RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

TERAPIA FÁGICA: UMA ABORDAGEM INOVADORA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS RESISTENTES

PHAGE THERAPY: AN INNOVATIVE APPROACH TO TREATING INFECTIONS CAUSED BY RESISTANT BACTERIA

TERAPIA CON FAGOS: UN ENFOQUE INNOVADOR PARA TRATAR LAS INFECCIONES POR BACTERIAS RESISTENTES

Jaqueline Corrêa de Souza[1], Mateus Alexandre Maestrella Basilio[2], Mayara Gambellini Gonçalves[3]

e626264
https://doi.org/10.47820/recima21.v6i2.6264

PUBLICADO: 2/2025

RESUMO

Dentre as problemáticas da infectologia, na atualidade, a resistência bacteriana a antibióticos se apresenta como uma ameaça expressiva à saúde populacional, principalmente no quesito de tratamento de infecções. Assim, em uma era de resistência antibiótica, os bacteriófagos se tornam um produto terapêutico em potencial contra infecções. Os bacteriófagos são vírus que infectam bactérias com alta especificidade e também podem ser projetados utilizando engenharia genética para exterminar cepas resistentes a antibióticos. No mínimo 1 milhão de pessoas por ano são acometidas por infecções resistentes no Brasil, as bactérias mais preocupantes são *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumanii*. A terapia com fagos pode ser dividida em duas principais abordagens: a personalizada e a não personalizada, sendo que a primeira possui melhores resultados. Os fagos demonstraram ser bem tolerados e seguros, independentemente da via utilizada. Contudo, os ensaios clínicos ainda carecem de sistematização completa da metodologia, sendo crucial promover e investir em ensaios clínicos bem estruturados para garantir melhores resultados aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Bacteriófagos. Terapia Fágica. Resistência Bacteriana. Antibióticos.

ABSTRACT

Among the problems facing infectious diseases today, bacterial resistance to antibiotics is a significant threat to public health, especially in terms of treating infections. Thus, in an era of antibiotic resistance, bacteriophages have become a potential therapeutic product against infections. Bacteriophages are viruses that infect bacteria with high specificity and can also be designed, using genetic engineering, to exterminate antibiotic-resistant strains. At least 1 million people a year are affected by resistant infections in Brazil, the most worrying bacteria being Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli and Acinetobacter baumanii. Phage therapy can be divided into two main approaches: personalized and non-personalized, with the former having better results. Phages proved to be well tolerated and safe, regardless of the route used. However, clinical trials still lack complete systematization of the methodology, and it is crucial to promote and invest in well-structured clinical trials to guarantee better results for patients.

KEYWORDS: *Bacteriophages. Phage Therapy. Bacterial Resistance. Antibiotics.*

RESUMEN

Entre los problemas a los que se enfrentan las enfermedades infecciosas hoy en día, la resistencia bacteriana a los antibióticos es una amenaza significativa para la salud pública, especialmente en lo que se refiere al tratamiento de las infecciones. Así, en la era de la resistencia a los antibióticos, los bacteriófagos se han convertido en un potencial producto terapéutico contra las infecciones. Los

[1] Discente do curso de Bacharelado em Biomedicina pela Faculdade UNITERP-FACTERP, São José do Rio Preto, São Paulo.
[2] Mestrando em Microbiologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), MBA em Gestão de Saúde pelo Centro Universitário São Camilo. Docente do curso de Biomedicina da Faculdade UNITERP-FACTERP, São José do Rio Preto, São Paulo.
[3] Mestre em Microbiologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP). Especialista em Saúde Pública. Coordenadora e docente do curso de Biomedicina da Faculdade UNITERP-FACTERP, São José do Rio Preto, São Paulo.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

bacteriófagos son virus que infectan bacterias con gran especificidad y que también pueden diseñarse, mediante ingeniería genética, para exterminar cepas resistentes a los antibióticos. En Brasil, al menos un millón de personas al año se ven afectadas por infecciones resistentes, siendo las bacterias más preocupantes Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Acinetobacter baumanii. La terapia con fagos puede dividirse en dos enfoques principales: personalizado y no personalizado, siendo el primero el que obtiene mejores resultados. Los fagos demostraron ser bien tolerados y seguros, independientemente de la vía utilizada. Sin embargo, los ensayos clínicos aún carecen de una sistematización completa de la metodología, y es crucial promover e invertir en ensayos clínicos bien estructurados para garantizar mejores resultados para los pacientes.

PALABRAS CLAVE: *Bacteriófagos. Terapia con fagos. Resistencia bacteriana. Antibióticos*

1. INTRODUÇÃO

Dentre as problemáticas da infectologia na atualidade, a resistência bacteriana a antibióticos se apresenta como uma ameaça expressiva à saúde populacional, principalmente no quesito de tratamento de infecções (Smolinski; Hamburg; Lederberg, 2003). Estima-se que, em 2019, houve 4,95 milhões de óbitos associados à resistência bacteriana, sendo que 1,2 milhão desses foram diretamente causados por bactérias resistentes (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

Desde a descoberta da ação antibiótica da penicilina, em 1928, já havia o conhecimento de que seu uso traria a resistência bacteriana, devendo ser, portanto, monitorada (Cohen, 2021). Segundo Fleming (1946), “provavelmente não há nenhuma droga quimioterápica que, em circunstâncias adequadas, uma bactéria não possa reagir de alguma forma adquirindo agilidade [resistência]”.

