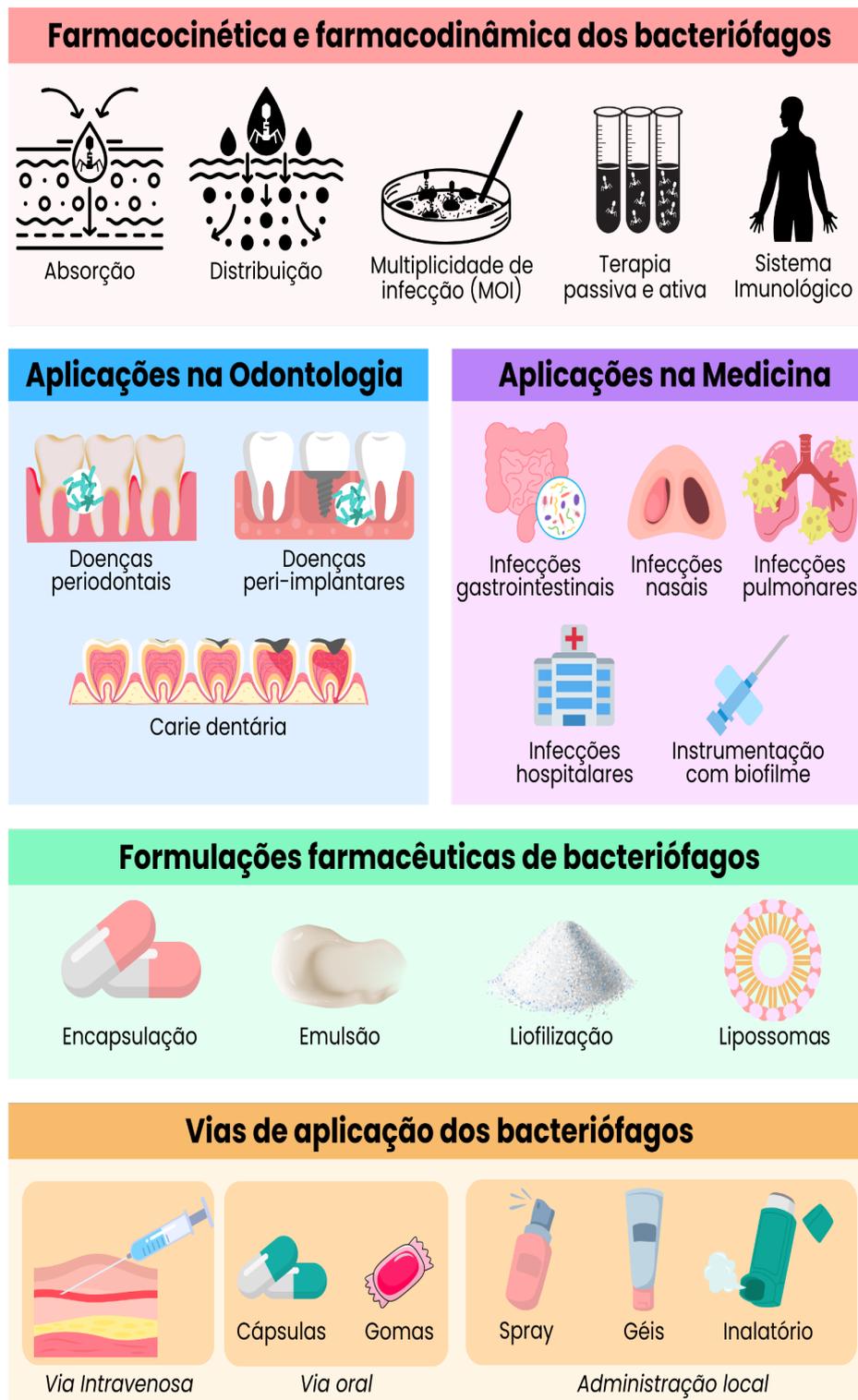


Figura 1. Principais aplicações clínicas e odontológicas conhecidas de bacteriófagos.

