

## TERAPIA FÁGICA: O USO DE BACTERIOFÁGOS COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS

PHAGE THERAPY: THE USE OF BACTERIOPHAGES AS AN ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIAL INFECTIONS

Mikaelle de Lima Carvalho<sup>1</sup>  
Carla Santos de Espindola<sup>2</sup>  
Camila Barbosa do Nascimento<sup>3</sup>  
Phillippe Braga Santos<sup>4</sup>

**RESUMO:** A terapia fágica tem emergido como uma solução promissora no combate a infecções bacterianas resistentes, especialmente diante da crise de resistência antimicrobiana e da escassez de novos antibióticos. Com base em sua alta especificidade, os bacteriófagos atacam diretamente as bactérias-alvo sem prejudicar a microbiota saudável, o que reduz efeitos colaterais comuns aos antibióticos, como disbiose e diarreia. Além disso, os fagos têm a capacidade de se replicar no local da infecção, o que possibilita a utilização de doses menores. Contudo, sua eficácia pode ser limitada pela resposta imunológica, especialmente em tratamentos prolongados, e pela necessidade de identificação prévia do patógeno. A terapia fágica pode ser combinada com antibióticos para aumentar a eficácia, embora algumas interações possam interferir na replicação dos fagos. No geral, apesar de suas limitações, os bacteriófagos são uma alternativa viável no tratamento de infecções refratárias, com potencial para complementar a terapia antibiótica tradicional.

1442

**Palavras-chave:** Terapia Fágica. Bacteriófagos. Infecções. Multirresistência.

**ABSTRACT:** Phage therapy has emerged as a promising solution to combat resistant bacterial infections, particularly in light of the growing antimicrobial resistance crisis and the lack of new antibiotic developments. Due to its high specificity, bacteriophages target specific bacterial strains without affecting the host's normal microbiota, minimizing side effects such as dysbiosis and diarrhea often seen with antibiotics. Moreover, phages can self-replicate at the infection site, allowing for lower doses to achieve therapeutic effects. However, their efficacy can be compromised by immune responses, especially in prolonged treatments, and requires prior pathogen identification. Phage therapy can also be used in conjunction with antibiotics to enhance treatment outcomes, though some interactions may interfere with phage replication. Despite these limitations, bacteriophages present a viable alternative for treating refractory infections and hold potential to complement traditional antibiotic therapy in clinical settings.

**Keywords:** Phage therapy. Bacteriophages. Infections. Multidrug resistance.

<sup>1</sup>Graduanda. UniLs.

<sup>2</sup>Graduanda. UniLs.

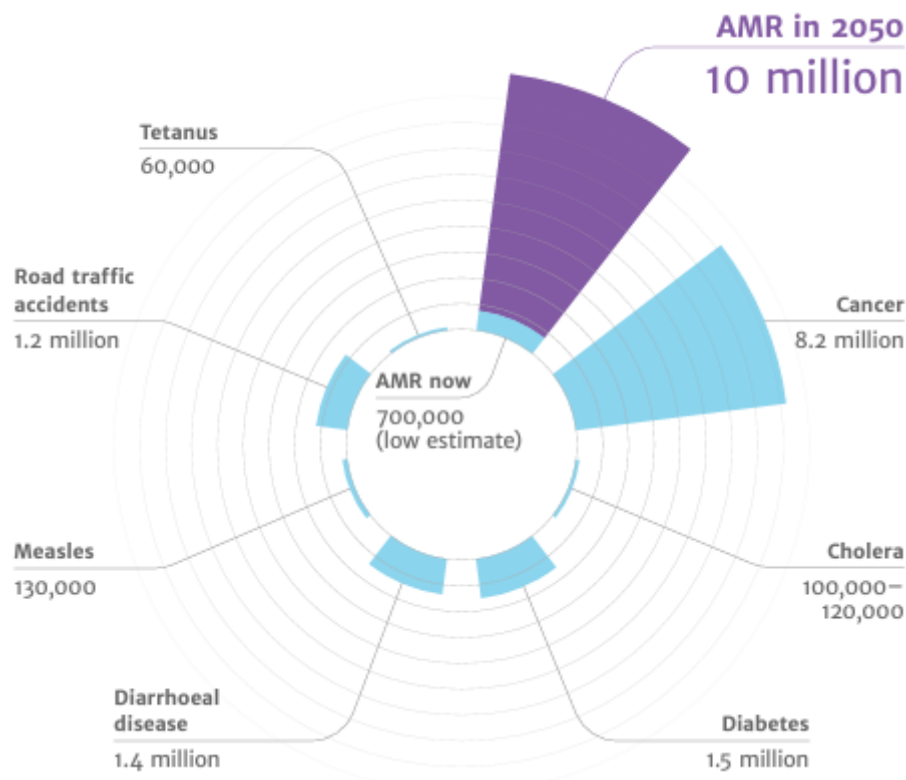
<sup>3</sup>Graduanda. UniLs.

