

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



Bacteriófagos

Volume 1

Organizador/Editor

Dra. Gislaine Fongaro

GS4
EDITORA
EXPERTISE EM PUBLICAÇÃO

©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

PREZADO(A) LEITOR(A),

Você tem em mãos um livro que descreve importantes abordagens sobre os Bacteriófagos. Bacteriófagos (ou fagos) – vírus que infectam exclusivamente bactérias – ressurgem como uma das armas mais promissoras e versáteis no combate às bactérias que ameaçam a saúde humana, animal e ambiental, podendo em um futuro próximo estar em qualquer farmácia, tanto quanto antibióticos. Previamente considerados como ultrapassados diante da facilidade dos antibióticos, a natureza viral dos fagos demonstrou-se o ponto chave para combater bactérias incontroláveis. Da mesma maneira que bactérias se adaptam constantemente à antibióticos, fagos fazem o processo oposto, forçando as bactérias a estarem eternamente em uma “corrida armamentista” contra o fago. Apesar de serem vírus, bacteriófagos não causam doença em humanos e convivem naturalmente no microbioma de cada indivíduo, podendo ser encontrados em todos os tecidos humanos. Sendo provado o seu potencial uso como agentes na saúde única, fagos começaram a ser explorados por sua nova gama de potenciais. Podendo ser utilizados no tratamento de cáries, infecções em animais e plantas, e até como desinfetantes ambientais. Contudo, desafios relacionados à sua estabilidade e mutabilidade ainda precisam ser superados para consolidá-los como agentes seguros e eficientes à saúde humana, animal e ambiental.

Em 4 capítulos esse livro, dedicado aos bacteriófagos, apresenta potencialidades e limitações associadas ao uso dos fagos. No primeiro capítulo o leitor encontrará as características gerais dos bacteriófagos, bem como sua classificação e principais aplicações, enquanto isso, o segundo capítulo são abordados os desafios das resistências bacterianas relacionados aos bacteriófagos, seja como agentes dispersores de genes de resistência, ou como os agentes desafiados. O terceiro capítulo, por sua vez, possui como foco as principais tendências alimentares e ambientais no uso de bacteriófagos; no quarto capítulo por fim, apresenta as principais perspectivas e desafios para suas aplicações clínicas e odontológicas.

Uma ótima leitura.

*Assina a presente carta: MsC. Estêvão Brasiliense de Souza
(Biólogo - contato: estevaobrasiliense@gmail.com).*

Informações gerais:

Editoração: GS4 Editora

Editora: Dra. Gislaine Fongaro (gislainefongaro@gmail.com)

Capa: MsC. Yasmin Ferreira Souza Hoffmann Jempierre

(Biomédica - contato: yasminfshoffmann@gmail.com)

Sumário

1. Características, classificação e aplicações de bacteriófagos.....7

Paula Rogovski, Catielen P. Pavi, Jéssica S. dos S. Batista,
Gislaine Fongaro

DOI: 10.56041/9786599841873-1

1.1 Descoberta e histórico.....	9
1.2 Classificação	10
1.3 Aplicações biotecnológicas	12
1.3.1 Terapia fágica	12
1.3.2 Desinfecções hospitalares	14
1.3.3 Controle bacteriológico na agricultura	14
1.3.4 Aplicações na indústria alimentícia	15
1.4 Conclusão.....	17

2. Bacteriófagos e sua associação com resistência bacteriana.....25

Rafael D. Cadamuro, Giulia V. T. Pilati, Leonardo da S. Pessi,
Jéssica S. dos S. Batista, Paula Rogovski, Gislaine Fongaro

DOI: 10.56041/9786599841873-2

2.1 Evidências históricas da resistência antimicrobiana	27
2.2 Mecanismos naturais de resistência e sua evolução ao longo do tempo.....	27
2.3 Impacto do uso de antibióticos na seleção e disseminação de resistência	28
2.4 Bacteriófagos e transferência de genes de resistência	28
2.4.1 Transdução generalizada.....	29
2.4.2 Transdução especializada.....	29
2.4.3 Transdução lateral.....	30
2.5 Reservatórios naturais de genes de resistência a antibióticos e disseminação mediada por fagos.....	30
2.6 Desafios na produção animal e segurança alimentar.....	31
2.6.1 Uso de antibióticos na produção animal e seu impacto na resistência antimicrobiana.....	31
2.6.2 Estratégias para redução da resistência antimicrobiana na cadeia alimentar.....	32
2.7 Vigilância e controle da resistência antimicrobiana.....	33
2.7.1 Métodos de monitoramento da resistência em diferentes ambientes	33
2.7.2 Importância da abordagem “One Health” integrando saúde humana, animal e ambiental.....	34
2.8 Conclusão.....	35

3. Aplicações de bacteriófagos no contexto alimentar e ambiental42

*Mariana A. Elois, Paula Rogovski, Catielen P. Pavi, Giulia V. T. Pilati
Lucas Zanchetta, Jéssica S. dos S. Batista, Gislaine Fongaro*

DOI: 10.56041/9786599841873-3

<i>3.1 Reascensão dos bacteriófagos dentro da comunidade científica.....</i>	<i>45</i>
<i>3.2 Mecanismo dos bacteriófagos e interações com o ambiente</i>	<i>45</i>
<i>3.3 Soluções biotecnológicas para controle da presença de bactérias em ambientes</i>	<i>46</i>
<i>3.3.1 Indicadores fecais ou bioindicadores de qualidade microbiana da água.....</i>	<i>46</i>
<i>3.3.2 Aplicação em processos de tratamento de águas residuais</i>	<i>46</i>
<i>3.3.3 Aplicação em processos agrícolas</i>	<i>47</i>
<i>3.3.3.1 Controle de doenças bacterianas em plantas</i>	<i>47</i>
<i>3.3.4 Aplicação na pecuária e aquicultura</i>	<i>47</i>
<i>3.3.4.1 Prevenção de doenças infecciosas/bactérias zoonóticas.....</i>	<i>47</i>
<i>3.4 Soluções biotecnológicas para controle de bactérias em alimentos</i>	<i>48</i>
<i>3.4.1 Controle de patógenos em alimentos</i>	<i>48</i>
<i>3.4.2 Biofilmes de embalagens antimicrobianas.....</i>	<i>48</i>
<i>3.4.3 Biossensores para detecção de bactérias patogênicas</i>	<i>49</i>
<i>3.5 Diretrizes regulatórias existentes para uso dos bacteriófagos.....</i>	<i>50</i>
<i>3.6 Principais limitações no uso dos bacteriófagos</i>	<i>50</i>
<i>3.7 Conclusão</i>	<i>51</i>

4. Aplicações clínicas e odontológicas de bacteriófagos: possibilidades, desafios, perspectivas e tendências.....61

*Henrique B. da S. Grisard, Yasmin F. S. H. Jempierre, Malena A. C. Nogueira
Felipe G. Dallepiane, Iara Z. Guterres, Jéssica S. dos S. Batista, Paula Rogovski,
Izabella T. Silva, Gislaine Fongaro, Ariadne C. C. Cruz*

DOI: 10.56041/9786599841873-4

<i>4.1 O caminho dos bacteriófagos até o uso clínico</i>	<i>64</i>
<i>4.2 Bacteriófagos na medicina.....</i>	<i>66</i>
<i>4.3 Bacteriófagos na odontologia.....</i>	<i>68</i>
<i>4.4 Conclusão.....</i>	<i>69</i>

1. CARACTERÍSTICAS, CLASSIFICAÇÃO E APLICAÇÕES DE BACTERIÓFAGOS

DOI: 10.56041/9786599841873-1

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>

PAVI, Catielen Paula

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

<https://orcid.org/0000-0003-2506-3772>

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>

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>

Resumo

Os bacteriófagos, vírus que infectam exclusivamente bactérias, foram descobertos de forma independente por Frederick Twort (1915) e Félix d’Hérelle (1917). Esses vírus, parasitas intracelulares obrigatórios, possuem uma estrutura com capsídeo proteico que abriga material genético, podendo ser de DNA ou RNA. Sua abundância nos ecossistemas é notável, sendo responsáveis pelo controle populacional bacteriano, o que revela sua importância ecológica. Os fagos apresentam diferentes ciclos de replicação, com destaque para o ciclo lítico, devido à sua capacidade de destruir bactérias. A interação entre o fago e o hospedeiro ocorre por meio de proteínas específicas na superfície bacteriana, o que determina a especificidade de cada fago. A biotecnologia tem explorado cada vez mais os fagos, especialmente na terapia fágica, como uma alternativa aos antibióticos, oferecendo uma abordagem mais seletiva e com menos impacto sobre o microbioma do hospedeiro. A especificidade dos fagos permite agir contra patógenos sem afetar as bactérias benéficas. Além disso, técnicas como o encapsulamento de fagos têm sido utilizadas para melhorar sua estabilidade e eficácia, permitindo liberação controlada. Na agricultura, os fagos se apresentam como uma alternativa sustentável aos bactericidas convencionais, permitindo o controle de fitopatógenos sem induzir resistência bacteriana. Fagos também são usados no controle biológico de insetos, como pulgões e moscas. Na indústria alimentícia, os fagos têm sido empregados para combater patógenos como *Salmonella* e *Escherichia coli*, além de prolongar a vida útil dos alimentos, tornando-se uma ferramenta versátil e inovadora em diversas indústrias.

Palavras-chave: biocontrole bacteriano; terapia fágica; ferramenta biotecnológica.

1.1 Descoberta e histórico

Os bacteriófagos, popularmente conhecidos como fagos, são vírus capazes de infectar bactérias. Descritos como as entidades biológicas mais abundantes do globo, estima-se que existam cerca de 10^{31} (um nonilhão) de suas partículas espalhadas por todos os ecossistemas terrestres (Hendrix *et al.*, 1999; Mushegian, 2020). Sua descoberta aconteceu de modo independente, pelos cientistas Frederick Twort em 1915 na Inglaterra, e Félix d'Hérelle em 1917 na França (Clokier *et al.*, 2011). Após as promissoras pesquisas iniciais, os bacteriófagos caíram em desuso devido ao advento dos antibióticos. Suas pesquisas foram continuadas na Rússia, entretanto ao serem traduzidos para a língua inglesa, foram evidenciadas discrepâncias nos padrões de rigor científico exigidos no ocidente (Chanishvili *et al.*, 2012).

Assim como todo vírus, os fagos são parasitas intracelulares obrigatórios, dependendo do metabolismo de seus hospedeiros para realizar sua replicação. Apresentam estrutura em forma de capsídeo, composto por proteínas (60% de sua composição), podendo ser envelopados ou não, abrigando o material genético (40% de sua composição) (Paez-Espino *et al.*, 2016; Williamson *et al.*, 2017). O genoma pode se apresentar mais comumente na forma de DNA dupla fita, podendo ainda ser de DNA simples fita, RNA simples fita ou RNA dupla fita.

A abundância numérica dos fagos difere conforme o ambiente, variando entre 10^5 – 10^7 partículas por mililitro de água marinha, a 10^3 – 10^9 partículas por grama de solo, ou ainda 10^8 – 10^{10} partículas por grama de fezes, compondo a microbiota de mamíferos (Dion *et al.*, 2020; Graham *et al.*, 2019; Hoyles *et al.*, 2014). Os fagos são capazes de habitar os mais diversos ambientes, como por exemplo regiões polares, desertos e ambientes hipersalinos, tendo sido encontrados também em múmias (Santiago-Rodríguez *et al.*, 2016; Atanasova *et al.*, 2012; Fancello *et al.*, 2013). Estima-se que nestes diferentes espaços, os bacteriófagos sejam responsáveis por pelo menos 20% da lise bacteriana, a depender das características do ambiente (Suttle, 2007).

Outra característica marcante deste grupo viral é a sua variação de hospedeiros. Enquanto alguns bacteriófagos apresentam características generalistas, outras espécies são específicas para algumas cepas bacterianas (de Jonge *et al.*, 2019). Dentre os fatores que determinam a especificidade destas infecções, o mecanismo de interação de adsorção fago-hospedeiro, mediado pela proteína de ligação ao receptor viral, é o mais elucidado (Elois *et al.*, 2023). Estas proteínas são conhecidas como proteínas da fibra da cauda ou espículas da cauda, e são capazes de se ligar com lipopolissacarídeos ou proteínas na superfície de seus hospedeiros bacterianos (Dowah *et al.*, 2018). Além disso, os bacteriófagos podem alterar seu espectro de infecção pela modulação das suas proteínas de ligação ao receptor, com o uso de enzimas de transcriptase reversa (Liu *et al.*, 2002).

Diversas são as possíveis aplicações destes parasitas bacterianos em decorrência de algumas de suas características, como a presença de enzimas capazes de lisar a parede celular de seus hospedeiros, bem como a capacidade de coevoluir com estes (Schmelcher *et al.*, 2012). Neste sentido, os bacteriófagos podem apresentar diferentes ciclos de replicação, sendo os ciclos lítico, lisogênico e crônico os mais conhecidos. No ciclo lisogênico ou temperado, o material genético dos bacteriófagos recebe o nome de profago, e é replicado junto com o genoma de seu hospedeiro, podendo estar integrado ao cromossoma bacteriano, ou ainda na forma de plasmídeo livre. Assim, o bacteriófago

pode coexistir com seu hospedeiro por longos períodos (Salmond & Fineran, 2015). O ciclo crônico pode ser caracterizado pela produção de novas partículas virais, e sua liberação sem causar a lise do hospedeiro, sendo que a prole liberada pode apresentar tanto o ciclo lisogênico quanto o lítico. O ciclo lítico, por sua vez, é caracterizado pela produção de partículas virais viáveis logo após a entrada do bacteriófago na célula, as quais são liberadas causando a lise bacteriana (Hobbs & Abedon, 2016).

Recentemente a comunidade científica passou a ver os ciclos de vida como diferentes estratégias de infecção, que podem variar com o ambiente e as pressões seletivas que este infere sobre as comunidades bacterianas (Correa *et al.*, 2021; Hobbs & Abedon, 2016; Weitz *et al.*, 2019). As estratégias de replicação tipicamente líticas são amplamente distribuídas entre os fagos e são favorecidas por altas densidades bacterianas, ou seja, ambientes com alta proliferação do hospedeiro (Chevallereau *et al.*, 2022). Para fins biotecnológicos, fagos com perfil lítico são mais desejados, visto que a lise das bactérias as impedem de continuar sua proliferação, controlando as populações. Desta forma, bacteriófagos líticos podem ser aplicados para o controle de agregações e formações complexas como biofilmes, em diferentes contextos, como por exemplo em alimentos e embalagens, no controle de processos fermentativos, controle de patógenos agrícolas e desinfecção de ambientes hospitalares (Elfadadny *et al.*, 2024; Gummadi, 2024; Rindhe *et al.*, 2024).

1.2 Classificação

Os avanços nas técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) transformaram a capacidade de análise de bacteriófagos, permitindo a rápida e precisa obtenção de grandes quantidades de dados genômicos. Isso possibilitou a descoberta de novas linhagens que antes eram invisíveis aos métodos convencionais de cultura e isolamento. A metagenômica, por sua vez, tornou-se uma ferramenta poderosa ao permitir o sequenciamento direto de amostras de ambientes complexos, como solo, oceanos e intestino humano, revelando uma diversidade oculta de fagos que ainda não foram cultivados em laboratório. Isso ampliou enormemente o conhecimento sobre a distribuição e as interações dos fagos nos diversos ecossistemas, bem como sua relação com a microbiota local (Neri *et al.*, 2022).

Classificar os fagos em grupos taxonômicos é um passo essencial após a sua descoberta, e este é um tema em constante mudança. O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) é responsável por organizar todos os vírus, como classe, ordem, família, subfamília e gênero (Adams *et al.*, 2017; Murphy *et al.*, 1995). O Subcomitê de Vírus de Bactérias e Arqueas, faz parte do ICTV e atua especificamente na classificação dos bacteriófagos, utilizando uma variedade de características dos vírus, como a sua composição molecular genômica (ssDNA, dsDNA, ssRNA ou dsRNA), morfologia, estrutura do capsídeo e seus hospedeiros, análise genômica e análise filogenética. Isto permite a criação de novos táxons, que refletem melhor a diversidade e as relações genômicas destes vírus (Dion *et al.*, 2020; Turner *et al.*, 2023). O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) tem revisado continuamente a classificação dos vírus à medida que novos genomas são sequenciados, ajustando a taxonomia para refletir essas descobertas e facilitando o estudo e a comparação das novas linhagens identificadas (Turner *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, o ICTV ampliou as classificações taxonômicas, incorporando 15 níveis hierárquicos com o objetivo de descrever relações de ordem superior entre diferentes grupos de vírus

(Gorbalenya *et al.*, 2020; Koonin *et al.*, 2020). Para os fagos com cauda, que representam a maioria dos vírus isolados, essa expansão resultou na criação da classe Caudoviricetes, que agrupa todos os vírus bacterianos e arqueanos com cauda, capsídeos icosaédricos e genomas de DNA de fita dupla (Turner *et al.*, 2023). Esses vírions possuem uma cauda especializada que se liga à célula hospedeira, facilitando assim a transferência do material genético (Casjens, 2005).

Dentro dessa classe, destaca-se a ordem recentemente estabelecida Crassvirales, que inclui bacteriófagos de DNA de fita dupla com genomas variando entre 83 e 106 kbp. A maior parte das espécies apresentando esta morfologia foram identificadas em ambientes como o intestino, o solo, ecossistemas marinhos e contextos industriais (Jang *et al.*, 2019; Aiewsakun, *et al.*, 2018; Andrade-Martínez, *et al.*, 2019). Estas morfologias contemplam diferentes famílias, cada uma caracterizada por particularidades como o tipo de cauda (contrátil, longa e flexível, ou curta e não contrátil), ausência de cauda e estrutura filamentosa, e o tamanho do capsídeo (Rakonjac, J., 2012 & Drulis-Kawa Z., 2012).

Além destas, existem outras morfologias menos comuns. Por exemplo, os fagos icosaédricos ou esféricos, os quais apresentam um capsídeo icosaédrico e podem ter características exclusivas, como um “núcleo interno” dentro do capsídeo, há outras famílias de fagos que têm morfologia esférica, mas possuem um capsídeo de membrana dupla, que protege seu genoma segmentado de RNA de dupla fita (Drulis-Kawa Z., 2012). Os fagos pleomórficos, apresentam morfologia variável e uma membrana lipídica externa que envolve seu genoma de DNA circular de cadeia dupla, sem uma parede rígida de proteínas. Esses fagos infectam principalmente bactérias do gênero *Acholeplasma* (Pietilä *et al.*, 2014). A Figura 1 destaca as principais morfologias apresentadas por bacteriófagos.