Logo em seguida, em 1947, Barber comprovou em seus estudos que as bactérias possuíam a capacidade de resistir à ação da penicilina por meio de enzimas degradantes do antibiótico, as penicilases (Alekshun; Levy, 2007). De fato, após mais de 70 anos, cepas de bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias da família *Enterobacteriaceae*, apresentam elevados níveis de resistência tornando as opções terapêuticas limitadas (Muteeb *et al.*, 2023).

O combate de doenças infecciosas resistentes tem se tornado um desafio devido à escassez de antibióticos eficientes contra essas bactérias. Bem como, são comuns as complicações causadas por essas infecções em pacientes submetidos a quimioterapia, ou que passaram por procedimentos cirúrgicos, principalmente transplantes, e tratamento por diálise. Para esses, é crítica a necessidade de tratamento de infecções secundárias, sendo este um desafio frequente nos hospitais (Frieden, 2013).

O uso em grande escala de antibióticos, não só como alternativa terapêutica para humanos, mas também como forma de promover a saúde de animais na pecuária, contribuiu com desenvolvimento de resistência bacteriana. Segundo estudos de Sabino *et al.,* em 2019, foram detectados pelo menos 3148 genes de resistência à antibióticos no genoma de bactérias da microbiota do rúmen de ruminantes, dentre eles, os mais encontrados foram a resistência à beta-lactâmicos, glicopeptídeos, tetraciclina e aminoglicosídeos. Esses genes ainda demonstram potencial de ser transferidos para bactérias patogênicas.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Além disso, o longo período necessário para o desenvolvimento de novos antimicrobianos contribui para o processo de ganho de resistência. Desse modo, a baixa taxa de novos antibióticos favoreceu a atenção de estudos aos bacteriófagos como agente para o controle, tratamento e prevenção de infecções bacterianas (Jassim; Limoges, 2014). Nesse contexto, em uma era de resistência antibiótica os bacteriófagos se tornam um produto terapêutico em potencial contra infecções bacterianas, funcionando como uma opção alternativa ou, pelo menos, complementar aos antibióticos (Kakasis; Panitsa, 2019).

Os bacteriófagos, ou fagos, foram descobertos por William Twort em 1915, e a sua ação bactericida por Felix d'Herelle dois anos depois, no entanto, foram descartados rapidamente como uma opção terapêutica devido ao surgimento dos antibióticos e sua facilidade de administração. Ainda assim, em alguns países, como na Georgia no século XX, as pesquisas com o uso da terapia fágica prosseguiram (Hatfull; Dedrick; Schooley, 2022).

Os fagos são vírus que infectam bactérias, portanto, são parasitas intracelulares obrigatórios que utilizam do metabolismo celular para se multiplicar. Assim, cada tipo de bacteriófago, infecta um tipo celular específico ou até uma subespécie (Strathdee *et al.*, 2023). Diferentemente dos antibióticos, os fagos mapeiam os receptores de membrana de bactérias e evoluem mutualmente com elas, mesmo que essas desenvolvam genes de resistência (CHEVALLEREAU *et al.*, 2022).

Em seu boletim para a Academia de Medicina de Nova York, d'Herelle relatou que desde 1919, vinha administrando, por via oral, dois centímetros cúbicos de cultura de bacteriófagos em pacientes com disenteria bacilar (Shigelose). Como resultado, todos os sintomas da doença desapareciam em poucas horas, e no dia seguinte, já estavam curados. Também afirmou que desde sua descoberta, essa terapia foi amplamente aplicada no Brasil e no Sudão, e que nestes países tiveram-se os mesmos resultados (D´Herelle, 1931).

Desde essa primeira aplicação de bacteriófagos em 1919, a ciência tem evoluído, de modo que os fagos já podem ser projetados, utilizando engenharia genética, para exterminar cepas resistentes a antibióticos de amplo espectro (Gencay *et al.*, 2024). No entanto, os padrões de pesquisa mudaram, diferentemente do século passado que havia muita experimentação clínica, atualmente, devido à extensa regulamentação, estratégias pré-clínicas com animais são mais valorizadas, por isso, mesmo com tantas aplicações bem-sucedidas no passado, ainda não se implementa a terapia fágica nos tempos atuais (Abedon, 2017).

Além disso, capacidade evolutiva dos fagos ao mesmo tempo que é um atributo, é também um desafio para seu uso, porque esses sofrem rápida mutação de seu genoma, se tornando de difícil estabilidade. Inclusive, é justamente pela alta especificidade da ação destes vírus, que se torna dificultoso encontrar bacteriófagos eficazes para o tratamento de uma infecção específica. Isso porque, mesmo sendo abundantes no ambiente, são necessários testes de uma diversidade inteira de fagos para encontrar, pelo menos um, que seja qualificado (Brives; Pourraz, 2020).

Desse modo, conforme os laboratórios de pesquisa focados em fagos surgem globalmente, para a implementação da terapia fágica, torna-se primordial promover o desenvolvimento de ensaios

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

clínicos aperfeiçoados, estabelecer normas para a fabricação e estocagem das soluções de fagos e colaboração entre pesquisadores e a comunidade médica (Hitchcock *et al*., 2023).

