

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MIZAEEL FERREIRA DANTAS

**O USO DE BACTERIÓFAGOS NO TRATAMENTO DE *Staphylococcus aureus*
RESISTENTES A METICILINA**

MOSSORÓ
2022

MIZAEL FERREIRA DANTAS

**O USO DE BACTERÍOFAGOS NO TRATAMENTO DE *Staphylococcus aureus*
RESISTENTES A METICILINA**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN - como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Me. Louise Helena de Freitas Ribeiro

MOSSORÓ

2022

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant’Ana.

D192u Dantas, Mizaél Ferreira.

O uso de bacteriófagos no tratamento de *staphylococcus aureus* resistentes a metilina / Mizaél Ferreira Dantas. – Mossoró, 2022.

47 f. : il.

Orientadora: Prof. Me. Louise Helena de Freitas Ribeiro.

Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Bacteriófagos. 2. *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina. 3. Fagoterapia. I. Ribeiro, Louise Helena de Freitas. II. Título.

CDU 615

MIZAEL FERREIRA DANTAS

**O USO DE BACTERÍÓFAGOS NO TRATAMENTO DE *Staphylococcus aureus*
RESISTENTES A METICILINA**

Monografia apresentada pelo discente MIZAEL FERREIRA DANTAS, do curso de Bacharelado em Biomedicina, que obteve conceito _____ conforme apreciação da banca examinadora constituída pelos seguintes docentes:

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profa. Me. Louise Helena de Freitas Ribeiro
FACENE/RN

Prof. Me. Francisco Vicente de Andrade Neto
FACENE/RN

Prof. Me. Francisco Ernesto de Souza Neto
FACENE/RN

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me dado força e determinação na realização dos meus sonhos. Por me amparar em meus dias mais exaustivos.

A minha família em especialmente aos meus pais Maria de Lurdes Ferreira e Francisco Edjarde Silva Dantas, por sempre me apoiarem e estarem comigo, pelo infinito amor e cuidado de sempre. Ao meu irmão Ismael Ferreira Dantas por me acolher e confiar no meu potencial, sem vocês nada disso seria possível.

A minha esposa Gabrielly Galgani Melo da Costa, por me inspirar e sempre me incentivar, nos dias mais cansativos suas palavras me fizeram seguir em frente e nunca desistir. Ao meu filho Bernardo Melo Dantas, que sempre perdoou minhas ausências e sempre me acolheu com o mais lindo sorriso.

Agradeço aos meus amigos e colegas, as conversas, as brincadeiras e acima de tudo as palavras de conforto, vocês sempre alegraram meu dia e me aconselharam grandemente.

Agradeço aos professores, pela ajuda e pelos ensinamentos guiados a mim durante essa jornada e em especial a minha orientadora Profa. Me. Louise Helena de Freitas Ribeiro, por sua paciência, ajuda e aos direcionamentos para a conclusão desse trabalho, a minha banca Prof. Me. Francisco Vicente de Andrade Neto e Prof. Me. Francisco Ernesto de Souza Neto agradeço grandemente pelas orientações e ajuda na realização desse sonho.

Por fim, agradeço a todos que me ajudaram diretamente e indiretamente na minha formação e realização desse sonho, por acreditarem em mim e me apoiarem eu dedico a vocês esse trabalho e os meus mais sinceros agradecimentos.

RESUMO

Os bacteriófagos são os organismos mais abundantes presentes no planeta, tendo uma característica em especial que os difere dos demais vírus, a capacidade de infectar bactérias. Diversos estudos e pesquisas tem sido realizada ao longo dos anos afim de avaliar sua eficácia terapêutica em diversas áreas. O presente trabalho concerne em uma pesquisa de cunho descritivo e bibliográfico, que foi formulada através de uma revisão integrativa sobre o uso de bacteriófagos para o combate de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, empregando artigos publicados em banco de dados digitais, visando a verificação da eficácia do tratamento com bacteriófagos a pacientes acometidos por *S. aureus* (MRSA). As buscas foram realizadas em bancos de dados de domínio público, utilizando os títulos que corresponderam a temática abordada acordando aos critérios de inclusão e exclusão, sendo utilizadas palavras chaves como “Bacteriófagos”, “*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina” e “Fagoterapia”. Além disso os artigos foram escolhidos mediante ao idioma, sendo inglês, português e espanhol. Tendo como objetivo a construção de uma pesquisa sobre o uso terapêutico da fagoterapia contra infecções por linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Os resultados inicialmente obtidos totalizaram 265 títulos, após a análise e seleção dos artigos mediante os critérios de inclusão e exclusão totalizaram-se ao fim 12 artigos. Diante dos resultados apresentados verificou-se o sucesso da fagoterapia no tratamento de pacientes acometidos por infecções de *S. aureus* resistentes a meticilina, mediante a isso essa revisão é importante para contribuir no conhecimento acerca da fagoterapia e impulsionar a novas pesquisas e estudos na área.

PALAVRAS-CHAVES: Bacteriófagos; *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina; Fagoterapia.

ABSTRACT

Bacteriophages are the most abundant organisms present on the planet, having a special characteristic that differs them from other viruses, the ability to infect bacteria. Several studies and researches have been carried out over the years in order to evaluate their therapeutic efficacy in several areas. The present work is a descriptive and bibliographic research that will be formulated through an integrative review on the use of bacteriophages to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, using articles published in digital databases, aiming to verify the efficacy of the treatment with bacteriophages in patients affected by *S. aureus* (MRSA). The search was performed in public domain databases, using the titles that corresponded to the theme addressed, according to the inclusion and exclusion criteria, using key words such as "Bacteriophages", "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*" and "Phage therapy". In addition, the articles were chosen according to the language, English, Portuguese and Spanish. The objective was to build a research on the therapeutic use of phage therapy against infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. The results initially obtained totaled 265 titles, and after the analysis and selection of articles by the inclusion and exclusion criteria, a total of 12 articles were obtained. The results showed the success of phage therapy in the treatment of patients with methicillin-resistant *S. aureus* infections. Therefore, this review is important to contribute to the knowledge about phage therapy and encourage further research and studies in the area.

Keywords: Bacteriophages; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Phage therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Características do S. Aureus.....	13
Figura 2: Doenças causadas por S. aureus na pele	17
Figura 3: Tratamento inadequado com o uso de antibióticos que está associado ao aumento da taxa de mortalidade	20
Figura 4: Estrutura do bacteriófago e vizualização microscopica.....	24
Figura 5: Biofilme formado por Staphylococcus aureus visualizado por microscopia eletônica.....	26
Figura 6: Desenho referente aos experimentos realizados por Yacoby nos anos de 2006 e 2007	28
Figura 7: Processo de inibição do sistema SOS pelo fago M13.....	29
Figura 8: Componentes da revisão integrativa da literatura.....	30
Figura 9: Fluxograma da busca e seleção dos estudos	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fatores de virulência do <i>S. aureus</i> em relação a categoria exercida	15
Tabela 2: Constituintes da parede celular do <i>S. aureus</i> que contribuem induzindo uma resposta Imunológica	16
Tabela 3: Toxinas produzidas pelo <i>S. aureus</i> que participam dos mecanismos de patogenicidade	18
Tabela 4: Caracterização dos estudos selecionados	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

S. AUREUS: Staphylococcus aureus

DeSC: Descritores em Ciências da Saúde

MRSA: *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças

STC: síndrome do choque tóxico

VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina

IV: Intravenoso

RNA: Acido ribonucleico

SMX-TMP: Sulfametoxazol-trimetoprima

TKA: Artroplastia total do joelho

PAV: Pneumonia associada a ventilação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 PROBLEMÁTICA E JUSTIFICATIVA	11
1.2 HIPÓTESES	13
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 <i>Staphylococcus aureus</i> : CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS, GENÉTICAS E FATORES DE VIRULÊNCIA	14
3.2 DOENÇAS INFECCIOSAS PROVOCADAS POR <i>Staphylococcus aureus</i>	17
3.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS DESENVOLVIDOS POR <i>Staphylococcus aureus</i>	20
3.4 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS POR MRSA	21
3.5 BREVE HISTÓRICO: FAGOTERAPIA	23
3.6 PRINCÍPIOS DA TÉCNICA DE FAGOTERAPIA	26
3.7 APLICAÇÕES	26
4 METODOLOGIA	30
4.1 TIPO DE PESQUISA	30
4.2 LOCAL DE PESQUISA	31
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	31
4.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	32
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
7 REFERÊNCIAS	42
APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ALTA SENSIBILIDADE	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMÁTICA E JUSTIFICATIVA

Staphylococcus aureus é uma importante bactéria de formato esférico pertencente ao grupo dos gram-negativos, responsável por uma ampla variedade de doenças de caráter infeccioso e oportunista, podendo partir de uma simples infecção a uma infecção grave. Encontrada naturalmente na pele ou no ambiente natural, sendo capaz de se tornar patogênica em casos em que ocorra uma diminuição significativa na imunidade ou quebra na barreira cutânea. Estimasse que até metade dos adultos são colonizados por essa bactéria, e que cerca de 15% destes portam cepas resistentes de *S. aureus*. Esses números tendem a ser elevados em algumas populações como trabalhadores envolvidos na área da saúde, pessoas que usam agulhas regularmente, pacientes hospitalizados e indivíduos que possuem sua imunidade comprometida (Taylor, Unakal, 2021).

A OMS divulgou sua primeira lista referente aos agentes patogênicos prioritários resistentes a antibióticos, na qual o *S. aureus* se encontrava com uma elevada taxa de prioridade. O estudo visou destacar a crescente ameaça constituída pelas bactérias gram-negativas assegurando dessa forma a necessidade urgente de novas formas terapêuticas para o combate microbiano (OMS, 2017). No mesmo ano foi realizado um relatório pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) revelando que cerca de 119.000 americanos foram cometidos por infecções associadas a *S. aureus* resistentes a metilina, e que destes 20.000 vieram a óbito, totalizando uma taxa de mortalidade de 16% (Peace, 2021).

A forma adotada inicialmente para o combate da *S. aureus* no ano de 1940 era o uso do antimicrobiano penicilina, a qual surtia um efeito positivo. Entretanto na década de 50 fora observado uma significativa resistência a esse fármaco, proveniente de genes capazes de codificar enzimas denominadas de penicilinasas, atualmente sendo conhecidas como Betalactamases. Em resposta a essa resistência, no ano de 1959 fora lançado no mercado uma nova forma terapêutica

para o combate microbiano de *S. aureus*, a metilina, um beta-lactâmico sintético que não sofria hidrólise da β -lactamase pela ação das cepas resistentes de *S. aureus*. Porém dois anos depois já foram notificados casos de cepas resistentes ao tratamento com metilina, nomeadas como *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA), transformando-se no agente patogênico com uma alta incidência em diversas partes do mundo, entre elas Europa, Estados Unidos, África do Norte, Oriente Médio e Ásia Oriental (Guo, Yunlei, et al., 2020).