4.2 Bacteriófagos na medicina

A fagoterapia iniciou em 1919, quando d'Herelle utilizou preparações fágicas para tratar crianças com disenteria bacteriana, bem antes do surgimento da penicilina no mercado. Na década de 1930, o uso de bacteriófagos para tratar infecções humanas e animais era bem consolidado, caindo em desuso após a Segunda Guerra Mundial, em um período pós-guerra carregado de desconfianças na

ciência, e a introdução da penicilina para tratamento de infecções (Strathdee *et al.*, 2023). Contudo, com a resistência aos antimicrobianos ameaçando se tornar uma crise de saúde global, a terapia fágica se destaca como uma possibilidade para o combate de infecções multirresistentes.

Dentre patógenos considerados prioritários pela Organização Mundial da Saúde (OMS) estão *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, estimando-se que essas infecções serão as responsáveis por pelo menos 10 milhões de mortes no mundo até 2050 (Zalewska-Piątek, 2023). Assim, os bacteriófagos apresentam mecanismos de ação diferentes aos dos fármacos, como uma alta especificidade com suas cepas alvo, além de se apresentarem como uma boa alternativa para o tratamento de infecções multirresistentes, também auxiliam a minimizar o possível surgimento de novas cepas resistentes (Olawade *et al.*, 2024; Zyman *et al.*, 2021).

Atualmente, existem centros especializados nos Estados Unidos, Bélgica, França e Suécia, além de programas de longa data na República da Geórgia e na Polônia, liderando iniciativas para desenvolver padronizar a fagoterapia e facilitar sua aplicação clínica, bem como a formação de bancos de bacteriófagos prontos para servirem de base para as terapias clínicas, como as coleções *American Type Culture Collection* (ATCC) e *Public Health England* (PHE) (Strathdee *et al.*, 2023; Zalewska-Piątek, 2023). O desenvolvimento de metodologias para isolar, purificar e produzir preparações de bacteriófagos seguros e livres de endotoxinas também é necessário para que essa terapia possa ser amplamente adotada como um tratamento de primeira linha em infecções multirresistentes (Zalewska-Piątek, 2023; Zyman *et al.*, 2021).

Relatos de casos com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente em ambientes hospitalares, possuem resultados positivos para pacientes tratados com coquetéis de bacteriófagos, apresentando capacidade de eliminar biofilmes e reduzir a carga bacteriana. Ainda, estudos sugerem que ao serem combinados com antibióticos esses coquetéis melhoram a resposta ao tratamento (Nawaz *et al.*, 2024), assim, Zhang e colaboradores (2024) ao utilizarem o bacteriófago lítico PG288 para combater infecções por *Vibrio*, apresentaram resultados promissores para uma ampla gama de hospedeiros e uma estabilidade notável na faixa de temperatura de 20 a 50°C e de pH de 4 a 10.

Os bacteriófagos para erradicação de biofilmes podem ser provenientes de isolados de efluentes hospitalares e possuem ação bactericida eficaz contra patógenos nosocomiais resistentes a medicamentos, como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* (Ragupathi *et al.*, 2023). Nanoconjugados de bacteriófago Sb-1 com lipossomas carregados de antibióticos também demonstraram eficácia em modelos experimentais de infecções articulares ao degradar estruturas de biofilme e otimizar a penetração do medicamento (Wang *et al.*, 2024).

Dobretsov e colaboradores (2021), em ensaio clínico randomizado duplo-cego, administraram um gel intranasal com mistura de bacteriófagos em 20 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica funcional de seios nasais, apresentando uma redução significativa na inflamação e na presença de microrganismos, especialmente das espécies *Enterobacteriaceae* e *Streptococcus*, na rinossinusite crônica com pólipos nasais. No trato gastrointestinal, os bacteriófagos desempenham um papel no equilíbrio da microbiota, essencial na patogênese de doenças como a colite ulcerativa e a doença de Crohn. Estudos indicam que os bacteriófagos podem suprimir fatores de virulência bacteriana e contribuir para o restabelecimento da homeostase, embora mais ensaios sejam necessários para

avaliar seu impacto clínico (Gutiérrez & Domingo-Calap, 2020).