Dito isso, este estudo tem por objetivo investigar o uso de bacteriófagos no tratamento contra infecções causadas por bactérias resistentes. Para isso, a pesquisa busca esclarecer o panorama sobre as bactérias resistentes e discutir a disponibilidade de antibióticos eficientes para a terapêutica. Ainda procura-se elencar os mecanismos de ação dos bacteriófagos para o tratamento e, por fim, elucidar os benefícios e os desafios do uso e da implantação dos bacteriófagos na terapia antibacteriana. Desse modo, este estudo realizado por meio de uma revisão bibliográfica, contribui para evidenciar a importância do tema de grande relevância atual, trazendo um olhar crítico para a escassez de terapias antibacterianas.

2. MÉTODOS

Para a elaboração do estudo, o qual segue um modelo de revisão bibliográfica, foi realizado uma pesquisa de forma qualitativa com natureza básica e exploratória a partir da convergência de dados buscados em artigos científicos e monografias publicados em plataformas acadêmicas como PubMed, SciELO, pesquisa no Google acadêmico, por meio do uso das palavras-chave: Bacteriófagos. Terapia Fágica. Resistência Bacteriana. Antibióticos.

Os critérios de inclusão e exclusão empregados na seleção do material para esta revisão são os seguintes: considerou-se pesquisas que tratem do tema deste estudo, publicadas em inglês entre os anos de 2014 e 2024. Além disso, excluiu-se estudos que possuem acesso restrito a assinantes ou que abordem temas não relacionados. Após a definição destes critérios, os artigos selecionados foram analisados na íntegra para avaliar sua elegibilidade para a inclusão no/ estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Panorama da resistência bacteriana

Segundo estimativa, no mínimo um milhão de pessoas por ano são acometidas por infecções resistentes a antibióticos no Brasil (Balasubramanian, 2023). Já nos Estados Unidos, são infectadas 2,8 milhões de pessoas anualmente por bactérias resistentes, sendo que cerca de 35 mil dessas morrem por causa da infecção diretamente (CDC, 2019). Não distante disso, na Europa, 33 mil pessoas morrem anualmente devido à resistência antimicrobiana (ANVISA, 2021).

Mesmo com o aumento significativo das resistências bacterianas no mundo, a formulação de novos antibióticos vem diminuindo (Conly; Johnston, 2005). Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) em seu relatório ``*Incentivising the development of new antibacterial treatments 2023´´*, as principais empresas farmacêuticas do mundo diminuíram o interesse em desenvolver antibióticos de uso clínico devido ao elevado valor de sua descoberta, elaboração, confecção, e introdução no mercado, despesas essas que os investimentos recebidos não suprem.

Uma vez que há resistência à primeira e à segunda linha de antibióticos, ou esses se encontram indisponíveis, inicia-se o uso de antibióticos inadequados, mais caros e prejudiciais ao

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

paciente. Isso sem mencionar que pacientes infectados por bactérias resistentes apresentam mais chances de permanecerem internados por muito mais tempo, sofrer sequelas e até vir a óbito, mesmo quando há opções de tratamento (Frieden, 2013).

Recentemente, em junho de 2024, a OMS publicou um relatório com uma lista das principais preocupações quanto as resistências a antibióticos, citando as bactérias de maior ameaça atual. Em primeiro lugar na lista tem-se a *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenêmicos, seguida, respectivamente, de *Escherichia coli* resistente à cefalosporina de terceira geração; *Acinetobacter baumanii* resistente à carbapenêmicos; *Mycobacterium tuberculosis* resistente à rifampicina e *Escherichia coli* resistente à carbapenêmicos.

Segundo dados apresentados pelo Brasil ao Observatório Global de Saúde da OMS, no ano de 2019 foram reportados 21.223 casos de infecções bacterianas, dos quais 5.106 (24%) apresentaram resistência a antimicrobianos. Ainda conforme os dados, 3.099 dos casos de resistência são de origem hospitalar e 1.624 de origem comunitária, enquanto a origem dos demais casos de resistência não foi identificada.

O Banco Mundial ainda estimou em 2017 que, até 2050, a resistência antimicrobiana irá custar mais de 1 trilhão de dólares adicionais para cuidados de saúde e, até 2030, irá contribuir na perca anual de 1 a 3.4 trilhões de dólares do PIB (Produto Interno Bruto). Também é esperado que países em desenvolvimento, como o Brasil, sofram uma queda econômica maior que os países mais ricos, isso devido à prevalência de doenças infecciosas e da dependência financeira do país pela mão de obra.

Assim, a resistência bacteriana se apresenta como um problema mundial crescente, e, nesse ritmo, o mundo está prestes a encarar uma era pós-antibiótica. Por esse motivo, torna-se necessário investir no desenvolvimento de opções para o tratamento de infecções por essas bactérias enquanto ainda se tem certos antibióticos (Bragg *et al.*, 2014), sendo a terapia fágica uma das mais promissoras alternativas terapêuticas para a resistência bacteriana. Essa consiste na administração de bacteriófagos para o tratamento de infecções com o objetivo de reduzir a quantidade de bactérias patogênicas no organismo (Goodridge; Abedon, 2003).

3.2. Mecanismo de ação da terapia fágica

Os fagos são abundantes na natureza e podem ser encontrados em todo lugar onde há bactérias, principalmente em ambientes com grandes quantidades delas, como, por exemplo, estações de tratamento de esgotos, podendo ser isolados, multiplicados e purificados em cultura para uso (Clokie, 2011).