<sup>4</sup>Orientador. Professor Mestre. UniLs.

## I. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) representa um desafio global cada vez mais urgente na saúde pública. Estima-se que essa resistência esteja relacionada a aproximadamente 700 mil mortes anuais, com previsão de superar o número de óbitos causados pelo câncer até 2050 (figura 1). Esse problema não decorre apenas do uso excessivo de antimicrobianos, mas também da evolução genética ao longo do tempo (MUDENDA *et al.*, 2023).

**Figura 1.** Mortes atribuíveis à resistência antimicrobiana (RAM - AMR) todos os anos.



**Fonte:** O'NEILL, 2016.

Além disso, sabe-se que microrganismos resistentes, ou seus genes de resistência, podem ser transferidos entre humanos e animais, o que impulsiona a adoção da abordagem de saúde única "One Health", que reconhece a interconexão entre a saúde humana, animal e ambiental, promovendo uma resposta coordenada, colaborativa, multidisciplinar e intersetorial. Fazendo-se necessário a busca por alternativas no controle de infecções bacterianas em que os antibióticos se mostram ineficazes (O'NEILL, 2016).

Os bacteriófagos, a entidade biológica mais abundante na Terra, desempenham um papel crucial na modulação e evolução das bactérias em diferentes ecossistemas. O termo "bacteriófago" significa "devorador de bactérias", e a terapia baseada nesses vírus é conhecida como terapia fágica. Essa técnica envolve a administração de fagos para eliminar bactérias

causadoras de infecções e, assim, tratar condições clínicas (TACCONELLI *et al.*, 2018). A terapia fágica vem ganhando relevância, especialmente devido ao aumento das infecções multirresistentes, conforme relatado pela Rede de Vigilância Europeia da Resistência Antimicrobiana (GORDILLO ALTAMIRANO; BARR, 2019).

Para enfrentar as bactérias resistentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um plano de ação que prioriza as bactérias mais ameaçadoras à saúde pública e busca alternativas terapêuticas inovadoras, como a terapia fágica. Uma vantagem dessa terapia é a capacidade dos bacteriófagos de evoluírem e se adaptarem, assim como as bactérias, permitindo o acompanhamento das resistências por meio do isolamento de novos fagos (MURRAY *et al.*, 2022). Esses vírus podem ser administrados individualmente ou em combinações (*cocktails*), e suas preparações podem ter eficácia contra até 90% das cepas de uma determinada espécie bacteriana (STREICHER *et al.*, 2021).

Há também abordagens que utilizam proteínas derivadas dos fagos, como as endolisinas, que atuam na destruição das bactérias. A terapia fágica possui um amplo espectro de aplicação clínica, podendo ser realizada com fagos naturais ou geneticamente modificados, e administrada tanto por via sistêmica quanto tópica (WHITE; ORLOVA, 2019). Diante de tais perspectivas, este trabalho tem como objetivo buscar na literatura novas possibilidades da utilização da terapia fágica.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa de literatura, um método empregado para reunir e apresentar os melhores resultados de publicações relacionadas a um determinado problema de pesquisa. A revisão integrativa tem como objetivo "sintetizar de forma organizada e abrangente os resultados de pesquisas sobre um tema ou questão específica".