A fagoterapia pode ser definida como a administração de fagos virulentos, esses que possuem a capacidade de infectar e causar a lise celular de bactérias em pacientes acometidos por complicações clínicas relevantes (GORDILLO, J.BARRY, 2019). Essa forma terapêutica já vinha sendo utilizada desde o início do século XX, com a chegada dos antibióticos os estudos e aplicações acerca da mesma foram interrompidos, porém nos tempos atuais o uso de bacteriófagos se torna cada vez mais uma promissora forma de combate a multirresistência bacteriana, tendo em vista as enzimas líticas que degradam a parede celular bacteriana ao final do ciclo de replicação lítica o que também favorece no aumento da concentração de partículas do fago no local onde ocorre a infecção, além de serem mais seletivas aos microrganismos em relação aos antibióticos, dessa forma não interferindo na flora bacteriana comum (ÁLVARES, FERNÁNDEZ, et al, 2019). Para a eficácia do método terapêutico diversos fatores devem ser estudados tais como a forma apropriada de administração (intravenosa, coquetéis ou mesclando entre o uso de coquetéis e antibióticos) dependendo também do local e tipo da infecção (Al-ishaq, Skariah, Büsselberg, 2020).

A vista do que foi apresentado referente a crescente resistência microbiana é de suma importância a realização de estudos e pesquisas a cerca de novas formas terapêuticas e de administração eficazes. O projeto de pesquisa tem como objetivo elaborar uma revisão integrativa da literatura na qual avalie o possível potencial do uso de fagoterapia para o combate de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina.

1.2 HIPÓTESES

H0: À luz da literatura científica, não é possível encontrar evidências científicas de que a fagoterapia é uma estratégia terapêutica eficiente para o controle microbiano de linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos.

H1: À luz da literatura científica, é possível encontrar evidências científicas de que a fagoterapia é uma estratégia terapêutica eficiente para o controle microbiano de linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão integrativa sobre o uso terapêutico da fagoterapia contra infecções por linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as aplicações da fagoterapia para o combate de infecções causadas por MRSA.
- Discorrer sobre a eficiência da fagoterapia no combate a MRSA enquanto estratégia terapêutica.
- Listar as principais limitações do uso da fagoterapia para o tratamento de infecções por MRSA em humanos.

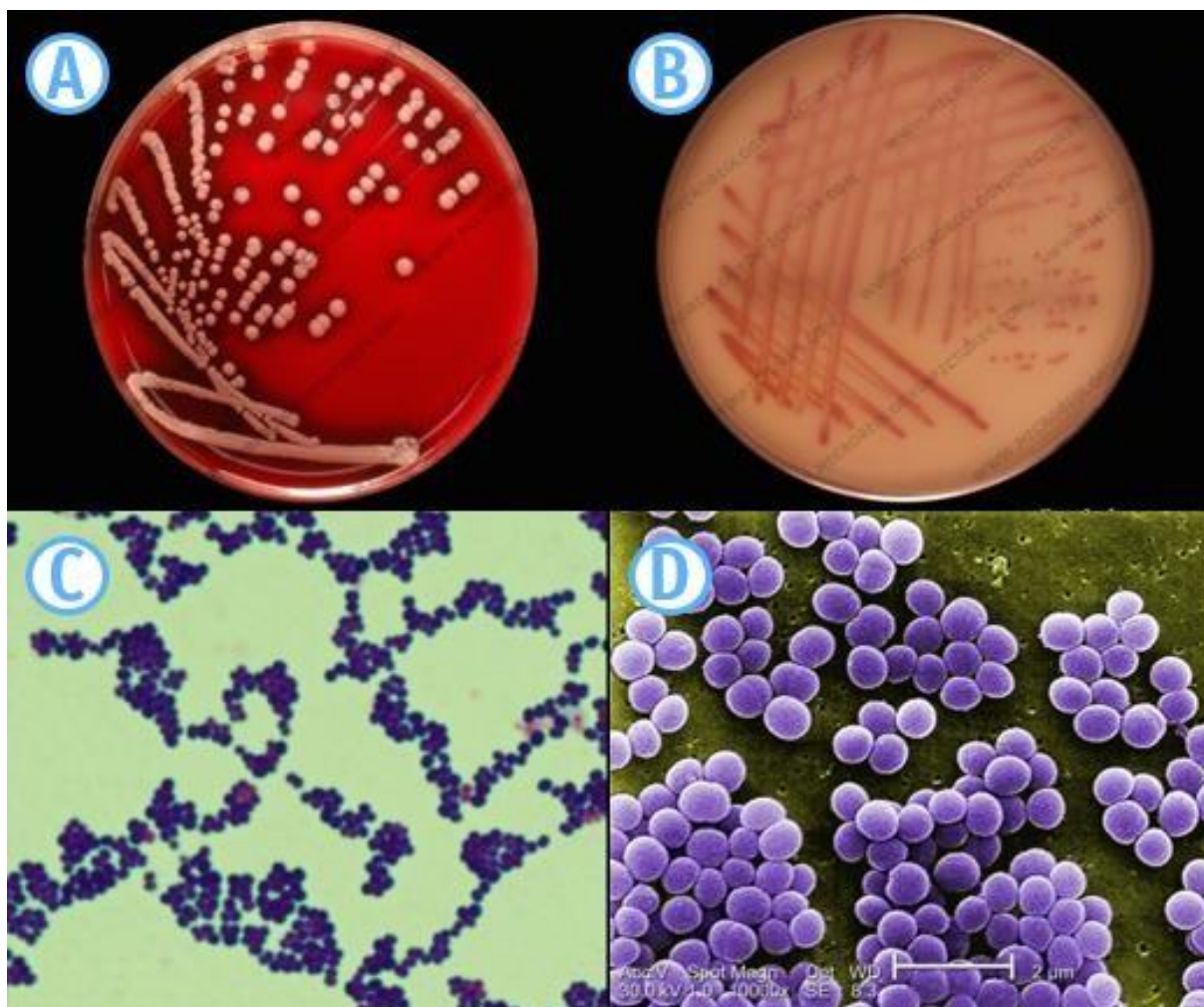
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Staphylococcus aureus*: CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS, GENÉTICAS E FATORES DE VIRULÊNCIA

Staphylococcus aureus é uma bactéria de formato esférico que pertence ao grupo dos cocos gram-positivos que possuem cerca de 0,5 a 1,5 μm podendo ser de diferentes formas, de isolados a pares ou agrupados sendo semelhante a um cacho de uva (Figura 1). Sendo descritos inicialmente no ano de 1880 pelo cirurgião escocês Alexandre Ogston, atualmente um dos microrganismos mais comumente presentes em infecções piogénicas (Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007).

Os mesmos possuem uma ampla distribuição podendo sobreviver tanto a dessecação quanto ao frio, permanecendo viáveis a longos períodos em partículas de poeira. Cepas de *S. aureus* crescem em meios de cultura simples como caldo ou Agar simples, sendo o PH=7 e temperatura de 37 graus ideias para o cultivo, no meio de cultura utilizando Agar-sangue um halo de hemólise pode ser verificado em torno das colonias (Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007).

Figura 1: Características do *S. aureus*. A: Colônias de *S. aureus* em meio de cultivo de ágar sangue. B: Colônias de *S. aureus* MRSA. C: *S. aureus* corados com o método de gram. D: Micrografia eletrônica de varredura de *S. aureus*.



Fonte: Microbiology in Pictures, Bacteria in Photos.

Os microrganismos em questão são encontrados em diversos sítios anatómicos do corpo humano tais como fossas nasais, garganta, intestinos e pele, dentre essas, as narinas possuem o maior índice de prevalência, compreendendo cerca de 40% da população adulta. A partir desses sítios o *S. aureus* pode adentrar no hospedeiro alcançando outras regiões da mucosa ou pela. Em casos em que ocorra uma diminuição considerável das barreiras imunológicas, sendo essas conhecidas como barreiras naturais, diante disso o *S. aureus* pode vir a provocar uma lesão local nos tecidos. As doenças causadas pelo mesmo podem ser provenientes de invasão direta nos tecidos, bacteremia primária ou decorrentes de toxinas que o mesmo produz (Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007).

Diante do que foi apresentado esse microrganismo possui diferentes mecanismos e característica que não são encontradas em todas as cepas de *S. aureus*, inicialmente ao ser analisado em relação ao seu mecanismo de invasão, revelou-se que essa bactéria atua primeiramente aderindo-se a pele ou mucosas, logo após causa o rompimento das barreiras localizadas no epitélio, dessa forma ocasionando no comprometimento de estruturas responsáveis pelas ligações intercelulares tais como desmossomos e junções de aderência. Após ocorrer a invasão no epitélio o *S. Aureus* faz uso de diversas estratégias afim de sobreviver e proliferar-se no organismo hospedeiro, dentre elas relaciona-se a neutralização da fagocitose e a inibição das respostas humoral e celular (Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007).

Os fatores de virulência estão diretamente ligados a capacidade tanto de colonização quanto a patogenicidade do *S. aureus* tendo um papel essencial na adesão celular, captação de nutrientes e evasão da resposta imunológica do hospedeiro. Esses fatores de virulência podem ser classificados em três categorias de acordo com a tabela 1 (Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007).

Tabela 1: Fatores de virulência do *S. aureus* em relação a categoria exercida.

Tabela 1	Fatores de virulência do <i>S.Aureus</i> em relação a categoria exercida
Categoria	Definições e funções
A	Fatores associados com a aderência as células do hospedeiro ou a matriz extracelular, tal como a produção de moléculas de fibrinogênio, fibronectina, colágeno ou da enzima coagulase.
B	Fatores associados com a evasão da defesa do hospedeiro, como diversas enterotoxinas estafilocócicas (SEs A-E, G-J, K, L, M, O e P), a toxina da síndrome do choque tóxico (TSST), a proteína A, lipases e polissacarídeos capsulares.
C	fatores associados com a invasão na célula do hospedeiro e a penetração nos tecidos ou adesão de superfícies de cateteres e próteses, os quais incluem as proteínas (toxinas) α , β , δ , γ e δ – hemolisinas.

Fonte: Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007. Elaboração própria.

Está presente na estrutura da parede celular do *S. aureus* polissacarídeos e proteínas antigênicas, como diversas moléculas relevantes, essas que por sua vez tem capacidade de induzir uma resposta imunológica no hospedeiro. Podendo-se citar como exemplo o ácido tecóico, o glicanopeptídeo, a proteína A, possuindo também a presença de cápsula e adesinas. As funções referentes a esses coconstituintes podem ser verificadas de acordo com a tabela 2 (Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007).