Ao considerar o uso terapêutico de bacteriófagos, é essencial entender o seu ciclo de vida, que pode ser lítico ou lisogênico. Fagos líticos infectam bactérias, replicam-se rapidamente e liberam novos fagos por meio da lise da célula hospedeira. Por outro lado, no ciclo lisogênico, o genoma fágico é incorporado ao genoma da célula hospedeira, podendo impedir novas infecções por outros bacteriófagos e influenciar a expressão gênica em seu favor, ou eventualmente entrar em ciclo lítico (Sutcliffe; Reyes; Maurice, 2023).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Do ponto de vista terapêutico, o objetivo é lisar as células bacterianas responsáveis pela infecção. Logo, é relevante o uso de bacteriófagos líticos administrados por via compatível com o foco de infecção. No entanto, fagos lisogênicos também podem ser modificados geneticamente para se comportarem como líticos e serem usados para a terapêutica. Assim os fagos são isolados, replicados e aplicados de maneira que haja o contato direto entre esses e o patógeno (Viertel; Ritter; Horz, 2014; Dedrick *et al*., 2019).

O primeiro ensaio clínico randomizado utilizando bacteriófagos foi publicado em 2009, e nele foram testados pacientes com otite crônica por *Pseudomonas aeruginosa* não responsivos ao uso de antibióticos, nem mesmo a cirurgias. Efetuou-se apenas uma única dose mínima de fagos em 12 pacientes, e, após 42 dias, foi notória a melhoria do quadro da infecção de todos os 12 pacientes, sendo que, ainda, 3 deles evoluíram para a cura (Wright *et al*., 2009).

Isso foi possível graças à capacidade dos fagos de se autorreplicarem no organismo quando reconhecem a presença de bactérias suscetíveis a sua ação. Isso não só permite a administração de baixas doses de fagos, mas também a diminuição da quantidade diária de fármacos e dos sintomas causados por eles (Luong; Salabarria; Roach, 2020). Além disso, possibilita que haja a preservação das bactérias constituintes da microbiota, pois os bacteriófagos possuem alta especificidade em seu mecanismo de ação (Brives; Pourraz, 2020).

A terapia com fagos pode ser dividida em duas principais abordagens: a personalizada e a não personalizada. Na abordagem não personalizada, é utilizado um produto padrão pronto contendo diversas cepas de bacteriófagos. Já a terapia personalizada envolve a seleção de fagos específicos para cada paciente, a partir da consulta a uma biblioteca pré-existente de bacteriófagos. É importante ressaltar que estudos clínicos com fagos não personalizados não demonstraram resultados tão eficazes quando comparados aos personalizados (EMA/CHMP, 2023).

É possível observar isso nos dados obtidos por Pirnay *et al.* (2024) em uma análise observacional dos 100 primeiros estudos de terapia com bacteriófagos personalizados, na qual pacientes com infecções graves de pulmão, de tecidos e de pele, não responsivas a antibióticos, receberam bacteriófagos selecionados e adaptados especificamente para cada caso. Como resultado, concomitantemente ao uso de antibióticos em quase 70% dos casos, o tratamento mostrou melhora no quadro clínico de 77,2% dos pacientes e alcançou a completa eliminação bacteriana resistente em 61,3% dos casos.

3.3. Ensaios clínicos

A aplicação terapêutica de bacteriófagos também pode ser evidenciada em casos de implantes e transplantes cardíacos associados à infecção por bactérias multirresistentes. Em um relato de caso realizado por Rubalskii *et al*. (2020), um grupo de pacientes foi tratado utilizando fagos selecionados. Entre eles, estava um paciente de 40 anos que passava por imunossupressão induzida após receber um transplante cardíaco, e acabou contraindo uma infecção pulmonar por *Klebsiella pneumoniae* pan-resistente.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Esse paciente foi tratado durante dois dias com bacteriófagos específicos para a cepa identificada, utilizando inalação de fagos e administração via nasogástrica uma vez ao dia. Em seguida, o tratamento foi prolongado por mais dois dias, com administração de fagos por inalação e via nasogástrica, realizadas duas vezes ao dia, em associação com o uso de antibióticos. Como resultado, nas amostras de lavado brônquico, após a terapia fágica, não houve a presença da bactéria pan-resistente. No entanto, em amostras de fezes, encontrou-se *K. pneumoniae*, porém a cepa isolada na amostra não era pan-resistente e, na verdade, era suscetível aos antibióticos (Rubalskii *et al*., 2020).

Em um ensaio clínico, Rodriguez *et al*. (2022) apresentaram o tratamento bem-sucedido de um caso de rinossinusite crônica causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, no qual a paciente não respondia a antibióticos nem a cirurgias por 13 anos. Foram realizadas infusões diárias de fagos adaptados, tanto intranasais quanto no canal auditivo, durante 6 semanas. Após o tratamento, houve uma melhora significativa dos sintomas e dos resultados da endoscopia, além de a amostra do paciente apresentar culturas negativas, pela primeira vez em anos, e cessação do dreno na orelha direita.

Em ensaios pré-clínicos em animais, bacteriófagos já estão sendo modificados geneticamente para atacar um tipo específico de bactéria. Em estudo de Gencay *et al*. (2024), fagos foram mutados utilizando CRISPR-Cas (Conjunto de Repetições Palindrômicas Regularmente Espaçadas) para infectar uma cepa que constantemente levava à sepse em pacientes quimioterápicos, no caso, a *E.coli* intestinal formadora de biofilme e resistente a antibióticos de amplo espectro, como fluoroquinolonas. Como resultado, a carga bacteriana virulenta de interesse foi reduzida, sem atingir a espécie de *E. coli* da microbiota.