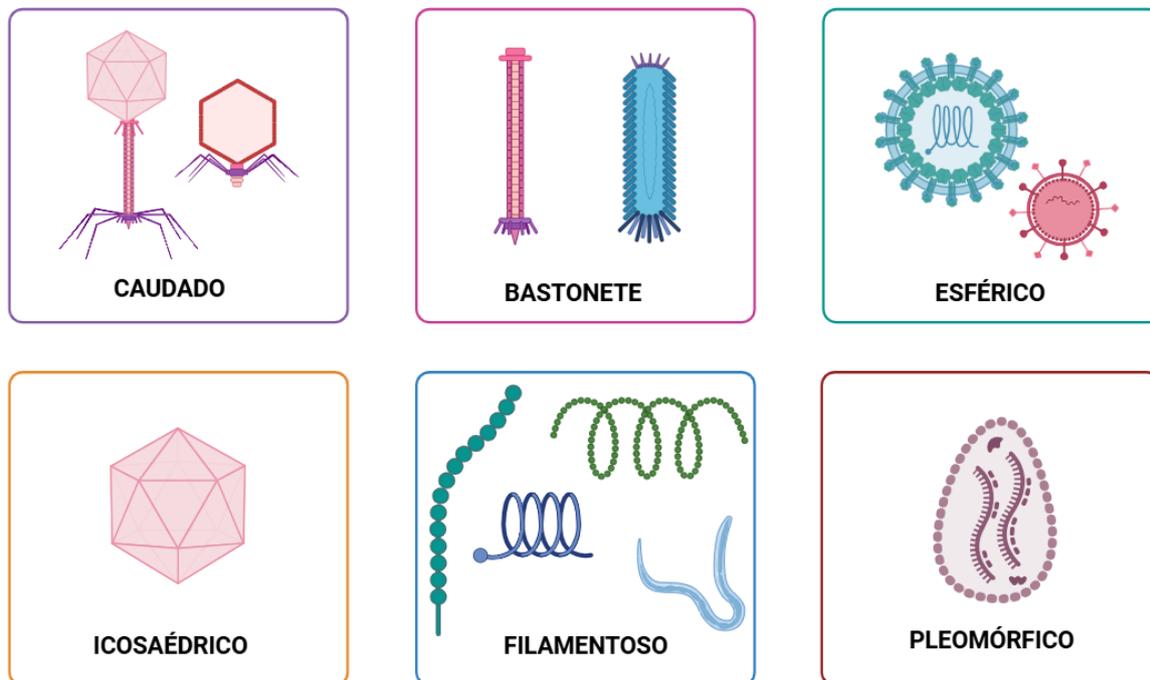


Figura 1. Principais morfologias dos bacteriófagos.

Estes avanços nas abordagens de classificação têm permitido uma compreensão mais profunda e organizada da diversidade dos bacteriófagos. Com isso, ampliou-se a capacidade de estudar suas complexas relações evolutivas e suas possíveis aplicações terapêuticas e biotecnológicas. A taxonomia mais refinada não apenas facilita o estudo de fagos conhecidos, mas também proporciona

insights valiosos sobre novos fagos e suas funções, destacando sua importância em diversos contextos ecológicos e médicos (Abril *et al.*, 2022; Neri *et al.*, 2022).

1.3 Aplicações biotecnológicas

1.3.1 Terapia fágica

Devido a sua capacidade intrínseca de infectar bactérias, os bacteriófagos são amplamente aplicados no controle do crescimento bacteriano. Sua utilização abrange desde o tratamento de infecções em humanos e outros animais, até o combate a patógenos que impactam a produção agrícola e a segurança alimentar. Essa versatilidade posiciona os fagos como ferramentas promissoras para impulsionar melhorias nos setores de saúde pública, agricultura e indústria alimentícia (Elois *et al.*, 2023).

A incidência de microrganismos resistentes aos antibióticos comumente utilizados têm aumentado significativamente ao longo dos anos, agravando este problema. Estima-se que as mortes por esses microrganismos tendem a superar aquelas ocasionadas por câncer até o ano de 2050 (Sawa *et al.*, 2024). Em pessoas com doenças crônicas, como a fibrose cística, a predisposição a infecções bacterianas pulmonares persistentes pode facilitar o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Na fibrose cística, especificamente, infecções causadas por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* são frequentes, e o uso repetido de antibióticos promove resistência bacteriana em até 67% dos pacientes. Este cenário é ainda mais preocupante diante de infecções por bactérias oportunistas, como *Burkholderia cepacia*, que apresentam altas taxas de resistência e podem levar a casos de morte (Canning *et al.*, 2024).

Com isso, a aplicação de fagos na terapia antibacteriana, em pacientes com fibrose cística tem sido uma alternativa aos tratamentos usuais. A especificidade de infecção destes vírus tende a reduzir os danos colaterais ao microbioma, o que é vantajoso em comparação com os antibióticos tradicionais. Como exemplo, pode ser citado o fago JG068, que foi capaz de controlar infecções por *Burkholderia cenocepacia* em insetos (Canning *et al.*, 2024).

Os biofilmes, definidos como comunidades bacterianas envoltas por uma matriz extracelular de substâncias poliméricas, representam uma preocupação significativa em infecções crônicas. Essa estrutura protetora não apenas favorece a persistência bacteriana, mas também impede a ação eficaz do sistema imunológico do hospedeiro, contribuindo para o aumento da resistência aos agentes antibacterianos. Biofilmes são formados por diversas espécies bacterianas, podendo incluir *Pseudomonas aeruginosa*, que gera a formação de biofilmes nos pulmões de pacientes com fibrose cística, agravando o quadro clínico e dificultando o tratamento. Além disso, a formação de biofilmes pode envolver também espécies fúngicas, como *Candida albicans*, e bactérias como *Escherichia coli*, podendo agravar infecções do trato urinário. Na prática, os biofilmes são particularmente problemáticos em infecções de feridas, pois dificultam o processo de cicatrização, e em osteomielites, que podem ser desencadeadas pela implantação de dispositivos médicos infectados (Sahoo & Meshram, 2024).

Atualmente, estudos têm demonstrado que a personalização da terapia fágica pode melhorar significativamente os resultados no tratamento de infecções. A formulação de coquetéis fágicos específicos para casos individuais tem se mostrado eficaz, como evidenciado no estudo de Ferry

e colaboradores (2022). Nesse estudo, um coquetel contendo fagos purificados foi desenvolvido para combater uma cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, já resistente mesmo aos fagos comerciais. O tratamento, que incluiu a administração do coquetel tanto por via intravenosa quanto diretamente no local da infecção, resultou no controle efetivo da infecção.

Outra abordagem para a aplicação da terapia fágica é sua combinação com antibióticos frequentemente utilizados. Nessa estratégia, o objetivo é restaurar a sensibilidade bacteriana aos antibióticos por meio de mutações induzidas pelos fagos, o que permite que o antibiótico tenha efeito após a ação do fago. Essa combinação potencializa o combate a infecções causadas por bactérias multirresistentes, tornando o tratamento mais eficaz (Ahmad *et al.*, 2024). Tanto interações sinérgicas quanto antagônicas podem ocorrer quando fagos são combinados com antibióticos, dependendo do mecanismo de ação do antibiótico e da forma como ele interage com o fago. Quando há sinergia, o surgimento de bactérias resistentes pode ser suprimido, já que os antibióticos podem potencializar a produção de fagos, acelerando assim a destruição das células bacterianas (Anastassopoulou *et al.*, 2024).

Entretanto, devido a desafios como a instabilidade dos produtos fágicos, há uma crescente necessidade de aprimoramento das tecnologias existentes. Nesse contexto, as endolisinas, proteínas líticas codificadas por fagos, emergem como alternativas promissoras no tratamento de bactérias multirresistentes. Essas enzimas são produzidas durante o ciclo de replicação do fago e atuam degradando a camada de peptidoglicano das bactérias, promovendo a lise celular e a liberação de novos vírions. A engenharia genética das endolisinas permite o desenvolvimento de tratamentos mais específicos, como demonstrado no estudo de Lu e colaboradores (2022) no tratamento de *Klebsiella pneumoniae* com uma endolisina modificada, que reduziu significativamente a resposta inflamatória pulmonar em até 48 horas após a administração em camundongos, diminuindo a carga bacteriana e mostrando ausência de efeitos tóxicos nos animais.

Outras dificuldades no uso de terapias fágicas incluem a escassez de dados clínicos completos, a instabilidade térmica dos fagos e os desafios relacionados à formulação e liberação desses microrganismos. Além disso, a liberação de endotoxinas pode causar efeitos adversos, assim como a possível transmissão de genes de virulência. Diante desses desafios, surgem abordagens como a encapsulação dos fagos em polímeros ou lipossomas, com o objetivo de melhorar sua estabilidade e a eficácia na entrega terapêutica (Garvey, 2023).

Além de sua aplicação no desenvolvimento de antibacterianos, a terapia fágica também tem sido explorada como uma possibilidade promissora no tratamento de outras doenças, incluindo o câncer. Nesse contexto, destacam-se duas principais abordagens: o desenvolvimento de vacinas antitumorais e a utilização de bacteriófagos em tecnologias de diagnóstico e imagem. A alta especificidade dos fagos torna-os ferramentas para o desenvolvimento de vacinas direcionadas a tumores, devido à sua capacidade de reconhecer antígenos específicos presentes nas células tumorais. Os avanços na engenharia genética também permitem a modificação dos fagos para aumentar sua eficiência e precisão. No diagnóstico de câncer, os bacteriófagos podem ser utilizados como base para biossensores altamente específicos. Com isso, são capazes de diferenciar amostras cancerígenas de amostras benignas, identificando a expressão de proteínas características na superfície dos fagos, sendo uma tecnologia menos invasiva e mais precisa (Liping *et al.*, 2024). Mais informações acerca

deste assunto são abordadas no capítulo 4.

1.3.2 Desinfecções hospitalares

Como demonstrado no presente capítulo, biofilmes bacterianos desenvolvem-se em superfícies bióticas, como tecidos e órgãos. Para além disso, podem se desenvolver em superfícies abióticas, como dispositivos médicos e equipamentos industriais (Sahoo & Meshram, 2024). Dito isto, a utilização de terapia fágica possui potencial na descontaminação de ambientes hospitalares, onde superfícies contaminadas por bactérias podem causar infecções nos pacientes. As infecções associadas ao cuidado de saúde são complicações frequentes e graves, majoritariamente causadas por patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Nesse sentido, a constante contaminação de superfícies hospitalares gera dificuldade na eliminação desses patógenos, já que os desinfetantes usualmente recomendados tendem a ter um efeito temporário e também podem induzir resistência (D'Accolti *et al.*, 2021).

Na prática *in vitro*, já é observada a redução da carga bacteriana a partir de desinfetantes fágicos em diferentes superfícies, como plásticos, vidro e cerâmica. Essa redução é especialmente interessante quando consegue manter sua ação mesmo com uma baixa densidade bacteriana, já que os fagos precisam das bactérias para realizar sua replicação e conseqüente lise bacteriana. Outra forma de aplicação dos fagos nesse contexto diz respeito a uma desinfecção posterior aos desinfetantes químicos, onde já foi observada a redução de patógenos como *Acinetobacter* spp. e *Staphylococcus* spp. (D'Accolti *et al.*, 2021).

No contexto hospitalar, as infecções associadas ao uso de dispositivos médicos frequentemente empregados em procedimentos rotineiros contribuem significativamente para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Dentre esses dispositivos, os cateteres urinários, fabricados com materiais como silicone, PVC, poliuretano ou látex, são responsáveis por mais de 75% dos casos de infecções urinárias hospitalares. Esse risco está relacionado à formação de biofilmes bacterianos nas superfícies dos cateteres, que pode ocorrer tanto durante a inserção do dispositivo quanto pela facilidade com que as bactérias atingem a bexiga, favorecendo o desenvolvimento da infecção (Dias *et al.*, 2022). Dessa forma, têm sido realizadas tentativas de desenvolver formulações de hidrogéis contendo fagos, as quais têm sido estudadas *in vitro* como pré-tratamento para cateteres, com o objetivo de prevenir infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Pseudomonas mirabilis*, indicando uma redução significativa da população bacteriana (Lehman *et al.*, 2015).

No entanto, o tratamento com fagos para desinfecção de biofilmes em ambientes hospitalares enfrenta várias dificuldades. A composição, estrutura e profundidade do biofilme podem dificultar a ação dos fagos no biocontrole. A presença de enzimas bacterianas pode inativar os fagos, enquanto as bactérias localizadas nas camadas mais profundas do biofilme tendem a ser mais resistentes à sua ação. Além disso, a diversidade de espécies presentes no biofilme cria uma variedade de polímeros, o que pode reduzir a eficácia dos fagos na remoção das bactérias (Ferriol-González & Domingo-Calap, 2020).

1.3.3 Controle bacteriológico na agricultura

Doenças em plantas causam perdas econômicas significativas na agricultura, e, assim como

ocorre em humanos, o uso inadequado de bactericidas têm contribuído para o desenvolvimento de resistência bacteriana em fitopatógenos. Nesse contexto, o uso de fagos tem se mostrado uma alternativa sustentável e promissora para o controle de patógenos vegetais, destacando-se pela sua especificidade, permitindo o direcionamento para bactérias específicas, mesmo em diferentes tipos de cultivo (Wang *et al.*, 2024).

Como nos demais setores, a aplicação dos fagos possui também algumas desvantagens. A sobrevivência dos bacteriófagos em solos hostis até o encontro da bactéria hospedeira pode ser difícil, e os patógenos evoluem continuamente frente aos tratamentos fágicos. Todo o ecossistema ao redor influencia na eficiência da terapia fágica, a partir de sinergias com a microbiota circundante. Com isso, aplicações profiláticas tendem a estabilizar e reestruturar positivamente os microbiomas da rizosfera ao impedir o estabelecimento de nicho pelos fitopatógenos (Federici *et al.*, 2021).

Assim, o planejamento adequado da aplicação de soluções fágicas, considerando aspectos como frequência, dosagem e combinações múltiplas que ampliem o espectro de infectividade, mostra-se como uma solução para otimizar a eficácia do tratamento com fagos e potencializar os resultados terapêuticos (Wang *et al.*, 2024).

Com isso, já existem bioprodutos como o *Agriphage*, desenvolvido pela empresa *Omnilytics*, o qual tem se mostrado eficaz no controle de doenças bacterianas em pimentões e tomates. Outros ensaios experimentais com o fago RSL1, que ataca a *Ralstonia solanacearum*, causadora da murcha bacteriana, mostraram que esse fago é resistente a altas temperaturas e foi eficaz na prevenção da murcha de plantas de tomate infectadas com essa bactéria (Elfadadny *et al.*, 2024).

Além de sua ação direta contra bactérias, o uso de coquetéis fágicos na agricultura pode ser direcionado ao controle de insetos que dependem de seu microbioma para funções fisiológicas essenciais, como é o caso dos pulgões. Esses insetos podem ser particularmente vulneráveis a essa abordagem. Um exemplo disso é o controle de *Pseudomonas aeruginosa* no intestino de *Musca domestica*, que resultou na modificação do microbioma do inseto e interrompeu seu desenvolvimento normal. Esse caso demonstra o potencial do biocontrole baseado em fagos, ampliando suas aplicações para além do setor agroindustrial. Isso inclui o controle de vetores de doenças virais de relevância para a saúde humana, como o *Aedes aegypti* (Elfadadny *et al.*, 2024).

1.3.4 Aplicações na indústria alimentícia

Apesar dos avanços no aumento da vida útil dos alimentos disponíveis atualmente, a preocupação com a incidência de doenças transmitidas por alimentos continua a impactar toda a cadeia alimentar, desde o processamento até a sua preservação (Chaudhary *et al.*, 2024). A aplicação de bacteriófagos nessa indústria, tanto no controle direto de bactérias nos alimentos quanto de forma indireta nas embalagens, surge como uma estratégia promissora para melhorar a segurança alimentar e ampliar a vida útil dos produtos (Ajose *et al.*, 2024).

A aplicação direta dos fagos nos alimentos envolve o tratamento da superfície externa destes para eliminar ou minimizar consideravelmente a quantidade de patógenos bacterianos específicos presentes nos alimentos e que afetam sua qualidade. Essa abordagem possui, inclusive, produtos aprovados e disponíveis no mercado para utilização, principalmente nos Estados Unidos, como o ListShield (para controle de *Listeria monocytogenes*), EcoShield (para controle de *Escherichia coli*

O157) e SALMONELEX (para controle de *Salmonella*) (Chaudhary *et al.*, 2024; Ranveer *et al.*, 2024).

Nesse sentido, a aplicação pode visar a busca por fagos de amplo espectro de infecção. Por exemplo, o fago PSt-H1, é capaz de realizar o controle de espécies de *Salmonella*, *Escherichia coli* e *K. pneumoniae*, permitindo a aplicação em diferentes alimentos, como carnes, ovos e leite. Além disso, os bacteriófagos têm sido cada vez mais aplicados no controle de qualidade de processos fermentativos alimentares. Sua utilização nesse setor contribui para a eliminação de organismos competidores que disputam o mesmo substrato que os microrganismos fermentadores, resultando em um aumento no rendimento do processo e na melhoria da qualidade do produto final (Gummadi, 2024).

A utilização de biopolímeros com compostos antibacterianos em embalagens alimentares tem se mostrado uma estratégia eficaz para combater microrganismos presentes nos alimentos, prolongando sua vida útil e contribuindo para a redução de perdas econômicas. No entanto, esses compostos antibacterianos podem apresentar riscos de toxicidade e alterar as propriedades sensoriais dos alimentos, além de contribuir para o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos, como já discutido anteriormente. Nesse contexto, os bacteriófagos ressurgem como uma solução segura e promissora para a aplicação em alimentos e embalagens. Com sua alta especificidade e sem alterar as características dos alimentos, os bacteriófagos oferecem uma alternativa eficaz que já vem sendo utilizada em produtos aprovados por autoridades de saúde, como a FDA (*Food and Drug Administration*) (Rindhe *et al.*, 2024).

No contexto dos alimentos, é essencial considerar fatores como pH e temperatura que os fagos podem suportar, pois esses fatores influenciam diretamente o mecanismo de adsorção do fago, impactando sua eficiência. De maneira geral, não existem padrões de resposta universais entre diferentes espécies de fagos para cada um desses fatores. Assim, é necessário realizar uma avaliação individualizada para selecionar o modelo fágico mais adequado a cada aplicação. Com isso, são aplicadas as tecnologias de encapsulamento para melhorar a estabilidade fágica ao proteger o capsídeo viral, conseqüentemente aumentando a entrega do produto (Rindhe *et al.*, 2024). Outras aplicações relacionadas à matrizes alimentares podem ser encontradas no capítulo 3.

O encapsulamento permite um sistema de entrega com liberação controlada, permitindo a estabilidade viral que mantém a boa viabilidade do fago, seja de forma direta, no alimento, ou indireta, na embalagem. Observando o tipo alimentar, são utilizados polissacarídeos, proteínas ou lipídios para o desenvolvimento da formulação fágica, para aumentar a compatibilidade com o fago desejado (Costa *et al.*, 2023).

O Quadro 1 sumariza diferentes produtos biotecnológicos derivados de bacteriófagos e utilizados para segurança alimentar, agricultura, saúde humana e animal.