Tabela 2: Constituintes da parede celular do *S. aureus* que contribuem induzindo uma resposta imunológica.

Tabela 2	Constituintes da parede celular do <i>S.Aureus</i> que contribuem induzindo uma resposta imunológica
Constituintes	Definições e funções
Acido tecóico	Polissacarídeo espécie-específico constituído de fosfato de ribitol e N-acetilglucosamina, capaz de ativar a via alternativa do complemento e estimular a produção de citosinas.
Glicanopeptídio	Polímero de polissacarídeo que atua como agente quimiotático para leucócitos polimorfonucleares e induz a produção de IL-1, que vai atuar como elo entre as respostas inflamatória e imune, e opsoninas, que revestem a bactéria, tornando-a mais facilmente fagocitada.
Proteína A	Proteína ligada ao peptídeo glicano presente em mais de 90% das cepas de <i>S. aureus</i> e que se liga à porção Fc da molécula de IgG, contribuindo para a geração de efeitos anticomplementares, quimiotáticos, antifagocitários, com liberação de histamina, reações de hipersensibilidade e lesão plaquetária.
Cápsula	Estrutura polissacarídica que envolve a parede celular da maioria das cepas de <i>S. aureus</i> , protegendo a bactéria da fagocitose mediada pelo complemento (C3b) por parte dos neutrófilos polimorfonucleares, aumentando a virulência e a capacidade de invasão dos tecidos e da corrente sanguínea, a partir de um foco periférico, e ativando o complemento por via alternativa.
Adesinas	Moléculas que fazem parte da estrutura gelatinosa do glicocálix (que envolve a célula bacteriana) e que se ligam aos receptores químicos encontrados na superfície das células epiteliais do hospedeiro, promovendo a aderência da bactéria a essas células.

Fonte: Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007. Elaboração própria.

3.2 DOENÇAS INFECCIOSAS PROVOCADAS POR *Staphylococcus aureus*

O *S. aureus* é um patógeno oportunista sendo considerado o principal patógeno humano encontrado na pele ou mucosas, sendo responsável por diversos tipos de infecções que podem acometer a pele ou tecidos moles, na pele o mesmo pode causar doenças como foliculite, impetigo (Figura 2), furúnculos e síndrome da pele escaldada (Figura 2), essa sendo caracterizada por eritema e desprendimento generalizado das camadas superficiais da epiderme acometendo em grande maioria crianças de até 5 anos de idade (Souza, et al., 2015; Santos, Baroni, et al., 2021).

Podendo causar também infecções sistêmicas graves tais como infecções de sítios cirúrgicos, osteomielite, bacteremia, endocardite, pneumonia, meningite e artrite adquiridas ou não em hospitais, sendo sua infecção também associada a pacientes que fazem uso de equipamentos médicos como próteses, imunossupressores, cateteres e respiradores mecânicos (Souza, et al., 2015; Santos, Baroni, et al., 2021).

A vista disso pode ser verificado que longos períodos de hospitalização são diretamente associados a vulnerabilização para a aquisição de *S. aureus* pelo paciente, podendo ser fontes de transmissão o contato com pessoas denominado de transmissão (direta) ou por meio de fômites, sendo essa (indireta), resultando dessa forma no aumento da morbidade, mortalidade e custos constituindo um problema de saúde público tendo em vista o perfil endêmico que o *S. aureus* possui. (Torres, Peronico, Kocerginsky, 2017).

Figura 2: Doenças causadas por *S.aureus* na pele. A: Síndrome da pele escaldada
B: Impetigo com crosta localizado no braço.



Fonte: Souza, Feilstrecker, Hubner, 2015.

O *S. aureus* é capaz de produzir diversas toxinas que podem vir a acarretar uma resposta imune no hospedeiro (Tabela 3). Sendo essas responsáveis pelas manifestações clínicas características do processo infeccioso, determinando também o grau de severidade dos sintomas sistêmicos. Dentre essas toxinas podemos exemplificar visto o que foi dito anteriormente a TSST-1 e a toxina esfoliativa estafilocócica, sendo essas reconhecidas como uma das principais causadoras da síndrome do choque tóxico (STC) nos seres humanos, tendo entre seus sintomas febre, hipotensão, congestão em múltiplos órgãos podendo progredir rapidamente para o choque letal (Bergdoll, Chesney, 1991).

Sendo que essa última toxina também pode acarretar a síndrome da pele escaldada conhecida como doença de Ritter, além da leucocidina de Panton-Valentine (PVL), associada a infecções severas de pele, furunculoses e pneumonias necrosantes, podendo também causar surtos de intoxicação alimentar (Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007).

Tabela 3: Toxinas produzidas pelo *S. aureus* que participam dos mecanismos de patogenicidade.

Tabela 3	Toxinas produzidas pelo <i>S. aureus</i> que participam dos mecanismos de patogenicidade
Nome	Função e sintomas causados no hospedeiro
TSST-1	Provoca febre, choque e envolvimento de sistemas orgânicos múltiplos, incluindo erupção cutânea descamativa.
PVL	Composta por dois componentes protéicos (S e F), que atuam sinergicamente. Essa proteína altera a permeabilidade da membrana e ataca os leucócitos polimorfonucleares e os macrófagos. Essa alteração permite a entrada de cátions, como o Ca ²⁺ , resultando na degranulação celular e induzindo a citólise.
Esfoliatina	Promove a clivagem do extrato granuloso da epiderme, causando síndromes cutâneas severas (síndrome da pele escaldada e impetigo bolhoso)
Enterotoxinas (A, B, C, D e E)	Toxinas protéicas pirogênicas, termoestáveis, responsáveis pela intoxicação alimentar, podendo provocar vômitos e diarreias
Deltatoxina (delta-hemolisina)	Possui propriedades tensoativas, atuando como detergente e sendo responsável pelos efeitos sobre as membranas de eritrócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas. É capaz, ainda, de inibir a absorção de água pelo íleo, devido à alteração do mecanismo de ação do monofosfato de adenosina cíclico (AMP-c), desencadeando uma diarreia aguda
Betatoxina (beta-hemolisina)	Degrada a esfingomielina, provocando lesões na membrana dos eritrócitos e, conseqüentemente, conduzindo à hemólise

Fonte: Santos, Oliveira, Freitas, et al., 2007. Elaboração própria.

3.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS DESENVOLVIDOS POR *Staphylococcus aureus*

Com o início da era da antibioticoterapia na década de 1930, após a descoberta da sulfanilamida pelo patologista e bacteriologista Gerhard Domagk a humanidade aparentemente dava um grande passo para o fim das doenças infecciosas. Porém alguns anos após, no final da mesma década, já era verificado a evolução da resistência do *S. aureus* ao quimioterápico em questão. Fora introduzido então a penicilina no ano de 1940 para o uso clínico, entretanto, o microrganismo desenvolveu formas para contornar e inativar o efeito desse antibiótico pela produção da betalactamase (penicilinase) essa possuindo a capacidade de causar a hidrólise do anel betalactâmico da penicilina (Santos, et al, 2007; REYES, et al., 2018).

Duas décadas após foi descoberta uma droga pertencente ao grupo das penicilinas, conhecida como metilina, essa que não sofria ação de hidrólise por conta de modificações químicas sendo adicionado um ácido Ácido 6-aminopenicilânico o que conferia resistência a ação dos betalactamases produzidos pelo *S. aureus*. Com a metilina logo surgiram também as cefalosporinas, porém no ano de 1970 cepas de *S. aureus* resistentes a metilina (MRSA) e demais betalactâmicos como exemplo as cefalosporinas já foram notificados (Santos, et al., 2007; REYES, et al., 2018).

Essa crescente resistência bacteriana aos antibióticos é associada a mutações que ocorreram em seus genes ou a troca de material genético, compreendendo assim uma aquisição de genes de resistências de bactérias da mesma espécie ou espécie diferente. Na literatura é descrito que a resistência a meticilina fora determinada por conta de um gene cromossômico denominado (*mecA*) da bactéria em questão, o qual possui a capacidade de codificar e gerar modificações no receptor do betalactâmico, dessa forma causando um estímulo que produz uma proteína ligadora de penicilina PPB 2a ou PBP 2, possuindo está uma baixa afinidade aos antibióticos β -Lactâmicos, dessa forma resultando na resistência por meio da inibição da síntese da parede celular bacteriana, porém ainda existem cepas resistentes a meticilina não relacionadas ao *mecA*, sendo exemplos destas a hiperprodução de betalactamase e MOD-AS (Santos, et al., 2007; FARIA, 2008).

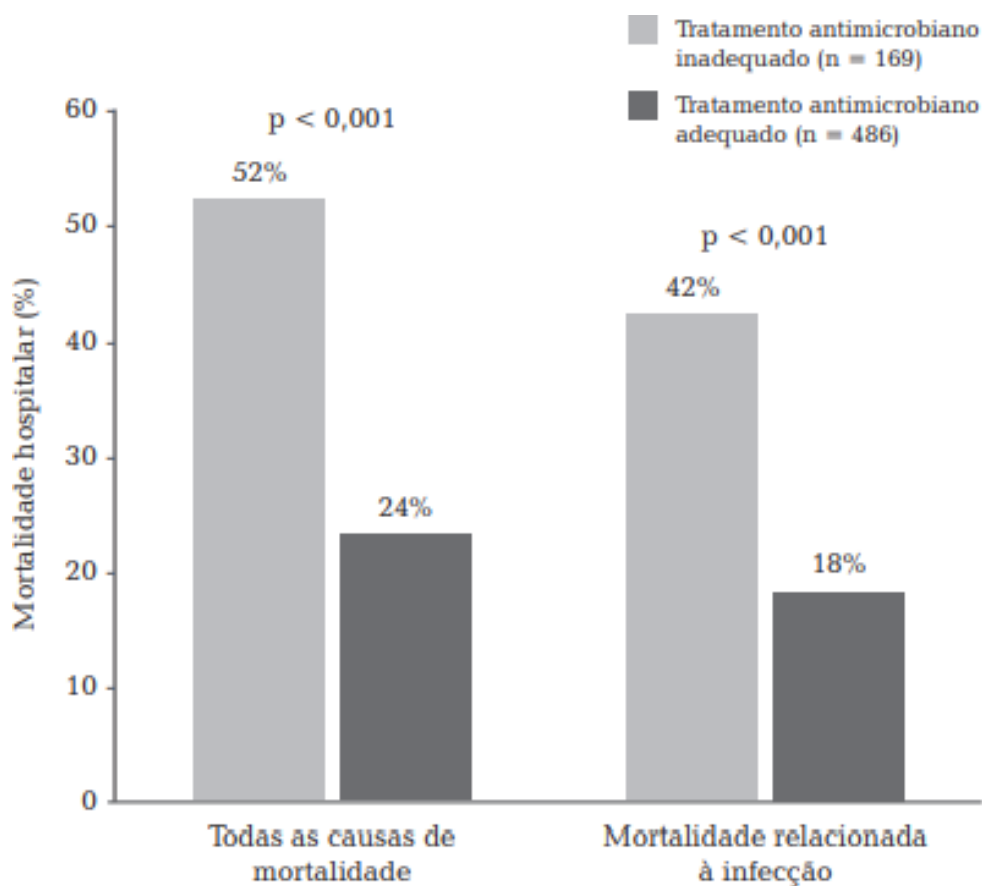
O uso abusivo da antibioticoterapia pode ter ocasionado em cepas resistentes a vancomicina (VRSA), essa que veio como substituta por consequência da crescente resistência a meticilina, dessa forma indicando que o *S. aureus* avançava cada vez mais no seu processo de resistência aos antibióticos (FARIA, 2008). Estudos microscópicos e bioquímicos apontam que a resistência a vancomicina ocorre por conta do espessamento da parede celular dessa cepas sugerindo que a célula bacteriana produz quantidades maiores de peptídeoglicano e monômeros de mureína, que por consequência disso conseguem reter maiores quantidades de moléculas de vancomicina, dessa maneira diminuindo a quantidade do antibiótico que chega a membrana citoplasmática, local esse em que ocorre a síntese de peptídeoglicano, consequentemente impedindo que ocorra a inibição da síntese da parede celular do *S. aureus* (Santos, et al., 2007; FARIA, 2008).

