

O uso de bacteriófagos como solução na resistência antibiótica e suas aplicações na indústria: uma revisão de literatura

The use of bacteriophages as a solution for antibiotic resistance and its applications in industry: a literature review

El uso de bacteriófagos como solución para la resistencia a los antibióticos y sus aplicaciones en la industria: una revisión de la literatura

Recebido: 23/06/2022 | Revisado: 30/06/2022 | Aceito: 12/07/2022 | Publicado: 19/07/2022

Cinthia Silva Moura Neca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3516-2144>
Centro Universitário Una Bom Despacho, Brasil
E-mail: cinthia.neca@prof.una.br

Andreza Ângela Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-1591>
Faculdade Una Bom Despacho, Brasil
E-mail: andreza-angela@hotmail.com

Cinésio Luciano de Oliveira Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9096-5794>
Faculdade Una Bom Despacho, Brasil
E-mail: cluciano38@gmail.com

Maria Eduarda Sousa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6974-9755>
Faculdade Una Bom Despacho, Brasil
E-mail: mariaedusousa@hotmail.com

Monize Estéfane Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0267-1145>
Faculdade Una Bom Despacho, Brasil
E-mail: monizecosta@outlook.com

Stheves Avelar Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6051-7402>
Faculdade Una Bom Despacho, Brasil
E-mail: sthevesr@gmail.com

Resumo

As bactérias são microrganismos que causam implicações relevantes nos seres humanos, tendo havido várias tentativas, ao longo do tempo de promover seu controle. A forma de controle mais usual e difundida tem sido os medicamentos antibióticos, os quais tem sido cada vez menos eficazes, considerando os mecanismos de adaptação e resistência bacteriana, gerando bactérias super-resistentes. Assim, impõe-se que sejam investigadas novas formas de controle bacteriano. Dentre elas, uma que se mostra especialmente relevante é o uso dos bacteriófagos, vírus que infectam bactérias específicas, promovendo a lise celular desses microrganismos. O objetivo deste estudo, portanto, é analisar a aplicação do uso de bacteriófagos como forma de biocontrole bacteriano, com ênfase nas aplicações dessa forma de controle na indústria. Foram analisados 11 artigos de uma amostra inicial de 3.460, os quais permitiram evidenciar a aplicabilidade do uso de fagos bacterianos na agroindústria, na indústria alimentícia e na saúde humana.

Palavras-chave: Bacteriófagos; Indústria; Resistência bacteriana.

Abstract

Bacteria are microorganisms that cause relevant implications in humans, and there have been several attempts, over time, to promote their control. The most common and widespread form of control has been antibiotic drugs, which have been increasingly less effective, considering the mechanisms of adaptation and bacterial resistance, generating super-resistant bacteria. bacterial control. Among them, one that is especially relevant is the use of bacteriophages, viruses that infect specific bacteria, promoting cell lysis of these microorganisms. The objective of this study, therefore, is to analyze the application of the use of bacteriophages as a form of bacterial biocontrol, with emphasis on the applications of this form of control in the industry. Eleven articles from an initial sample of 3,460 were analyzed, which made it possible to evidence the applicability of the use of bacterial phages in agro-industry, in the food industry and in human health.

Keywords: Bacteriophages; Industry; Bacterial resistance.

Resumen

Las bacterias son microorganismos que causan implicaciones relevantes en el ser humano, y ha habido varios intentos a lo largo del tiempo para promover su control. La forma de control más común y extendida han sido los fármacos antibióticos, que han resultado cada vez menos efectivos, considerando los mecanismos de adaptación y resistencia bacteriana, generando bacterias superresistentes. Entre ellos, uno que cobra especial relevancia es el uso de bacteriófagos, virus que infectan bacterias específicas, favoreciendo la lisis celular de estos microorganismos. El objetivo de este estudio, por tanto, es analizar la aplicación del uso de bacteriófagos como forma de biocontrol bacteriano, con énfasis en las aplicaciones de esta forma de control en la industria. Se analizaron once artículos de una muestra inicial de 3.460, lo que permitió evidenciar la aplicabilidad del uso de fagos bacterianos en la agroindustria, en la industria alimentaria y en la salud humana.

Palabras clave: Bacteriófagos; Industria; Resistencia bacteriana.

1. Introdução

As bactérias são seres de grande relevância para a espécie humana. Ao longo da história, muitas bacterioses deram causa a inúmeras mortes, gerando assim a necessidade de pesquisa acerca de formas de combate-las.

A descoberta da Penicilina por Alexander Fleming em 1940 representou um avanço essencial no tratamento de doenças infecciosas, criando-se assim o primeiro antibiótico biológico. Os antibióticos foram inicialmente vistos como a panaceia para doenças infecciosas, algumas "balas mágicas" capaz de mudar o curso dessas doenças e aumentar a sobrevivência dos pacientes (Romero, 2020). Não é errado dizer, portanto, que a criação dos antibióticos revolucionou a medicina.

Contudo, não tardou também a descoberta quanto à capacidade das bactérias de resistir a penicilina, a partir de penicilases que degradavam tal antibiótico. Atualmente, muito se sabe sobre os diversos mecanismos de resistência, através de ganhos de função variados, pela produção de novas proteínas ligantes a penicilina, mecanismos enzimáticos de alteração de fármacos, alvos terapêuticos alterados, bombas de efluxo aumentadas e modificações na permeabilidade da membrana. Porém, isso não impediu o uso amplo e indiscriminado de antibióticos, o que hoje corroborou para que a resistência a esses medicamentos seja um dos problemas mais sérios da saúde, não somente pela pressão seletiva exercida pelo seu uso intensivo, como também pelo processo de desenvolver novos fármacos antimicrobianos (Joviliano, et al., 2020).