Área de concentração	Produto/ Bacteriófago	Microrganismo alvo	Referência
Preservação de alimentos	Ecolicide® (Ecolicide PX™)	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Vikram; <i>et al.</i> , 2021
	EcoShield PX™	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 e outras produtoras de toxina shiga	
	ListShield™	<i>Listeria monocytogenes</i>	
	SalmoPro®	<i>Salmonella</i> spp.	
	ShigaShield™ (ShigActive™)	<i>Shigella</i> spp.	
Tratamento de infecções em humanos	AB-SA01/co-quetel de três miovírus líticos	<i>Staphylococcus aureus</i> multirresistente a antibióticos	Lehman <i>et al.</i> , 2019
	Lisina P128	<i>Staphylococcus</i> spp.	Hariharan <i>et al.</i> , 2024
	AP-PA02	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , principalmente em pacientes com fibrose cística	Huang <i>et al.</i> , 2022
	AP-PA03		
	Phagyo®spray	Tratamento e profilaxia de infecções bacterianas purulentas-inflamatórias (múltiplos microrganismos)	
Septa-phage®table			
Agricultura	AgriPhage™	<i>Clavibacter michiganensis</i>	
	Erwiphage PLUS	<i>Erwinia amylovora</i>	
Saúde animal	BAFACOL™	<i>Escherichia coli</i> em aves	Huang <i>et al.</i> , 2022
	Staphage Ly-sate(SPL)®	<i>Staphylococcus</i> em cães	
	Vetagin®	Bactérias causadoras de endometrite, abscesso e miosite em vacas leiteiras	

Quadro 1. Exemplos de produtos biotecnológicos desenvolvidos a partir de bacteriófagos.

1.4 Conclusão

Os Bacteriófagos têm demonstrado potencial para diferentes aplicações biotecnológicas. Sua natureza altamente variável os permite habitar os mais diversos ambientes terrestres, aquáticos e aéreos. Suas aplicações são tão vastas quanto sua distribuição, variando entre ferramentas de biologia molecular, indicadores de qualidade e também sanitizantes. Nestes âmbitos, a biologia única destes vírus permite o uso de alguns de seus produtos, como enzimas e proteínas estruturais, ou de sua ação bactericida, exercendo seu papel de controladores populacionais. Com os avanços da biotecnologia, as perspectivas de funcionalização de materiais, ou do uso de sistemas de entrega de fagos se mostram áreas promissoras para facilitar as aplicações destas ferramentas.

Referências

Abril, A. G., Carrera, M., Notario, V., Sánchez-Pérez, Á., & Villa, T. G. (2022). The Use of Bacteriophages in Biotechnology and Recent Insights into Proteomics. *Antibiotics*, *11*(5), 653. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050653>

Adams, M. J., Lefkowitz, E. J., King, A. M. Q., Harrach, B., Harrison, R. L., Knowles, N. J., ... & Davison, A. J. (2017). Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Archives of Virology*, *162*(8), 2505-2538. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3358-5>

Adriaenssens, E. M., Wittmann, J., Kuhn, J. H., Turner, D., Sullivan, M. B., Dutilh, B. E., & Lobočka, M. (2018). Taxonomy of prokaryotic viruses: 2017 update from the ICTV Bacterial and Archaeal Viruses Subcommittee. *Archives of Virology*, *163*, 1125–1129. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3723-z>

Aiewsakun, P., Adriaenssens, E. M., Lavigne, R., Kropinski, A. M., & Simmonds, P. (2018). Evaluation of the genomic diversity of viruses infecting bacteria, archaea and eukaryotes using a common bioinformatic platform: Steps towards a unified taxonomy. *Journal of General Virology*, *99*, 1331–1343. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001110>

Ahmad, T. A., Houjeiry, S. El, Kanj, S. S., Matar, G. M., & Saba, E. S. (2024). From Forgotten Cure to Modern Medicine: The Resurgence of Bacteriophage Therapy. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.10.259>

Aiewsakun, P., & Simmonds, P. (2018). The genomic underpinnings of eukaryotic virus taxonomy: Creating a sequence-based framework for family-level virus classification. *Microbiome*, *6*, 38. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0422-7>

Ajose, D. J., Adekanmbi, A. O., Kamaruzzaman, N. F., Ateba, C. N., & Saeed, S. I. (2024). Combating antibiotic resistance in a one health context: a plethora of frontiers. *One Health Outlook*, *6*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s42522-024-00115-7>

Andrade-Martínez, J. S., Moreno-Gallego, J. L., & Reyes, A. (2019). Defining a core genome for the Herpesvirales and exploring their evolutionary relationship with the Caudovirales. *Scientific Reports*, *9*, 11342. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47742-z>

Atanasova, N. S., Roine, E., Oren, A., Bamford, D. H., & Oksanen, H. M. (2012). Global network of specific virus-host interactions in hypersaline environments. *Environmental Microbiology*, *14*(2), 426-440. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02603.x>

- Borodovich, T., Shkoporov, A. N., Ross, R. P., & Hill, C. (2022). Phage-mediated horizontal gene transfer and its implications for the human gut microbiome. *Gastroenterology Reports*, *10*, goac012. <https://doi.org/10.1093/gastro/goac012>
- Canning, J. S., Laucirica, D. R., Ling, K. M., Nicol, M. P., Stick, S. M., Kicic, A. (2024). Phage therapy to treat cystic fibrosis Burkholderia cepacia complex lung infections: Perspectives and challenges. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1476041. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1476041>
- Casjens, S. R. (2005). Comparative genomics and evolution of the tailed-bacteriophages. *Current Opinion in Microbiology*, *8*(4), 451–458. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.06.014>
- Chanishvili, N. (2012). Phage therapy—History from Twort and d’Herelle through Soviet experience to current approaches. In M. Łobocka & W. Szybalski (Eds.), *Advances in Virus Research*, *83*, 3–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3>
- Chaudhary, V., Kajla, P., Lather, D., Chaudhary, N., Dangi, P., Singh, P., & Pandiselvam, R. (2024). Bacteriophages: a potential game changer in food processing industry. *Critical Reviews in Biotechnology*, *44*(7), 1325–1349. <https://doi.org/10.1080/07388551.2023.2299768>
- Chevallereau, A., Pons, B. G., Houte, S. V., & Westra, E. R. (2022). Interactions between bacterial and phage communities in natural environments. *Nature Reviews Microbiology*, *20*, 49–62. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00602-y>
- Choi, J., Kotay, S. M., & Goel, R. (2011). Bacteriophage-based biocontrol of biological sludge bulking in wastewater. *Bioengineering Bugs*, *2*, 214–217. <https://doi.org/10.4161/bbug.2.4.16211>
- Clokie, M. R. J., Millard, A. D., Letarov, A. V., & Heaphy, S. (2011). Phages in nature. *Bacteriophage*, *1*(1), 31–45. <https://doi.org/10.4161/bact.1.1.14942>
- Correa, A. M. S., Howard-Varona, C., Coy, S. R., *et al.* (2021). Revisiting the rules of life for viruses of microorganisms. *Nature Reviews Microbiology*, *19*, 501–513. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00530-x>
- Costa, M. J., Pastrana, L. M., Teixeira, J. A., Sillankorva, S. M., & Cerqueira, M. A. (2023). Bacteriophage Delivery Systems for Food Applications: Opportunities and Perspectives. *Viruses*, *15*(6), 1271. <https://doi.org/10.3390/v15061271>
- De Jonge, P. A., Nobrega, F. L., Brouns, S. J. J., & Dutilh, B. E. (2019). Molecular and evolutionary determinants of bacteriophage host range. *Trends in Microbiology*, *27*(1), 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.08.006>

- Dion, M. B., Oechslin, F., & Moineau, S. (2020). Phage diversity, genomics, and phylogeny. *Nature Reviews Microbiology*, *18*(3), 125-138. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0311-5>
- Dowah, A. S. A., & Clokie, M. R. J. (2018). Review of the nature, diversity, and structure of bacteriophage receptor binding proteins that target Gram-positive bacteria. *Biophysical Reviews*, *10*(2), 535-542. <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0382-3>
- Drulis-Kawa, Z., Majkowska-Skrobek, G., Maciejewska, B., Delattre, A.-S., & Lavigne, R. (2012). Learning from Bacteriophages - Advantages and Limitations of Phage and Phage-Encoded Protein Applications. *Current Protein and Peptide Science*, *13*(8), 699–722. <https://doi.org/10.2174/138920312804871193>
- E, S., & Gummadi, S. N. (2023). Advances in the applications of bacteriophages and phage products against food-contaminating bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, *50*(5), 702–727. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2271098>
- Elfadadny, A., Ragab, R. F., Abou Shehata, M. A., Elfadadny, M. R., Farag, A., Abd El-Aziz, A. H., & Khalifa, H. O. (2024). Exploring bacteriophage applications in medicine and beyond. *Acta Microbiologica Hellenica*, *69*, 167-179. <https://doi.org/10.3390/amh69030016>
- Elois, M. A., Silva, R. D., Pilati, G. V. T., Rodríguez-Lázaro, D., & Fongaro, G. (2023). Bacteriophages as biotechnological tools. *Viruses*, *15*(2), 349. <https://doi.org/10.3390/v15020349>
- Fancello, L., Trape, S., Robert, C., Boyer, M., Popgeorgiev, N., Raoult, D., & Desnues, C. (2013). Viruses in the desert: A metagenomic survey of viral communities in four perennial ponds of the Mauritanian Sahara. *ISME Journal*, *7*(2), 359-369. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.101>
- Ferry, T., Kolenda, C., Laurent, F., Leboucher, G., Merabischvilli, M., Djebara, S., Gustave, C. A. Perpoint, T., Barrey, C., Pirnay, J., Resch, G. (2022). Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nature Communications*, *13*, 4239. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31837-9>
- Gorbalenya, A. E., Krupovic, M., Mushegian, A., Kropinski, A. M., Siddell, S. G., Varsani, A., Adams, M. J., Davison, A. J., Dutilh, B. E., Harrach, B., *et al.* (2020). The new scope of virus taxonomy: Partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nature Microbiology*, *5*, 668–674. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0709-x>
- Graham, E. B., Paez-Espino, D., Brislawn, C., Hofmockel, K. S., Wu, R., Kyrpides, N. C., Jansson, J. K., & McDermott, J. E. (2019). Untapped viral diversity in global soil metagenomes. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/583997>

- Gummadi, S. N., & E, S. (2024). Advances in the applications of Bacteriophages and phage products against food-contaminating bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, *50*(5), 702–727. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2271098>
- Hariharan, S., Keelara, S., Paul, V. D., Sriram, B., Vipra, A. A., & Balganes, T. (2020). Phage therapy—bacteriophage and phage-derived products as anti-infective drugs. In *Drug Discovery Targeting Drug-Resistant Bacteria* (pp. 301–359). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818480-6.00011-4>
- Hendrix, M. C. M., Smith, R. N., Burns, M. E., Ford, G. F., & Hatfull, M. (1999). Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: All the world's a phage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(5), 2192–2197. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.2192>
- Hobbs, Z., & Abedon, S. T. (2016). Diversity of phage infection types and associated terminology: The problem with 'Lytic or lysogenic'. *FEMS Microbiology Letters*, *363*(7), fnw047. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw047>
- Hoyle, L., McCartney, A. L., Neve, H., Gibson, G. R., Sanderson, J. D., Heller, K. J., & van Sinderen, D. (2014). Characterization of virus-like particles associated with the human faecal and caecal microbiota. *Research in Microbiology*, *165*(10), 803–812. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.10.006>
- Huang, Y., Wang, W., Zhang, Z., Gu, Y., Huang, A., Wang, J., & Hao, H. (2022). Phage Products for Fighting Antimicrobial Resistance. *Microorganisms*, *10*(7), 1324. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071324>
- Jang, H. B., Bolduc, B., Zablocki, O., Kuhn, J. H., Roux, S., Adriaenssens, E. M., Brister, J. R., Kropinski, A. M., Krupovic, M., Lavigne, R., et al. (2019). Taxonomic assignment of uncultivated prokaryotic virus genomes is enabled by gene-sharing networks. *Nature Biotechnology*, *37*, 632–639. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0100-8>
- Koonin, E. V., Dolja, V. V., Krupovic, M., Varsani, A., Wolf, Y. I., Yutin, N., Zerbini, F. M., Kuhn, J. H. (2020). Global organization and proposed megataxonomy of the virus world. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *84*, e00061–19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00061-19>
- Lee, K. L., Hubbard, L. C., Hern, S., Yildiz, I., Gratzl, M., & Steinmetz, N. F. (2013). Shape matters: The diffusion rates of TMV rods and CPMV icosahedrons in a spheroid model of extracellular matrix are distinct. *Biomaterials Science*, *1*(6), 10. <https://doi.org/10.1039/C3BM00191A>
- Lehman, S. M., Mearns, G., Rankin, D., Cole, R. A., Smrekar, F., Branston, S. D., & Morales, S. (2019). Design and Preclinical Development of a Phage Product for the Treatment of Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus Infections. *Viruses*, *11*(1), 88. <https://doi.org/10.3390/v11010088>

Low, S. J., Džunková, M., Chaumeil, P. A., Parks, D. H., & Hugenholtz, P. (2019). Evaluation of a concatenated protein phylogeny for classification of tailed double-stranded DNA viruses belonging to the order *Caudovirales*. *Nature Microbiology*, 4, 1306–1315. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0448-z>

Liu, M., Deora, R., Doulatov, S. R., Gingery, M., Eiserling, F. A., Preston, A., Maskell, D. J., Simons, R. W., Cotter, P. A., & Miller, J. F. (2002). Reverse transcriptase-mediated tropism switching in *Bordetella* bacteriophage. *Science*, 295(5560), 2091-2094. <https://doi.org/10.1126/science.1067467>

Murphy, F. A., Fauquet, C. M., Bishop, D. H. L. (Eds.). (1995). *Virus taxonomy: Sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Springer.

Mushegian, A. R. (2020). Are there 10^{31} virus particles on Earth, or more, or fewer? *Journal of Bacteriology*, 202(9), e00052-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00052-20>

Neri, U., Wolf, Y. I., Roux, S., Camargo, A. P., Lee, B., Kazlauskas, D., Chen, I. M., Ivanova, N., Zeigler Allen, L., Paez-Espino, D., Bryant, D. A., Bhaya, D., Krupovic, M., Dolja, V. V., Kyrpides, N. C., Koonin, E. V., Gophna, U., Narrowe, A. B., Probst, A. J., ... Wang, Z. (2022). Expansion of the global RNA virome reveals diverse clades of bacteriophages. *Cell*, 185(21), 4023-4037.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.023>

Pietilä, M. K., Demina, T. A., Atanasova, N. S., Oksanen, H. M., & Bamford, D. H. (2014). Archaeal viruses and bacteriophages: comparisons and contrasts. *Trends in Microbiology*, 22(6), 334–344. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.02.007>

Paez-Espino, D., Eloë-Fadrosch, E. A., Pavlopoulos, G. A., Thomas, A. D., Huntemann, M., Mikhailova, N., Rubin, E., Ivanova, N. N., & Kyrpides, N. C. (2016). Uncovering Earth's virome. *Nature*, 536(7617), 425-430. <https://doi.org/10.1038/nature19094>

Rakonjac, J. (2012). Filamentous Bacteriophages: Biology and Applications. In *Encyclopedia of Life Sciences*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000777>

Ranveer, S. A., Dasriya, V., Ahmad, M. F., Dhillon, H. S., Samtiya, M., Shama, E., Anand, T., Dhewa, T., Chaudhary, V., Chaudhary, P., Behare, P., Ram, C., Puniya, D. V., Khedkar, G. D., Raposo, A., Han, H., & Puniya, A. K. (2024). Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *Npj Science of Food*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41538-023-00245-8>

Rindhe, S., Khan, A., Priyadarshi, R., Chatli, M., Wagh, R., Kumbhar, V., Wankar, A., & Rhim, J.-W. (2024). Application of bacteriophages in biopolymer-based functional food packaging films. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 23, e13333. <https://doi.org/10.1111/1541->

4337.13333

Sahoo, K., & Meshram, S. (2024). Biofilm formation in chronic infections: A comprehensive review of pathogenesis, clinical implications, and novel therapeutic approaches. *Cureus*, *16*(10), e70629. <https://doi.org/10.7759/cureus.70629>

Salmond, G. P., & Fineran, P. C. (2015). A century of the phage: Past, present and future. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(12), 777–786. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3564>

Saltzman, W. M., Radomsky, M. L., Whaley, K. J., & Cone, R. A. (1994). Diffusion of antibodies in human cervical mucus. *Biophysical Journal*, *66*, 508–515. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80802-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80802-1)

Santiago-Rodriguez, T. M., Fornaciari, G., Luciani, S., Dowd, S. E., Toranzos, G. A., Marota, I., & Cano, R. J. (2016). Natural mummification of the human gut preserves bacteriophage DNA. *FEMS Microbiology Letters*, *363*(1), fnv219. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv219>

Sawa, T., Moriyama, K., & Kinoshita, M. (2024). Current status of bacteriophage therapy for severe bacterial infections. *Journal of Intensive Care*, *12*, 44. <https://doi.org/10.1186/s40560-024-00759-7>

Schmelcher, M., Donovan, D. M., & Loessner, M. J. (2012). Endolysins of bacteriophages as novel antimicrobials. *Future Microbiology*, *7*(10), 1147–1171. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.97>

Suttle, C. (2007). Marine viruses — Major players in the global ecosystem. *Nature Reviews Microbiology*, *5*, 801–812. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1750>

Turner, D., Kropinski, A. M., & Adriaenssens, E. M. (2021). A Roadmap for Genome-Based Phage Taxonomy. *Viruses*, *13*(3), 506. <https://doi.org/10.3390/v13030506>

Turner, D., Shkoporov, A. N., Lood, C., *et al.* (2023). Abolishment of morphology-based taxa and change to binomial species names: 2022 taxonomy update of the ICTV bacterial viruses subcommittee. *Archives of Virology*, *168*, 74. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05694-2>

Vikram, A., Woolston, J., & Sulakvelidze, A. (2021). Phage Biocontrol Applications in Food Production and Processing. *Current Issues in Molecular Biology*, 267–302. <https://doi.org/10.21775/cimb.040.267>

Weitz, J. S., Li, G., Gulbudak, H., Cortez, M. H., & Whitaker, R. J. (2019). Viral invasion fitness across a continuum from lysis to latency. *Virus Evolution*, *5*(1), vez006. <https://doi.org/10.1093/ve/vez006>

Williamson, K. E., Fuhrmann, J. J., Wommack, K. E., & Radosevich, M. (2017). Viruses in soil ecosystems: An unknown quantity within an unexplored territory. *Annual Review of Virology*, 4(1), 201-219. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-101416-041639>

2. BACTERIÓFAGOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM RESISTÊNCIA BACTERIANA

DOI: 10.56041/9786599841873-2

CADAMURO, Rafael Dorighello

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

<https://orcid.org/0000-0002-4096-9022>

PILATI, Giulia Von Tönnemann

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

<https://orcid.org/0000-0001-9689-0279>

PESSI, Leonardo da Silveira

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

<https://orcid.org/0000-0002-4253-7792>

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>

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>

Resumo

A resistência antimicrobiana (RAM) é um desafio de saúde pública, com origens na descoberta da penicilina, quando já se notava a capacidade das bactérias de desenvolver resistência a qual pode ser natural ou adquirida, por mutações e transferência de genes (THG), acelerada pelo uso indiscriminado de antimicrobianos em humanos e animais. O uso de antibióticos na produção animal, embora inicialmente benéfico, contribuiu para o surgimento de cepas multirresistentes, como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.. Desde 2010, organizações como a FAO (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura), a OIE (Organização Mundial de Saúde Animal) e a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) têm trabalhado em conjunto para combater a RAM por meio da abordagem *One Health*. Em 2018, o Brasil implementou o “Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos”, com vigilância nos setores agropecuários. O “Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos” analisa a resistência em alimentos de origem animal, com foco na avicultura, suinocultura e bovinocultura de corte, monitorando microrganismos como *Salmonella* e *Escherichia coli*. A ANVISA também implementa programas de gerenciamento de antimicrobianos (PGA), visando boas práticas de prescrição e controle. Além disso, a abordagem *One Health* é essencial, pois a resistência antimicrobiana é um fenômeno global que interconecta os setores humano, animal e ambiental. Isso requer uma resposta colaborativa para mitigar seus impactos, considerando as atividades humanas que alteram ecossistemas e promovem doenças zoonóticas emergentes.