3.4 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS PROVOCADAS POR MRSA

A escolha adequada dos antibióticos para o tratamento é essencial, tendo em vista diversos fatores negativos que podem ser acarretados caso haja o uso inadequados dos mesmos, como por exemplos gastos excessivos em tratamentos que não surtirão nenhum efeito positivo no paciente, a possibilidade de desencadear um aumento na taxa de resistência bacteriana, e a partir desses fatores elevando a taxa de morbidade (Figura 3), (Luna, Noriega, et al., 2010).

Os antibióticos devem ser utilizados mediante diversos fatores tais como a via de administração podendo ser essa oral ou intravenosa (IV), dose ideal para o tratamento, e também combinados a julgar pela necessidade de cada paciente em particular. Dentre os diversos antibióticos atualmente disponíveis para o combate do *S. aureus* alguns podem ser destacados mediante a sua classe, forma de administração, para qual tratamento é indicado e como mesmo age na bactéria (Luna, et al., 2010; Liu, et al., 2011).

Figura 3: Tratamento inadequado com o uso de antibióticos que está associado ao aumento da taxa de mortalidade.



Fonte: (Luna, Noriega, et al., 2010).

A mupirocina é um agente tópico utilizado para o tratamento do impetigo causado pelo *S. aureus*, também associado ao tratamento de outras infecções de pele e partes moles, eficiente no combate de infecções leves de origem comunitária, age inibindo a síntese da proteína e de ácido ribonucleico (RNA) pela bactéria, porém o uso prolongado desse antibiótico resultou no desenvolvimento de cepas MRSA resistentes ao mesmo (Luna, Noriega, et al, 2010). Em formas de administração orais as terapias comumente empregadas para o combate são a tetracilina e rifampicina (combinação), também a clindamicina, a linezolida, essas duas que também podem ser administradas via intravenosa e o sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) sendo esses último liberado somente em alguns países. Os dois componentes combinados SMX-TMP, atuam de forma a inibir a etapas na biossíntese do folato, já as tetracilinas atuam inibindo a síntese proteica bacteriana (Luna, et al., 2010; Liu, et al., 2011).

Como exemplos de agentes intravenosos estão a vancomicina, a teicoplanina, a tigeciclina e a daptomicina (LIU, BAYER, COSGROVE, et al, 2011). A vancomicina é um dos principais antibióticos usados para o combate ao *S. aureus* (MRSA), o avanço de infecções e prevalências de cepas de *S. aureus* tanto em hospitais como na comunidade resultou no aumento do uso desse antibiótico o que acarretou no desenvolvimento de resistência a esse antimicrobiano, a teicoplanina é outra alternativa ao combate de cepas (MRSA) tendo algumas vantagens em relação a vancomicina, como o tempo de meia vida mais longa e uma redução da nefrotoxicidade. A tigeciclina caracteriza-se como uma glicilciclina possuindo um amplo espectro contra patógenos gram-positivos, entre eles o MRSA, age ligando-se a subunidade ribossômica 30s, inibindo assim o crescimento bacteriano, possuindo ótimas propriedade de distribuição tecidual, já a doptomicina tem como ação a inserção junto as membranas bacterianas, a qual ocasiona na despolarização da membrana resultando na morte celular bacteriana. Sendo útil para o tratamento de bacteremias e endocardites (Luna, et al., 2010; Liu, et al., 2011).

3.5 BREVE HISTÓRICO: FAGOTERAPIA

Os vírus são organismos classificados como acelulares diferentemente das bactérias sendo classificados como parasitas obrigatórios, essa dependência ocorre por conta da sua incapacidade de realizar a síntese de enzimas necessárias para a sua reprodução e propagação tendo que utilizar a maquinaria celular de outro organismo para a propagação e replicação viral (Pereira, 2011).

Os bacteriófagos também nomeados de fagos são vírus bacteriolíticos, no qual apresentam a capacidade de infectar e matar bactérias, tendo em sua maioria a presença de genomas de DNA dupla fita, sendo esse o tipo mais abundante encontrado no ambiente, dentre as partículas virais desse tipo de fago apresentam componentes como, cabeça, cauda, colarinho fibras de cauda, placa basal e espículas de cauda (Figura 4). Acredita-se que os mesmos compreendem a forma de vida em maior abundância do planeta, podendo ser encontrados em diversas áreas como solo, água doce e salgada, plantas e animais, sendo estimado que o valor de partículas virais encontrados por gota de água do mar é de aproximadamente 10^6 , e no planeta estimasse que o número de fagos é de 1×10^{30} (Pereira, 2011; Altamirano, et al., 2019).

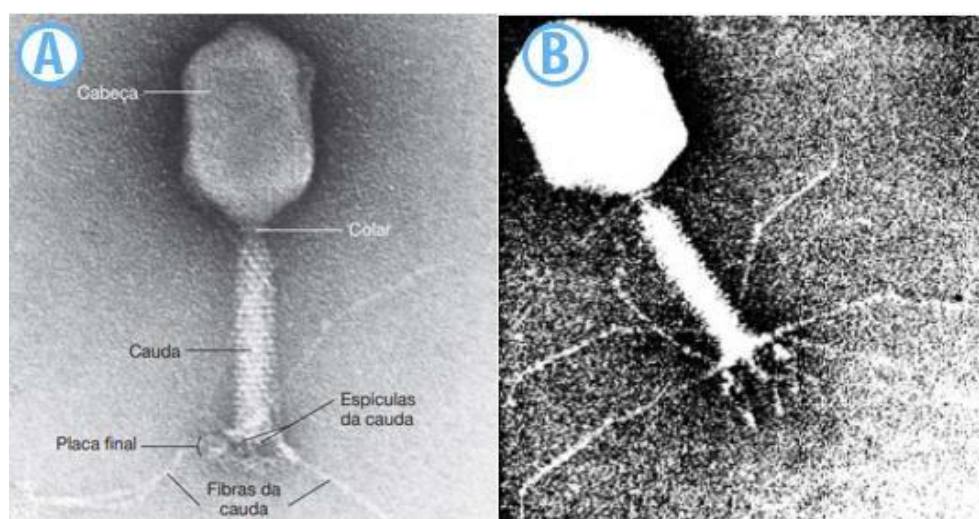
A fagoterapia teve início com o bacteriologista Ernest Hanbury Hankin no ano de 1896, ao observar um agente filtrável que possuía ação antibacteriana sendo capaz de eliminar a bactéria *Vibrio cholera* presentes nas águas dos rios Ganges e Jumna, resultando na limitação de epidemias de cólera. Logo após, mais precisamente no ano de 1915 o microbiologista Frederick Twort realizou um experimento afim de obter êxito no cultivo de vírus utilizando meios artificiais, ele inoculou em uma placa contendo ágar nutritivo o *Vaccinia* vírus. Porém fora observado o crescimento somente de bactérias contaminantes, entretanto algumas colônias apresentavam diferenças visuais como também aspectos aquosos, mais transparentes e que algumas não conseguiram continuar seu crescimento. Após o ocorrido Twort publicara um artigo referente ao estudo em questão, rematando a existência de um vírus que seria capaz de eliminar bactérias. Lastimavelmente sua descoberta não foi levada a diante, tendo seu trabalho interrompido com o início da segunda guerra mundial (Pereira, 2011; Altamirano, et al., 2019).

Posteriormente no ano de 1917 o bacteriologista canadense Felix d'Herelle realizava um estudo com o intuito de compreender a causa de uma grande epidemia de disenteria que assolava a Europa, observando que após o isolamento do bacilo

causador da disenteria em meio artificial o mesmo apresentou halos claros indicando que naquele local não houve crescimento bacteriano (Pereira, 2011). Após observar os resultados desse experimento d'Herelle conclui que o agente responsável pela inibição do crescimento bacteriano no local onde houve a formação de halos era um vírus que possuía a capacidade de causar a lise dessas bactérias, os nomeando de bacteriófagos (Pereira, 2011; Summer, 1999). O bacteriologista utilizou fagos para o tratamento da disenteria, sendo esses experimentos realizados no hospital Enfants Malades na cidade de Paris no ano de 1919. Esses pacientes tratados com a fagoterapia apresentaram melhora significativa logo após a primeira dose (Pereira, 2011; Altamirano, et al., 2019).

Porém com a introdução das sulfonamidas e penicilinas para o tratamento de infecções a fagoterapia foi deixada de lado. Todavia no ano de 1938 os fagos passaram a ser utilizados em estudos como modelos referentes a replicação viral. Quatro anos após isso em 1942 Tom Anderson obteve a primeira imagem a partir de microscopia eletrônica de um fago (Figura 4). Já no ano de 1952 dois pesquisadores Hershey e Chase realizaram experimentos com a finalidade de compreender o processo de infecção do fago e suas respectivas alterações na célula, descobrindo uma nova base de hidroximetilcitosina no DNA do fago T, que possui a capacidade de substituir o local da citosina presente no DNA bacteriano. Sendo essa uma importante descoberta que possibilitaria a realização de novos estudos referente a como o fago conseguiria introduzir sua informação genética na célula bacteriana para a produção de enzimas (Pereira, 2011).

Figura 4: Estrutura do bacteriofago e visualização microscópica. A: Componentes presentes em bacteriofagos. B: visualização de um fago por meio de microscopia eletrônica de varredura.