Para a realização do levantamento bibliográfico, foi utilizada uma estratégia de busca online nas seguintes fontes: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), base de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). Foram utilizados os descritores "bacteriófagos", "Terapia por Fagos" e "Resistência Microbiana", conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) contidos na Biblioteca Virtual da Saúde.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram: disponibilidade gratuita e completa dos arquivos, idioma português e inglês, publicações realizadas nos últimos

5 anos (de 2019 a 2024) e relevância direta ao tema da pesquisa. Foram excluídos estudos que não atendiam a esses critérios, monografias e aqueles que não estavam relacionados à temática abordada.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção e leitura dos artigos principais, foi realizada uma análise dos mesmos permitiu organização dos elementos encontrados para os respectivos resultados, sendo eles expressos na tabela abaixo:

**Tabela 1:** artigos selecionados com a presença de bactérias que foram caracterizadas como patogênicas

Título do artigo	Objetivo	Contribuição
<p><i>Evaluation of phage-based decontamination in respiratory intensive care unit environments using ddPCR and 16S rRNA targeted sequencing techniques.</i></p> <p>Avaliação da descontaminação baseada em fagos em ambientes de unidades de terapia intensiva respiratória usando técnicas de sequenciamento direcionadas de ddPCR e 16S rRNA.</p>	<p>Este estudo desenvolveu um coquetel de bacteriófagos que tem como alvo duas cepas comuns de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a carbapenêmicos. O coquetel foi usado como desinfetante adjuvante na unidade de terapia intensiva respiratória (RICU) de um hospital por meio de nebulização ultrassônica.</p>	<p>O coquetel de fagos reduziu significativamente os níveis nas primeiras 24 horas após o tratamento. Embora tenha sido observado um ligeiro aumento nos níveis de patógenos após 24 horas, eles permaneceram significativamente mais baixos do que aqueles tratados de forma convencional. O sequenciamento RNA mostrou uma diminuição na abundância relativa dos patógenos-alvo, enquanto a diversidade geral de espécies permaneceu estável, confirmando que os fagos têm como alvo seletivo.</p>
<p><i>Antimicrobial resistance: use of phage therapy in the management of resistant infections.</i></p> <p>Resistência antimicrobiana: uso da terapia com fagos no tratamento de infecções resistentes.</p>	<p>Esta análise discute os sucessos atuais da terapia com fagos (TP) contra organismos multirresistentes (MDROs), como <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Enterobacter spp.</i></p>	<p>A terapia com fagos tem se mostrado promissora no tratamento de infecções multirresistentes. Apesar de seu potencial, a terapia com fagos não está isenta de limitações. Desafios como a estreita faixa antibacteriana, a complexidade do desenvolvimento de coquetéis de fagos e a necessidade de protocolos precisos de dosagem e duração devem ser abordados para aproveitar totalmente seus benefícios. Os recentes avanços na terapia com fagos, inclusive sua aplicação em imunoterapia e sua função na formação do microbioma intestinal, destacam sua versatilidade e seu potencial além dos tratamentos antimicrobianos tradicionais.</p>
<p><i>A game of resistance: War between bacteria and phages and how phage cocktails can be the solution.</i></p> <p>Um jogo de resistência: Guerra entre bactérias e fagos</p>	<p>Esta revisão analisa esses mecanismos de defesa e seu impacto, seus desafios e as estratégias que os fagos desenvolveram para combatê-los.</p>	<p>Várias estratégias estão sendo exploradas para otimizar os coquetéis de fagos, como a seleção de fagos geograficamente com ampla gama de hospedeiros, fagos taxonomicamente distintos e a incorporação de fagos naturais de “guarda”. Técnicas como a triagem bacteriana sequencial e o treinamento de fagos aumentam a potência e</p>