Palavras-chave: resistência antimicrobiana; saúde única; transferência horizontal de genes.

2.1 Evidências históricas da resistência antimicrobiana

A resistência antimicrobiana é um dos maiores problemas de saúde pública que acometem a população mundial no século XXI, no entanto, tal situação não é exclusiva de nosso século. Desde a descoberta da penicilina em meados dos anos 1940, o próprio Alexander Fleming notou a capacidade evolutiva das bactérias de resistirem aos seus tratamentos e que, a utilização dos antimicrobianos de forma irracional foi um dos principais fatores para o desencadeamento das resistências. Medicamentos que antes eram tratados como a salvação das doenças infecciosas, hoje enfrentam um grande problema por falta de novas descobertas de antimicrobianos (Mcewen; Collignon, 2018).

Estudos demonstram que as resistências sempre existiram e são processos de adaptação bacteriana visando sua defesa e sobrevivência, exemplo disso são de bactérias oriundas de uma caverna isolada da região do Novo México nos EUA, onde bactérias datadas de mais de quatro milhões de anos apresentavam resistências a mais de 10 antibióticos existentes no mercado atual (Van Der Kolk, 2015). Além disso, sabe-se que muitos dos antibióticos atualmente comercializados tiveram sua origem em outros microrganismos e compostos naturais, o que explica a evolução da resistência por partes das bactérias mesmo sem o contato direto com o antibiótico como se conhece atualmente. Devido à carência de evidências fósseis de origem bacteriana, os estudos filogenéticos para a compreensão da evolução das resistências têm se mostrado uma área de estudo promissora (Waglechner *et al.*, 2021).

A era de ouro do uso dos antibióticos surgiu como citado anteriormente, com a popularização do uso da penicilina por Alexander Fleming em meados de 1940, durante a Segunda Guerra Mundial. A popularização foi tão grande que as pesquisas por novas moléculas com atividades bacteriostáticas e bactericidas obtiveram um grande aporte financeiro para pesquisas e desenvolvimentos de outras classe que não as penicilinas, levando a descoberta e elucidação da classe dos nitrofuranos, macrolídeos e tetraciclínas nos anos 1950, as quinolonas nos anos 1960 e as oxazolidinas nos anos 1980. Desde então, a dificuldade de elucidação de novos antibióticos juntamente com o uso excessivo influenciou a crítica situação de saúde pública que se observa atualmente (Uddin *et al.*, 2021).

2.2 Mecanismos naturais de resistência e sua evolução ao longo do tempo

As bactérias possuem o que se conhece como resistência intrínseca, ou seja, um mecanismo pelo qual naturalmente possuem a capacidade de resistir aos tratamentos com antibióticos. Este mecanismo não é exclusivo para um tipo de antibiótico, pois cada organismo bacteriano possui sua forma de se defender contra invasores e danos que possam causar sua destruição. Essa resistência pode ocorrer por diversos processos distintos, como a inativação de um composto que tem como representantes mais comuns as bactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) que possuem um mecanismo de produção de uma enzima com capacidade de romper a composição química de β -lactâmicos e derivados, a alteração do calibre das porinas situadas na parede celular impedindo que o antibiótico atinja seu alvo farmacológico, a produção de bombas de efluxo responsáveis por expulsar o composto assim que ele atravessa a parede bacteriana, a alteração de sítio de ligação que promove a síntese de proteínas semelhantes à do alvo farmacológico visando desviar o antibiótico de seu verdadeiro alvo e os fatores genéticos que estão relacionados a processos de

mutação e transmissão horizontal de genes (Pulingam *et al.*, 2022).

A transmissão horizontal de genes (HGT) é um mecanismo de resistência que visa obtenção de material genético exógeno visando sobrevivência bacteriana, dessa forma, a bactéria consegue integrar genes que lhe conferem resistência a um determinado antibiótico e suas células filha também herdarão esses genes, dentre os processos mais conhecidos de HGT encontram-se a conjugação, onde ocorre a transferência de material genético entre bactérias, a transformação, processo responsável por aquisição de DNA livre no ambiente e sua incorporação e a transdução que ocorre concomitantemente com o ciclo de replicação de um bacteriófago (Lerminiaux & Cameron, 2019).

2.3 Impacto do uso de antibióticos na seleção e disseminação de resistência

O uso de antibióticos seja na medicina humana ou animal ainda é amplamente utilizado ao redor do mundo, no entanto, com o aumento das resistências por parte das bactérias, notam-se cepas resistentes e de difícil tratamento (Batuman *et al.*, 2024; Patangia *et al.*, 2022). As resistências desenvolvidas pelas bactérias aos seus antibióticos alvos geram um quadro de seleção de bactérias multirresistentes a diversas classes de antibióticos, gerando um quadro cada vez mais alarmante tratando-se da disseminação das resistências, além disso, atualmente enfrenta-se um grupo seletivo de bactérias conhecidas como ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp). Estas desenvolveram múltiplas resistências e acenderam um alerta vermelho para todos os setores que lidam com a administração de antibióticos, como o setor farmacêutico e pecuário (De Oliveira *et al.*, 2020).

Visando diminuir o surgimento de resistências, medidas como padronização do uso de antibióticos, acesso à saúde, qualidade de saneamento e água potável, são medidas que devem ser tomadas para que essa crise cesse (Samreen *et al.*, 2021). A sociedade já enfrentou diversas condições de saúde pública, na qual estas medidas foram essenciais para o sucesso no tratamento de diversas enfermidades, como a peste-bubônica, que mesmo sendo um quadro endêmico atualmente, em diversos países subdesenvolvidos como Madagascar e Congo, foi possível o seu controle e eliminação (Glatter & Finkelman, 2020).

2.4 Bacteriófagos e transferência de genes de resistência

A descoberta dos fagos remonta a 1896, quando o bacteriologista britânico Ernest Hanbury Hankin relatou atividade antibacteriana nas águas dos rios Ganges e Yamuna, na Índia. Observou-se que um componente filtrável e sensível ao calor limitava a infecção bacteriana, embora o agente responsável não tenha sido identificado (Moelling *et al.*, 2018; Sharma *et al.*, 2017). Anos depois, o professor de bacteriologia Frederick William Twort e o pesquisador microbiologista Félix d'Herelle descreveram, quase simultaneamente, agentes que restringiam o crescimento bacteriano em suas pesquisas. Assim, o crédito e mérito pela descoberta dos bacteriófagos é atribuído independentemente a esses dois cientistas (Twort, 1915).

Desde os primeiros estudos sobre as interações entre bacteriófagos e bactérias, diversas comunidades têm sido utilizadas para corroborar teorias evolutivas que envolvam ambos os grupos (Brockhurst & Koskella, 2013). Os ciclos de vida de curta duração e as populações numerosas

de células bacterianas facilitam o processo evolutivo, assim como o processo de seleção natural (McDonald, 2019).

Atualmente, compreende-se que os bacteriófagos podem infectar uma ampla gama de bactérias, embora a literatura também descreva fagos monovalentes, capazes de infectar grupos específicos. Ainda assim, a gama de hospedeiros pode apresentar certa plasticidade ao longo do tempo, demonstrando a capacidade de evolução por meio da seleção natural dependendo dos ambientes. Mutações específicas em regiões do genoma do fago podem permitir a infecção de outros grupos de bactérias, codificando para novas proteínas. Essa ocorrência é bem observada na natureza, atravessando espécies, gêneros, famílias e classes de bactérias (De Jonge *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2016).

Dentre as interações que ocorrem entre bactérias e bacteriófagos, podemos destacar a transferência horizontal de genes (HGT), um mecanismo evolutivo que permite a troca de material genético entre diferentes células bacterianas. Por meio deste, os bacteriófagos desempenham um papel fundamental na evolução e patogênese bacteriana ao transferir material genético entre diferentes bactérias (Brüssow *et al.*, 2004; Canchaya *et al.*, 2003).

Ao infectar um hospedeiro, os fagos temperados podem integrar-se ao cromossomo do hospedeiro, no qual permanecem como profagos, até serem reativados sob certas condições específicas. Profagos que carregam genes codificadores de toxinas e outros fatores de virulência podem provocar conversão lisogênica, que pode contribuir para a patogênese bacteriana (Meng *et al.*, 2022; Penadés & Christie, 2015).

A replicação de fagos e bactérias está intrinsecamente conectada, compartilhando a maquinaria bacteriana como recurso. À medida que as bactérias atingem a fase estacionária e cessam a proliferação, os fagos tendem a agir concomitantemente (Roy *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2014). A transdução, um dos mecanismos de transferência horizontal de genes mediado por fagos, desempenha um papel crucial nesse contexto, ocorrendo em três formas distintas: generalizada, especializada e lateral.

2.4.1 Transdução generalizada

Durante a transdução generalizada, os bacteriófagos podem empacotar e transferir DNA bacteriano, seja ele cromossômico ou plasmidial, para um novo hospedeiro bacteriano. Esse processo ocorre quando o DNA do hospedeiro é erroneamente incorporado na cápsula do fago durante o empacotamento, em vez do genoma viral. Este fenômeno é especialmente comum em fagos do tipo *pac*, devido ao seu mecanismo específico de empacotamento. Fagos do tipo *pac* preenchem seus capsídeos com material genético até que um códon específico indique parada no processo de empacotamento. Conforme regiões pseudo-*pac* são identificadas, logo, o genoma bacteriano é encapsulado ao invés do viral, gerando fagos sem capacidade replicativa, mas, com possibilidade de transferência de genes para outras bactérias (Thierauf *et al.*, 2009).

2.4.2 Transdução especializada

A transdução especializada foi inicialmente identificada em colifagos λ , sendo o segundo mecanismo de transdução descoberto. Diferente da transdução generalizada, a qual pode empacotar qualquer tipo de DNA bacteriano, a transdução especializada empacota apenas conjuntos específicos de genes. Nesse processo, as partículas fágicas são formadas com uma combinação de DNA viral e

DNA do hospedeiro, criando uma molécula híbrida. O mecanismo é baseado no modelo dos colifagos λ , no qual a excisão do DNA viral frequentemente inclui segmentos adjacentes do DNA bacteriano do hospedeiro. Se um sítio *cos* é preservado, o DNA híbrido pode ser empacotado em capsídeos fágicos pela maquinaria de empacotamento *cos* e transferido para novas células hospedeiras. No entanto, este evento é raro, e a quantidade de DNA transferida é limitada, o que resulta em uma contribuição relativamente pequena para a transferência de genes mediada por fagos, usando a transdução especializada (Thierauf *et al.*, 2009).

2.4.3 Transdução lateral

A transdução generalizada e a especializada são comumente vistas como erros cometidos pelos fagos que levam à incorporação de DNA do hospedeiro nas partículas fágicas. Erros no reconhecimento dos sítios *pac* são relativamente raros, e erros na excisão de profagos são ainda menos frequentes, o que explica as baixas taxas de transferência de genes do hospedeiro observadas com esses mecanismos. Em contrapartida, a transdução lateral, descoberta em fagos de *Staphylococcus aureus*, não parece ser um erro do fago, mas uma parte integral de seu ciclo de vida. Diferente do ciclo lítico usual, o profago na transdução lateral é excisado tardiamente no ciclo de vida. Isso resulta em uma forma de transdução que transfere DNA cromossômico bacteriano em frequências pelo menos 1.000 vezes superiores às observadas em outros métodos de transdução (Fillol-Salom *et al.*, 2021).

2.5 Reservatórios naturais de genes de resistência a antibióticos e disseminação mediada por fagos

As atividades antropogênicas têm sido associadas ao surgimento de reservatórios de resistência a antibióticos em ambientes terrestres e aquáticos (Gatica & Cytryn, 2013). Estas atividades introduzem bactérias e genes resistentes a antibióticos, exercendo uma pressão seletiva que favorece sua persistência. No entanto, descobertas recentes desafiam essa ideia, indicando que ambientes intocados, aquáticos e terrestres, possuem altos níveis de bactérias resistentes a antibióticos, inclusive genes de resistência clinicamente relevantes (Bezuidt *et al.*, 2020; Roy *et al.*, 2020; Van Goethem *et al.*, 2018; Walsh & Duffy, 2013). A partir dessas observações, originou-se a hipótese do resistoma, que sugere que certos patógenos com genes de resistência a antimicrobianos (ARG, sigla em inglês) se originaram de bactérias ambientais produtoras de antibióticos, e posteriormente chegaram aos patógenos via HGT, utilizando fagos como agentes de transdução (Naidoo *et al.*, 2020; Perry & Wright, 2013).

De acordo com essa hipótese, é possível que em nichos ecológicos ainda não completamente descritos, bacteriófagos possam atuar na transferência inicial de ARG de microrganismos ambientais para a microbiota de humanos e animais, eventualmente atingindo grupos bacterianos patogênicos ao longo da evolução (Moon *et al.*, 2020).

No contexto de Saúde Única, ambientes podem ser contaminados por patógenos, produtos químicos e resíduos oriundos do escoamento de águas residuais ou práticas agrícolas. A contaminação pode ocorrer na irrigação do solo ou aplicação de biossólidos e esterco como fertilizantes. O uso prolongado e inadequado de antibióticos químicos no ambiente é um dos fatores no aumento dos ARGs em diversos ambientes. Além disso, essa contaminação pode se propagar pela cadeia alimentar,

contaminando vegetais e produtos prontos para o consumo.

2.6 Desafios na produção animal e segurança alimentar

2.6.1 Uso de antibióticos na produção animal e seu impacto na resistência antimicrobiana

Agentes antimicrobianos são substâncias, que podem ser naturais, semissintéticas ou sintéticas, projetadas para inibir ou eliminar microrganismos. Eles desempenham um papel vital no tratamento de várias infecções causadas por bactérias, vírus, fungos e parasitas (OIE, 2021). A busca por novos compostos bioativos tornou-se uma prioridade na sociedade moderna, especialmente em face aos desafios impostos pela resistência antimicrobiana.

Na produção animal, os antimicrobianos químicos são amplamente utilizados não apenas para tratar infecções, mas também como medidas profiláticas e metafiláticas. Além disso, muitos antibióticos são adicionados à ração animal para melhorar o desempenho dos rebanhos. Embora essa prática tenha mostrado benefícios iniciais, seu uso levanta preocupações sobre o impacto na resistência a antibióticos em populações tanto animais quanto humanas. O uso indiscriminado e inadequado desses medicamentos permite que microrganismos desenvolvam mecanismos de defesa contra os mesmos (Callaway *et al.*, 2003; Gambi *et al.*, 2022; Ibrahim *et al.*, 2019; Roth *et al.*, 2019).

Para enfrentar essas preocupações, muitos países implementaram regulamentações rigorosas sobre o uso de antibióticos na produção animal. Alguns países proibiram totalmente o uso de antibióticos como promotores de crescimento, enquanto outros impuseram restrições ao seu uso (EFSA (European Food Safety Authority) & ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022)). Essas medidas visam não apenas proteger a saúde pública, mas também garantir práticas mais sustentáveis na produção animal.

A contaminação de alimentos e animais na produção animal, com microrganismos resistentes a antibióticos e fagos que podem conter genes de resistência a antibióticos, pode ocorrer em toda a cadeia, “do campo à mesa”. Isso ocorre por meio do contato com matrizes ambientais como esgoto, resíduos animais, lodo e resíduos agrícolas, além de práticas agrícolas, como o uso de resíduos na fertilização do solo, aplicação de lodo de estações de tratamento de águas residuais urbanas, irrigação com água residual tratada, e o uso abusivo de antibióticos na medicina veterinária e aquicultura (Marti *et al.*, 2014; Oliveira *et al.*, 2012).

Esses fatores podem contribuir para a propagação de ARGs ao longo da cadeia alimentar, incluindo alimentos prontos para consumo, como frutas e vegetais, antes de seu processamento e conservação. Ao serem consumidos, esses vegetais representam uma via de disseminação de genes de resistência a antibióticos para bactérias presentes no intestino humano (Dharmarha *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2015).

A administração de antibióticos para os animais de produção em níveis terapêuticos e subterapêuticos, as estações de tratamento de água associadas a abatedouros e resíduos de vacas leiteiras, também podem ser uma fonte de fagos que possuem ARGs. Nesse contexto, a seleção de bactérias resistentes a antibióticos pode ocorrer no trato intestinal dos animais e ser excretada nas fezes (Alexander *et al.*, 2008). De fato, estudos mostram que até 80% dos antibióticos administrados

aos animais podem ser excretados como compostos ativos ou metabólitos na urina e nas fezes (Arikan *et al.*, 2007; Winckler & Grafe, 2001).

Este ciclo se perpetua, uma vez que o resíduo animal é frequentemente utilizado como adubo para o solo e fertilizante para a produção agrícola, introduzindo bactérias resistentes a antibióticos e ARGs no ambiente (Chee-sanford *et al.*, 2009). Dependendo de sua taxa de degradação, hidrofobicidade e potencial de adsorção, os antibióticos excretados podem continuar exercendo pressão seletiva em resíduos animais, solo, água, águas residuais, sedimentos e lodo, assim como representado na figura 1 (Mckinney *et al.*, 2018).

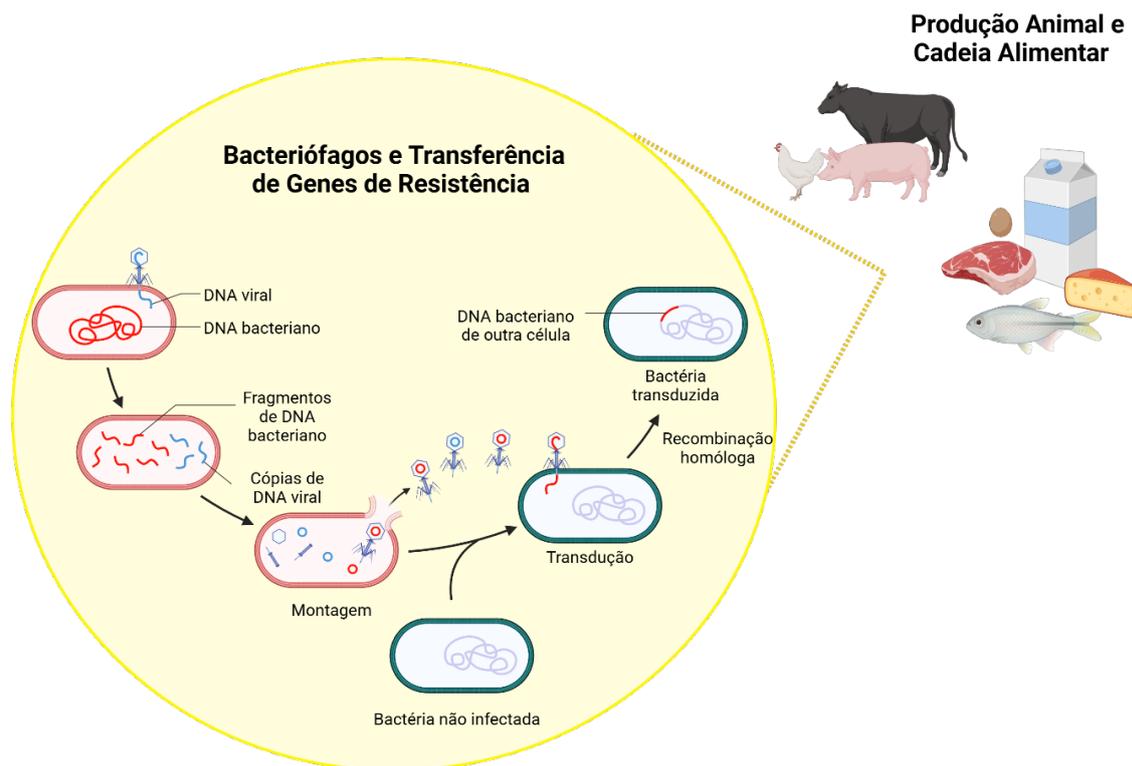


Figura 1- Bacteriófagos e a transferência horizontal relacionado com a produção animal (Autor, 2024).