Fonte: Madigan et al.,2010; Todar, 2020).

Experimentos relacionados a terapia fágica foram realizados na década de 80 pelos pesquisadores Smith e Huggins na qual obtiveram resultados mais eficazes ao uso de fagos em relação ao tratamento com antibióticos (Kortright, et al 2019; Pereira, 2011). No mesmo período o instituto de Imunologia e terapia experimental do inglês Institute of Immunology and Experimental Therapy em wroclaw Polônia iniciava o tratamento de seres humanos com a fagoterapia. Em 1990 e 1996 indústrias do ramo biotecnológico começaram a explorar a terapia fágica presente nos países ocidentais, enquanto que na mesma época já eram realizados estudos relacionados a farmacocinética da terapia com fagos (Pereira, 2011).

3.6 PRINCÍPIOS DA TÉCNICA DE FAGOTERAPIA

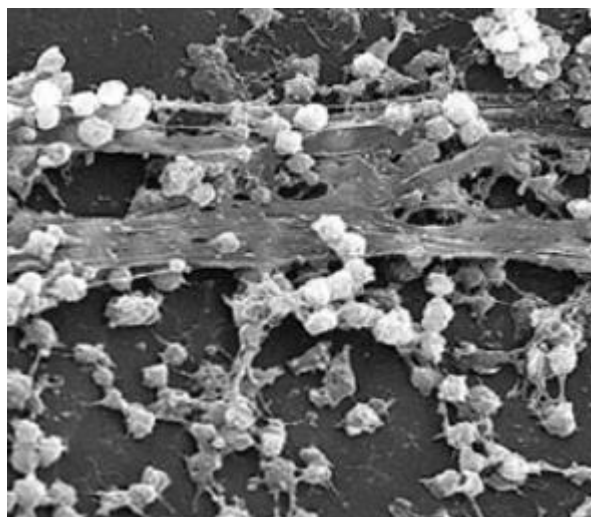
A técnica consiste na administração de fagos, podendo esses estarem combinados em forma de coquetéis ou virem a ser utilizados em combinação com algum antibiótico para prevenir e combater infecções bacterianas, é essencial a compreensão e caracterização do alvo bacteriano a ser eliminado além de protocolos de purificação altamente eficazes para que qualquer resposta inflamatória as endotoxinas e proteínas bacterianas sejam evitadas (Fabijan, Khalid, Maddocks, et al., 2019).

Recomendações referentes aos componentes da fagotepia foram publicados, na qual sugerem que as misturas terapêuticas sejam compostas de três a cinco fagos com gamas únicas para garantir a lise tanto do alvo bacteriano quanto a variantes que possa estar acometendo o paciente, cada fago deve visar receptores diferentes, para que dessa forma seja reduzida ao máximo a probabilidade de que surjam mutações da bactéria alvo ao bacteriófago aplicado no tratamento, sendo necessário também que as reservas de fagos sejam devidamente monitoradas em relação a sua viabilidade e concentração, podendo ser modificados tendo em vista a crescente adaptação e evolução bacteriana (Fabijan, Khalid, Maddocks, et al., 2019).

3.7 APLICAÇÕES

Os fagos podem ser utilizados no controle de biofilmes bacterianos que podem se desenvolver em diversos ambientes contaminando objetos hospitalares e cirúrgicos a sistemas de obtenção de água. O *S. aureus* é um importante microrganismo formador de biofilmes (Figura 5) estando esse frequentemente isolado em cateteres hospitalares, sendo o principal patógeno causador de endocardites e infecções renais estimando-se que nos EUA cerca de 12 a 25% da mortalidade é devido a formação de biofilmes em instrumentos cirúrgicos, tendo em vista que os atuais métodos de esterilização nem sempre desempenham sua função com eficácia para a destruição desses biofilmes, destacando a necessidade e interesse do uso de fagos para a destruição (Jikia, et al., 2005; Pereira, 2011).

Figura 5: Biofilme formado por *Staphylococcus aureus* visualizado por microscopia eletrônica



Fonte: Dolan, 2002.

Cortin e Donlan no ano de 2006, realizaram investigações com o uso de bacteriófagos para prevenir o crescimento de biofilmes formados por *Staphylococcus aureus* em cateteres. Os testes foram realizados *in vitro* e os resultados foram significantes em relação a redução do biofilme bacteriano presente nos cateteres após o prazo de 24 horas. No mesmo ano Sass e Bierbaum utilizam duas endolisinas (endopeptidase e amidase) para o controle microbiológico com o intuito de causar a eliminação de biofilmes de *S. aureus*, o experimento consistiu na clonagem do gene responsável pela codificação das endolisinas 11 e 12, essas sendo enzimas capazes de causar a hidrolese da parede celular bacteriana.

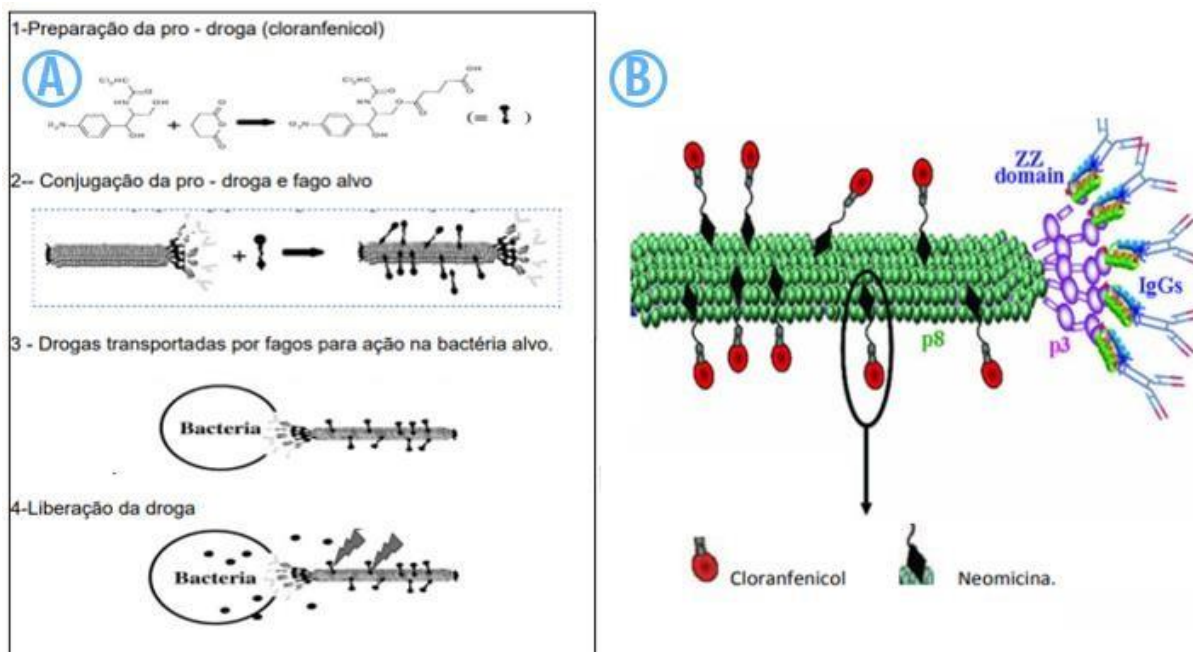
A endolisina 12 não apresentou eficácia na destruição do biofilme, porém a endolisina 11 teve resultados promissores reduzindo o biofilme tornando-se uma estratégia favorável no combate de *S. aureus* referente a infecções hospitalares causadas por biofilmes. É de suma importância destacar os pontos positivos da endolisinas em relação aos antibióticos, sendo as mesmas específicas para o gênero bacteriano a ser combatido, enquanto que os antibióticos possuem uma ação muito ampla não sendo capaz de diferenciar bactérias de caráter comensal das patogênicas (Pereira, 2011; Altamirano, et al., 2019).

A crescente resistência bacteriana é um problema de aspecto global de saúde pública, exemplos disso são as bactérias *Streptococcus pneumoniae* que eram extremamente sensíveis a penicilina e que atualmente já possuem 25% de resistência, outro dado alarmante referente a problemática de resistência é a porcentagem de infecções bacterianas de origem hospitalar no EUA que são resistentes a um ou mais antibióticos totalizando cerca de 70% (Pereira, 2011).

Yacob e demais colaboradores realizaram estudos no ano de 2006 e 2007 com o intuito de verificar a eficácia do uso de bacteriófagos filamentosos do tipo M13 como plataforma para o carregamento de drogas para a bactéria alvo em questão, com a finalidade de inibir parcialmente a proliferação de bactérias como o *Staphylococcus aureus*. O método utilizado inicialmente na pesquisa em 2006 foi a elaboração de uma conjugação química (figura 6) pautada na ligação de drogas hidrofóbicas, como por exemplo o cloranfenicol por conta de suas características que facilitavam a conjugação do mesmo ao fago por meio de antibióticos aminoglicosídeos.

Sendo testado a sua eficiência no processo de inibição do crescimento da bactéria patogênica *S. aureus* resistentes a metilina, essa que obteve resultados com baixa eficácia por conta do cloranfenicol que provocou a precipitação dos fagos aderidos devido a sua característica hidrofóbica resultando somente no retardamento do crescimento bacteriano (Yacoby, Shamis, Bar, et al, 2006). Entretanto um ano após uma nova proposta foi descrita, consistindo na adição de um aminoglicosídeo (Neomicina) a droga, esse que seria responsável pela solvatação de materiais hidrofóbicos, a nova conjugação química (Figura 6) obteve êxito sendo capaz de causar a inibição do crescimento bacteriano. Gerando uma nova forma alternativa viável para a melhoria da antibioticoterapia de acordo com Yacob (Yacoby, et al, 2007; Pereira, 2011).

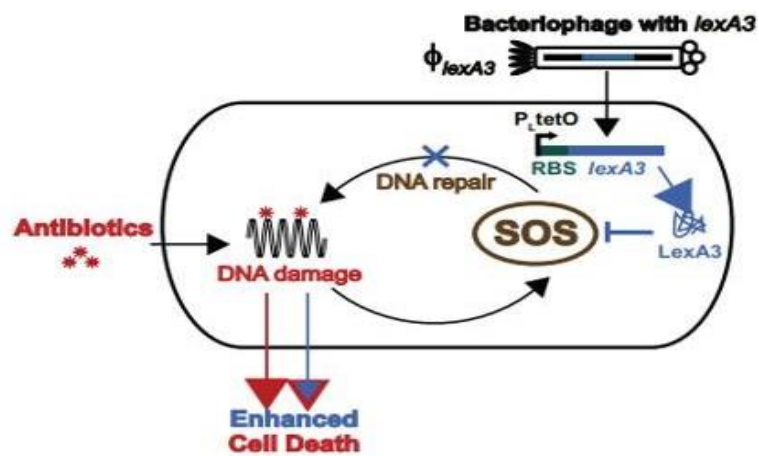
Figura 6: Desenho referente aos experimentos realizados por Yacoby nos anos de 2006 e 2007. A: Conjugação e liberação química da droga em experimento realizado no ano de 2006. B: Adição da Neomicina a conjugação química da droga em experimento realizado no ano de 2007.