Outra tendência em tratamentos com bacteriófagos que vem recebendo destaque é o transplante de viromas fecais para melhora das comunidades presentes na microbiota. O estudo de Wortelboer e colegas (2023) realizou um piloto randomizado e duplo-cego com 24 indivíduos com síndrome metabólica, no qual um grupo recebeu transplante de filtrado fecal de um doador saudável (n=12) ou placebo (n=12), enquanto Manrique e colaboradores (2021) também realizaram o transplante de fezes de doadores saudáveis (n=5) para portadores de síndrome metabólica (n=6). Os resultados de ambos os estudos foram promissores, demonstrando que a administração dos bacteriófagos pode alterar a composição e função da microbiota intestinal dos receptores.

Fagos administrados pela via inalatória podem ser uma abordagem alternativa ao tratamento com antibióticos em infecções bacterianas pulmonares resistentes. O ensaio clínico duplo-cego de Samae e colegas (2023) selecionou 60 pacientes com a doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) e pneumonias bacterianas, aplicando a suspensão de bacteriófagos em metade do grupo. Os resultados encontrados foram favoráveis para combater a infecção secundária, melhorando os sintomas e a ventilação respiratória.

Portanto, a fagoterapia se apresenta como uma estratégia promissora e complementar aos tratamentos antimicrobianos convencionais frente à era pós-antibiótico e a era de multirresistências bacterianas. Embora os avanços e a aplicação clínica de bacteriófagos receba notoriedade, ainda há um caminho a ser percorrido para que essa abordagem se torne uma realidade amplamente adotada, necessitando de regulamentação e padronização nos protocolos de tratamento.

4.3 Bacteriófagos na odontologia

O uso de bacteriófagos na odontologia, embora ainda em fase experimental, tem mostrado grande potencial como estratégia terapêutica no combate a infecções bacterianas nesse âmbito (Wu *et al.*, 2024). O biofilme desempenha um papel crucial na maioria das doenças infecciosas que comprometem a saúde bucal, incluindo a cárie dentária, doenças periodontais, doenças peri-implantares e infecções endodônticas (Shlezinger *et al.*, 2017). Assim, os bacteriófagos se destacam pela capacidade de controlar o crescimento tanto de bactérias planctônicas quanto, especialmente, de bactérias organizadas em biofilmes, que são de maior relevância para os tratamentos odontológicos (Heilmann *et al.*, 2012).

As doenças periodontais e peri-implantares apresentam várias semelhanças clínicas, sendo que a doença periodontal é uma condição inflamatória bacteriana crônica caracterizada pela colonização de bactérias gram-negativas, que provocam uma resposta inflamatória local, resultando na destruição progressiva dos tecidos de suporte ao redor dos dentes naturais (Loos & Van Dyke, 2020). Por outro lado, a peri-implantite ocorre nos tecidos ao redor dos implantes dentários, caracterizando-se pela inflamação do tecido conjuntivo peri-implantar e pela perda progressiva do osso de suporte (Schwarz *et al.*, 2018). Periodontite prévia está correlacionada à peri-implantite e à perda óssea peri-implantar (Alhakeem *et al.*, 2023), sugerindo que fatores semelhantes contribuem para ambas as condições. Uma explicação plausível para essa relação entre doenças periodontais e peri-implantares está associada ao componente microbiano, uma vez que as mesmas bactérias patogênicas podem estar envolvidas em ambas as patologias (Tabanella *et al.*, 2009).

Resultados promissores foram observados na utilização de bacteriófagos para o controle da microbiota associada às doenças periodontais e peri-implantares. Estes estudos evidenciam que os bacteriófagos foram eficazes no controle do crescimento de periodontopatógenos, como *Porphyromonas gingivalis* (Wu *et al.* 2024), *Fusobacterium nucleatum* (Kabwe *et al.* 2019), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Tang-Siegel 2023) e *Streptococcus gordonii* (Wu *et al.* 2024). Porém, vale ressaltar que a maioria dos estudos empregando bacteriófagos para biocontrole de periodontopatógenos, avaliou apenas uma bactéria, e é sabido que as doenças periodontais e peri-implantares estão relacionadas com multiespécies bacterianas na forma de biofilme (Wu *et al.*, 2024).