2.6.2 Estratégias para redução da resistência antimicrobiana na cadeia alimentar

Desde 2010, há um compromisso sólido entre a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) para combater a resistência antimicrobiana (RAM). Essas organizações trabalham de forma coordenada para mitigar os riscos na interface entre saúde pública, saúde animal e meio ambiente (MAPA, 2021).

Em 2018 foi publicado o “Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única” (PAN-BR), desenvolvido em alinhamento com os objetivos estabelecidos pela Aliança Tripartite, que inclui a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). O plano visa abordar as questões relacionadas à resistência antimicrobiana (RAM) de forma integrada, reconhecendo a interdependência entre a saúde humana, animal e

ambiental (MAPA, 2021).

O “Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária” visa avaliar os riscos, tendências e padrões relacionados à ocorrência e disseminação da AMR em alimentos de origem animal produzidos no Brasil. Além disso, o programa visa fornecer dados essenciais para análises de risco que sejam relevantes tanto para a saúde animal quanto para a saúde humana (MAPA, 2021).

As informações geradas por este programa serão fundamentais para embasar a tomada de decisões, o estabelecimento de políticas públicas e a alocação adequada de recursos nas ações voltadas para a prevenção e contenção da resistência antimicrobiana na cadeia de produção de alimentos. Essa abordagem integrada é crucial para garantir a segurança alimentar e proteger a saúde pública, considerando a interdependência entre os setores agropecuário, de saúde animal e de saúde humana (MAPA, 2021).

2.7 Vigilância e controle da resistência antimicrobiana

2.7.1 Métodos de monitoramento da resistência em diferentes ambientes

O “Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária”, proposto pelo governo brasileiro, é implementado de forma progressiva e periódica, com revisões a cada dois anos. A evolução da implementação da Fase 2 do programa leva em consideração diversos fatores, como a disponibilidade de recursos humanos e financeiros, a capacidade laboratorial, questões logísticas, e os resultados obtidos na Fase 1. Além disso, a Fase 2 introduz métodos específicos para monitorar a resistência antimicrobiana em ambientes agrícolas e pecuários. Na Fase 1, realizada entre 2019 e 2020, o foco esteve na avicultura de corte e na suinocultura, nos quais foram estabelecidos protocolos de coleta e análise para monitorar a resistência antimicrobiana nos setores. Em seguida, a Fase 2, implementada entre 2021 e 2022, expandiu a vigilância, incluindo também a bovinocultura de corte. Essa abordagem gradual permite a construção de uma base sólida para mitigar a resistência antimicrobiana nos sistemas agropecuários brasileiros (MAPA, 2021).

O monitoramento da resistência aos antimicrobianos no programa é realizado em etapas e envolve diversas metodologias específicas. A primeira etapa consiste na seleção dos sistemas produtivos e pontos críticos dentro da cadeia agropecuária, priorizando setores de produção relevantes, como a avicultura, suinocultura e bovinocultura de corte, e pontos críticos na cadeia, como granjas e frigoríficos. Em seguida, são coletadas diferentes amostras, incluindo *swabs*, fezes, conteúdo fecal e amostras de carcaças, ao longo de toda a cadeia de produção, refletindo a exposição antimicrobiana dos animais e do ambiente. As amostras são coletadas de maneira progressiva e sazonal, com uma abordagem tanto passiva quanto ativa, para capturar as variações sazonais e possibilitar uma análise contínua da resistência ao longo do tempo (MAPA, 2021).

Os microrganismos monitorados são principalmente bactérias de relevância veterinária e para a saúde pública, como *Salmonella* spp. e *Escherichia coli*. Os isolados dessas bactérias são submetidos a análises de suscetibilidade antimicrobiana, permitindo determinar os níveis de resistência a antimicrobianos essenciais para o controle das infecções. Essas metodologias são aplicadas de forma integrada, visando fornecer uma visão abrangente dos padrões de resistência nos ambientes

agropecuários, contribuindo para a implementação de estratégias de controle mais eficazes (MAPA, 2021).

Os resultados dos testes são analisados quantitativamente (MIC) e qualitativamente (sensível, intermediário ou resistente). O armazenamento dos isolados segue normas de qualidade, com um mínimo de cinco anos de conservação a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. A gestão dos dados é feita em uma base específica, com relatórios anuais detalhando os resultados, divulgados para órgãos governamentais, setor produtivo e público. O programa também prevê ações de intervenção e comunicação de risco, com foco em educação e treinamento (MAPA, 2021).

A implementação de Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) pela ANVISA no Brasil, possui ênfase na prevenção e controle da resistência microbiana. A implementação de boas práticas para o uso racional desses medicamentos visa reduzir a resistência de microrganismos e garantir o tratamento adequado. A estratégia envolve a criação de programas de gerenciamento que devem ser personalizados conforme as necessidades de cada unidade de saúde, para monitorar e regular o uso de antimicrobianos, assegurar que sejam administrados corretamente e educar os profissionais de saúde. O gerenciamento inclui ações como: vigilância epidemiológica, educação continuada dos profissionais, avaliação e revisão de prescrição, além de adotar protocolos clínicos que definem os melhores tratamentos para infecções. O controle rigoroso do estoque de antimicrobianos e a auditoria contínua também são recomendados para garantir a eficácia dessas intervenções (Barra *et al.*, 2023).

2.7.2 Importância da abordagem “One Health” integrando saúde humana, animal e ambiental

A evolução da resistência aos antibióticos em bactérias é um fenômeno que antecede muito o uso em larga escala destes medicamentos pela humanidade para combater doenças infecciosas. Estudos em ambientes isolados, amostras de *permafrost* e cavernas, revelam mecanismos de resistência que existiam na era pré-antibiótica, livre de contaminação antropogênica (Waglechner *et al.*, 2021).

A competição por recursos entre microrganismos, incluindo a produção natural de metabólitos secundários similares aos antibióticos atuais, provavelmente influenciou essa evolução ancestral e contínua dos mecanismos de resistência, favorecendo o processo de seleção natural. No entanto, a introdução dos antibióticos na prática clínica alterou drasticamente as condições para a evolução e disseminação da resistência, criando pressões seletivas sem precedentes, especialmente na microbiota humana e animal, bem como em ambientes contaminados por antibióticos.

Essa pressão seletiva favoreceu a mobilização e transferência horizontal de diversos ARGs para várias espécies bacterianas, sendo a maioria com potencial patogênico. Como resultado, enfrentamos dificuldades crescentes na prevenção e tratamento de infecções bacterianas (Munita & Arias, 2016). Considerando que bactérias e genes frequentemente atravessam fronteiras ambientais e entre espécies, é fundamental compreender as conexões entre as microbiotas humana, animal e ambiental (conceito Saúde Única - “*One Health*”) para enfrentar esse desafio global de saúde.

Ao longo das últimas três décadas, observa-se que uma parcela de novas doenças zoonóticas emergentes têm origem em animais silvestres. Os principais fatores que impulsionam seu surgimento estão relacionados às atividades humanas, incluindo alterações nos ecossistemas, mudanças no uso da terra, intensificação da agricultura, urbanização e aumento do comércio e viagens internacionais.

Para compreender a ecologia de cada doença zoonótica emergente, realizar avaliações de risco e desenvolver planos de resposta e controle, é necessária uma abordagem colaborativa e multidisciplinar que integre as áreas de saúde animal, humana e ambiental, visualizando-as como um todo (Mackenzie & Jeggo, 2019).

2.8 Conclusão

Genes de resistência a antimicrobianos e bacteriófagos possuem uma íntima ligação, em especial na propagação de ARGs, um problema estreitamente relacionado ao conceito de Saúde Única, no qual há a relação entre dinâmicas biológicas e microbiológicas, entre o ambiente, a saúde animal e a saúde humana. Existem políticas públicas com o objetivo de diminuir a disseminação de genes de resistência, em especial ao uso pecuário, que por sua vez diminui sua presença de ARGs no ambiente também. A indústria possui também papel fundamental para evitar focos de patógenos na produção de alimento, diminuindo assim a possibilidade de transferência de genes já existentes. Abordar estes desafios demanda uma pesquisa interdisciplinar que integre microbiologia, biotecnologia, ecologia e saúde pública, com foco na identificação de fagos específicos envolvidos na transferência horizontal de genes e no desenvolvimento de tecnologias emergentes com a função para monitorar e possivelmente controlar sua disseminação de forma eficaz.

Referências

Alexander, T. W., Yanke, L. J., Topp, E., Olson, M. E., Read, R. R., Morck, D. W., & McAllister, T. A. (2008). Effect of subtherapeutic administration of antibiotics on the prevalence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteria in feedlot cattle. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(14), 4405–4416. <https://doi.org/10.1128/AEM.00489-08/ASSET/15BE499E-BD5A-41D0-9964-02DBFBC8119D/ASSETS/GRAPHIC/ZAM0140890170005.JPEG>

Arikan, O. A., Sikora, L. J., Mulbry, W., Khan, S. U., & Foster, G. D. (2007). Composting rapidly reduces levels of extractable oxytetracycline in manure from therapeutically treated beef calves. *Bioresource Technology*, 98(1), 169–176. <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2005.10.041>

Barra, A., Chefe De Gabinete, T., Schuck, K., Diretores, H. M., Machado, A., Antônio, C., Torres, B., Meirelles, D., Pereira, F., Sousa, M., Rômison, F., Mota, R., Campos, A. M., Silva, G., Calais, P., Machado, M., Costa, M., Clara, A., Bello, R., ... Nogueira, P. (2023). *Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Brasil*. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/DiretrizGerenciamentoAntimicrobianosANVISA2023FINAL.pdf>

Batuman, O., Britt-Ugartemendia, K., Kunwar, S., Yilmaz, S., Fessler, L., Redondo, A., Chumachenko, K., Chakravarty, S., & Wade, T. (2024). The Use and Impact of Antibiotics in Plant Agriculture: A Review. *Phytopathology*, 114(5), 885–909. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-10-23-0357-IA/ASSET/IMAGES/LARGE/PHYTO-10-23-0357-IAT4-1716888776401.JPEG>

Bezuidt, O. K. I., Lebre, P. H., Pierneef, R., León-Sobrino, C., Adriaenssens, E. M., Cowan, D. A., Van de Peer, Y., & Makhalanyane, T. P. (2020). Phages Actively Challenge Niche Communities in Antarctic Soils. *mSystems*, 5(3). <https://doi.org/10.1128/MSYSTEMS.00234-20>

Brockhurst, M. A., & Koskella, B. (2013). Experimental coevolution of species interactions. *Trends in ecology & evolution*, 28(6), 367–375. <https://doi.org/10.1016/J.TREE.2013.02.009>

Brüssow, H., Canchaya, C., & Hardt, W.-D. (2004). Phages and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(3), 560–602. <https://doi.org/10.1128/MMBR.68.3.560-602.2004/FORMAT/EPUB>

Callaway, T. R., Edrington, T. S., Rychlik, J. L., Genovese, K. J., Poole, T. L., Jung, Y. S., Bischoff, K. M., Anderson, R. C., Nisbet, D. J., & Rd, B. (2003). Ionophores: Their Use as Ruminant Growth Promotants and Impact on Food Safety. *Ionophores Impact on Food Safety 43 Curr. Issues Intest. Microbiol*, 4, 43–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14503688/>

Canchaya, C., Fournous, G., Chibani-Chennoufi, S., Dillmann, M. L., & Brüssow, H. (2003). Phage as agents of lateral gene transfer. *Current Opinion in Microbiology*, 6(4), 417–424. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(03\)00086-9](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(03)00086-9)

Chee-Sanford, J. C., Mackie, R. I., Koike, S., Krapac, I. G., Lin, Y.-F., Yannarell, A. C., Maxwell, S., & Aminov, R. I. (2009). Fate and Transport of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance Genes following Land Application of Manure Waste. *Journal of Environmental Quality*, 38(3), 1086–1108. <https://doi.org/10.2134/JEQ2008.0128>

de Jonge, P. A., Nobrega, F. L., Brouns, S. J. J., & Dutilh, B. E. (2019). Molecular and Evolutionary Determinants of Bacteriophage Host Range. *Trends in microbiology*, 27(1), 51–63. <https://doi.org/10.1016/J.TIM.2018.08.006>

De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(3). <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>

Delgado Baquerizo, M., Roux, S., Hu, H., Liang, X., Radosevich, M., Ghosh, D., Roy, K., DeBruyn, J. M., Dasgupta, T., Eric Wommack, K., & Wagner, R. E. (2020). Temporal Dynamics of Soil Virus and Bacterial Populations in Agricultural and Early Plant Successional Soils. 11, 1494. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01494>

Dharmarha, V., Guron, G., Boyer, R. R., Niemira, B. A., Pruden, A., Strawn, L. K., & Ponder, M. A. (2019). Gamma irradiation influences the survival and regrowth of antibiotic-resistant bacteria and antibiotic-resistance genes on romaine lettuce. *Frontiers in Microbiology*, 10(APR), 440728. <https://>

doi.org/10.3389/FMICB.2019.00710/BIBTEX

EFSA (European Food Safety Authority), & ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). (2022). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020. Em *EFSA Journal* (Vol. 20, Número 3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>

Fillol-Salom, A., Bacigalupe, R., Humphrey, S., Chiang, Y. N., Chen, J., & Penadés, J. R. (2021). Lateral transduction is inherent to the life cycle of the archetypical *Salmonella* phage P22. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1–12.

Gambi, L., Crippa, C., Lucchi, A., De Cesare, A., Parisi, A., Manfreda, G., & Pasquali, F. (2022). The resistome of commensal *Escherichia coli* isolated from broiler carcasses “produced without the use of antibiotics”. *Poultry Science*, 101(4). <https://doi.org/10.1016/J.PSJ.2022.101770>

Gatica, J., & Cytryn, E. (2013). Impact of treated wastewater irrigation on antibiotic resistance in the soil microbiome. *Environmental Science and Pollution Research* 2013 20:6, 20(6), 3529–3538. <https://doi.org/10.1007/S11356-013-1505-4>

Glatter, K. A., & Finkelman, P. (2020). History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19. *The American Journal of Medicine*, 134(2), 176. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2020.08.019>

Ibrahim, R. A., Cryer, T. L., Lafi, S. Q., Basha, E. A., Good, L., & Tarazi, Y. H. (2019). Identification of *Escherichia coli* from broiler chickens in Jordan, their antimicrobial resistance, gene characterization and the associated risk factors. *BMC Veterinary Research*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1901-1>

Le Romancer, M., Gaillard, M., Geslin, C., & Prieur, D. (2006). Viruses in extreme environments. *Life in Extreme Environments*, 9781402062858, 99–113. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6285-8_6

Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian journal of microbiology*, 65(1), 34–44. <https://doi.org/10.1139/CJM-2018-0275>

Lin, L., Hong, W., Ji, X., Han, J., Huang, L., & Wei, Y. (2010). Isolation and characterization of an extremely long tail Thermus bacteriophage from Tengchong hot springs in China. *Journal of Basic Microbiology*, 50(5), 452–456. <https://doi.org/10.1002/JOBM.201000116>

Mackenzie, J. S., & Jeggo, M. (2019). The one health approach-why is it so important? Em

Tropical Medicine and Infectious Disease (Vol. 4, Número 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020088>

Marti, R., Tien, Y. C., Murray, R., Scott, A., Sabourin, L., & Topp, E. (2014). Safely coupling livestock and crop production systems: How rapidly do antibiotic resistance genes dissipate in soil following a commercial application of swine or dairy manure? *Applied and Environmental Microbiology*, *80*(10), 3258–3265. https://doi.org/10.1128/AEM.00231-14/SUPPL_FILE/ZAM999105360SO1.PDF

McDonald, M. J. (2019). Microbial Experimental Evolution – a proving ground for evolutionary theory and a tool for discovery. *EMBO Reports*, *20*(8). <https://doi.org/10.15252/EMBR.201846992>

McEwen, S. A., & Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology spectrum*, *6*(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>

Mckinney, C. W., Dungan, R. S., Moore, A., & Leytem, A. B. (2018). Occurrence and abundance of antibiotic resistance genes in agricultural soil receiving dairy manure. *FEMS Microbiology Ecology*, *94*, 10. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy010>

Meng, M., Li, Y., & Yao, H. (2022). Plasmid-Mediated Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Soil. *Antibiotics 2022, Vol. 11, Page 525, 11*(4), 525. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11040525>

Moelling, K., Broecker, F., & Willy, C. (2018). A Wake-Up Call: We Need Phage Therapy Now. *Viruses 2018, Vol. 10, Page 688, 10*(12), 688. <https://doi.org/10.3390/V10120688>

Moon, K., Jeon, J. H., Kang, I., Park, K. S., Lee, K., Cha, C. J., Lee, S. H., & Cho, J. C. (2020). Freshwater viral metagenome reveals novel and functional phage-borne antibiotic resistance genes. *Microbiome*, *8*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/S40168-020-00863-4/FIGURES/6>

Naidoo, I., Mabaso, M., Moshabela, M., Sewpaul, R., & Reddy, S. P. (2020). South African health professionals' state of well-being during the emergence of COVID-19. *South African Medical Journal*, *110*(10), 956. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.V110I10.15250>

Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*, *4*(2). <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.VMBF-0016-2015>

Oliveira, M., Viñas, I., Usall, J., Anguera, M., & Abadías, M. (2012). Presence and survival of *Escherichia coli* O157:H7 on lettuce leaves and in soil treated with contaminated compost and irrigation water. *International Journal of Food Microbiology*, *156*(2), 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.014>

Patangia, D. V., Anthony Ryan, C., Dempsey, E., Paul Ross, R., & Stanton, C. (2022). Impact of

antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen*, 11(1). <https://doi.org/10.1002/MBO3.1260>

Penadés, J. R., & Christie, G. E. (2015). The Phage-Inducible Chromosomal Islands: A Family of Highly Evolved Molecular Parasites. *Annual review of virology*, 2(1), 181–201. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-VIROLOGY-031413-085446>

Perry, J. A., & Wright, G. D. (2013). The antibiotic resistance “mobilome”: Searching for the link between environment and clinic. *Frontiers in Microbiology*, 4(MAY), 48597. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2013.00138/BIBTEX>

Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária. *Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Brasil*. (2019). <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/ProgramadeVigilnciaeMonitoramentoAMRFINAL5.pdf>