Apesar dos relatos individuais de sucesso com fagos, há poucos ensaios clínicos com fagos do tipo selvagens e os poucos realizados não obtiveram sucesso (Gencay *et al*., 2024). Um exemplo é o ensaio clínico randomizado de Leitner *et al*. (2021), que investigou o uso de bacteriófagos intravesicais no tratamento de infecções do trato urinário (ITUs). O estudo envolveu 113 pacientes com ITUs complicadas ou recorrentes e mostrou que os bacteriófagos não foram menos eficazes do que os antibióticos padrão, mas também não superaram a irrigação vesical com placebo em termos de eficácia. A análise de segurança indicou um perfil seguro para uso dos bacteriófagos, embora seu uso ainda não seja adotado para ITUs.

Por meio do uso da base de dados da plataforma PubMed, foi possível realizar uma revisão sistemática dos ensaios clínicos que utilizaram a terapia fágica de modo geral. Foram encontrados um total de 59 ensaios clínicos publicados ao longo dos anos, incluindo estudos com a aplicação de bacteriófagos para tratamento de diversas doenças, ou como probióticos para a saúde intestinal, além de ensaios clínicos com voluntários saudáveis.

A revisão revelou um crescimento significativo no número de ensaios clínicos envolvendo bacteriófagos a partir de 2016. A hipótese proposta neste estudo é de que esse aumento está relacionado à publicação de relatórios pela OMS sobre a resistência antimicrobiana, a partir do ano

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

de 2014, trazendo maior preocupação e atenção para o tema e para a urgência do desenvolvimento de novas terapias alternativas ou complementares aos antibióticos no caso dessas infecções.

Como resultado, no período de 1971 a 2024, observou-se 17 ensaios clínicos totais voltados ao tópico, dos quais apenas 9 foram realizados com seres humanos infectados, enquanto os demais foram conduzidos com animais e/ou in vitro, ou foram relatos repetidos. Assim, dentre as 9 publicações de ensaios clínicos usando a terapia fágica para tratar infecções bacterianas, 6 tiveram resultado eficazes, sendo que destes, 2 utilizaram fagos personalizados e reportaram que a terapia foi mais eficaz do que a terapia antibiótica convencional (Ferdorov *et al*., 2023; Wright *et al*., 2009). Já 4 publicações não informou a origem dos seus fagos, mas reportaram que obtiveram resultados positivos (Slopek *et al*. 1985, Slopek *et al*. 1984). Por fim, restaram 3 ensaios clínicos (Leitner *et al*. 2021; Jault *et al*., 2018; Markuk *et al*., 1971) que obtiveram resultados não eficazes, e neles foram utilizados fagos não personalizados.

3.4. Desafios

De acordo com uma revisão conduzida por Liu *et al*. (2021), que oferece uma análise detalhada da segurança da terapia fágica em humanos e animais, concluiu-se que a administração de fagos é geralmente bem tolerada e segura, independentemente da via utilizada. Contudo, é necessária investigação detalhada sobre as interações entre fagos e seres humanos.

Diversos ensaios clínicos (Jault *et al*., 2018; Sarker *et al*., 2016; Sarker *et al*., 2012) envolvendo o uso de bacteriófagos não personalizados revelaram que, em comparação com tratamentos tradicionais, a terapia fágica não mostrou eficácia. Esses resultados são atribuídos a uma série de fatores, incluindo a dificuldade em determinar a dosagem ideal, a necessidade de ajustar a frequência e duração do tratamento, e a complexidade de garantir a entrega eficaz dos bacteriófagos no local da infecção.

Isso demonstra que, embora as pesquisas com fagos terapêuticos avançaram consideravelmente, as metodologias de ensaio ainda carecem de sistematização completa. Além disso, o valor preditivo dessas metodologias em relação à atividade clínica necessita de uma avaliação mais aprofundada (Suh *et al*., 2022). Assim, é importante que questões regulatórias e padrões de qualidade sejam devidamente tratados antes que se possa esperar a aprovação e o uso amplo dessa terapia (Pelfrene *et al*., 2016).

Em contrapartida, segundo artigo``*Advocating for phage therapy*´´ (2024), publicado pela revista *Nature Microbiology* os desafios enfrentados pela avaliação da terapia fágica nos ensaios clínicos se contrastam muito com a avaliação de outros tratamentos antimicrobianos. Isso porque estes outros não são aplicados em infecções de difícil tratamento durante a fase experimental, como ocorre com os bacteriófagos. Esse fator leva terapia fágica a ter um padrão excessivamente elevado a ser atingido.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

3.5. Perspectivas Futuras

Atualmente, os fagos são considerados como último recurso terapêutico, visto que são utilizados apenas quando os antibióticos disponíveis não apresentam efeito no tratamento da infecção. Contudo, a perspectiva é de que, vencidos os desafios acerca de seu uso, esses possam ser empregados mais cedo no tratamento das infecções bacterianas, diminuindo a quantidade inicial de antibióticos e contribuindo para a conservação desses medicamentos (Suh *et al*., 2022).

Com o avanço na aplicação dos bacteriófagos e na genômica, será possível a construção de bancos de fagos bem caracterizados, funcionando como um repositório onde fagos terapêuticos possam ser adquiridos para aplicação clínica. Essas bibliotecas não apenas fornecerão a base para fagos geneticamente modificados, mas também servirão como esqueleto para o desenvolvimento de fagos completamente sintéticos (Strathdee *et al*., 2023).