Já a cárie dentária é uma doença infecciosa polimicrobiana de alta prevalência, definida pela desmineralização dos tecidos dentários e pela disbiose da microbiota que coloniza a superfície de cada elemento dental (Takahashi e Nyvad, 2011). O potencial dos bacteriófagos no combate à cárie dentária tem sido explorado tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo* sendo os que bacteriófagos empregados contra *Streptococcus mutans*, a bactéria mais associada à cárie dentária, apresentaram resultados promissores tanto na modalidade preventiva, quanto no tratamento desta condição (Wolfviz-Zilberman *et al.*, 2021; Sugai *et al.*, 2023).

De maneira geral, o insucesso dos tratamentos endodônticos ocorre devido à presença persistente de *Enterococcus faecalis* (Alghamdi e Shakir, 2020) visto que este microrganismo penetra nos túbulos dentinários, persiste após o tratamento e forma biofilmes, o que, combinado à sua resistência intrínseca a antibióticos comuns e à capacidade de adquirir resistência à vancomicina, representa um grande desafio terapêutico (Basak Erol *et al.*, 2024). O uso de bacteriófagos na terapia endodôntica tem mostrado grande potencial no seu controle, com estudos destacando sua eficácia no combate a biofilmes e na prevenção de infecções endodônticas (Almelan *et al.*, 2023). Ainda, a combinação de terapias convencionais com bacteriófagos pode representar uma alternativa inovadora, eficaz e menos propensa ao desenvolvimento de resistência bacteriana (Basak Erol *et al.*, 2024).

Diferentemente do andamento dos ensaios clínicos randomizados empregando bacteriófagos para biocontrole de patógenos na medicina, as pesquisas odontológicas sobre este tema ainda se limitam em estudos *in vitro* (Wu *et al.*, 2024), *ex vivo* (El-Telbany *et al.*, 2021) e pré-clínicos (Ali *et al.*, 2024). Assim, espera-se que no futuro os bacteriófagos se tornem uma terapia viável na odontologia, atuando como adjuvantes no tratamento de infecções orais como doenças periodontais e periimplantares, cáries e no tratamento endodôntico, no entanto a continuidade das pesquisas e a realização de ensaios clínicos randomizados serão essenciais para validar sua eficácia.

4.4 Conclusão

Na medicina, o uso de bacteriófagos tem demonstrado resultados positivos em diversas áreas, incluindo infecções hospitalares, doenças gastrointestinais e equilíbrio da microbiota, além de apresentar eficácia na erradicação de biofilmes e na combinação com antibióticos. Na odontologia, os bacteriófagos se mostram igualmente promissores no tratamento de condições como cáries, periodontites e infecções endodônticas, sobretudo em cenários relacionados a biofilmes. Estratégias como o uso de enxaguatórios bucais e geis com coquetéis de fagos já apontam possibilidades para intervenções específicas e direcionadas. Apesar dos avanços, desafios significativos ainda precisam ser superados, incluindo a padronização de métodos de produção, o aprimoramento de formulações

estáveis e a condução de ensaios clínicos randomizados que validem sua eficácia e segurança em escala maior. O desenvolvimento de técnicas como encapsulação em lipossomas e liofilização, aliado à regulamentação e ao refinamento dos protocolos clínicos, será crucial para consolidar a fagoterapia como um recurso amplamente acessível. Portanto, tanto na medicina quanto na odontologia, os bacteriófagos se apresentam como uma alternativa complementar e eficaz no combate às infecções bacterianas, contribuindo para o enfrentamento da crise de resistência antimicrobiana e trazendo novas perspectivas para a era pós-antibiótica. A continuidade das pesquisas e o avanço tecnológico serão determinantes para que essa abordagem se torne uma realidade amplamente adotada na prática clínica.