Pulingam, T., Parumasivam, T., Gazzali, A. M., Sulaiman, A. M., Chee, J. Y., Lakshmanan, M., Chin, C. F., & Sudesh, K. (2022). Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 170. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2021.106103>

Roth, N., Käsbohrer, A., Mayrhofer, S., Zitz, U., Hofacre, C., & Domig, K. J. (2019). The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry Science*, 98(4), 1791–1804. <https://doi.org/10.3382/PS/PEY539>

Roy, K., Ghosh, D., DeBruyn, J. M., Dasgupta, T., Wommack, K. E., Liang, X., Wagner, R. E., & Radosevich, M. (2020). Temporal Dynamics of Soil Virus and Bacterial Populations in Agricultural and Early Plant Successional Soils. *Frontiers in Microbiology*, 11, 541049. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.01494/BIBTEX>

Samreen, Ahmad, I., Malak, H. A., & Abulreesh, H. H. (2021). Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health. *Journal of global antimicrobial resistance*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2021.08.001>

Santos, S. B., Carvalho, C., Azeredo, J., & Ferreira, E. C. (2014). Population Dynamics of a *Salmonella* Lytic Phage and Its Host: Implications of the Host Bacterial Growth Rate in Modelling. *PLOS ONE*, 9(7), e102507. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0102507>

Säwström, C., Lisle, J., Anesio, A. M., Priscu, J. C., & Laybourn-Parry, J. (2008). Bacteriophage in polar inland waters. *Extremophiles : life under extreme conditions*, 12(2), 167–175. <https://doi.org/10.1007/s00792-007-0288-8>

org/10.1007/S00792-007-0134-6

Sharma, S., Chatterjee, S., Datta, S., Prasad, R., Dubey, D., Prasad, R. K., & Vairale, M. G. (2017). Bacteriophages and its applications: an overview. *Folia Microbiologica*, 62(1), 17–55. <https://doi.org/10.1007/s12223-016-0471-x>

Thierauf, A., Perez, G., & Maloy, A. S. (2009). Generalized transduction. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 501, 267–286. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-164-6_23

Twort, F. W. (1915). AN INVESTIGATION ON THE NATURE OF ULTRA-MICROSCOPIC VIRUSES. *The Lancet*, 186(4814), 1241–1243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)20383-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)20383-3)

Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. Bin, Dhama, K., Ripon, M. K. H., Gajdács, M., Sahibzada, M. U. K., Hossain, M. J., & Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of infection and public health*, 14(12), 1750–1766. <https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2021.10.020>

van der Kolk, J. H. (Han). (2015). Antibiotic resistance from prehistoric to modern times. *Veterinary Quarterly*, 35(1), 1. <https://doi.org/10.1080/01652176.2015.1008215>

Van Goethem, M. W., Pierneef, R., Bezuidt, O. K. I., Van De Peer, Y., Cowan, D. A., & Makhalanyane, T. P. (2018). A reservoir of “historical” antibiotic resistance genes in remote pristine Antarctic soils. *Microbiome*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S40168-018-0424-5/FIGURES/6>

Waglechner, N., Culp, E. J., & Wright, G. D. (2021). Ancient Antibiotics, Ancient Resistance. *EcoSal Plus*, 9(2). <https://doi.org/10.1128/ECOSALPLUS.ESP-0027-2020>

Walsh, F., & Duffy, B. (2013). The Culturable Soil Antibiotic Resistome: A Community of Multi-Drug Resistant Bacteria. *PLOS ONE*, 8(6), e65567. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0065567>

Waglechner, N., Culp, E. J., & Wright, G. D. (2021). Ancient Antibiotics, Ancient Resistance. *EcoSal Plus*, 9(2). <https://doi.org/10.1128/ECOSALPLUS.ESP-0027-2020>

Wang, F. H., Qiao, M., Chen, Z., Su, J. Q., & Zhu, Y. G. (2015). Antibiotic resistance genes in manure-amended soil and vegetables at harvest. *Journal of Hazardous Materials*, 299, 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.028>

Winckler, C., & Grafe, A. (2001). Use of veterinary drugs in intensive animal production evidence for persistence of tetracycline in pig slurry. *Journal of Soils and Sediments*, 1(2), 66–70. <https://doi.org/10.1007/BF02987711/METRICS>

Yu, P., Mathieu, J., Li, M., Dai, Z., & Alvarez, P. J. J. (2016). Isolation of Polyvalent Bacteriophages by Sequential Multiple-Host Approaches. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(3), 808. <https://doi.org/10.1128/AEM.02382-15>

3. APLICAÇÕES DE BACTERÍOFAGOS NO CONTEXTO ALIMENTAR E AMBIENTAL

DOI: 10.56041/9786599841873-3

ELOIS, Mariana Alves

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

<https://orcid.org/0000-0003-2986-6900>

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>

PAVI, Catielen Paula

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

<https://orcid.org/0000-0003-2506-3772>

PILATI, Giulia Von Tönnemann

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

<https://orcid.org/0000-0001-9689-0279>

ZANCHETTA, Lucas

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

<https://orcid.org/0000-0002-4595-3871>

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>

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>

Resumo

Os bacteriófagos, inicialmente explorados nas décadas de 1920 e 1930, caíram em desuso após a ascensão dos antibióticos, mas ressurgiram nas décadas seguintes devido ao aumento da resistência bacteriana. Eles atuam como controladores das populações bacterianas e podem transferir genes que aumentam a virulência, promovendo a diversidade genética das bactérias. Os fagos têm se mostrado uma ferramenta promissora no controle de doenças bacterianas em plantas, pecuária, aquicultura e alimentos, sendo eficazes contra patógenos como *Salmonella*, *Escherichia coli* e *Listeria*. Na agricultura, os fagos são usados para controlar fitopatógenos como *Xanthomonas* e *Pseudomonas*, substituindo biocidas convencionais. Na pecuária, ajudam a prevenir e tratar infecções bacterianas em animais de produção. Na aquicultura, fagos são aplicados contra patógenos marinhos, melhorando a saúde dos peixes e reduzindo a resistência a antibióticos. Em alimentos, são utilizados para controlar patógenos em superfícies de processamento e diretamente nos produtos. Exemplos incluem a redução de *Escherichia coli* na produção de queijo e a eliminação de *Salmonella* em carnes. Além disso, biofilmes de embalagens antimicrobianas com fagos aumentam a vida útil dos alimentos ao controlar o crescimento bacteriano. Os bacteriófagos também têm sido aplicados como biossensores para detectar patógenos em alimentos, oferecendo uma alternativa rápida e eficaz aos métodos tradicionais de cultura bacteriana. Diversos biossensores baseados em fagos foram desenvolvidos para detectar *Salmonella*, *Listeria* e outros patógenos, aumentando a sensibilidade e eficiência do diagnóstico.

Palavras-chave: biocontrole, desinfecção bacteriana, biossensores.

3.1 Reascensão dos bacteriófagos dentro da comunidade científica

Após a descoberta dos bacteriófagos, pesquisadores ao redor do mundo começaram a incorporar a ideia de fagos, principalmente aplicados para o tratamento de infecções bacterianas em humanos, ficando esta conhecida como terapia fágica, entre as décadas de 1920 até a década de 1930 (Abedon *et al.*, 2011).

O período de êxtase e expectativas ao redor da terapia fágica foi seguido por um período de declínio em grande parte do mundo ocidental. O interesse pelos bacteriófagos foi substituído pelo advento dos antibióticos durante a Segunda Guerra Mundial. Além disso, embora os estudos com fagos tenham gerado resultados satisfatórios, muitas publicações, escritas em russo, não alcançaram o mundo ocidental. E quando alguns desses resultados foram traduzidos, enfrentaram ceticismo devido à falta de conformidade com padrões internacionais de ensaios clínicos (Chanishvili, 2012). Assim, a pesquisa com bacteriófagos passou a focar em seu uso como modelos genéticos. No entanto, a terapia fágica continuou sendo aplicada na União Soviética e no leste europeu para tratar diversas doenças (Abedon *et al.*, 2011).

A terapia fágica reemergiu pela literatura de língua inglesa na década de 1980, amparada pelo trabalho de Smith e Huggins (Smith *et al.*, 1987). E ganhou ainda mais destaque na década de 1990, graças aos resultados promissores encontrados pelos pesquisadores soviéticos e poloneses. A pesquisa com fagos acompanhou o grande salto da genômica a partir do ano 2000 e foi impulsionada pelo rápido aumento de bactérias multirresistentes no mundo nos últimos anos, concomitante ao declínio no desenvolvimento de novos agentes antibacterianos eficazes (Perros, 2015). As dificuldades no tratamento de muitas infecções bacterianas, além das características, principalmente morfológicas, favoráveis dos fagos para aplicações moleculares levaram os cientistas a os reconsiderarem como uma promissora ferramenta biotecnológica (Abedon *et al.*, 2011)

3.2 Mecanismo dos bacteriófagos e interações com o ambiente

Devido à sua natureza viral, os bacteriófagos dependem do metabolismo de seus hospedeiros para realizar sua replicação. Tal característica confere aos fagos o papel de controladores populacionais, o qual realizam nos mais diversos ecossistemas. A magnitude do controle exercido por estas entidades biológicas ainda não foi completamente elucidada, devido principalmente à variedade de ciclos de replicação apresentados por estes vírus, e as diferenças entre os estudos *in vitro* e sua representatividade na natureza (Puxty & Millard, 2023). Assim, uma nova tendência aborda as estratégias de replicação viral de forma menos categorizada e mais contínua, variando entre infecções persistentes, e infecções virulentas com produção de novas partículas virais (Correa *et al.*, 2021).

Desse modo, os bacteriófagos exercem uma pressão evolutiva significativa sobre as comunidades microbianas. Por meio de mecanismos de transferência horizontal de genes, os fagos podem transportar genes que aumentam a virulência de bactérias, contribuindo para a adaptação e diversidade genética dessas populações. Além disso, a interação contínua entre fagos e bactérias impulsiona o desenvolvimento de mecanismos de defesa por parte do hospedeiro, como sistemas CRISPR-Cas, gerando uma pressão seletiva que favorece a evolução de cepas mais resistentes (Naureen *et al.*, 2020).

A coexistência das bactérias com seus parasitas virais se dá por meio de diferentes interações, dentre as quais a interação por adsorção entre o fago e seu hospedeiro é a mais conhecida (Elois *et al.*, 2023). Esta interação é mediada pelas proteínas de ligação ao receptor viral, as quais variam de acordo com a morfologia do bacteriófago em questão, e são conhecidas como proteínas da fibra da cauda ou espículas da cauda, em bacteriófagos com cauda (Dowah & Clokie, 2018).

3.3 Soluções biotecnológicas para controle da presença de bactérias em ambientes

3.3.1 Indicadores fecais ou bioindicadores de qualidade microbiana da água

A disseminação de patógenos entéricos impulsionada pelo mau gerenciamento de águas residuais e resíduos provenientes de diferentes matrizes exige a aplicação de métodos eficazes para detecção e monitoramento dos patógenos presentes na água. Os métodos de detecção de contaminação fecal utilizam bactérias indicadoras, como coliformes totais e fecais, *Escherichia coli*, *Streptococcus* e *Enterococcus* (Holcomb & Stewart, 2020). No entanto, esses métodos apresentam limitações, como a falta de informações sobre a fonte da contaminação e baixa correlação com vírus humanos ou patógenos parasitas em ambientes aquáticos e estações de tratamento de esgoto, que possuem comportamento e taxas de sobrevivência diferentes (Korajkic *et al.*, 2018).

Diante desse cenário, os bacteriófagos têm sido propostos como alternativos indicadores de poluição fecal e viral dada suas vantagens sobre os indicadores bacterianos. Os bacteriófagos são mais abundantes, persistentes no ambiente, e eliminados nas fezes sem replicação, a menos que o hospedeiro esteja presente e ativo. Além disso, os fagos, ao infectarem bactérias intestinais, apresentam padrões de dispersão e sobrevivência semelhantes aos dos patógenos virais entéricos, fornecendo informações mais precisas sobre a presença desses patógenos (McMinn *et al.*, 2017).

Dentre os fagos mais utilizados como indicadores de poluição fecal e viral destacam-se os colifagos somáticos e F-específicos, capazes de se ligarem aos receptores proteicos específicos presentes na membrana externa bacteriana e capazes de infectar a bactéria hospedeira por meio do *pili* bacteriano, respectivamente (Kott *et al.*, 1974). Os fagos capazes de infectar *Bacteroides* spp. e *Enterococcus* spp. também se destacam dada suas capacidades potenciais de rastreamento da fonte microbiana (Martín-Díaz *et al.*, 2020; Santiago-Rodriguez *et al.*, 2013; Venegas *et al.*, 2015).

3.3.2 Aplicação em processos de tratamento de águas residuais

Embora as estações de tratamento de esgoto (ETEs) desempenhem um papel essencial na eliminação de bactérias e outros contaminantes, o volume substancial de bactérias e outros microrganismos presentes nesse sistema estão atreladas à genes de resistência a antibióticos (AGRs) e transferência horizontal de genes entre os microrganismos (Ragab *et al.*, 2024).

Considerando esses aspectos, os fagos têm sido implementados em sistemas de tratamento tendo como alvo bactérias patogênicas e bactérias resistentes a antibióticos. Dentro desse processo, os fagos podem controlar população de bactérias patogênicas e/ou resistentes por meio da lise bacteriana, redução do fitness da população bacteriana, tornando-as mais sensíveis ou mais suscetíveis à exclusão competitiva ou aos biocidas, remoção de biofilmes, remoção da formação de espuma e volume de lodo ativado formado pelas bactérias alvo e substituição de antibióticos e biocidas para reduzir sua

descarga intencional ou não intencional no meio ambiente (Fernandes *et al.*, 2014).

Diversos estudos já relataram a utilização de bacteriófagos para o controle de diversas bactérias em estações de tratamento, incluindo *Escherichia coli* (Beheshti *et al.*, 2015), *Pseudomonas aeruginosa* (Zhang *et al.*, 2013) e *Salmonella* spp. (Turki *et al.*, 2012). Além do controle de *Aeromonas* spp. e *Escherichia coli* resistentes a antibióticos (Pallavali *et al.*, 2023) e controle de biofilmes (Zhang *et al.*, 2013). Além disso, eles podem ser aplicados para evitar a formação de espuma, promovida pela ação de bactérias filamentosas como *Haliscomenobacter hydrossis*, *Gordonia* e *Nocardia*, ao longo do sistema de lodo ativado (Li *et al.*, 2015; Petrovski *et al.*, 2022).

3.3.3 Aplicação em processos agrícolas

3.3.3.1 Controle de doenças bacterianas em plantas

Em plantas, os principais patógenos encontrados são parasitas e nematoides, fungos, vírus, bactérias e oomicetos. Dentre esses, os mais relevantes abrangem os gêneros *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Agrobacterium*, *Xanthomonas*, *Erwinia*, *Xylella*, *Pectobacterium* e *Dickeya* (Mansfield *et al.*, 2012).

Ao longo dos anos, o surgimento de pragas e patógenos resistentes a biocidas tem aumentado e despertou um interesse crescente no uso de bacteriófagos como agentes de biocontrole dentro do manejo integrado de pragas (Gill & Hyman, 2010).

Em 1924, Mallmann e Hemstreet descreveram a aplicação de “substâncias líticas e inibitórias” encontradas em associação a patógenos vegetais responsáveis pela “podridão mole do repolho” (Mallmann & Hemstreet, 1924). Em 1925, Kotila e Coons utilizaram bacteriófagos provenientes do solo para inibir o crescimento do agente associado à “doença da canela preta na batata”, nomeado *Pectobacterium carotovorum* subsp. *atrosepticum* (Coons & Kotila, 1925). Já em 1935, trataram sementes de milho afetadas pelo patógeno *Pantoea stewartii* fagos isolados de plantas doentes, com redução na incidência da doença de 18% (sem tratamento) para 1,4% (com fagos) (Civerolo & Keil, 1969). Desde então, os fagos são utilizados no controle de diversos fitopatógenos como *Xanthomonas* spp. (Balogh *et al.*, 2003), *Pseudomonas* spp. (Frampton *et al.*, 2014), *Erwinia* spp. (Gill & Hyman, 2010), *Ralstonia* spp. (Fujiwara *et al.*, 2011) e *Dickeya solani* (Adriaenssens *et al.*, 2012).

3.3.4 Aplicação na pecuária e aquicultura

3.3.4.1 Prevenção de doenças infecciosas/bactérias zoonóticas

A indústria agropecuária desempenha um papel crucial no surgimento de bactérias multirresistentes, visto que em países desenvolvidos, a pecuária é responsável por cerca de 50–80% do uso total de antibióticos (Gigante & Atterbury, 2019).

Para reduzir as consequências relacionadas a resistência a antimicrobianos, a terapia fágica mostra-se uma ferramenta promissora e tem sido aplicada frente a diversas bactérias patogênicas em animais de produção (Ferriol-González & Domingo-Calap, 2021).

Diversos estudos avaliaram a utilização de fagos ou coquetéis fágicos para o controle ou tratamento de *Salmonella* spp. em frangos de corte e postura (Ahmadi *et al.*, 2016) e em suínos (Saez *et al.*, 2011). Outros estudos utilizaram fagos ou coquetéis fágicos em diferentes formas de

administração visando a prevenção ou o tratamento de infecções causadas por *Escherichia coli* em frangos de corte, aves de postura, bezerras, leitões, cordeiros e suínos (Huff *et al.*, 2002; Huff *et al.*, 2003; Oliveira *et al.*, 2010; Smith & Huggins, 1983; Yan *et al.*, 2012).

A aplicação de bacteriófagos também foi descrita visando o controle de diversas bactérias em diferentes espécies animais como *Campylobacter* spp. (D'Angelantonio *et al.*, 2021), *Clostridium perfringens* (Miller *et al.*, 2010) e *Staphylococcus aureus* (Ngassam-Tchamba *et al.*, 2020).

Além da aplicação na pecuária, nos últimos anos os fagos têm sido avaliados quanto ao seu potencial uso na aquicultura (Nokhwal *et al.*, 2023). Hoai *et al.* (2019) caracterizou três fagos líticos contra *Lactococcus garvieae*, um patógeno que acomete peixes marinhos (Hoai *et al.*, 2019). Outros trabalhos têm avaliado a utilização de diferentes fagos frente a diferentes espécies de *Vibrio* spp. de importância na aquicultura (Hu *et al.*, 2021), além da aplicação de coquetéis fágicos (Chen *et al.*, 2019).

3.4 Soluções biotecnológicas para controle de bactérias em alimentos

3.4.1 Controle de patógenos em alimentos

A presença de microrganismos patogênicos, como *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* spp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Vibrio cholera* em ambientes de produção constitui uma preocupação permanente, uma vez que esses agentes podem comprometer tanto a segurança alimentar quanto a saúde pública (Elbehiry *et al.*, 2023). Dessa forma, os fagos podem ser aplicados tanto em superfícies de processamento quanto nos alimentos diretamente.

A aplicação de bacteriófagos em superfícies de processamento pode ser realizada por meio da incorporação de fagos em soluções desinfetantes aplicadas diretamente nas superfícies, incluindo mesas de corte, equipamentos e utensílios, para controlar diferentes bactérias patogênicas, incluindo *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli* O145:H25 e *Listeria monocytogenes* (Arachchi *et al.*, 2013, Gvaladze *et al.*, 2024, Wang *et al.*, 2020).