Nos dias atuais, a resistência a antibióticos pelas bactérias já tem causado diversos problemas, especialmente na área da saúde – tendo o potencial para se tornar um problema ainda mais grave. A presença de bactérias multirresistente, extensivamente resistente a medicamentos, e cepas bacterianas pan-resistentes são agora frequentemente encontrado. Isso levou a temores de uma “era pós-antibióticos” em que muitas infecções bacterianas podem ser intratáveis. Enquanto a resistência aos antibióticos tem aumentado constantemente, o número de novos medicamentos antimicrobianos aprovados, especialmente aqueles com modos de ação, continua a diminuir (Ruiz, et al., 2017).

Nesse contexto, uma das formas estudadas nos últimos anos para atuar como alternativa para os antibióticos no controle do crescimento bacteriano é a aplicação de bacteriófagos, vírus capazes de infectar as bactérias hospedeiras e, após se replicar de forma eficiente no seu interior, causar a lise celular (Caetano, et al., 2021).

Os bacteriófagos foram descobertos em 1919 por Frederick Twort e Felix d'Herelle, precedendo até a descoberta dos antibióticos. Estes vírus são as entidades biológicas mais abundantes na natureza, e sua atuação se dá na infecção de bactérias, alterando o metabolismo de seus hospedeiros com a finalidade de replicar-se (Gallardo, 2018).

Dessa forma é possível dizer que o uso de bacteriófagos como meio de controle bacteriano possui aplicações em estudos com bons resultados que vão desde tratamento médico à pecuária, aquicultura e na indústria alimentícia. Assim, busca-se discorrer sobre a aplicabilidade desses vírus no controle bacteriano, com ênfase no âmbito industrial.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que segundo Casarin e colaboradores (2020), visa sintetizar a literatura acerca de determinado assunto, possibilitando conhecê-lo, e sendo de aspecto narrativo, ocorre de modo não sistematizado e mais simplificado, sendo relevante na busca de atualizações a respeito de uma temática, oferecendo efetivo suporte teórico em um curto período, haja visto a abordagem ampla e livre sobre o tema.

Esta modalidade de revisão de literatura é composta pelas seguintes etapas: definição do problema; escolha das bases de dados; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; discussão e apresentação dos achados. Partindo da definição do problema, a questão norteadora da revisão expressa-se na indagação: quais as implicações na indústria decorrentes da substituição do uso de substâncias antibióticas por bacteriófagos?

Foram coletados dados no sítio eletrônico Google Acadêmico (*Google Scholar*), por meio da inserção dos seguintes descritores: “bacteriófagos” “resistência” “antibióticos” e “indústria”. A busca inicial retornou um número 3.460 resultados, sendo necessário que a busca fosse refinada. Assim, como critérios de inclusão, foram definidos o uso de artigos completos, em português, publicados nos últimos cinco anos, e que tivessem pertinência temática com o estudo em análise. Como critérios para exclusão, foram rejeitados artigos indisponíveis gratuitamente e resumos.

Após a inserção dos critérios de inclusão e exclusão, e eliminação dos artigos em duplicidade, selecionou-se 20 artigos, os quais guardavam maior pertinência temática com o estudo em questão.

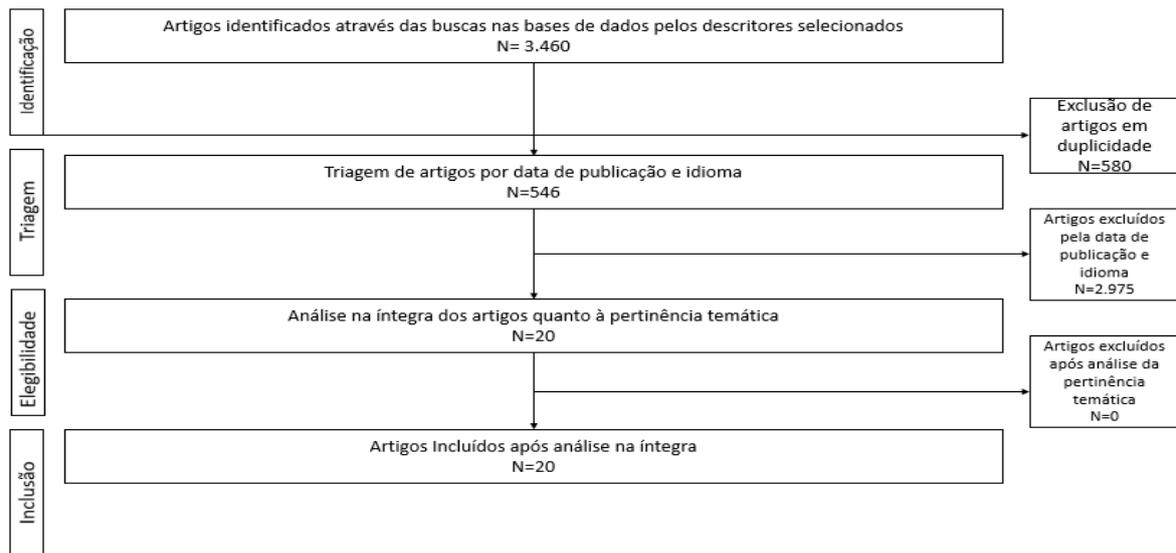
Destaca-se que, considerando-se o método da revisão integrativa de literatura, eleito para a elaboração do presente trabalho, o qual preconiza a sistematização de conhecimentos práticos para a integração teórica, privilegiou-se, na busca de artigos, aqueles que possuíssem uma metodologia mais afeita com a análise empírica de campo, a qual pudesse nortear a presente revisão.