<p>e como os coquetéis de fagos podem ser a solução.</p>		<p>a adaptabilidade dos coquetéis. Apesar desses esforços, persistem desafios para quebrar a resistência devido às disparidades estruturais nos componentes da superfície bacteriana, destacando a corrida armamentista evolutiva em andamento entre fagos e bactérias.</p>
<p><i>Characterization of a novel phage against multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae.</i></p> <p>Caracterização de um novo fago contra <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a múltiplos medicamentos.</p>	<p>Teste com um novo fago contra <i>Klebsiella</i>.</p>	<p>Neste estudo, foi identificado um novo fago de <i>Klebsiella</i>, RCIP0100, a partir de águas residuais hospitalares. Devido à sua capacidade de lise ampla e robusta, o fago tem o potencial de ser aplicado em ambientes clínicos. Além disso, a cepa resistente ao fago apresenta uma concentração inibitória mínima (MIC) relativamente menor do que o tipo selvagem, sugerindo que a combinação de fago e antibiótico pode ser usada no futuro.</p>
<p><i>Combinations of Bacteriophage Are Efficacious against Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa and Enhance Sensitivity to Carbapenem Antibiotics.</i></p> <p>Combinações de bacteriófagos são eficazes contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a múltiplas drogas e aumentam a sensibilidade aos antibióticos carbapenêmicos.</p>	<p>O presente estudo descreve o isolamento e a caracterização de três fagos que infectam três cepas de <i>P. aeruginosa</i>.</p>	<p>Os fagos PaPC<sub>1</sub>, PaWP<sub>1</sub> e PaWP<sub>2</sub> têm atividade lítica definitiva e podem melhorar a eficácia de outros antimicrobianos quando usados em combinação. Os coquetéis desses três fagos impedem completamente o crescimento e têm propriedades antibiofilme potentes contra a cepa PAO<sub>1</sub> de <i>P. aeruginosa</i>, além de serem amplamente eficazes contra várias manchas de <i>P. aeruginosa</i> MDR isoladas clinicamente. Em conjunto, esses fagos fornecem uma plataforma para o desenvolvimento de contramedidas médicas novas e eficazes em camadas para combater infecções que ameaçam a vida.</p>
<p><i>Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study.</i></p> <p>Terapia personalizada com bacteriófagos resultados em 100 casos consecutivos: um estudo multicêntrico, multinacional, retrospectivo estudo observacional</p>	<p>Avaliar 100 casos clínicos onde foram utilizados bacteriófagos na terapia antimicrobiana.</p>	<p>Um estudo retrospectivo observacional analisou os primeiros 100 casos consecutivos de terapia fágica personalizada para infecções difíceis de tratar, conduzido por um consórcio belga em 35 hospitais, 29 cidades e 12 países, entre janeiro de 2008 e abril de 2022. A terapia utilizou 26 bacteriófagos e 6 <i>cocktails</i> de fagos para infecções respiratórias, cutâneas, de tecidos moles e ósseas. A eficácia clínica foi observada em 77,2% dos casos, com erradicação bacteriana em 61,3%. A ausência de antibióticos concomitantes reduziu em 70% a chance de erradicação. Resistência aos fagos e sinergia fago-antibiótico foram notadas, com alguns eventos adversos relatados. Apesar das limitações, os resultados sugerem que a terapia fágica, combinada com antibióticos, pode ser eficaz, guiando futuros ensaios clínicos.</p>
<p><i>Phage therapy combats pan drug-resistant Acinetobacter baumannii infection safely and efficiently.</i></p>	<p>Neste estudo, os autores se concentraram em um novo fago lítico, Ab<sub>4</sub>B, que visou especificamente as cepas de <i>Acinetobacter baumannii</i>.</p>	<p>Ab<sub>4</sub>B exibiu a capacidade de inibir eficazmente a formação de biofilmes e erradicar biofilmes maduros, independentemente da dosagem. Além disso, demonstrou um amplo espectro de sinergia antibiótico-fago e não apresentou quaisquer</p>