O uso de bacteriófagos também pode visar diferentes alimentos, incluindo frutas, legumes, verduras, carnes ou produtos prontos para o consumo. A aplicação pode ser realizada tanto durante o processo de produção quanto no produto final diretamente em sua superfície. Tabla *et al.* (2022) avaliaram a eficácia de um coquetel fágico adicionando-o ao leite antes da produção do queijo. Os resultados demonstraram uma redução significativa na presença de *Escherichia coli* durante o período de fermentação. Além disso, a aplicação não ocasionou alterações nos aspectos sensoriais do produto final (Tabla *et al.*, 2022).

Já em carnes, estudos demonstram a eliminação de *Salmonella* utilizando bacteriófagos (Almutairi *et al.*, 2022; Volpi *et al.*, 2023). Além da eficácia de coquetéis fágicos combinados com agentes bacteriostáticos, como ácido propiônico e embalagem com atmosfera modificada, para controle bacteriano (Pelyuntha & Vongkamjan, 2023).

3.4.2 Biofilmes de embalagens antimicrobianas

Os biofilmes de embalagens antimicrobianas são embalagens poliméricas que incorporam

bacteriófagos como agentes antimicrobianos, desempenhando um papel na redução do crescimento de bactérias patogênicas e de microrganismos que contribuem para a deterioração dos alimentos. Esses materiais não apenas aumentam o tempo de prateleira dos produtos, mas também atuam como barreiras de proteção ativa (Chawla *et al.*, 2021).

Dado o contato direto com os alimentos, essas embalagens devem ser comestíveis e compostas por materiais seguros. Os polímeros utilizados podem incluir polissacarídeos, lipídios e proteínas como *whey*, gelatina, queratina, colágeno, glúten e proteína de soja, além de combinações entre diferentes moléculas para aprimorar suas propriedades funcionais (García-Anaya *et al.*, 2023).

Alguns estudos presentes na literatura já avaliaram a aplicação de bacteriófagos ou coquetéis fágicos em diferentes materiais de embalagem para produtos de origem animal, frutas e verduras, contra os principais patógenos alimentares como *Salmonella* spp. (Gouvêa *et al.*, 2016), *Escherichia coli* (Cui *et al.*, 2022; Lone *et al.*, 2016), *Listeria monocytogenes* (Lone *et al.*, 2016), *Vibrio parahemolítico* (Kalkan, 2018), *Pseudomonas fluorescens* (Alves *et al.*, 2019).

3.4.3 Biossensores para detecção de bactérias patogênicas

O método convencional de identificação de bactérias baseado em isolamento por cultura, apesar de altamente sensível, mostra-se laborioso. Dessa forma, os bacteriófagos representam uma alternativa para a detecção rápida de bactérias quando aplicados como biossensores.

Atualmente, diversos biossensores baseados em bacteriófagos foram desenvolvidos, incorporando uma variedade de transdutores, como por exemplo, eletroquímicos, microbalanças de cristal de quartzo (QCM), ressonância plasmônica de superfície (SPR) e magnetoelásticos. A maioria desses dispositivos utiliza fagos inteiros ou suas proteínas, além de marcadores citoplasmáticos liberados após a infecção viral.

Um estudo desenvolveu um sensor de bioluminescência com o fago repórter SPC32H-CDABE, capaz de detectar *Salmonella* em leite, alface e carne de porco (Kim *et al.*, 2014). Tolba *et al.* (2012) usaram um biossensor eletroquímico com hidrolases de parede celular de fagos para detectar *Listeria* no leite. Outros biossensores, como os micromecânicos, também foram aplicados para detectar *Salmonella Typhimurium* em frutas, verduras e carne de frango (Chen *et al.*, 2017; Mack *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017).

A Figura 1 sumariza as principais aplicações de bacteriófagos no ambiente e nos alimentos abordadas neste capítulo.

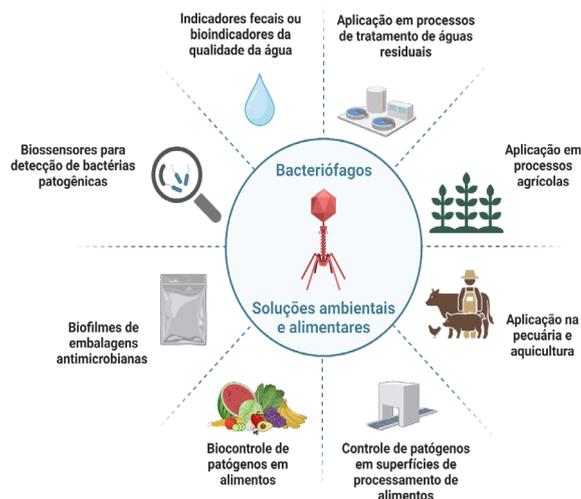


Figura 1. Potenciais aplicações dos bacteriófagos no ambiente e na cadeia produtiva de alimentos.

3.5 Diretrizes regulatórias existentes para uso dos bacteriófagos

Não há diretrizes regulatórias universais para todas as aplicações de bacteriófagos. Na terapia fágica, a regulamentação é mais avançada nos países que investem no desenvolvimento desses produtos (Ajose *et al.*, 2024). A Europa Oriental, que usa terapia fágica desde sua descoberta, possui regulamentações clínicas específicas, como as Diretivas 2005/28/CE e 2001/20/CE na Polônia, atualizadas pela nova legislação da Agência Europeia de Medicamentos (Yang *et al.*, 2023). Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) autoriza o uso de fagos em infecções resistentes a antibióticos mediante uma *emergency Investigational New Drug* (eIND) e controla um centro de terapia fágica em San Diego (Karn *et al.*, 2023).

Na indústria alimentícia e na agricultura, a FDA aprovou produtos para controle de contaminação alimentar e prevenção de infecções, como *EcoShield™*, *Secure Shield E1*, *PhageGuard E.*, e *EcoShield PX™*, seguindo a lei *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C) (Vikram *et al.*, 2021). Outros países, como Israel, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, também aprovam bacteriófagos para segurança alimentar, enquanto a União Europeia, sem regulamentação específica, permite o uso de produtos como *Listex™* P100 para controlar *Listeria* em alimentos (Pinto *et al.*, 2020).

3.6 Principais limitações no uso dos bacteriófagos

Embora os bacteriófagos ofereçam aplicações promissoras em áreas alimentares e ambientais, existem limitações e desafios em seu uso. A aplicação no ambiente exige altas dosagens, e o uso de fagos polivalentes pode impactar negativamente bactérias benéficas (Jassim *et al.*, 2016). Além disso, a transdução mediada por fagos pode disseminar genes de resistência a antibióticos entre bactérias (Liao *et al.*, 2024), e adaptações bacterianas podem levar à resistência contra infecções fágicas (Watson *et al.*, 2021). Para mitigar essas limitações, estratégias como coquetéis fágicos ajudam a reduzir a adaptação bacteriana, e a caracterização molecular dos fagos evita a disseminação de genes de resistência e o impacto em bactérias benéficas (ver capítulo 2). Testes específicos, incluindo tempo de exposição e dosagem mínima, são essenciais para uma aplicação segura (Agboluaje & Sauvageau, 2018). Além disso, a engenharia molecular permite remover genes tóxicos, aumentar a estabilidade

viral e ajustar a gama de hospedeiros (Eghbalpoor *et al.*, 2024).

Apesar dos desafios, os bacteriófagos permanecem uma abordagem relevante para combater bactérias resistentes, controlar patógenos e equilibrar ecossistemas. Compreender bem as interações entre fagos e hospedeiros é crucial para minimizar impactos negativos em alimentos e no ambiente (Rogovski *et al.*, 2021).

3.7 Conclusão

Os bacteriófagos se apresentam como uma solução inovadora e multifacetada para o controle microbiano em diversos contextos, desde o tratamento de águas residuais até a segurança alimentar. Sua versatilidade e eficácia os posicionam como um campo de pesquisa promissor, com potencial para enfrentar desafios atuais em saúde pública e gestão ambiental. O futuro da pesquisa em bacteriófagos promete avanços significativos na compreensão e aplicação desses agentes em benefício da sociedade e do meio ambiente.

Referências

Abedon, S. T., Danis-Wlodarczyk, K. M. & Wozniak, D. J. (2021). Phage Cocktail Development for Bacteriophage Therapy: Toward Improving Spectrum of Activity Breadth and Depth. *Pharmaceuticals*, 14(10), 1019. <https://doi.org/10.3390/ph14101019>

Abedon, S. T., Kuhl, S. J., Blasdel, B. G. & Kutter, E. M. (2011). Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*, 1(2), 66. <https://doi.org/10.4161/BACT.1.2.15845>

Adriaenssens, E. M., Van Vaerenbergh, J., Vandenneuvel, D., Dunon, V., Ceysens, P.-J., De Proft, M., Kropinski, A. M., Noben, J.-P., Maes, M. & Lavigne, R. (2012). T4-Related Bacteriophage LIMEstone Isolates for the Control of Soft Rot on Potato Caused by ‘*Dickeya solani*’. *PLoS ONE*, 7(3), e33227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033227>

Agboluaje, M. & Sauvageau, D. (2018). *Bacteriophage Production in Bioreactors* (p. 173–193). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7395-8_15

Ahmadi, M., Karimi Torshizi, M. A., Rahimi, S. & Dennehy, J. J. (2016). Prophylactic Bacteriophage Administration More Effective than Post-infection Administration in Reducing *Salmonella enterica* serovar Enteritidis Shedding in Quail. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01253>

Ajose, D. J., Adekanmbi, A. O., Kamaruzzaman, N. F., Ateba, C. N. & Saeed, S. I. (2024). Combating antibiotic resistance in a one health context: a plethora of frontiers. *One Health Outlook*, 6(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s42522-024-00115-7>

Almutairi, M., Imam, M., Alammari, N., Hafiz, R., Patel, F. & Alajel, S. (2022). Using Phages to Reduce *Salmonella* Prevalence in Chicken Meat: A Systematic Review. *PHAGE*, 3(1), 15–27. <https://doi.org/10.1007/s42522-022-00115-7>

doi.org/10.1089/phage.2021.0017

Alves, D., Marques, A., Milho, C., Costa, M. J., Pastrana, L. M., Cerqueira, M. A. & Sillankorva, S. M. (2019). Bacteriophage ϕ IBB-PF7A loaded on sodium alginate-based films to prevent microbial meat spoilage. *International Journal of Food Microbiology*, 291, 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.026>

Balogh, B., Jones, J. B., Momol, M. T., Olson, S. M., Obradovic, A., King, P. & Jackson, L. E. (2003). Improved Efficacy of Newly Formulated Bacteriophages for Management of Bacterial Spot on Tomato. *Plant Disease*, 87(8), 949–954. <https://doi.org/10.1094/PDIS.2003.87.8.94>

Beheshti Maal, K., Delfan, A. S. & Salmanizadeh, S. (2015). Isolation and Identification of Two Novel *Escherichia coli* Bacteriophages and Their Application in Wastewater Treatment and Coliform's Phage Therapy. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(3), e14945. <https://doi.org/10.5812/JJM.14945>

Carlton, R. M., Noordman, W. H., Biswas, B., de Meester, E. D. & Loessner, M. J. (2005). Bacteriophage P100 for control of *Listeria monocytogenes* in foods: Genome sequence, bioinformatic analyses, oral toxicity study, and application. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43(3), 301–312. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.08.005>

Chanishvili, N. (2012). Phage therapy--history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Advances in virus research*, 83, 3–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3>

Chawla, R., Sivakumar, S. & Kaur, H. (2021). Antimicrobial edible films in food packaging: Current scenario and recent nanotechnological advancements- a review. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 2, 100024. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2020.100024>

Chen, I.-H., Horikawa, S., Bryant, K., Riggs, R., Chin, B. A. & Barbaree, J. M. (2017). Bacterial assessment of phage magnetoelastic sensors for *Salmonella enterica* Typhimurium detection in chicken meat. *Food Control*, 71, 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.07.003>

Chen, L., Fan, J., Yan, T., Liu, Q., Yuan, S., Zhang, H., Yang, J., Deng, D., Huang, S. & Ma, Y. (2019). Isolation and Characterization of Specific Phages to Prepare a Cocktail Preventing *Vibrio* sp. Va-F3 Infections in Shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02337>

Civerolo, E. L. & Keil, H. L. (1969). Inhibition of bacterial spot of peach foliage by *Xanthomonas pruni* bacteriophage. *Phytopathology*, 59, 1966–1967.

Coons, G. H. & Kotila, J. E. (1925). The transmissible lytic principle (bacteriophage) in relation to

plant pathogens. . *Phytopathology*, 15, 357–370.

Correa, A. M. S., Howard-Varona, C., Coy, S. R., Buchan, A., Sullivan, M. B. & Weitz, J. S. (2021). Revisiting the rules of life for viruses of microorganisms. *Nature Reviews Microbiology*, 19(8), 501–513. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00530-x>

Cui, H., Yang, X., Li, C., Ye, Y., Chen, X. & Lin, L. (2022). Enhancing anti-*Escherichia coli* O157:H7 activity of composite phage nanofiber film by D-phenylalanine for food packaging. *International Journal of Food Microbiology*, 376, 109762. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109762>

D’Angelantonio, D., Scattolini, S., Boni, A., Neri, D., Di Serafino, G., Connerton, P., Connerton, I., Pomilio, F., Di Giannatale, E., Migliorati, G. & Aprea, G. (2021). Bacteriophage Therapy to Reduce Colonization of *Campylobacter jejuni* in Broiler Chickens before Slaughter. *Viruses*, 13(8), 1428. <https://doi.org/10.3390/v13081428>

Dowah, A. S. A. & Clokie, M. R. J. (2018). Review of the nature, diversity and structure of bacteriophage receptor binding proteins that target Gram-positive bacteria. *Biophysical Reviews*, 10(2), 535–542. <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0382-3>

Eghbalpoor, F., Gorji, M., Alavigh, M. Z. & Moghadam, M. T. (2024). Genetically engineered phages and engineered phage-derived enzymes to destroy biofilms of antibiotics resistance bacteria. *Heliyon*, 10(15). <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E35666/ASSET/A607843B-07C7-4683-AED5-BE388BF0670E/MAIN.ASSETS/GR2.JPG>

Elbehiry, A., Abalkhail, A., Marzouk, E., Elmanssury, A. E., Almuzaini, A. M., Alfheaid, H., Alshahrani, M. T., Huraysh, N., Ibrahim, M., Alzaben, F., Alanazi, F., Alzaben, M., Anagreyyah, S. A., Bayameen, A. M., Draz, A. & Abu-Okail, A. (2023). An Overview of the Public Health Challenges in Diagnosing and Controlling Human Foodborne Pathogens. *Vaccines*, 11(4), 725. <https://doi.org/10.3390/vaccines11040725>

Elois, M. A., Silva, R. da, Pilati, G. V. T., Rodríguez-Lázaro, D. & Fongaro, G. (2023). Bacteriophages as Biotechnological Tools. *Viruses*, 15(2), 349. <https://doi.org/10.3390/v15020349>

Fernandes, E., Martins, V. C., Nóbrega, C., Carvalho, C. M., Cardoso, F. A., Cardoso, S., Dias, J., Deng, D., Kluskens, L. D., Freitas, P. P. & Azeredo, J. (2014). A bacteriophage detection tool for viability assessment of *Salmonella* cells. *Biosensors and Bioelectronics*, 52, 239–246. <https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2013.08.053>

Ferriol-González, C. & Domingo-Calap, P. (2021). Phage Therapy in Livestock and Companion Animals. *Antibiotics*, 10(5), 559. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050559>

- Frampton, R. A., Taylor, C., Holguín Moreno, A. V., Visnovsky, S. B., Petty, N. K., Pitman, A. R. & Fineran, P. C. (2014). Identification of Bacteriophages for Biocontrol of the Kiwifruit Canker Phytopathogen *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae*. *Applied and Environmental Microbiology*, *80*(7), 2216–2228. <https://doi.org/10.1128/AEM.00062-14>
- Fujiwara, A., Fujisawa, M., Hamasaki, R., Kawasaki, T., Fujie, M. & Yamada, T. (2011). Biocontrol of *Ralstonia solanacearum* by Treatment with Lytic Bacteriophages. *Applied and Environmental Microbiology*, *77*(12), 4155–4162. <https://doi.org/10.1128/AEM.02847-10>
- Ganegama Arachchi, G. J., Cridge, A. G., Dias-Wanigasekera, B. M., Cruz, C. D., McIntyre, L., Liu, R., Flint, S. H. & Mutukumira, A. N. (2013). Effectiveness of phages in the decontamination of *Listeria monocytogenes* adhered to clean stainless steel, stainless steel coated with fish protein, and as a biofilm. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, *40*(10), 1105–1116. <https://doi.org/10.1007/s10295-013-1313-3>
- García-Anaya, M. C., Sepulveda, D. R., Zamudio-Flores, P. B. & Acosta-Muñiz, C. H. (2023). Bacteriophages as additives in edible films and coatings. *Trends in Food Science & Technology*, *132*, 150–161. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.01.008>
- Gigante, A. & Atterbury, R. J. (2019). Veterinary use of bacteriophage therapy in intensively-reared livestock. *Virology Journal*, *16*(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1260-3>
- Gill, J. & Hyman, P. (2010). Phage Choice, Isolation, and Preparation for Phage Therapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *11*(1), 2–14. <https://doi.org/10.2174/138920110790725311>
- Gouvêa, D. M., Mendonça, R. C. S., Lopez, M. E. S. & Batalha, L. S. (2016). Absorbent food pads containing bacteriophages for potential antimicrobial use in refrigerated food products. *LWT - Food Science and Technology*, *67*, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.11.043>
- Graham, E. B., Paez-Espino, D., Brislawn, C., Hofmockel, K. S., Wu, R., Kyrpides, N. C., Jansson, J. K. & McDermott, J. E. (2019). Untapped viral diversity in global soil metagenomes. *bioRxiv*, 583997. <https://doi.org/10.1101/583997>
- Gvaladze, T., Lehnerr, H. & Hertwig, S. (2024). A bacteriophage cocktail can efficiently reduce five important *Salmonella* serotypes both on chicken skin and stainless steel. *Frontiers in Microbiology*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1354696>
- Hoai, T. D., Nishiki, I., Fujiwara, A., Yoshida, T. & Nakai, T. (2019). Comparative genomic analysis of three lytic *Lactococcus garvieae* phages, novel phages with genome architecture linking the 936 phage species of *Lactococcus lactis*. *Marine Genomics*, *48*, 100696. <https://doi.org/10.1016/j.margen.2019.100696>