Após a seleção, procedeu-se a leitura de todos os artigos analisados na íntegra, verificando-se sua adequação ao tema proposto, para que fosse possível a apresentação dos resultados e posterior discussão.

3. Resultados

Após a inserção dos descritores nas bases de dados eletrônicas analisadas, obteve-se uma amostra inicial de 3.460 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 artigos, os quais possuíam pertinência temática com o objeto deste estudo. As etapas de seleção são mostradas na Figura 1, seguinte:

Figura 1:



Fonte: Elaborada pelos autores.

Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados em toda a extensão e seus dados foram coletados pelos pesquisadores incluindo as seguintes variáveis: (1) autor e ano de publicação; (2) delineamento de estudo; (3) principais resultados e (4) limitações do estudo. Demonstra-se as variáveis segundo o Quadro 1:

Quadro 1: Artigos selecionados.

Autor/Ano de Pub.	Delineamento do estudo	Principais Resultados	Limitações do estudo
BEZERRA ET. AL., 2017	Avaliar o uso de alternativas a antibióticos na avicultura	Obtenção de informações sobre a descoberta e uso dos antimicrobianos, seus mecanismos de ação e de resistência, bem como os impactos dessa problemática na avicultura	Escassez de trabalhos existentes sobre o tema
CAETANO et. al., 2021	Avaliação do uso de bacteriófagos em aquicultura	Foi possível isolar o bacteriófago infectante da <i>Aeromonas hydrophila</i> , entretanto, sua eficiência de infecção foi relativamente baixa, impossibilitando sua aplicação direta no controle de infecções	Não se aplica
FERREIRA, 2022	Avaliação de Perfis de resistência a antibióticos em isolados de <i>Escherichia coli</i> de frangos do campo e de avicultura industrial	Análise do sequenciamento genético como forma de avaliar genes de resistência, de virulência, fatores de patogenicidade	Não se aplica
GALLARDO, 2018	Avaliar o uso de bacteriófagos de maneira geral como alternativa a medicamentos antibióticos	A utilização desta alternativa não é uma aposta arriscada, uma vez que tem sido utilizada com sucesso em vários trabalhos de investigação, pelo que poderá ajudar a combater o problema atual da resistência aos antibióticos	Não se aplica
GRANDO, 2021	Sumarizar o estado da arte sobre a definição e aplicação de bacteriófagos em diferentes áreas	Os estudos avaliados revelaram a eficácia desta abordagem na redução de microrganismos patogênicos em alimentos, e também na redução de biofilmes	Não se aplica
JOVILIANO, MELO, CENI, 2020	Compilar informações correlacionando-se com as terapias alternativas com a problemática das doenças bacterianas frente a multirresistência desenvolvida pelas superbactérias aos antibióticos	O uso de bacteriófagos se traduz na alternativa terapêutica mais promissora para evitar a multirresistência bacteriana	Não se aplica