Neste contexto, autores como Pirnay (2020) e Strathdee *et al*. (2023) ainda preveem que, em breve, ferramentas baseadas em CRISPR, uma técnica de edição genética, permitirão ajustes precisos no genoma de fagos para diferentes aplicações terapêuticas. Essas ferramentas, quando integradas, poderão detectar marcadores temperados, genes de resistência antimicrobiana (AMR) e genes de virulência, e além disso, possibilitar edições menores ou até a engenharia de genomas inteiros de bacteriófagos para atender às especificações desejadas para o tratamento.

Graças aos avanços na nanotecnologia, o encapsulamento e a adsorção de bacteriófagos em micro e nanopartículas vêm demonstrando grande eficácia na melhoria dos resultados clínicos da terapia com fagos, especialmente quando comparados à administração de fagos livres. Essas nanopartículas oferecem proteção aos fagos contra condições adversas, tanto durante o armazenamento quanto no trajeto até o local da infecção, assegurando uma entrega mais eficiente da carga de fagos (Pardo-Freire; Domingo-Calap, 2023; Malik *et al*, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES

As bactérias resistentes representam um dos maiores desafios contemporâneos à saúde pública. O aumento da resistência antimicrobiana tem consequências graves, resultando na morte de milhões de pessoas e gerando custos elevados para os sistemas de saúde. Logo, a emergência dessas bactérias exige o desenvolvimento urgente de novas terapias.

Os bacteriófagos surgem, assim, como uma ferramenta terapêutica promissora no combate às infecções causadas por bactérias resistentes, devido às suas características únicas, como alta especificidade, capacidade de replicação no local da infecção, baixa probabilidade de induzir resistência bacteriana e a habilidade de mutação para se adaptar aos mecanismos de defesa das bactérias.

O desenvolvimento e a aplicação da terapia fágica traz novas possibilidades no tratamento de doenças infecciosas. Porém, é notável a escassez de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, principalmente com bacteriófagos não personalizados. Com o aumento de laboratórios de pesquisa em fagos, é fundamental promover e investir em ensaios clínicos bem estruturados, com

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

metodologias sistemáticas e padronização dos tratamentos, a fim de consolidar essa abordagem, garantir melhores resultados para os pacientes e contribuir para a promoção da saúde pública.

REFERÊNCIAS

ABEDON, S. T. Information Phage Therapy Research Should Report. **Pharmaceuticals**, *[S. l.],* v. 10, n. 2, abr. 2017. DOI: 10.3390/ph10020043. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490400/. Acesso em: 06 set. 2024.

ADVOCATING for phage therapy. **Nature Microbiology**, *[S. l.],* v. 9, p.1397–1398, jun. 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41564-024-01733-7. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41564-024-01733-7#article-info. Acesso em 20 set. 2024.

ALEKSHUN, M. N.; LEVY, S. B. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. **Cell**, *[S. l.],* v. 23, n.128, p.1037-1050, mai. 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2007.03.004. Disponível em: https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2807%2900311-X. Acesso em: 2024.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **Lancet**, *[S. l.],* v. 399, p. 629-655, fev. 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext. Acesso em: 26 ago. 2024.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Confira dados mundiais sobre resistência microbiana**. Brasilia: ANVISA, 23 nov. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-dados-mundiais-sobre-resistencia-microbiana. Acesso em: 17 mar. 2024.

BALASUBRAMANIAN R. *et al*. Global incidence in hospital-associated infections resistant to antibiotics: An analysis of point prevalence surveys from 99 countries. **PLoS Medicine**, *[S. l.],* v. 20, n. 6, jun. 2023. DOI: doi.org/10.1371/journal.pmed.1004178. Disponível em: https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004178. Acesso em: 30 ago. 2024.

BANCO MUNDIAL. **Drug-Resistant Infections:** A Threat to Our Economic Future. Washington, DC: World Bank, 2017. Disponível em: https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future. Acesso em: 06 set. 2024.

BRAGG, R. *et al*. First International Conference, Advances in Experimental Medicine and Biology. **Bacteriophages as potential treatment option for antibiotic resistant bactéria**, New Delhi, v. 807, p. 97-110, 2014. DOI: 10.1007/978-81-322-1777-0_7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619620/. Acesso em: 04 mar. 2024.

BRIVES, C.; POURRAZ, J. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. **Palgrave Commun**, *[S. l.],* v. 6, n. 100, p. 1-11, 2020. DOI: https://doi.org/10.1057/s41599-020-0478-4. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41599-020-0478-4#citeas. Acesso em: 25 jun. 2024.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponível em: http://dx.do.i.org/10.15620/cdc:82532. Acesso em: 30 ago. 2024.

CHEVALLEREAU, A. *et al*. Interactions between bacterial and phage communities in natural environments. **Nat. Rev. Microbiol**, *[S. l.],* v. 20, n. 1, p. 49-62, jan. 2022. DOI: 10.1038/s41579-021-00602-y. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373631/. Acesso em: 18 maio 2024.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

CLOKIE, M. R. *et al.* Phages in nature. **Bacteriophage**, *[S. l.],* v. 1, n. 1, p. 31-45, jan. 2011. DOI: 10.4161/bact.1.1.14942. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109452/. Acesso em: 01 mai. 2024.