Referências

Abedon, S. T. (2016). Phage therapy dosing: The problem(s) with multiplicity of infection (MOI). *Bacteriophage*, 6(3), e1220348. <https://doi.org/10.1080/21597081.2016.1220348>

Abedon, S. T. (2022). Further Considerations on How to Improve Phage Therapy Experimentation, Practice, and Reporting: Pharmacodynamics Perspectives. Em *PHAGE: Therapy, Applications, and Research* (Vol. 3, Número 2, p. 98–111). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/phage.2022.0019>

Alghamdi, F., & Shakir, M. (2020). The Influence of *Enterococcus faecalis* as a Dental Root Canal Pathogen on Endodontic Treatment: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.7257>

Ali, H. M. H., Al-Zubaidy, A. A. K., & Abdulmir, A. S. (2024). Bacteriophage Endolysins Mouth Wash Effect for Treatment of Dental Caries Caused by *Streptococcus mutans*: An In Vivo Study. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 39(2), 148–157. <https://doi.org/10.3103/S0891416824700186>

Almelan, M. F., Abbas, U. K., & Al-Zubidi, M. (2023). Killing Efficiency and Full Genome Sequencing of Bacteriophage BAG1 Targeting Endodontic Clinical Strain of *Enterococcus faecalis*. *Mustansiriyah Medical Journal*, 22(1), 85–91. https://doi.org/10.4103/mj.mj_62_22

Basak Erol, H., Kaskatepe, B., Gocmen, D., & Ziraman, F. G. (2024). The treatment of *Enterococcus faecalis* related root canal biofilms with phage therapy. *Microbial Pathogenesis*, 197. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107081>

Bolsan, A. C., Sampaio, G. V., Rodrigues, H. C., Silva De Souza, S., Edwiges, T., Celant De Prá, M., & Gabiatti, N. C. (2024). Phage formulations and delivery strategies: Unleashing the potential against antibiotic-resistant bacteria. Em *Microbiological Research* (Vol. 282). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127662>

Cinquerrui, S., Mancuso, F., Vladislavljevic, G. T., Bakker, S. E., & Malik, D. J. (2018). Nanoencapsulation of bacteriophages in liposomes prepared using microfluidic hydrodynamic flow focusing. *Frontiers in Microbiology*, 9(SEP). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02172>

Dao, H., Lakhani, P., Police, A., Kallakunta, V., Ajjarapu, S. S., Wu, K. W., Ponkshe, P., Repka, M. A., & Narasimha Murthy, S. (2018). Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. Em *AAPS PharmSciTech* (Vol. 19, Número 1, p. 60–78). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0875-1>

Dobretsov, K. G., Kolenchukova, O., Sipkin, A., Bellussi, L. M., Ciprandi, G., & Passali, D. (2021). A randomized, double-blind, placebo- -controlled study to investigate the use of bacteriophages in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngologia Polska*, 75(6), 33–37. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.0084>

El-Telbany, M., El-Didamony, G., Askora, A., Ariny, E., Abdallah, D., Connerton, I. F., & El-Shibiny, A. (2021). Bacteriophages to control multi-drug resistant *Enterococcus faecalis* infection of dental root canals. *Microorganisms*, 9(3), 1–19. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030517>

Gutiérrez, B., & Domingo - Calap, P. (2020). Phage therapy in gastrointestinal diseases. Em *Microorganisms* (Vol. 8, Número 9, p. 1–11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091420>

Heilmann, S., Sneppen, K., & Krishna, S. (2012). Coexistence of phage and bacteria on the boundary of self-organized refuges. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(31), 12828–12833. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200771109>

Kabwe, M., Brown, T. L., Dashper, S., Speirs, L., Ku, H., Petrovski, S., Chan, H. T., Lock, P., & Tucci, J. (2019). Genomic, morphological and functional characterisation of novel bacteriophage FNU1 capable of disrupting *Fusobacterium nucleatum* biofilms. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45549-6>

Lawrence, M. G., Altenburg, M. K., Sanford, R., Willett, J. D., Bleasdale, B., Ballou, B., Wilder, J., Li, F., Miner, J. H., Berg, U. B., & Smithies, O. (2017). Permeation of macromolecules into the renal glomerular basement membrane and capture by the tubules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(11), 2958–2963. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616457114>