ROGOVSKI, 2021	Isolamento, caracterização e aplicação de bacteriófago lítico (SM1) como biocontrolador de Salmonella em cama de aviário	Destaca-se a eficiência do bacteriófago SM1 no controle de <i>S. Enteritidis</i> em camas de aviários, podendo este ser explorado para outras matrizes ambientais	Necessidade de escalonamento experimental e testagem de diferentes doses bacteriofágicas para fins de controle absoluto de Salmonella na atividade de produção avícola
RUIZ et. al., 2017	Avaliação de uso de bacteriófagos no tratamento de doenças infecciosas	Em que pese o sucesso de alternativas como os bacteriófagos, o uso de antibióticos ainda será difundido em curto e médio prazo	Maioria dos compostos estão em fase pré-clínica de desenvolvimento
SILVA, 2022	Isolamento e caracterização de bacteriófagos da pecuária brasileira	Demonstrar a necessidade de explorar amostras provenientes da pecuária, a fim de buscar por bacteriófagos tanto para fins de biocontrole bacteriano, quanto para fins de estudos de resistências bacterianas mediadas por esses vírus	Não se aplica
SOTO LOPEZ, 2018	Utilização do bacteriófago UFV-AREG1 para o controle da bactéria <i>Escherichia coli</i>	O fago UFV-AREG1 possui grande potencial para ser utilizado como agente de biocontrole de <i>E. coli</i> em variadas aplicações, tais como sensores, promotores de crescimento ou probióticos	Não se aplica
BARASUOL et. al., 2018	Avaliação do uso de Bacteriófagos de <i>Staphylococcus aureus</i> para controle e tratamento da mastite bovina	A terapia baseada no uso de fagos pode ser uma alternativa sustentável para o tratamento e controle da mastite bovina por <i>S. aureus</i>	A terapia com o uso de fagos contra a mastite apresenta desafios importantes a serem contornados: estabilidade do fago, efeitos sobre o sistema imunológico da vaca e a interferência de certas proteínas termolábeis na interação fago-célula bacteriana
PANDOLFI, MOTA, 2020	Evidenciar a necessidade de substituição do modelo de uso antibiótico na avicultura	O uso indiscriminado dos antibióticos tem gerado resistência bacteriana, fazendo com que órgãos de controle apliquem proibições a estas substâncias, destacando a necessidade de substituição destes itens por Probióticos, prebióticos, bacteriocinas, peptídeos com ação antimicrobiana, bacteriófagos, enzimas, ácidos orgânicos, minerais, fitoterápicos, vacinas desenvolvidas baseadas em tecnologias recentes	Não se aplica
OLIVEIRA, 2021	Isolar bacteriófagos com potencial de aplicabilidade no controle de biofilme de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em tubos endotraqueais	O uso dos bacteriófagos mostrou-se eficaz na redução da virulência do patógeno, indicando suas propriedades terapêuticas	Não se aplica
VIEIRA et. al., 2017	Avaliar o emprego dos bacteriófagos na área de segurança alimentar como novo método biológico para redução e/ou controle de microrganismos patogênicos encontrados nos alimentos	Verificou-se que utilização dos bacteriófagos para controlar e/ou reduzir os patógenos encontrados nos alimentos demonstram ser promissores, porém as ainda requerem ser aprimorados	Necessidade de elaboração de novos estudos sobre o tema
VIEIRA et. al., 2021	Analisar a eficácia da fagoterapia em infecções por bactérias multirresistentes e suas aplicações	Demonstrada a eficácia dos fagos em distintas vias de administração, com maior destaque para a via parenteral	Dificuldade de se personalizar os coquetéis fágicos para cada infecção, processo caro e demorado
SOUSA, 2020	Avaliar a aplicabilidade do uso de bacteriófagos no biocontrole de infecção bacteriana em tomateiros	A mistura de fagos foi eficiente na redução da severidade, desde que ao menos um dos fagos fosse capaz de infectar o isolado do patógeno	Não se aplica
VAZ, COLDEBELLA, 2022	Avaliar a ação lítica de bacteriófagos sobre a <i>Salmonella minnesota</i> na avicultura	O biofármaco em desenvolvimento contendo o fago BRM 13314, pode ser considerado efetivo contra cepas de <i>S. Minnesota</i> que circulam no campo	Necessidade de utilização de vários fagos como forma mais eficaz de biocontrole
PRADEBON, 2021	Estabelecer o potencial do uso de bacteriófagos no combate a infecções endodônticas associadas a <i>E. faecalis</i> como auxiliar de desinfecção do sistema	O uso de bacteriófagos e bioluminescência em relação ao <i>E. faecalis</i> , permitiu notar uma redução significativa das bactérias presentes no interior do canal radicular	Não se aplica

	de canais radiculares e sistemas de túbulos dentinários		
BOGGIONE, 2018	Avaliação do uso do Bacteriófago UFV-AREG1 para Aplicação como Sanitizante, Curativo Adesivo e Nanobiosensor para Biocontrole de E. coli O157:H7	Quando aplicado como antimicrobiano, o gel se mostrou eficiente na redução da contaminação bacteriana na superfície em comparação com outro agente antimicrobiano químico (álcool gel 70 %). Portanto, é possível microencapsular fagos em matrizes de alginato-Ca e aplicá-las em geis antimicrobianos para uso como sanitizantes na indústria de alimentos	Não se aplica
LEITE et. al., 2019	Caracterizar bacteriófagos autóctones e determinar sua atividade lítica em Staphylococcus aureus	Dois bacteriófagos isolados de estúbulos apresentam alta atividade lítica em S. aureus, em ampla gama de estirpes, o que indica seu potencial para estudos de fagoterapia em gado leiteiro ou como agente de controle biológico para produtos lácteos	Não se aplica

Fonte: Autores.

Destaca-se, portanto, que buscou-se privilegiar a análise de estudos que demonstrassem aplicabilidade prática, especialmente na indústria alimentícia e pecuária, como forma de dar um adequado tratamento ao tema, sintetizando na teoria o conhecimento prático demonstrado nos artigos.

4. Discussão

O primeiro ponto a ser destacado diz respeito ao atual modelo de combate às infecções bacterianas, especialmente no setor alimentício. Destacam Bezerra e colaboradores (2016) que a utilização de antibióticos em animais de produção pode contribuir para o aparecimento de resistência bacteriana nestes animais. Considerando que esses animais são destinados ao consumo humano, existe a possibilidade dessas bactérias e seus genes de resistência serem transmitidas e incorporadas à microbiota humana, reduzindo assim a eficácia dos antimicrobianos. Uma alternativa para substituir o uso de antibióticos em animais de produção está no controle do sistema de produção, sanidade e biossegurança. Além disso, a combinação de vacinas, bacteriófagos aliados a suplementação com ácidos orgânicos, probióticos, pre-bióticos, produtos naturais (extratos de plantas, temperos naturais, óleos essenciais), enzimas digestivas e complexos minerais orgânicos são alternativas que podem ser implementadas. Entretanto, a eficácia depende de uma combinação entre essas alternativas elevando o custo final do produto.