Fonte: Yacoby, et al., 2006, 2007.

Outro importante estudo aplicado a fagoterapia realizado em 2009 pelos pesquisadores Lu e Collins que explorou a eficácia do método do uso de bacteriófagos pautou-se na projeção de um bacteriófago que codificasse proteínas alvo com a intenção de aprimorar a morte bacteriana por antibióticos. Considerando o sistema SOS encarregado pelo reparo do DNA bacteriano danificado pelo antibiótico gerando uma resistência a droga ao fim do processo. Nesse experimento (Figura 7) o bacteriófago M13 foi utilizado causando em seguida a expressão da proteína LexA3, que resultou na interferência do sistema SOS que inibiu o reparo do DNA bacteriano possibilitando que o antibiótico mantivesse sua atividade provocando ao fim do processo a morte celular da bactéria. Salientando que segundo os autores por meio desse experimento, é possível destacar a fagoterapia como sendo eficaz também como adjuvante facilitando a ação do antibiótico no DNA da célula alvo (Lu, et al, 2009; Pereira, 2011).

Figura 7: Processo de inibição do sistema SOS pelo fago M13.



Fonte: Lu, Collins, 2009.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

A pesquisa pode ser definida como um procedimento de cunho racional e sistemático que se pauta em proporcionar respostas a perguntas e problemas que foram propostos (GIL, 2002). Dessa forma a pesquisa é iniciada quando existe a necessidade de se buscar a resposta à uma pergunta apresentada inicialmente.

O estudo associasse a uma pesquisa bibliográfica essa na qual é produzida a partir de dados já elaborados sendo constituídos principalmente de livros e artigos científicos (GIL, 2002). Pautando-se no que foi dito anteriormente o trabalho foi obtido a partir de uma revisão integrativa, essa que tem como principal vantagem a incorporação tanto da pesquisa experimental quanto da pesquisa quase-experimental, gerando dessa forma uma ampla compreensão a respeito do assunto, tema ou questão de interesse (MENDES, SILVEIRA e GALVÃO, 2008).

Para a elaboração desse tipo de pesquisa é necessário abordar e compreender algumas etapas, sendo as mesmas divididas em 6 passos conforme (Figura 8) (MENDES, SILVEIRA e GALVÃO, 2008).



Figura 8: Componentes da revisão integrativa da literatura. Fonte: MENDES, SILVEIRA e GALVÃO, 2008. Elaboração própria.

4.2 LOCAL DE PESQUISA

Para a elaboração da pesquisa foram utilizadas publicações obtidas a partir da busca em bancos de dados científicos que possuem domínio público, a saber: PubMed.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população são todos os artigos publicados sobre o tema em estudo, enquanto a amostra tratará de artigos que contemplem os aspectos relacionados ao uso terapêutico da fagoterapia contra MRSA.

Após a obtenção dos dados foram atribuídos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão adotados foram: publicações disponibilizadas no meio digital, com período de publicação estipulado nos últimos 5 anos, entre 2017 a 2021, e que foram escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Sendo excluídas as seguintes publicações: resumos, capítulos de livro, palestras, artigos de opinião, cartas ao editor, conferências, artigos encontrados repetidamente das diferentes bases de dados, artigos que não correspondem ao objeto de estudo e que tiveram data de publicação fora do recorte temporal estipulado.

4.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os artigos foram selecionados por meio dos critérios de inclusão e exclusão seguindo a análise do string de busca do título e seu respectivo resumo. Foram aplicados os seguintes termos em forma de busca de alta sensibilidade, de acordo com Robinson e Dickersin (2002): “Bacteriófagos”; “Fagos”; “*Staphylococcus aureus* resistentes a metilina”, bem como seus sinônimos em língua inglesa e espanhola sendo associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”. A estratégia de busca detalhada consta no APÊNDICE I.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

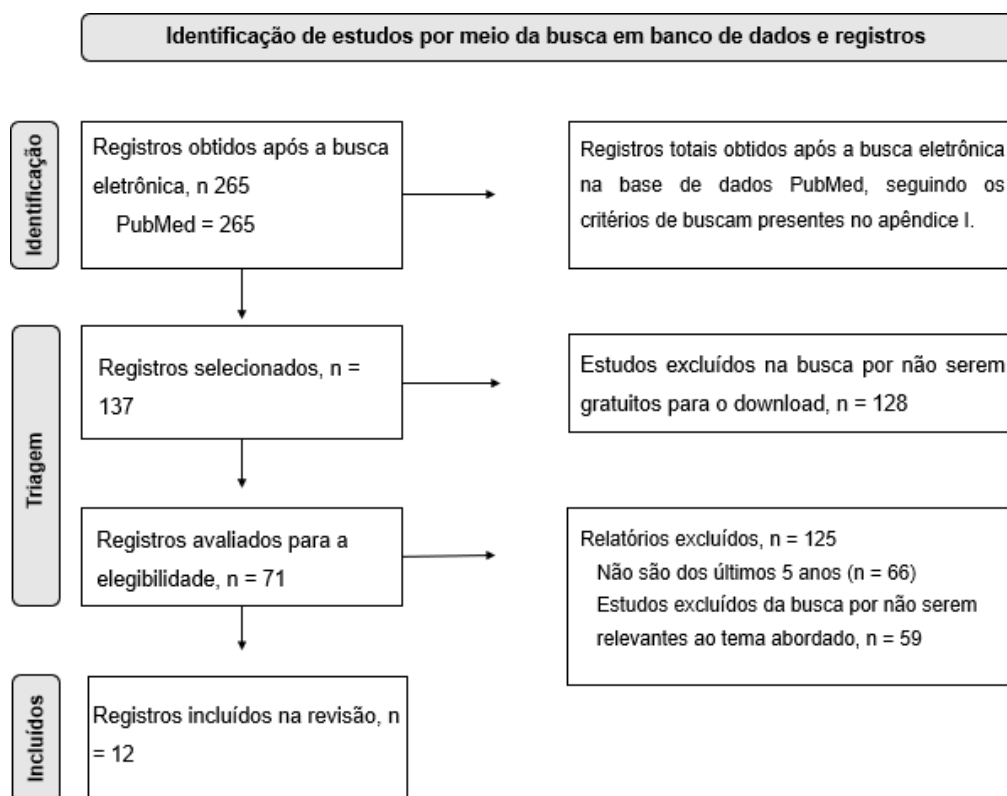
Para processamento das buscas realizadas nos bancos de dados, foi utilizado o *Software* Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016) sendo atribuídos critérios de exclusão para os trabalhos que se encontraram repetidamente hospedados nas bases de dados. Na próxima etapa, foi realizada a triagem dos artigos por meio da leitura dos seus

respectivos títulos e resumos. Os artigos selecionados foram, portanto, lidos na íntegra e aqueles que se enquadraram nos critérios propostos foram incluídos no estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após a análise dos dados consistiram-se na obtenção inicial de 265 títulos encontrados por meio de busca eletrônica na base de dados; PubMed (n = 265). Foram removidos 128 artigos após a triagem pelo motivo dos mesmos não serem gratuitos para o download, ficando dessa forma 137, em seguida foram eliminados os artigos que não foram publicados nos últimos 5 anos (n = 66), ficando ilegíveis 71. Ao fim o total de 71 artigos foram obtidos, os quais foram avaliados e incluídos o total de 12 trabalhos, sendo descartados os artigos que não debatiam referente ao tema central buscado (n = 59). O processo de seleção e triagem está representado de acordo com a Figura 9.

Figura 9: Fluxograma da busca e seleção dos estudos.



Fonte: Elaboração própria 2022. n = amostra.

Na tabela 4 é apresentado a caracterização dos estudos selecionados, sendo resumidos por autor e ano de publicação, título do estudo, principal assunto abordado e método utilizado.

Tabela 4: Caracterização dos estudos selecionados.

AUTOR / (ANO)	TÍTULO DO ESTUDO	PRINCIPAL ASSUNTO ABORDADO	MÉTODO UTILIZADO
Fischetti VA (2018)	Desenvolvimento de Lisinas Fágicas como Terapêutica de Novel: Uma Perspectiva Histórica.	Tratamento de bacteremia e endocardite <i>do S. aureus</i> em pacientes hospitalizados em todo o mundo.	Lisina do bacteriófago CF-301.
M Lin et al., (2018)	Fagoterapia: Uma alternativa aos antibióticos na era da multirresistência aos medicamentos.	Estudo na qual identificou uma lisina altamente eficaz contra uma serie de espécies patogênicas <i>Streptococcus</i> e <i>Staphylococcus</i> , incluindo o MRSA.	Lisina do bacteriófago PlySs2 combinada com antibióticos.
Totté et al., (2018)	Tratamento bem-sucedido das Dermatoses crônicas relacionadas com <i>Staphylococcus aureus</i> com a Endolisina Staphefekt SA.100: Um Relatório de 3 casos.	Estudo de caso que descreve o tratamento bem-sucedido das dermatoses de 3 pacientes causadas por <i>S. aureus</i> resistentes a antibióticos com uma endolisina extraída de um bacteriófago.	Endolisina taphefekt do bacteriófago SA.100.
Álvarez A et al., (2019)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina nos Hospitais: Tendências e tratamentos mais recentes baseados em bacteriófagos.	Aumento da defesa imunitária do hospedeiro levando dessa forma a uma redução da capacidade de penetração do <i>S. aureus</i> nas células epiteliais.	Endolisina do bacteriófago V12CBD.

Prazak et al., (2019)	Os bacteriófagos melhoram os resultados de <i>Staphylococcus aureus</i> nos casos de pneumonia associada a ventilação (experimental).	O presente estudo avaliou a eficácia de um novo coquetel de fagos anti- <i>S. aureus</i> (MRSA) para o tratamento de pneumonias associadas a ventilação (PAV) em ratos.	Coquetel de 4 fagos com perfil complementar.
Kebriaei et al., (2020)	Estratégia de combinação bacteriófago-antibiótica: uma alternativa contra os fenótipos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina.	A promissor uso do fago SB-1 combinado com antibióticos no tratamento de infecções multirresistentes (MRSA).	Bacteriófago SB-1 combinado com antibióticos.
Ramirez-Sanchez C et al., (2021)	Tratamento bem-sucedido da infecção das articulações por <i>Staphylococcus aureus</i> com a Terapia Bacteriofágica.	É relatado o estudo de um caso clínico de uma paciente do sexo feminino com idade de 61 anos que sofria de osteoartrite e após diversos procedimentos foi acometida por um biofilme formado por <i>S. Aureus</i> .	Coquetéis de fagos junto a antibióticos e cirurgias.
Feng et al., (2021)	JD419, um Fago de <i>Staphylococcus aureus</i> com uma Morfologia Única e Ampla Gama de Hospedeiros.	Estudo realizado com o Fago JD419 no combate de <i>S. aureus</i> , foi constatado a lise total das bactérias após 70 minutos da administração dos fagos.	Fago JD419.