- Holcomb, D. A. & Stewart, J. R. (2020). Microbial Indicators of Fecal Pollution: Recent Progress and Challenges in Assessing Water Quality. *Current Environmental Health Reports*, 7(3), 311. <https://doi.org/10.1007/S40572-020-00278-1>
- Hu, Z., Chen, X., Chen, W., Li, P., Bao, C., Zhu, L., Zhang, H., Dong, C. & Zhang, W. (2021). Siphoviridae phage PH669 capable of lysing some strains of O3 and O4 serotypes in *Vibrio parahaemolyticus*. *Aquaculture*, 545, 737192. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.737192>
- Huang, Z., Zhang, Z., Tong, J., Malakar, P. K., Chen, L., Liu, H., Pan, Y. & Zhao, Y. (2021). Phages and their lysins: Toolkits in the battle against foodborne pathogens in the postantibiotic era. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20(4), 3319–3343. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12757>
- Huff, W. E., Huff, G. R., Rath, N. C., Balog, J. M., Xie, H., Moore, P. A. & Donoghue, A. M. (2002). Prevention of *Escherichia coli* Respiratory Infection in Broiler Chickens with Bacteriophage (SPR02). *Poultry Science*, 81(4), 437–441. <https://doi.org/10.1093/ps/81.4.437>
- Huff, W., Huff, G., Rath, N., Balog, J. & Donoghue, A. (2003). Evaluation of aerosol spray and intramuscular injection of bacteriophage to treat an *Escherichia coli* respiratory infection. *Poultry Science*, 82(7), 1108–1112. <https://doi.org/10.1093/ps/82.7.1108>
- Jassim, S. A. A., Limoges, R. G. & El-Cheikh, H. (2016). Bacteriophage biocontrol in wastewater treatment. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32(4), 70. <https://doi.org/10.1007/s11274-016-2028-1>
- JE, K. & GH, C. (1925). Investigations on the blackleg disease of potato. *Michigan Agricultural Experimental Station Technical Bulletin*, 67, 3–29.
- Kalkan, S. (2018). *Vibrio parahaemolyticus* ATCC 17802 inactivation by using methylcellulose films containing encapsulated bacteriophages. *TURKISH JOURNAL OF VETERINARY AND ANIMAL SCIENCES*, 42(5), 480–485. <https://doi.org/10.3906/vet-1804-10>
- Karn, S. L., Gangwar, M., Kumar, R., Bhartiya, S. K. & Nath, G. (2023). Phage therapy: a revolutionary shift in the management of bacterial infections, pioneering new horizons in clinical practice, and reimagining the arsenal against microbial pathogens. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1209782>
- Kim, S., Kim, M. & Ryu, S. (2014). Development of an Engineered Bioluminescent Reporter Phage for the Sensitive Detection of Viable *Salmonella typhimurium*. *Analytical Chemistry*, 86(12), 5858–5864. <https://doi.org/10.1021/ac500645c>

- Knecht, L. E., Veljkovic, M. & Fieseler, L. (2020). Diversity and Function of Phage Encoded Depolymerases. *Frontiers in Microbiology*, 10, 502215. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.02949/BIBTEX>
- Korajkic, A., McMinn, B. R. & Harwood, V. J. (2018). Relationships between Microbial Indicators and Pathogens in Recreational Water Settings. *International journal of environmental research and public health*, 15(12). <https://doi.org/10.3390/IJERPH15122842>
- Kott, Y., Roze, N., Sperber, S. & Betzer, N. (1974). Bacteriophages as viral pollution indicators. *Water Research*, 8(3), 165–171. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(74\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0043-1354(74)90039-6)
- Li, B., Ju, F., Cai, L. & Zhang, T. (2015). Profile and Fate of Bacterial Pathogens in Sewage Treatment Plants Revealed by High-Throughput Metagenomic Approach. *Environmental Science and Technology*, 49(17), 10492–10502. https://doi.org/10.1021/ACS.EST.5B02345/ASSET/IMAGES/LARGE/ES-2015-02345F_0004.JPEG
- Liao, H., Liu, C., Zhou, S., Liu, C., Eldridge, D. J., Ai, C., Wilhelm, S. W., Singh, B. K., Liang, X., Radosevich, M., Yang, Q. E., Tang, X., Wei, Z., Friman, V. P., Gillings, M., Delgado-Baquerizo, M. & Zhu, Y. G. (2024). Prophage-encoded antibiotic resistance genes are enriched in human-impacted environments. *Nature Communications* 2024 15:1, 15(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52450-y>
- Lone, A., Anany, H., Hakeem, M., Aguis, L., Avdjian, A.-C., Bouget, M., Atashi, A., Brovko, L., Rochefort, D. & Griffiths, M. W. (2016). Development of prototypes of bioactive packaging materials based on immobilized bacteriophages for control of growth of bacterial pathogens in foods. *International Journal of Food Microbiology*, 217, 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.10.011>
- Mack, J. D., Yehualaeshet, T., Park, M., Tameru, B., Samuel, T. & Chin, B. A. (2017). Phage-Based Biosensor and Optimization of Surface Blocking Agents to Detect *Salmonella Typhimurium* on Romaine Lettuce. *Journal of Food Safety*, 37(2). <https://doi.org/10.1111/jfs.12299>
- Mansfield, J., Genin, S., Magori, S., Citovsky, V., Sriariyanum, M., Ronald, P., Dow, M., Verdier, V., Beer, S. V., Machado, M. A., Toth, I., Salmond, G. & Foster, G. D. (2012). Top 10 Plant Pathogenic Bacteria In Molecular Plant pathology. *Molecular Plant Pathology*, 13(6), 614–629. <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2012.00804.x>
- Martín-Díaz, J., Lucena, F., Blanch, A. R. & Jofre, J. (2020). Review: Indicator bacteriophages in sludge, biosolids, sediments and soils. *Environmental Research*, 182, 109133. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109133>

- McMinn, B. R., Ashbolt, N. J. & Korajkic, A. (2017). Bacteriophages as indicators of fecal pollution and enteric virus removal. *Letters in applied microbiology*, 65(1), 11. <https://doi.org/10.1111/LAM.12736>
- Miller, R. W., Skinner, J., Sulakvelidze, A., Mathis, G. F. & Hofacre, C. L. (2010). Bacteriophage Therapy for Control of Necrotic Enteritis of Broiler Chickens Experimentally Infected with *Clostridium perfringens*. *Avian Diseases*, 54(1), 33–40. <https://doi.org/10.1637/8953-060509-Reg.1>
- Moye, Z. D., Woolston, J. & Sulakvelidze, A. (2018). Bacteriophage Applications for Food Production and Processing. *Viruses*, 10(4), 205. <https://doi.org/10.3390/v10040205>
- Naureen, Z., Dautaj, A., Anpilogov, K., Camilleri, G., Dhuli, K., Tanzi, B., Maltese, P. E., Cristofoli, F., Antoni, L. De, Beccari, T., Dundar, M. & Bertelli, M. (2020). Bacteriophages presence in nature and their role in the natural selection of bacterial populations. *Acta Biomedica*, 91(13), 1–13.
- Ngassam-Tchamba, C., Duprez, J. N., Fergestad, M., De Visscher, A., L’Abee-Lund, T., De Vlieghe, S., Wasteson, Y., Touzain, F., Blanchard, Y., Lavigne, R., Chanishvili, N., Cassart, D., Mainil, J. & Thiry, D. (2020). In vitro and in vivo assessment of phage therapy against *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 762–770. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.020>
- Ngu, N., Phuong, L., Anh, L., Loc, H., Tam, N., Huan, P., Diep, T. & Kamei, K. (2022). The Efficiency of Bacteriophages Against *Salmonella typhimurium* Infection in Native Noi Broilers. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 24(3). <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2021-1561>
- Nokhwal, A., Anand, T., Ravikant & Vaid, R. K. (2023). Bacteriophage therapy: an emerging paradigm in fish disease management. *Aquaculture International*, 31(2), 777–805. <https://doi.org/10.1007/s10499-022-01001-7>
- Oliveira, A., Sereno, R. & Azeredo, J. (2010). In vivo efficiency evaluation of a phage cocktail in controlling severe colibacillosis in confined conditions and experimental poultry houses. *Veterinary Microbiology*, 146(3–4), 303–308. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.05.015>
- Pallavali, R., Shin, D. & Choi, J. (2023). Phage-Based Biocontrol of Antibiotic-Resistant Bacterium Isolated from Livestock Wastewater Treatment Plant. *Water* 2023, Vol. 15, Page 1616, 15(8), 1616. <https://doi.org/10.3390/W15081616>
- Pelyuntha, W. & Vongkamjan, K. (2023). Control of *Salmonella* in Chicken Meat by a Phage Cocktail in Combination with Propionic Acid and Modified Atmosphere Packaging. *Foods*, 12(22), 4181. <https://doi.org/10.3390/foods12224181>

- Perros, M. (2015). A sustainable model for antibiotics. *Science*, 347(6226), 1062–1064. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAA3048/ASSET/C2CEE29B-61A6-45BF-8E3C-E04A201A6D50/ASSETS/GRAPHIC/347_1062_F3.JPEG
- Petrovski, S., Batinovic, S., Rose, J. J. A. & Seviour, R. J. (2022). Biological control of problematic bacterial populations causing foaming in activated sludge wastewater treatment plants—phage therapy and beyond. *Letters in Applied Microbiology*, 75(4), 776–784. <https://doi.org/10.1111/LAM.13742>
- Pinto, G., Almeida, C. & Azeredo, J. (2020). Bacteriophages to control Shiga toxin-producing *Escherichia coli* – safety and regulatory challenges. *Critical Reviews in Biotechnology*, 40(8), 1081–1097. <https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1805719>
- Puxty, R. J. & Millard, A. D. (2023). Functional ecology of bacteriophages in the environment. *Current Opinion in Microbiology*, 71, 102245. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102245>
- Ragab, S., Mustafa, M. K., Hassan, Y. Y., Nasr, A., Hady, B. H. A. El & El-Shibiny, A. (2024). Potential use of bacteriophages as biocontrol agents against multidrug-resistant pathogens in wastewater treatment: a review. *Environmental Sustainability 2024 7:3*, 7(3), 287–302. <https://doi.org/10.1007/S42398-024-00322-Y>
- Rogovski, P., Cadamuro, R. D., da Silva, R., de Souza, E. B., Bonatto, C., Viancelli, A., Michelon, W., Elmahdy, E. M., Treichel, H., Rodríguez-Lázaro, D. & Fongaro, G. (2021). Uses of Bacteriophages as Bacterial Control Tools and Environmental Safety Indicators. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.793135>
- Saez, A. C., Zhang, J., Rostagno, M. H. & Ebner, P. D. (2011). Direct Feeding of Microencapsulated Bacteriophages to Reduce *Salmonella* Colonization in Pigs. *Foodborne Pathogens and Disease*, 8(12), 1269–1274. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.0905>
- Santiago-Rodríguez, T. M., Marcos, P., Monteiro, S., Urdaneta, M., Santos, R. & Toranzos, G. A. (2013). Evaluation of Enterococcus-infecting phages as indices of fecal pollution. *Journal of water and health*, 11(1), 51–63. <https://doi.org/10.2166/WH.2012.100>
- Sarrami, Z., Sedghi, M., Mohammadi, I., Bedford, M., Miranzadeh, H. & Ghasemi, R. (2023). Effects of bacteriophage on *Salmonella enteritidis* infection in broilers. *Scientific Reports*, 13(1), 12198. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38791-6>
- Singh, A., Poshtiban, S. & Evoy, S. (2013). Recent Advances in Bacteriophage Based Biosensors for Food-Borne Pathogen Detection. *Sensors*, 13(2), 1763–1786. <https://doi.org/10.3390/s130201763>
- Sklar, I. B. & Joerger, R. D. (2001). Attempts to utilize bacteriophage to combat *Salmonella*

enterica serovar entemtidis infection in chickens. *Journal of Food Safety*, 21(1), 15–29. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4565.2001.tb00305.x>

Smith, H. W. & Huggins, M. B. (1983). Effectiveness of Phages in Treating Experimental *Escherichia coli* Diarrhoea in Calves, Piglets and Lambs. *Microbiology*, 129(8), 2659–2675. <https://doi.org/10.1099/00221287-129-8-2659>

Smith, H., Huggins, M. B. & Shaw, K. M. (1987). Factors influencing the survival and multiplication of bacteriophages in calves and in their environment. *Journal of General Microbiology*, 133(5), 1127–1135. <https://doi.org/10.1099/00221287-133-5-1127/CITE/REFWORKS>

Tabla, R., Gómez, A., Rebollo, J. E., Molina, F. & Roa, I. (2022). Effectiveness of a bacteriophage cocktail in reducing cheese early blowing caused by *Escherichia coli*. *LWT*, 153, 112430. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112430>

Tolba, M., Ahmed, M. U., Tlili, C., Eichenseher, F., Loessner, M. J. & Zourob, M. (2012). A bacteriophage endolysin-based electrochemical impedance biosensor for the rapid detection of *Listeria* cells. *The Analyst*, 137(24), 5749. <https://doi.org/10.1039/c2an35988j>

Toro, H., Price, S. B., McKee, S., Hoerr, F. J., Krehling, J., Perdue, M. & Bauermeister, L. (2005). Use of Bacteriophages in Combination with Competitive Exclusion to Reduce *Salmonella* from Infected Chickens. *Avian Diseases*, 49(1), 118–124. <https://doi.org/10.1637/7286-100404R>

Turki, Y., Ouzari, H., Mehri, I., Ammar, A. Ben & Hassen, A. (2012). Evaluation of a cocktail of three bacteriophages for the biocontrol of *Salmonella* of wastewater. *Food Research International*, 45(2), 1099–1105. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2011.05.041>

Venegas, C., Diez, H., Blanch, A. R., Jofre, J. & Campos, C. (2015). Microbial source markers assessment in the Bogotá River basin (Colombia). *Journal of water and health*, 13(3), 801–810. <https://doi.org/10.2166/WH.2015.240>

Vikram, A., Woolston, J. & Sulakvelidze, A. (2021). Phage Biocontrol Applications in Food Production and Processing. *Current Issues in Molecular Biology*, 267–302. <https://doi.org/10.21775/cimb.040.267>

Volpi, M., Gambino, M., Kirkeby, K., Elsser-Gravesen, A. & Brøndsted, L. (2023). Full-scale industrial phage trial targeting *Salmonella* on pork carcasses. *Food Microbiology*, 112, 104240. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2023.104240>

Wang, C., Hang, H., Zhou, S., Niu, Y. D., Du, H., Stanford, K. & McAllister, T. A. (2020). Bacteriophage biocontrol of Shiga toxigenic *Escherichia coli* (STEC) O145 biofilms on stainless steel reduces the

contamination of beef. *Food Microbiology*, 92, 103572. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103572>

Wang, F., Horikawa, S., Hu, J., Wikle, H., Chen, I.-H., Du, S., Liu, Y. & Chin, B. (2017). Detection of *Salmonella typhimurium* on Spinach Using Phage-Based Magnetoelastic Biosensors. *Sensors*, 17(2), 386. <https://doi.org/10.3390/s17020386>

Watson, B. N. J., Steens, J. A., Staals, R. H. J., Westra, E. R. & van Houte, S. (2021). Coevolution between bacterial CRISPR-Cas systems and their bacteriophages. *Cell host & microbe*, 29(5), 715–725. <https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2021.03.018>

WL Mallmann & C. Hemstreet. (1924). Isolation of an inhibitory substance from plants. *Journal of Agricultural Research*, 28, 599–602.

Yan, L., Hong, S. M. & Kim, I. H. (2012). Effect of Bacteriophage Supplementation on the Growth Performance, Nutrient Digestibility, Blood Characteristics, and Fecal Microbial Shedding in Growing Pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 25(10), 1451–1456. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.12253>

Yang, Q., Le, S., Zhu, T. & Wu, N. (2023). Regulations of phage therapy across the world. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1250848>

Zhang, Y., Hunt, H. K. & Hu, Z. (2013). Application of bacteriophages to selectively remove *Pseudomonas aeruginosa* in water and wastewater filtration systems. *Water Research*, 47(13), 4507–4518. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2013.05.014>

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.

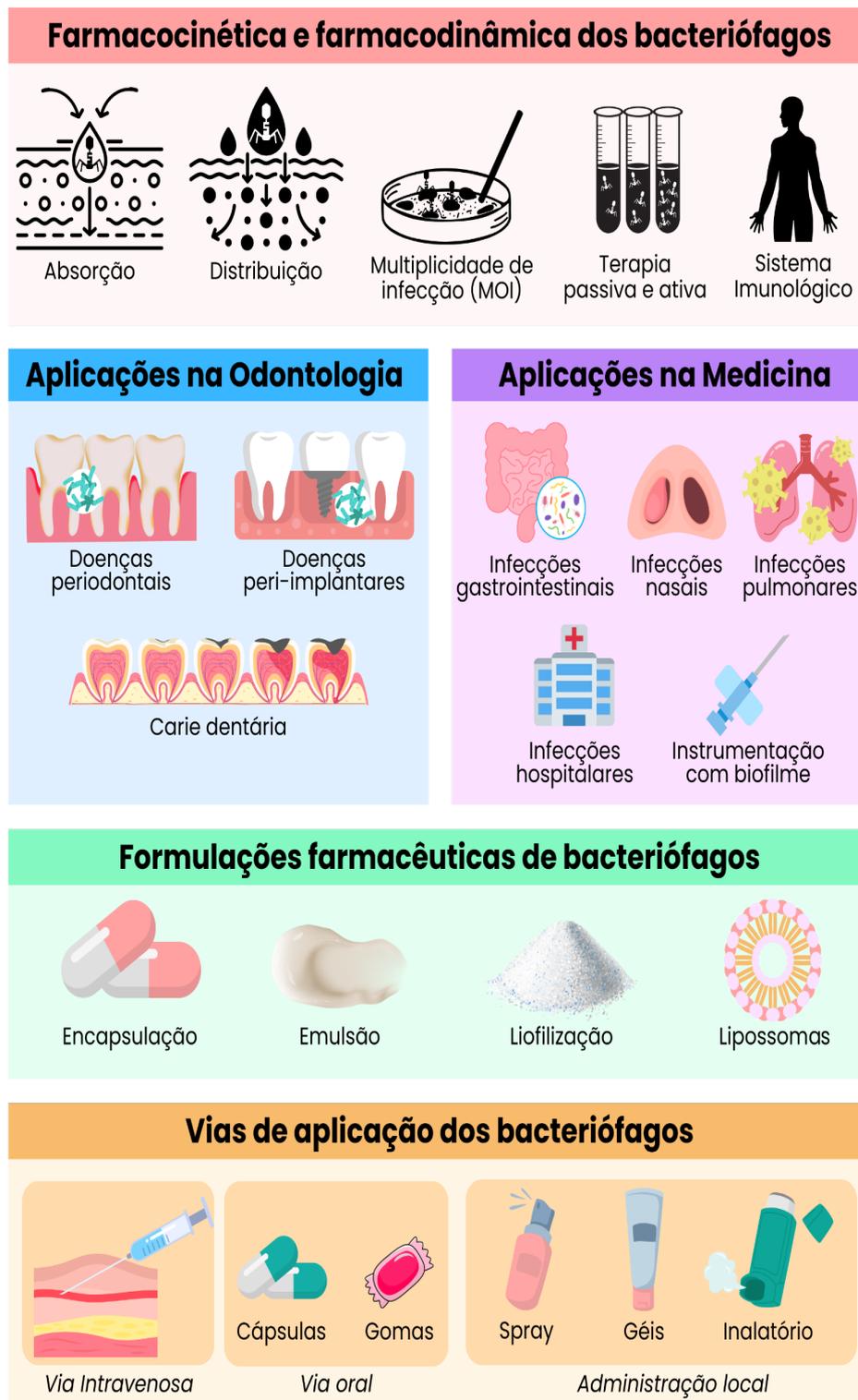


Figura 1. Principais aplicações clínicas e odontológicas conhecidas de bacteriófagos.

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 (Wolfoviz-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*. *Mustansiriya 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., Hourri-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>