COHEN, N. **Antibiotic resistance:** a battle of wits versus natural selection. *[S. l.],* Harvard University, 2011. Disponível em: https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2011/issue103/ Acesso em: 28 maio 2024.

CONLY, J.; JOHNSTON, B. Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, [s.l.], v. 16, n.3, p. 159-160, mai. 2005. DOI: 10.1155/2005/892058. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095020/. Acesso em: 04 mar. 2024.

DEDRICK, R. M. *et al.* Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. **Nature Medicine**, *[S. l.],* v. 25, n. 5, p. 730-733, mai. 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0437-z. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-019-0437-z. Acesso em: 26 ago. 2024.

D'HERELLE, F. Bacteriophage as a Treatment in Acute Medical and Surgical Infections. **Bull New York Academy of Medicine**. New York, v. 7, n. 5, p. 329-348, mao 1931. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095997/?page=1. Acesso em: 06 ago. 2024.

FEDOROV, E. *et al.* Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection. **Viruses**, *[S. l.],* v, 15, n. 2, p. 499, fev. 2023. DOI: 10.3390/v15020499. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36851713/. Acesso em: 14 out. 2024.

FLEMING, A. **Chemotherapy:** Yesterday, To-Day, and To-Morrow. Cambridge: Cambridge University Press, 1946. p. 39.

FRIEDEN, T. Centers for Disease Control and Prevention. **Antibiotic resistance threats.** United States: Department of Health and Human Services; 2013. Disponível em: https://www.cdc.gov/antimicrobialresistance/media/pdfs/arthreats2013508.pdf?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf. Acesso em:17 mar. 2024.

GENCAY, Y. E. *et al.* Engineered phage with antibacterial CRISPR–Cas selectively reduce E. coli burden in mice. **Nature Biotechnology**, *[S. l.],* v. 42, p. 265–274, fev. 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41587-023-01759-y. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41587-023-01759-y. Acesso em: 06 set. 2024.

GOODRIDGE, L.; ABEDON, S. T. Bacteriophage biocontrol and bioprocessing: Application of phage therapy to industry. **SIM News**, *[S. l.],* v. 53, n. 6, p. 254-262, nov./dez. 2003. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/242411977_Bacteriophage_biocontrol_and_bioprocessing_Application_of_phage_therapy_to_industry. Acesso em: 26 mar. 2024.

HATFULL, G. F.; DEDRICK, R. M; SCHOOLEY, R. T. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. **Annual Review of Medicine**, *[S. l.],* v. 73, n. 27 p.197-211, jan. 2022. DOI: 10.1146/annurev-med-080219-122208. Disponível em: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-med-080219-122208#right-ref-B1. Acesso em: 10 abr. 2024.

HITCHCOCK, N. M. *et al.* Current Clinical Landscape and Global Potential of Bacteriophage Therapy. **Viruses**, *[S. l.],* v. 15, n.4: 1020, abr. 2023. DOI: 10.3390/v15041020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10146840/. Acesso em: 06 set. 2024.

JASSIM, S. A.; LIMOGES, R. G. Natural solution to antibiotic resistance: bacteriophages 'The Living Drugs'. **World Jounal Microbiology Biotechnology**, *[S. l.],* v. 30, n. 8, p. 2153-2170, ago. 2014. DOI:

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

10.1007/s11274-014-1655-7. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072922/. Acesso em: 10 abr. 2024.

JAULT, P. *et al*. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. **Lancet Infectious Disease**, *[S. l.],* v. 19, p. 35-45, jan. 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292481/. Acesso em: 20 set. 2024.

KAKASIS, A.; PANITSA, G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, *[S. l.],* v. 53, n. 1, p. 16-21, jan. 2019. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857918302632?via%3Dihub. Acesso em: 10 abr. 2024.

LEITNER, L. *et al.* Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Lancet Infectious Disease**, *[S. l.],* v. 21, n. 3, p. 427-436, mar. 2021. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30330-3. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949500/. Acesso em: 18 set. 2024.

LUONG, T.; SALABARRIA, A.C.; ROACH, D.R. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? **Clinical Theraphy**, *[S. l.],* v. 42, n. 9, p. 1659-1680, set. 2020. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.07.014. Disponível em: https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(20)30348-9/fulltext. Acesso em: 11 maio 2024.

MALIK, D. J. *et al*. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. **Advances in Colloid and Interface Science**, *[S. l.],* v.249, p. 100-133, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.cis.2017.05.014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000186861630392X?via%3Dihub. Acesso em: 16 dez. 2024.

MARCUK, L. M. *et al*. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera. **Bulletin of the World Health Organization**, *[S. l.],* v. 45, n. 1, p. 77-83, 1971. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4946956/. Acesso em: 14 out. 2024.

MUTEEB, *et al*. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. **Pharmaceuticals** (Basel), *[S. l.],* v. 16, n. 11, p. 1615, nov. 2023. DOI: 10.3390/ph16111615. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10675245/ Acesso em: 28 ago. 2024.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global antimicrobial resistance and use surveillance systems | Country Profiles**. [S. l.]: Global Health Observatory, 2019. Disponível em: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system-glass/glass-country-profiles. Acesso em: 18 set. 2024

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Antimicrobial resistance:** global report on surveillance. Geneva: World Health Organization, 2014. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748. Acesso em: 04 nov. 2024.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Bacterial Priority Pathogens List, 2024**: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461. Acesso em: 29 ago. 2024.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Incentivising the development of new antibacterial treatments 2023.** [S. l.]: Global AMR R&D Hub & WHO, 2023. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-gcp-irc/incentivising-

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

development-of-new-antibacterial-treatments-2023---progress-report.pdf?sfvrsn=72e4f738_3. Acesso em: 11 mai. 2024.