Leung, S. S. Y., Morales, S., Britton, W., Kutter, E., & Chan, H. K. (2018). Microfluidic-assisted bacteriophage encapsulation into liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 545(1–2), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.063>

- Leung, S. S. Y., Parumasivam, T., Gao, F. G., Carrigy, N. B., Vehring, R., Finlay, W. H., Morales, S., Britton, W. J., Kutter, E., & Chan, H. K. (2016). Production of Inhalation Phage Powders Using Spray Freeze Drying and Spray Drying Techniques for Treatment of Respiratory Infections. *Pharmaceutical Research*, 33(6), 1486–1496. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1892-6>
- Liang, L., Carrigy, N. B., Kariuki, S., Muturi, P., Onsare, R., Nagel, T., Vehring, R., Connerton, P. L., & Connerton, I. F. (2020). Development of a lyophilization process for *Campylobacter* bacteriophage storage and transport. *Microorganisms*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020282>
- Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. Em *Periodontology 2000* (Vol. 83, Número 1, p. 26–39). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- Luong, T., Salabarria, A. C., & Roach, D. R. (2020). Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? Em *Clinical Therapeutics* (Vol. 42, Número 9, p. 1659–1680). Excerpta Medica Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.07.014>
- Malik, D. J. (2021). Bacteriophage encapsulation using spray drying for phage therapy. *Current Issues in Molecular Biology*, 40, 303–316. <https://doi.org/10.21775/cimb.040.303>
- Manrique, P., Zhu, Y., van der Oost, J., Herrema, H., Nieuwdorp, M., de Vos, W. M., & Young, M. (2021). Gut bacteriophage dynamics during fecal microbial transplantation in subjects with metabolic syndrome. *Gut Microbes*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897217>
- Naghavi, M., Vollset, S. E., Ikuta, K. S., Swetschinski, L. R., Gray, A. P., Wool, E. E., Robles Aguilar, G., Mestrovic, T., Smith, G., Han, C., Hsu, R. L., Chalek, J., Araki, D. T., Chung, E., Raggi, C., Gershberg Hayoon, A., Davis Weaver, N., Lindstedt, P. A., Smith, A. E., ... Murray, C. J. L. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
- Nang, S. C., Lin, Y. W., Petrovic Fabijan, A., Chang, R. Y. K., Rao, G. G., Iredell, J., Chan, H. K., & Li, J. (2023). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation. Em *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 29, Número 6, p. 702–709). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.01.021>
- Nawaz, A., Khalid, N. A., Zafar, S., Majid, A., Shahzadi, M., Saleem, S., Shah, A. A., Badshah, M., & Khan, S. (2024). Phage therapy as a revolutionary treatment for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A narrative review. *The Microbe*, 2, 100030. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2023.100030>

- Nilsson, A. S. (2019). Pharmacological limitations of phage therapy. Em *Upsala Journal of Medical Sciences* (Vol. 124, Número 4, p. 218–227). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/03009734.2019.1688433>
- Olawade, D. B., Fapohunda, O., Egbon, E., Ebiesuwa, O. A., Usman, S. O., Faronbi, A. O., & Fidelis, S. C. (2024). Phage therapy: A targeted approach to overcoming antibiotic resistance. Em *Microbial Pathogenesis* (Vol. 197). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107088>
- Payne, R. J. H., & Jansen, V. A. A. (2001). Understanding bacteriophage therapy as a density-dependent kinetic process. *Journal of Theoretical Biology*, 208(1), 37–48. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2000.2198>
- Ragupathi, N. K. D., Muthuirulandi Sethuvel, D. P., Gopikrishnan, M., Dwarakanathan, H. T., Murugan, D., Biswas, I., Bakthavachalam, Y. D., Murugesan, M., George Priya Doss, C., Monk, P. N., Karunakaran, E., & Veeraraghavan, B. (2023). Phage-based therapy against biofilm producers in gram-negative ESKAPE pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 178. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106064>
- Rosner, D., & Clark, J. (2021). Formulations for bacteriophage therapy and the potential uses of immobilization. Em *Pharmaceuticals* (Vol. 14, Número 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph14040359>
- Samaee, H. R., Eslami, G., Rahimzadeh, G., Saeedi, M., Davoudi Badabi, A., Asare-Addo, K., Nokhodchi, A., Roozbeh, F., Moosazadeh, M., Ghasemian, R., Alikhani, A., & Rezai, M. S. (2023). Inhalation phage therapy as a new approach to preventing secondary bacterial pneumonia in patients with moderate to severe COVID-19: A double-blind clinical trial study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 84. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104486>
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S246–S266. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12954>
- Shlezinger, M., Khalifa, L., Houri-Haddad, Y., Copenhagen-Glazer, S., Resch, G., Que, Y.-A., Beyth, S., Dorfman, E., Hazan, R., & Beyth, N. (2017). Current Topics in Medicinal Chemistry The international journal for in-depth reviews on Current Topics in Medicinal Chemistry Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Phage Therapy: A New Horizon in the Antibacterial Treatment of Oral Pathogens. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17, 1199–1211. <https://doi.org/10.2174/15680266166661609301>
- Strathdee, S. A., Hatfull, G. F., Mutalik, V. K., & Schooley, R. T. (2023). Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. Em *Cell* (Vol. 186, Número 1, p. 17–31). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>