Na mesma linha está o trabalho de Ferreira (2022), que analisou os perfis de resistência a antibióticos de frangos do campo e avicultura industrial. Afirma a autora que a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar determinou um conjunto de medidas que devem ser adotadas de modo a prevenir as situações em que é necessário a aplicação de antibióticos, como forma de diminuir o consumo abusivo de antibióticos. As diretrizes desse órgão estipulam que, primeiramente, é necessária a redução do uso de antibióticos, com a definição de objetivos adaptados a cada país para diminuir a utilização desses medicamentos considerados de importância crítica, e aumentar a responsabilidade dos veterinários (que devem tomar a decisão de prescrever antimicrobianos com base em visitas regulares às explorações, fazendo exames clínicos aos animais e requisitando testes laboratoriais). Outra diretriz está em considerar alternativas a estas substâncias que contribuam para melhorar a saúde animal, especialmente os bacteriófagos, pré-bióticos e probióticos, incentivando-se também a investir na investigação de novas alternativas aos antimicrobianos. Além disso, destaca a necessidade de implementação de modos de produção mais sustentáveis, que melhorem o bem estar e a qualidade de vida dos animais e prevenindo o aparecimento de doenças através da vacinação e boas práticas de manejo, e através da educação dos produtores e médicos veterinários para este problema.

Assim, estes estudos delineiam a premente necessidade de substituição do uso de antibióticos, destacando o uso de bacteriófagos como uma alternativa válida na substituição dos antibióticos. Todavia, um ponto destacado diz respeito à necessidade de maiores pesquisas que pudessem demonstrar melhor os resultados do uso de bacteriófagos em substituição aos antibióticos. Neste sentido, Gallardo (2018) aponta que, dentre as limitações do uso de bacteriófagos está a falta de pesquisas

clínicas devidamente documentadas, uma vez que não existem protocolos estabelecidos quanto à via de administração, dose, frequência e duração do tratamento. Os efeitos colaterais da terapia fágica a longo prazo permanecem desconhecidos. Além disso, a pureza e a estabilidade das preparações fágicas são questionáveis com dados insuficientes de controle de qualidade disponíveis. O autor também levanta o fato que, assim como as bactérias podem se tornar resistentes aos antibióticos, elas também podem se tornar resistentes aos fagos por meio de vários mecanismos, os quais incluem modificação dos receptores de superfície do fago na célula bacteriana, integração do genoma do fago no da bactéria e perda de genes específicos para a replicação ou montagem do fago. No entanto, os receptores de fagos são geralmente estruturas essenciais para as bactérias sobreviverem e competirem, portanto, há uma forte pressão evolutiva para que os fagos coevoluam com as bactérias, inclusive com a superação da resistência de curto prazo e usando coquetéis de fagos que visam diferentes receptores.

Na mesma linha o estudo de Ruiz (2017), que menciona a possibilidade de “customização” dos bacteriófagos através de engenharia genética, com vistas a ampliação de sua capacidade de penetrar nos biofilmes bacterianos, aumentar sua efetividade e adaptar o espectro de atividades dos bacteriófagos às infecções causadas por numerosas espécies e cepas bacterianas e torná-los mais estáveis e específicos. Todavia, menciona o mesmo autor como limitação do estudo a necessidade de maior desenvolvimento de estudos nesse sentido, inclusive em relação ao financiamento destes através de investimentos de longo prazo, condicionando a isso a ampliação da aplicabilidade dos bacteriófagos na substituição dos antibióticos.

Com isso em escopo, verificou-se nos outros artigos as respostas a casos de utilização de bacteriófagos. Destacam-se, no âmbito da indústria, que a substituição de antibióticos por bacteriófagos tem implicações na agropecuária, na indústria alimentícia e na saúde.

Um exemplo da aplicabilidade do uso de bacteriófagos foi relatado por Caetano e outros (2021), analisando a aplicabilidade do uso destes vírus na aquicultura, a qual sofre interferência por infecções bacterianas, especialmente causada pela bactéria *Aeromonas hydrophila*. Diante dos testes realizados, concluiu-se que o bacteriófago isolado da amostra ambiental é capaz de infectar a *Aeromonas Hydrophila* e causar lise celular, podendo, em tese, ser utilizado como forma de biocontrole, devendo, contudo, a realização de novos estudos com vistas à verificação sobre a eficiência da infecção das bactérias.

Ainda no âmbito das aplicações no biocontrole na indústria animal, traz-se o estudo elaborado por Barasuol e colaboradores (2020), o qual teve por objeto a análise da utilização de Bacteriófagos de *Staphylococcus aureus* para controle e tratamento da mastite bovina. O estudo concluiu que a terapia baseada no uso de fagos pode ser uma alternativa sustentável para o tratamento e controle da mastite bovina por *S. aureus*; contudo, a aplicabilidade ampla dessa forma de biocontrole ainda apresenta desafios importantes a serem contornados, tais como estabilidade do fago, efeitos sobre o sistema imunológico da vaca e a interferência de certas proteínas termolábeis na interação fago-célula bacteriana.

A mesma aplicabilidade foi confirmada por Leite e colaboradores (2019), os quais pesquisaram sobre a atividade lítica de seis fagos em *Staphylococcus aureus* causadores da mastite bovina. Após a análise, os autores concluíram que dois bacteriófagos isolados de estúbulos analisados apresentam alta atividade lítica em *S. aureus*, em ampla gama de estirpes, o que indica seu potencial para estudos de fagoterapia em gado leiteiro ou como agente de controle biológico para produtos lácteos.