PARDO-FREIRE, M.; DOMINGO-CALAP, P. Phages and Nanotechnology: New Insights against Multidrug-Resistant Bacteria. **Biodesingn Research**, *[S. l.],* v.5, p. 1-13, jan, 2023. DOI: 10.34133/bdr.0004. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10521656/. Acesso em: 16 dez. 2024.

PELFRENE, E. *et al*. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, *[S. l.],* v. 71, n. 8, p. 2071-2074, ago.2016. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkw083. Disponível em: https://academic.oup.com/jac/article/71/8/2071/2237822?login=false. Acesso em: 20 set. 2024.

PIRNAY, J. *et al*. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. **Nature Microbiology**, *[S. l.],* v. 9, p. 1434-1453, jun. 2024. DOi: https://doi.org/10.1038/s41564-024-01705-x. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41564-024-01705-x. Acesso em: 20 set. 2024.

PIRNAY, J. Phage Therapy in the Year 2035. **Frontiers Microbiology**, *[S. l.],* v. 11, n. 1171, jun. 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01171. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284012/. Acesso em: 14 out. 2024.

RODRIGUEZ, J. M. *et al*. Case Report: successful use of phage therapy in refractory MRSA chronic rhinosinusitis. **International Journal of Infectious Diseases**, *[S. l.],* v. 121, p. 14-16, ago. 2022. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.04.049. Disponível em: https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(22)00247-8/fulltext. Acesso em: 18 set. 2024.

RUBALSKII, E. *et al*. Bacteriophage Therapy for Critical Infections Related to Cardiothoracic Surgery. **Antibiotics** (Basel), *[S. l.],* v.9, n. 5:232, mai. 2020. DOI: 10.3390/antibiotics9050232. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277081/. Acesso em: 28 ago. 2024.

SABINO, Y. N. V. *et al.* Characterization of antibiotic resistance genes in the species of the rumen microbiota. **Nature Comumunications**, *[S. l.],* v. 10, n. 5252, p. 1-11, nov. 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-13118-0. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6868206/. Acesso em: 01 mai. 2024.

SARKER, S. A. *et al*. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. **eBioMedicine**, *[S. l.],* v. 4, p. 124-137, feb. 2016. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981577/. Acesso em: 20 set. 2024.

SARKER, S. A. *et al*. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh. **Virology**, *[S. l.],* v 434, n. 2, p. 222-232, jan. 2012. DOI: 10.1016/j.virol.2012.09.002. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682212004436?pes=vor. Acesso em: 20 set. 2024.

SLOPEK, S. *et al*. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. III. Detailed evaluation of the results obtained in further 150 cases. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)**, *[S. l.],* v. 32, n. 3, p. 317-335, 1984. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6395825/. Acesso em: 14 out. 2024.

SLOPEK, S. *et al*. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. IV. Evaluation of the results obtained in 370 cases **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)**, *[S. l.],* v. 33, n. 2, p. 219-240, 1985. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2935115/. Acesso em: 14 out. 2024.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

SLOPEK, S. *et al*. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. V. Evaluation of the results obtained in children. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)**, *[S. l.],* v. 33, n. 2, p. 219-240, 1985. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2935116/. Acesso em: 14 out. 2024.

SLOPEK, S. *et al*. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. VI. Analysis of treatment of suppurative staphylococcal infections. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)**, *[S. l.],* v. 33, n. 2, p. 261-273, 1985. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2935117/. Acesso em: 14 out. 2024.

SMOLINSKI, M. S.; HAMBURG, M. A.; LEDERBERG, J. **Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response**. Washington: The National Academies Press, 2003. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221483/#ddd00042. Acesso em: 28 fev. 2024.

STRATHDEE, S. A. *et al.* Phage therapy: From biological mechanisms to future directions**. Cell**, *[S. l.],* v. 186, n. 1, p. 17-31, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017. Disponível em: https://www.cell.com/cell/fulltext/S00928674(22)014611?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422014611%3Fshowall%3Dtrue. Acesso em: 21 abr. 2024.

SUH, G. A. *et al*. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. **Antimicrobial Agents and Chemotheraphy**, *[S. l.],* v. 66, n. 3, mar. 2022. DOI: 10.1128/AAC.02071-21. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8923208/. Acesso em: 20 set. 2024.

SUTCLIFFE, S. G; REYES, A.; MAURICE, C. F. Bacteriophages playing nice: Lysogenic bacteriophage replication stable in the human gut microbiota. **IScience**, *[S. l.],* v. 26, n. 2, p. 1-14, fev. 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106007. Disponível em: https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(23)00084-6#%20. Acesso em: 11 maio 2024.

VIERTEL, T. M.; RITTER, K., HORZ, H. Viruses versus bacteria—novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, *[S. l.],* v. 69, p. 2326-2336, mai. 2014. DOI: 10.1093/jac/dku173. Disponível em: https://academic.oup.com/jac/article/69/9/2326/2911275?login=false. Acesso em: 18 maio 2024.

WRIGHT, A. *et al*. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy. **Clinical Otolaryngology**, *[S. l.],* v. 34, n. 4 p. 349-457, ago. 2009. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x. Acesso em: 06 set. 2024.