Sugai, K., Kawada-Matsuo, M., Nguyen-Tra Le, M., Sugawara, Y., Hisatsune, J., Fujiki, J., Iwano, H., Tanimoto, K., Sugai, M., & Komatsuzawa, H. (2023). Isolation of *Streptococcus mutans* temperate bacteriophage with broad killing activity to *S. mutans* clinical isolates. *iScience*, *26*(12). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108465>

Tabanella, G., Nowzari, H., & Slots, J. (2009). Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *11*(1), 24–36. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2008.00088.x>

Takahashi, N., & Nyvad, B. (2011). The role of bacteria in the caries process: Ecological perspectives. Em *Journal of Dental Research* (Vol. 90, Número 3, p. 294–303). <https://doi.org/10.1177/0022034510379602>

Tang-Siegel, G. G. (2023). Human Serum Mediated Bacteriophage Life Cycle Switch in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Is Linked to Pyruvate Dehydrogenase Complex. *Life*, *13*(2). <https://doi.org/10.3390/life13020436>

Wolfviz-Zilberman, A., Kraitman, R., Hazan, R., Friedman, M., Houry-Haddad, Y., & Beyth, N. (2021). Phage targeting *Streptococcus mutans* in vitro and in vivo as a caries-preventive modality. *Antibiotics*, *10*(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10081015>

Wortelboer, K., de Jonge, P. A., Scheithauer, T. P. M., Attaye, I., Kemper, E. M., Nieuwdorp, M., & Herrema, H. (2023). Phage-microbe dynamics after sterile faecal filtrate transplantation in individuals with metabolic syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial assessing efficacy and safety. *Nature Communications*, *14*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41329-z>

Wu, C., Fujiki, J., Mathieu, J., Schwarz, C., Cornell, C., & Alvarez, P. J. J. (2024). Phage-based biocontrol of *Porphyromonas gingivalis* through indirect targeting. *Applied and Environmental Microbiology*. <https://doi.org/10.1128/aem.00951-24>

Zalewska-Piątek, B. (2023). Phage Therapy—Challenges, Opportunities and Future Prospects. Em *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Número 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ph16121638>

Zhang, C., Li, X., Li, S., Yin, H., & Zhao, Z. (2024). Characterization and genomic analysis of a broad-spectrum lytic phage PG288: A potential natural therapy candidate for *Vibrio* infections. *Virus Research*, *341*. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199320>

Zhang, Y., Zhang, H., & Ghosh, D. (2020). The Stabilizing Excipients in Dry State Therapeutic Phage

Formulations. Em *AAPS PharmSciTech* (Vol. 21, Número 4). Springer. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01673-5>

Zyman, A., Górski, A., & Międzybrodzki, R. (2022). Phage therapy of wound-associated infections. Em *Folia Microbiologica* (Vol. 67, Número 2, p. 193–201). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s12223-021-00946-1>