A aplicabilidade dos bacteriófagos na avicultura tem recebido grande destaque em termos de pesquisas realizadas no âmbito nacional. Pandolfi e Mota (2020) destacam que a resistência antibiótica tem motivado tais pesquisas, inclusive diante da promulgação de normas como a instrução normativa 45/2016, a qual, proibiu, em todo o território nacional, a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. Os autores colocam os bacteriófagos como uma das formas de biocontrole bacteriano com grande potencial de aplicabilidade, enfatizando que a evolução dessas técnicas necessita ser rápida e contínua.

Na mesma linha, pode-se apontar o trabalho de Rogovski (2021), que analisou a possibilidade de biocontrole da *Salmonella* através do bacteriófago lítico SM1, na área de avicultura. A pesquisadora cultivou amostra *in vitro* do bacteriófago,

posteriormente realizando dois conjuntos experimentais em diferentes concentrações, contaminando as amostras aviárias com os bacteriófagos. Os resultados destes conjuntos, demonstraram que o bacteriófago SM1 manteve-se em níveis de estabilidade, com a ausência de tendência de decaimento nas amostras de aviários testadas, o que demonstrou a eficácia do bacteriófago SM1 no controle de *S. Enteritidis* em camas de aviários, o que permite concluir sobre a aplicabilidade dessa modalidade de biocontrole em matrizes ambientais de outra natureza.

Ainda no campo da avicultura, Vaz, et al., (2022) realizaram estudo para avaliar a aplicabilidade dos bacteriófagos no controle da *Salmonella* aviária, em substituição a aditivos alimentares. A pesquisa foi realizada com um biofármaco à base de bacteriófago disponibilizado pela Embrapa, no qual se destacam três tipos de bacteriófagos (BRM 13312, BRM 13313 e BRM 13314), e sua atuação em 32 cepas de *S. Minnesota*, tendo obtido o resultado de que o fago BRM 13314 foi considerado efetivo contra cepas de *S. Minnesota* que circulam no campo, mas que é desejável o uso de fagos combinados para maximização de seu potencial biocontrole. Destaca-se, portanto, que já há avanços no sentido do uso de fagos para potencial controle da *Salmonella* em aves.

No âmbito da pecuária, Da Silva (2022) objetivou em seu estudo caracterizar a presença de bacteriófagos no biocontrole de bactérias da família *Enterobacteriaceae* na pecuária. O pesquisador buscou por bacteriófagos com capacidade lítica, presentes em dejetos da pecuária brasileira coletados em fazendas e granjas do Oeste do estado de Santa Catarina. O experimento conseguiu isolar 5 fagos com capacidade lítica em enterobactérias, sendo 3 com capacidade de infectar *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, 1 *Enterobacter aerogenes* e 1 *Klebsiella pneumoniae*, pelo que se concluiu que não só os bacteriófagos possuem aplicabilidade no controle bacteriano, bem como evidencia-se a necessidade de formação de um biobanco composto de bacteriófagos, com vistas a estudos de resistências bacterianas mediadas por esses vírus.

Ainda na agropecuária, o estudo de Sousa (2020) avaliou a possibilidade de uso de bacteriófagos no controle da mancha bacteriana no tomateiro, ajustando a metodologia para análise de folhas e solo, utilizando-se de 3 fagos em uma das amostras, utilizando-se também de outras formas de controle bacteriano – como controle de água e hidróxido de cobre. O experimento permitiu concluir que o uso dos bacteriófagos de maneira combinada foi eficiente na redução da severidade da infecção bacteriana caracterizada pela mancha, desde que ao menos um dos fagos fosse capaz de infectar o isolado do patógeno.

Acerca do uso de bacteriófagos na indústria alimentícia, Grando (2021) menciona grande potencial do uso de bacteriófagos em reduzir expressivamente, em produtos alimentícios e no ambiente de produção, populações de bactérias patogênicas de grande relevância. A autora menciona a aplicabilidade destes microrganismos não só na lise bacteriana, mas a redução de biofilmes, avaliação de contaminação bacteriana e viral em água, melhorar a ação de drogas antimicrobianas, apontando como questões ainda a serem avaliadas os mecanismos de resistência bacterianos e o estudo dos mecanismos dos fagos para resistir às células hospedeiras.

Na mesma linha o estudo elaborado por Boggione (2018), o qual avaliou a aplicabilidade do bacteriófago UFV-AREG1 no biocontrole da bactéria *Escherichia coli*, a qual se caracteriza por ser um patógeno presente em alimentos e capaz de causar graves infecções intestinais em pacientes. O autor buscou incorporar o bacteriófago UFV-AREG1 via microencapsulação por microfluídica em matriz de alginato-Ca e aplicá-lo em um gel antimicrobiano de propilenoglicol para uso na indústria de alimentos, o que se mostrou eficiente na redução (2,92 logs) da contaminação bacteriana na superfície em comparação com outro agente antimicrobiano químico (álcool gel 70 %), o que demonstra a aplicabilidade do fago no biocontrole desta bactéria, com impactos significativos no âmbito alimentar.