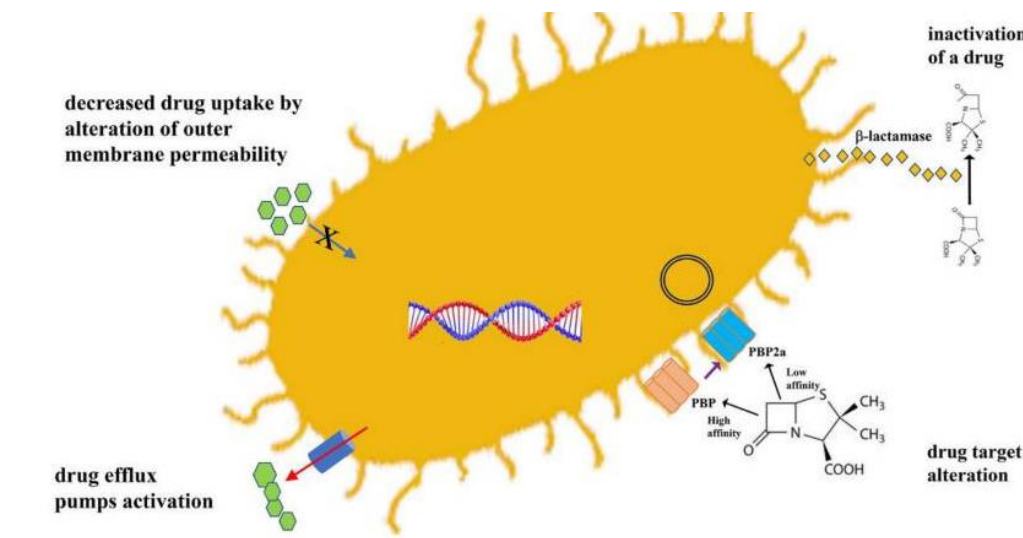
<p>A terapia fágica combate a infecção por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a medicamentos de forma segura e eficaz.</p>		<p>efeitos citotóxicos ou hemolíticos. As injeções contínuas de fago, tanto por via intraperitoneal como por via intravenosa durante 7 dias, não revelaram qualquer toxicidade aguda in vivo. É importante notar que a terapia com fagos melhorou significativamente a contagem de neutrófilos, superando a ciprofloxacina. No entanto, injeções excessivas de fagos suprimiram os níveis de neutrófilos. O tratamento combinatório de fármaco-ciprofloxacina salvou 91% dos ratinhos, um resultado superior ao do fármaco isolado (67%). A eficácia do tratamento combinatório foi independente da dosagem de fago. Em particular, a administração profilática do regime combinatório não proporcionou qualquer proteção, mas mesmo quando combinada com um regime terapêutico retardado, salvou todos os ratos.</p>
<p><i>Phage Therapy: An Alternative Approach to Combating Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Cystic Fibrosis</i></p> <p>Terapia com fagos: Uma Abordagem Alternativa para Combater Infecções Bacterianas Multidrogas-Resistentes na Fibrose Cística.</p>	<p>Nesta revisão, os autores abordam estado atual da terapia com fagos no tratamento de infecções multirresistentes.</p>	<p>Embora os progressos na investigação tenham melhorado drasticamente a vida dos doentes com fibrose cística, as infecções por bactérias multirresistentes continuam a representar um grande desafio. Entre as estratégias terapêuticas alternativas para ultrapassar a falta de novos antibióticos eficazes, a terapia com fagos está a destacar-se em particular. A recente utilização da terapia com fagos em casos compassivos forneceu indicações encorajadoras da sua eficácia, e vários ensaios clínicos atualmente em curso ajudarão a implementar esta importante abordagem na cura.</p>

Fonte: Autores, 2024.

Os artigos expressos no quadro acima contribuem para o entendimento sobre a terapia com fagos através de diferentes abordagens de combate a infecções e resistência antimicrobiana, onde na figura abaixo é demonstrado os mecanismos de resistência (figura 2) relacionados as bactérias ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* que também são citadas nos estudos acima.

Dentre os principais mecanismos estão a absorção decrescente de fármacos por alteração da permeabilidade da membrana externa, inativação da droga por ações enzimáticas, ativação das bombas de efluxo de fármacos e alteração do alvo do medicamento.

**Figura 2.** principais mecanismos de resistência antimicrobiana nos agentes patogênicos ESKAPE.



Fonte: MANCUSO et al., 2021.