Walsh et al., (2021)	Eficácia das Terapias Baseadas em Fagos e Bacteriocinas no Combate às Infecções por MRSA Nosocomial.	Fago que demonstrou uma impressionante atividade anti-MRSA tanto in vitro como in vivo.	Fago CF-301.
Murray et al., (2021)	Vantagens e desafios da utilização de Endolisinas em um ambiente clínico.	Estudo realizado com a lisina derivada de fagos na qual demonstrou ter um efeito rápido contra o MRSA, com a eliminação completa da bactéria em 15 minutos.	Lisina derivada do fago MV-L.
Kebriaei et al., (2021)	Coquetel de bacteriófago AB-SA01 em Combinação com Antibióticos contra Tensão MRSA-VISA num Modelo Farmacocinético/Farmacodinâmico In Vitro.	Estudo realizado do uso do coquetel (AB-SA01) em um hospital australiano sendo esse potencialmente favorável ao uso clínico para o tratamento de diversos isolados clínicos de S. aureus.	Coquetel de Fagos AB-SA01.

Samir el al., (2022)	Isolamento e caracterização de bacteriófagos líticos de esgotos num hospital terciário egípcio contra isolados clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina.	Estudo realizado sobre o fago K, na qual discute sobre a vasta gama de hospedeiros do fago K, que promete controlar o MRSA e pode no futuro ser comercialmente adequado para tratamento.	Bacteriófago K.
----------------------	---	--	-----------------

Fonte: elaboração própria (2022).

Referente as aplicações da fagoterapia para o tratamento de infecções causadas por MRSA é discutido no artigo de Álvarez A et al (2019) o estudo realizado pelo laboratório Fischer em pacientes de um hospital. Nesse caso foi utilizado como método terapêutico o uso da endolisina V12CBD obtida de bacteriófagos. As endolisinas, atuam atacando as ligações químicas em peptidoglicanos que são essenciais à parede celular das bactérias. Outro ponto é que as endolisinas extraídas dos fagos possuem dois ou mais domínios catalíticos com atividades diferentes, esse fator faz com que seja diminuída a probabilidade de um possível desenvolvimento de resistência.

Essas características das endolisinas extraídas dos bacteriófagos as tornam uma ótima escolha para aplicações profiláticas. Outra vantagem representável dos bacteriófagos é sua estruturação modular, que permite a concepção de novas proteínas quiméricas com propriedades melhoradas e/ou adaptadas podendo ser administradas em forma de coquetéis de fagos, combinados com antibióticos, ou em forma de endolisina. Um fator importante da patogenicidade do *S. aureus* baseia-se na sua capacidade de penetrar e sobreviver dentro das células endoteliais, tornando o mesmo menos acessível a ação dos antimicrobianos utilizados para o tratamento. O método teve como objetivo reduzir a capacidade de penetração do *S. aureus* nas células epiteliais e aumentar a imunidade dos hospedeiros, tendo em vista que as infecções causadas por *S. aureus* iniciam em grande parte pelo rompimento das barreiras químicas e físicas do corpo (SANTOS, OLIVEIRA, FREITAS, et al., 2007).

Em relação a eficiência da fagoterapia no combate de MRSA enquanto estratégia terapêutica é destacado no estudo de Totté et al., (2018), o método terapêutico com o uso da endolisina taphefekt SA.100 no tratamento de 3 pacientes que sofriam de dermatoses causadas por *S. aureus*, o método consistiu na administração da endolisina extraída de bacteriófagos que funcionou como um creme na qual eles utilizavam em contato com a pele afetada pela bactéria, ao fim do tratamento o método conseguiu eliminar com sucesso a infecção (Totté et al, 2018). Outro importante estudo na qual demonstrasse a eficiência da fagoterapia foi o destacado no artigo de Fischert (2018), na qual foi relatado com sucesso o tratamento realizado em pacientes hospitalizados que estavam sendo acometidos por

endocardites e bacteremias causadas por *S. Aureus* (MRSA), o método utilizado no tratamento foi o uso da lisina CF-301 obtida de bacteriófagos, a mesma teve como princípio ativo a lise da parede celular bacteriana (Fischert, 2018).

Outra Lisina altamente eficaz no tratamento de diversas espécies de *S. aureus* sendo uma delas a MRSA foi a apresentada na pesquisa de M Lin et al., (2018), sendo utilizado a Lisina PlySs2 obtida de fagos combinada com antibióticos, o método caracterizou-se com a administração inicial da lisina PlySs2 que inativou o mecanismo responsável pela manutenção da parede celular bacteriana, dessa forma sendo administrado seguida os antibióticos que adentraram na bactéria e causaram sua lise por completa, ao termino do processos os bacteriófagos foram eliminados naturalmente no corpo tendo em vista que são extremamente seletivos a MRSA, não atacando as demais bactérias comensais presentes no intestino (M Lin et al, 2018). Ponto observado também no estudo realizado por Murray et al., (2021) na qual foi utilizada a lisina derivada do fago MV-L no tratamento de MRSA, a técnica foi capaz de causar a lise total da bactéria em 15 minutos, processo realizado pelo rompimento da parede celular da bacteria. A lisina mostrou também uma restrita gama de hospedeiros, por conta disso expandido seu potencial na utilização contra infecções causadas por *S. aureus* (MRSA) numa comunidade complexa de bactérias (Murray et al, 2021).

Outro caso em utilizou-se da fagoterapia no tratamento clínico de *S. aureus* MRSA foi o apresentado no estudo de Ramirez-Sanchez C et Al, (2021). O caso clínico refere-se a uma paciente do sexo feminino com idade de 61 anos que foi acometida por uma infecção causada por um biofilme de *S. aureus* que se fixou na prótese do joelho que ela utilizava. A paciente fez uso de três coquetéis de fagos, sendo o primeiro o AB-SA01, na qual é constituído pelos fagos J-Sa36, fago Sa83 e fago Sa87, sendo combinado com antibióticos e ao fim uma nova cirurgia para a retirada e eliminação do biofilme bacteriano, os fagos nesse sentido atuaram com o objetivo de eliminar o mecanismo Mec3, sendo esse o mecanismo responsável pela manutenção da parede celular bacteriana. Após 6 semanas de tratamento obtiveram um resultado bem-sucedido, êxito esse que ocorreu no cenário de insucesso de uma TKA anterior de duas fases e administração prolongada de antibióticos (Ramirez-Sanchez C et Al, 2021). Complementando ainda sobre o método de administração por coquetéis de

fagos, podemos destacar o estudo realizado por Kebriaei et al., (2021) que utilizou o coquetel de fagos AB-SA01 para o tratamento de pacientes em um hospital australiano, o mecanismo de ação dos bacteriófagos pautou-se em infectar as bactérias alvo e utilizar seu maquinário bacteriano para a sua replicação, ao fim do processo os bacteriófagos replicados causaram a lise bacteriana sendo liberados no meio extra celular até que nenhuma célula bacteriana estivesse presente no meio (Kebriaei et al, 2021).

Levando em conta a fagoterapia o estudo de Prazak et al., (2019) baseou-se no uso de coquetéis, sendo esse formado por 4 fagos com perfil complementar, o experimento consistiu em um modelo letal de pneumonia associada a MRSA em ratos. A aplicação do coquetel melhorou a sobrevivência em comparação com placebo. Todos os animais tratados com fagos sobreviveram durante pelo menos 12 horas após a infecção, e 58% dos animais sobreviveram até ao fim da experiência. Os animais que sucumbiram à infecção tinham 1.000 vezes mais MRSA nos seus pulmões do que os que sobreviveram (Prazak et al 2019).

Já no estudo de Feng et al., (2021) foi administrado o Fago JD419 a uma cultura de *S. aureus* MRSA, o fago causou a lise bacteriana por meio da ruptura da parede celular ocasionada por reações químicas, rapidamente verificou-se a replicação viral do fago na placa e após 70 minutos foi observada a lise completa de todas as células bacterianas (Feng et al, (2021). Ainda sobre os sucessos do uso de fagos, é relatado no artigo de Kebriaei et al., (2020) o tratamento realizado em seis pacientes diabéticos que foram submetidos a tratamento com uso do fago SB-1 para úlceras do dedo do pé infectadas por *S. aureus* resistente a antibióticos.

Em todos os casos os fagos foram administrados via oral e em forma de pomada sobre as úlceras (Kebriaei et al, (2020). Outro importante estudo foi o realizado por Samir el al., (2022), na qual isolou-se o Fago K na qual mostrou uma vasta gama de hospedeiros contra MRSA. Utilizando o teste spot, dos trinta isolados de MRSA testados 24 eram sensíveis e foram lisados pelo fago K, totalizando um valor de 80% de sucesso na lise bacteriana de MRSA. Já no estudo realizado por Walsh et al., (2021) foi analisado a eficácia do fago CF-301, que ao fim do experimento demonstrou uma impressionante atividade anti-MRSA tanto em testes realizados *in vitro* quanto *in vivo* (Samir el al, 2022).

A presente revisão integrativa foi importante para evidenciar e destacar novas formas terapêuticas para o tratamento de infecções e condições causadas por bactérias, especificamente as ocasionadas por *S. aureus* (MRSA), foram analisados alguns estudos e tratamentos nas quais os bacteriófagos foram utilizados diretamente como método terapêutico tanto in vitro como in vivo, sendo administrados como endolisinas, lisinas, fagos e em forma de coquetéis juntamente com antibióticos.

Ao fim dos tratamentos foram verificados a eficácia dos métodos, oferecendo perspectivas positivas ao uso da fagoterapia para a saúde humana. Entretanto é de suma importância a prevalência dos estudos e pesquisas na área, tendo em vista que ainda existem diversas limitações no método terapêutico com o uso de fagos (Samir et al, 2022), dentre as principais, podendo ser citada a possível mutação que pode ser causada pelos fagos gerando dessa forma uma super bactéria, respostas imunitárias adversas no organismo humano e a liberação de endotoxinas das bactérias ocasionada pela lise celular (Feng et al, (2021) e dificuldade de pesquisa em estruturas tão microscópicas como os bacteriófagos (Fischert, 2018).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a chegada dos antibióticos os estudos e pesquisas acerca da fagoterapia foram de certa forma deixados no passado, no entanto com a crescente resistência bacteriana observada atualmente é de suma importância o desenvolvimento de novas formas terapêuticas, remetendo-se novamente a fagoterapia como uma promissora forma de combate. O presente estudo fornece evidências científicas do uso da fagoterapia no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* resistentes à meticilina. Essa revisão discorre sobre um assunto em constante estudo e pesquisa, pouco se há na literatura brasileira acerca do tema, contudo o presente estudo contribui com a expansão do conhecimento a respeito dessa forma inovadora de tratamento e alavancar a novas pesquisas na área.