Ainda na indústria alimentícia, o estudo realizado por Vieira e Colaboradores (2017) avaliou o uso de bacteriófagos no controle de microrganismos patogênicos presentes em alimentos. Os pesquisadores concluíram que o uso de fagos em alimentos tem evidenciado grandes vantagens, embora ressaltem que na sua transdução pode haver a transferência de características não

desejáveis tais como modificação do DNA de um organismo para outro, resistência das células bacterianas aos mesmos, mutação dos fagos que, como consequência, apresentam ação lítica apenas em pequena porção da população de espécies bacterianas.

Na área da saúde, Dellalibera-Joviliano e colaboradores (2020) destacam que antibioterapia desenvolvida com o uso de bacteriófagos tem vantagens relevantes quando comparada com o uso de antibióticos químicos convencionais, destacando-se dentre estas a relevante especificidade que tais organismos tem ao replicarem-se diretamente no local da infecção, disponibilizando-se em abundância onde são mais necessários e por sua dependência da bactéria hospedeira para multiplicar-se, existe apenas até que ela seja exterminada, ou seja, diminuindo-se os efeitos colaterais. Menciona também a capacidade de que as terapias fágicas possam ser realizadas de várias formas, dentre elas o seu local de administração (Via tópica, oral, sistêmica ou até mesmo diretamente sobre os tecidos corporais). Assim, essa forma de biocontrole assume um papel de importante na tentativa de reverter e erradicar os milhões de casos de multirresistência a antibióticos.

O uso de fagos também vem sendo pesquisado no campo da odontologia, conforme destaca estudo elaborado por Pradebon (2021). A autora trata do uso de fagos para o controle da bactéria *Enterococcus faecali*, a qual provoca infecções endodônticas de difícil tratamento, devido a sua alta virulência. Assim, a pesquisa buscou avaliar o uso de fagos para auxiliar a desinfecção do sistema de canais radiculares e sistemas de túbulos dentinários. Os resultados encontrados demonstraram a efetividade uso de bacteriófagos e bioluminescência em relação ao *E. faecalis*, sendo possível notar uma redução significativa das bactérias presentes no interior do canal radicular, o que demonstra a possibilidade do uso no âmbito odontológico.

O uso de bacteriófagos no campo médico também foi observado por Oliveira (2021), a qual pesquisou o uso de bacteriófagos sobre os fatores de virulência nas bactérias *Pseudomonas aeruginosa* presente em tubos endotraqueais, os quais tem o potencial de causar infecções nos seres humanos. A pesquisa com os fagos demonstrou que essa forma de biocontrole inibiu a formação de biofilme bacteriano, diminuindo-se a virulência da bactéria, indicando que os vírus utilizados possuem potencial de uso terapêutico.

Neste contexto, é de se destacar também o estudo realizado por Vieira e Outros (2021), o qual analisou a eficácia da fagoterapia em infecções por bactérias multirresistentes em seres humanos. A pesquisa realizada permitiu concluir a eficácia dos fagos em distintas vias de administração, com maior destaque para a via parenteral, sobretudo diante da possibilidade de coevolução dos fagos em relação às bactérias.

Ainda, no biocontrole de *Escherichia coli*, Lopez (2018) realizou o isolamento, a caracterização e a organização do genoma do bacteriófago UFV-AREG1, responsável por infectar essa bactéria, que possui graves implicações humanas. O experimento demonstrou que uma explosão de uma única célula de *E. coli* O157:H7 infectada pelo fago UFV-AREG1 é capaz de produzir 18 novas partículas virais em aproximadamente 60 minutos. Assim, verificou-se grande potencial para ser utilizado como agente de biocontrole dessa bactéria, com aplicações tanto na indústria alimentar quanto no tratamento humano.

5. Considerações Finais

A análise dos artigos selecionados permitiu verificar que o uso de bacteriófagos como forma de biocontrole das bactérias possui várias aplicabilidades, tanto na indústria alimentar, na pecuária, quanto na saúde humana, sendo apontada como alternativa ambientalmente responsável em substituição aos antibióticos.

Destacou-se que seus mecanismos de ação permitem o controle bacteriano através da lise celular, da remoção de biofilmes bacterianos, e na melhoria da ação de drogas antibacterianas por meio da interferência na resistência a antibióticos.

Destaca-se também que uma característica desejável do uso de bacteriófagos se dá pelo fato de que são organismos vivos, capazes de coevoluir com as bactérias as quais infectam, diminuindo-se assim o potencial de resistência bacteriana.

Verificou-se, contudo, como uma limitação à análise, a ausência de estudos e investimentos de longo prazo nas pesquisas com bacteriófagos, o que limita uma análise mais ampla acerca do tema. Neste contexto, destaca-se que, diante da ampla

perspectiva de utilização dos bacteriófagos, em especial suas aplicações industriais, faz-se necessário que este tema seja mais difundido, o que ensejaria uma maior possibilidade de custeio de pesquisas, o que ampliaria ainda mais o desenvolvimento do uso de fagos no biocontrole de bactérias.

Diante disso, objetivou-se com esse trabalho trazer ainda mais destaque sobre o tema, de modo a promover sua difusão e tentar contribuir com a discussão sobre a resistência bacteriana e a forma de vencê-la.

Referências

- Bezerra, W. G. A., et al. (2017) Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência microbiana. <https://www.uco.es/ucopress/az/index.php/az/article/view/2335>
- Caetano, D. B., Gabiatti, N. C., Sampaio, G. V., & Sanches, G. F. (2021) Isolamento de bacteriófagos contra *Aeromonas Hydrophila* resistente à antibiótico. <https://eventos.utfpr.edu.br/sicite/sicite2021/paper/viewFile/8557/3598>
- Ferreira, M. S. R. (2022). Perfis de resistência a antibióticos em isolados de *Escherichia coli* de frangos do campo e de avicultura industrial. https://dspace.uevora.pt/rdpc/bitstream/10174/31352/1/Mestrado-Medicina_Veteriaria-Mariana_Sofia_Rebola_Ferreira.pdf
- Gallardo, M, J, M, (2018). Bacteriófagos em lugar de antibióticos. <http://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/article/view/2/3>
- Grando, C. D. S. G. (2021). Uso de bacteriófagos na indústria de alimentos: Estudo de caso <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/234038>
- Joviliano, R. D., Melo, S. A., & Ceni, H. M. R. (2020). Alternativas terapêuticas e aplicação de bacteriófagos como estratégia no uso de antibióticos no tratamento de doenças bacterianas. <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/163982/159175>
- Rogovski, P. (2021). Isolamento, caracterização e aplicação de bacteriófago lítico (SM1) como biocontrolador de *Salmonella* em cama de aviário. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/229266>
- Ruiz, J., Castro, I., Calabuig, E., & Salavert, M. (2017). Non-antibiotic treatment for infectious diseases. <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/suppl1/14ruiz.pdf>
- Silva, R. (2022). Isolamento e caracterização de bacteriófagos da pecuária brasileira – ênfase em Santa Catarina. <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/232860/ISOLAMENTO%20E%20CARACTERIZA%20c3%87%20c3%83O%20DE%20BACTERI%20c3%93FAGOS%20DA%20PECU%20c3%81RIA%20BRASILEIRA%20-%20c3%8aNFASE%20EM%20SANTA%20CATARINA%20-%20Raphael%20da%20Silva.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Soto Lopez, M. E. (2018). Caracterização do bacteriófago UFV-AREG1: potencial para o biocontrole de *Escherichia coli* O157: H7. <https://www.locus.ufv.br/handle/123456789/24275>
- Barasuol, B. M., de Avila Botton, S., Ely, V. L., Pereira, D. I. B., & Sangioni, L. A. (2018). Bacteriófagos de *Staphylococcus aureus* para controle e tratamento da mastite bovina: uma mini revisão. <https://downloads.editoracientifica.org/articles/210303697.pdf>
- Sousa, D. M. (2020). Isolamento e caracterização de bacteriófagos com foco na utilização para o controle da mancha do tomateiro. https://repositorio.ifgoiano.edu.br/bitstream/prefix/1351/3/Disserta%20c3%a7%20c3%a3o_Dayane%20Maria%20de%20Sousa.pdf
- Vaz, C. S. L., Voss-Rech, D., & Coldebella, A. (2020). Bacteriófagos: Estudo da ação lítica sobre *Salmonella Minnesota* isoladas em cama de frango. <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/1143258/1/final9873.pdf>
- Pradebon, M. C. (2021). Uso de bacteriófagos de *Enterococcus faecalis* como estratégia auxiliar de desinfecção de canais radiculares e sistema de túbulos dentários. <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/239017>
- Boggione, G. D. M. (2018). Imobilização do Bacteriófago UFV-AREG1 para Aplicação como Sanitizante, Curativo Adesivo e Nanobiosensor para Biocontrole de *E. coli* O157:H7. <https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/24215/1/texto%20completo.pdf>
- Leite, J. A., Pereira, H. P., Borges, C. A. V., Alves, B. R. C., Ramos, A. I. A. P., Martins, M. F., & Arcuri, E. F. (2019). Bacteriófagos líticos como alternativa potencial para o controle de *Staphylococcus aureus*. *Revista Pesq. agropec. bras.* 54. <https://www.scielo.br/j/pab/a/Xxjw5pn6sWkr7tqFJ5Kq9z/?lang=em>
- Pandolfi, J. R. C., & Mota, S. C. A. (2020). O futuro da avicultura comercial no cenário de retirada de antimicrobianos como melhoradores de desempenho. *Revista Avicultura Industrial*, n. 8, ano 111, Edição 1302, 2020. <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/1125703/1/final9524.pdf>
- Oliveira, V. C. (2021). Bacteriófagos com potencial aplicabilidade em tubos endotraqueais: avaliação das atividades antibacteriana e antibiofilme. Tese de doutorado apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-24082021-155007/publico/VivianedeCassiaOliveira.pdf>
- Vieira, K. H., Prates, R. P., Melo, R., Benedito, L. Z., Figueiredo Junior, J. C., & Souza, P. M. (2017). Bacteriófagos: uma alternativa para redução e controle de patógenos em alimentos. *Anais do III Congresso Mineiro de Infectologia*, 2017. https://www.acervosaude.com.br/doc/ANAIS_4.pdf#page=40
- Vieira, G. M., Piva, D. O., Damasceno, R. L., Japiassu, R. V. N., Macedo, A. C., Japiassu, C. V. N., & Pereira, M. A. (2021). Eficácia da fagoterapia para o tratamento de infecções por bactérias multirresistentes e suas aplicações. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 4(3), 10728-10744. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/29875/23555>