7 REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, Andrea et al. Methicillin-resistant staphylococcus aureus in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages. **Journal of clinical microbiology**, v. 57, n. 12, p. e01006-19, 2019.

Álvarez A, Fernández L, Gutiérrez D, Iglesias B, Rodríguez A, García P. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Hospitals: Latest Trends and Treatments Based on Bacteriophages. *J Clin Microbiol.* 2019 Nov 22;57(12):e01006-19. doi: 10.1128/JCM.01006-19. PMID: 31578263; PMCID: PMC6879276.

AL-ISHAQ, Raghad Khalid; SKARIAH, Sini; BÜSSELBERG, Dietrich. Bacteriophage Treatment: Critical Evaluation of Its Application on World Health Organization Priority Pathogens. **Viruses**, v. 13, n. 1, p. 51, 2021.

BACTERIA in Photos. Scanning electron micrograph of S.aureus, [s. l.], 2011.

Disponível

em:<http://www.bacteriainphotos.com/Staphylococcus%20aureus%20electron%20microscopy.html>. Acesso em: 2 out. 2021.

CARDOSO, H. F. T.; CARMO, L. S.; SILVA, N. Detecção da toxina-1 da síndrome do choque tóxico em amostras de Staphylococcus aureus isoladas de mastite bovina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, p. 07-10, 2000.

CAPA, Nossa. Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. **J Bras Patol Med Lab**, v. 45, n. 5, 2009.

DOS SANTOS, Suelen Cristina Gomes et al. Epidemiologia molecular de Staphylococcus aureus no Brasil: elevada frequência de clones epidêmicos| pandêmicos, CA-MRSA e perspectivas futuras. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 35734-35751, 2021.

DA SILVA, Eleen Márcia Martins. Aplicações da terapia com bacteriófagos como controle microbiológico. 2011.

Fischetti VA. Development of Phage Lysins as Novel Therapeutics: A Historical Perspective. *Viruses.* 2018 Jun 7;10(6):310. doi: 10.3390/v10060310. PMID: 29875339; PMCID: PMC6024357.

FENG, Tingting et al. JD419, a Staphylococcus aureus Phage With a Unique Morphology and Broad Host Range. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 840, 2021.

GELATTI, Luciane Cristina et al. Staphylococcus aureus resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 84, n. 5, p. 501-506, 2009.

GUO, Yunlei et al. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in Staphylococcus aureus. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, p. 107, 2020.

GORDILLO ALTAMIRANO, Fernando L.; BARR, Jeremy J. Phage therapy in the postantibiotic era. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, p. e00066-18, 2019.

KLEIN, Eili; SMITH, David L.; LAXMINARAYAN, Ramanan. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus, United States, 1999–2005. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1840, 2007.

KEBRIAEI, Razieh et al. Bacteriophage-antibiotic combination strategy: An alternative against methicillin-resistant phenotypes of Staphylococcus aureus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 7, p. e00461-20, 2020.

KEBRIAEI, Razieh et al. Bacteriophage-antibiotic combination strategy: An alternative against methicillin-resistant phenotypes of Staphylococcus aureus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 7, p. e00461-20, 2020.

KEBRIAEI, Razieh et al. Bacteriophage AB-SA01 cocktail in combination with antibiotics against MRSA-VISA strain in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 65, n. 1, p. e01863-20, 2021.

LOEWEN, Kassandra et al. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: Literature review and clinical update. **Canadian Family Physician**, v. 63, n. 7, p. 512-520, 2017.

LIU, Catherine et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clinical infectious diseases*, v. 52, n. 3, p. e18-e55, 2011. LOWY, Franklin D. et al. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. *The Journal of clinical investigation*, v. 111, n. 9, p. 1265-1273, 2003.

LIN, Derek M.; KOSKELLA, Britt; LIN, Henry C. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, v. 8, n. 3, p. 162, 2017.

LUNA, Carlos M. et al. Tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina na América Latina. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. 119-127, 2010.

LU, Timothy K.; COLLINS, James J. Engineered bacteriophage targeting gene networks as adjuvants for antibiotic therapy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 12, p. 4629-4634, 2009.

LIN, Derek M.; KOSKELLA, Britt; LIN, Henry C. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. **World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics**, v. 8, n. 3, p. 162, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Anvisa. RESISTÊNCIA MICROBIANA - MECANISMOS E IMPACTO CLÍNICO: *Staphylococcus aureus*. **Mecanismos, Gram-positivos, Gram-negativos**, Brasil, 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramp_staphylo.htm. Acesso em: 20 out. 2021.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, 2019.

MADIGAN, M. T. et al. *Microbiologia de Brock*. 12^a. Ed. Editora Artmed, Porto Alegre, RS, v. 1160, 2010.

MICROBIOLOGY in Picture. **Staphylococcus aureus**, [s. l.], 2011. Disponível em: <https://www.microbiologyinpictures.com/staphylococcus%20aureus.html>. Acesso em: 3 nov. 2021.

Murray, Ellen et al. “The Advantages and Challenges of Using Endolysins in a Clinical Setting.” *Viruses* vol. 13,4 680. 15 Apr. 2021, doi:10.3390/v13040680

OUZZANI, Mourad et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2016.

OYEKALE, Oluwalana T. et al. Prevalence and Risk Factors for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carriage among Healthcare Workers in a Tertiary Health Facility in Nigeria. *Prevalence*, v. 33, n. 16, 2021.

PETROVIC FABIJAN, Aleksandra et al. Phage therapy for severe bacterial infections: a narrative review. **Medical Journal of Australia**, v. 212, n. 6, p. 279-285, 2020.

PRAZAK, Josef et al. Bacteriophages improve outcomes in experimental Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 200, n. 9, p. 1126-1133, 2019.

ROBINSON, Karen A.; DICKERSIN, Kay. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. **International journal of epidemiology**, v. 31, n. 1, p. 150-153, 2002.

Ramirez-Sanchez C, Gonzales F, Buckley M, Biswas B, Henry M, Deschenes MV, Horne B, Fackler J, Brownstein MJ, Schooley RT, Aslam S. Successful Treatment of Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infection with Bacteriophage Therapy. *Viruses*. 2021 Jun 21;13(6):1182. doi: 10.3390/v13061182. PMID: 34205687; PMCID: PMC8233819.

SANTOS, André Luis dos et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 413-423, 2007.

SAMIR, Safia et al. Isolation and characterization of lytic bacteriophages from sewage at an Egyptian tertiary care hospital against methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 5, p. 3097-3106, 2022.

SUMMERS, William C. **Felix dHerelle and the origins of molecular biology**. Yale University Press, 1999.

SOUZA, C.; FEILSTRECKER, S.; HUBNER, I. Síndrome da pele escaldada: relato de caso. **Boletim Científico de Pediatria, Rio Grande do Sul**, v. 4, n. 2, p. 50-51, 2015.

TOTTÉ, Joan EE; VAN DOORN, Martijn B.; PASMANS, Suzanne GMA. Successful treatment of chronic *Staphylococcus aureus*-related dermatoses with the topical endolysin Staphfekst SA. 100: a report of 3 cases. **Case reports in dermatology**, v. 9, n. 2, p. 19-25, 2017.

WALSH, Lauren et al. Efficacy of phage-and bacteriocin-based therapies in combatting nosocomial MRSA infections. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 8, p. 295, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (Estados Unidos). WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. **WHO today published its first ever list of antibiotic-resistant "priority pathogens"**, [s. l.], 27 fev. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acesso em: 11 out. 2021.

APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ALTA SENSIBILIDADE

LÍNGUA PORTUGUESA

#1"Staphylococcus aureus resistente à meticilina"[Mesh] OR (Staphylococcus aureus com resistência à meticilina) OR (MRSA)

#2"Fagoterapia"[Mesh] OR (Terapia com Fagos) OR (Terapia com Bacteriófagos) OR (Terapias com Bacteriófagos)

#3"Staphylococcus Fagos"[Mesh] OR (Fagos Staphylococcus) OR (Fagos, Staphylococcus) OR (Fagos, Staphylococcus) OR (Staphylococcal Bacteriófagos) OR (Staphylococcal Fagos) OR (Fagos, Staphylococcal) OR (Fagos, Staphylococcal) OR (Staphylococcal Fagos) OR (Bacteriófagos Staphylococcal) OR (Bacteriófagos, Staphylococcal) OR (Bacteriófagos, Staphylococcal)

LÍNGUA INGLESA

#1"Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus"[Mesh] OR (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) OR (MRSA)

#2 "Phage Therapy"[Mesh] OR (Phage Therapies) OR (Bacteriophage Therapy) OR (Bacteriophage Therapies)

#3 "Staphylococcus Phages"[Mesh] OR (Staphylococcus Phage) OR (Phage, Staphylococcus) OR (Phages, Staphylococcus) OR (Staphylococcal Bacteriophages) OR (Staphylococcal Phages) OR (Phage, Staphylococcal) OR (Phages, Staphylococcal) OR (Staphylococcal Phage) OR (Staphylococcal Bacteriophage) OR (Bacteriophage, Staphylococcal) OR (Bacteriophages, Staphylococcal)

LÍNGUA ESPANHOLA

#1 "Staphylococcus aureus resistente a la meticilina" [Mesh] OR (Staphylococcus aureus con resistencia a la meticilina) OR (MRSA)

#2 "Fagoterapia" [Mesh] OR (Terapia con Fagos) OR (Terapia con Bacteriófagos) OR (Terapias con Bacteriófagos)

#3 "Staphylococcus Fagos" [Mesh] OR (Staphylococcus Fagos) OR (Fagos, Staphylococcus) OR (Fagos, Staphylococcus) OR (Staphylococcal Bacteriófagos) OR (Staphylococcal Fagos) OR (Fagos, Staphylococcal) OR (Fagos, Staphylococcal) OR (Staphylococcal Fagos) OR (Staphylococcal Bacteriófagos) OR (Bacteriófagos, Staphylococcal) OR (Bacteriófagos, Staphylococcal) OR (Staphylococcal Bacteriófagos) OR (Staphylococcal Bacteriófagos, Staphylococcal)