Tanto os bacteriófagos quanto os antibióticos atuam como agentes antibacterianos, promovendo a morte ou inibindo o crescimento das bactérias. Ambos compartilham algumas características, como a dependência do momento de início do tratamento para garantir sua eficácia, a interferência do sistema imunológico em sua ação, múltiplas vias de administração e o fato de que as bactérias podem desenvolver resistência a ambos (GORDILLO ALTAMIRANO; BARR, 2019).

No entanto, os bacteriófagos apresentam vantagens e desvantagens em comparação com os antibióticos. Gordillo Altamirano e Barr (2019) citam que uma das principais vantagens é sua alta especificidade, pois atacam apenas determinadas espécies bacterianas ou cepas, o que reduz significativamente os impactos negativos na microbiota saudável, ao contrário dos antibióticos, que podem causar disbiose, diarreia e infecções subsequentes. Por outro lado Uddin et al. (2021) e Streicher (2021) ressaltam essa especificidade pode ser vista como uma limitação, já que é necessário isolar e identificar o patógeno antes de selecionar o fago adequado, o que exige habilidades especializadas.

Kumar e Yadav (2023) reiteram que os fagos também têm a capacidade de "autodosagem" e "autolimitação", pois se replicam apenas nas áreas onde as bactérias-alvo estão presentes, e sua atividade cessa quando a bactéria é eliminada. Liu et al. (2021) citam outra vantagem é que a terapia fágica pode ser utilizada em pessoas alérgicas a antibióticos, além de ser segura, pois os fagos não infectam células humanas, preservando sua viabilidade.

Além disso, os bacteriófagos se replicam de maneira exponencial, o que permite que doses baixas ou até mesmo únicas sejam suficientes para alcançar o efeito terapêutico desejado. Como os fagos utilizam mecanismos de ação diferentes dos antibióticos, eles não causam resistência cruzada, sendo eficazes contra infecções causadas por bactérias multirresistentes como citam Streicher (2021) e Gordillo Altamirano e Barr (2019). Contudo, o surgimento de resistência bacteriana aos fagos pode comprometer a eficácia da terapia, embora em alguns casos isso venha acompanhado de uma diminuição da virulência bacteriana (HATFULL; DEDRICK; SCHOOLEY, 2022).

Para contornar a resistência, são utilizados "cocktails" de fagos que reconhecem diferentes receptores celulares, ou novas preparações fágicas são desenvolvidas para atuar contra as bactérias resistentes (JAVES; SANCHES, 2021). A terapia fágica também costuma ser usada em conjunto com antibióticos, apresentando sinergia que aumenta a eficácia dos tratamentos, seja pela maior suscetibilidade bacteriana ou pela redução da resistência aos fagos como citam Li et al. (2021).

Chang et al. (2022) abordam sobre os fagos terem demonstrado eficácia no tratamento de infecções difíceis de tratar, como as causadas por bactérias que formam biofilmes. Enquanto os antibióticos necessitam de doses elevadas para combater essas bactérias, os bacteriófagos produzem enzimas que destroem os polímeros presentes nos biofilmes, facilitando sua eliminação como citam Tian et al. (2021).

Quando os bacteriófagos são aplicados topicamente ou por períodos curtos, a resposta imune do organismo é rara (CHANG et al., 2020). No entanto, quando administrados por outras vias, como a intravenosa, o sistema imunológico pode identificá-los como antígenos, desencadeando uma resposta imune que pode neutralizar os fagos após algumas semanas de uso contínuo, comprometendo a eficácia do tratamento (DAN et al., 2023). Apesar disso, não foram relatados casos de reações anafiláticas relacionadas à terapia fágica.

Em teoria, a terapia fágica pode causar uma liberação excessiva e rápida de endotoxinas bacterianas durante o processo de lise. Se uma grande quantidade de bactérias for destruída ao mesmo tempo, essas endotoxinas podem desencadear uma resposta inflamatória no organismo, resultando em efeitos colaterais (STREICHER, 2021). No entanto, esse problema tem sido relatado apenas de forma pontual nos casos de terapia fágica (FATHIMA; ARCHER, 2021).

Jamal et al. (2019) abordam que em infecções mistas, ou seja, causadas por mais de um patógeno, a eficácia da terapia fágica é reduzida devido ao seu espectro de ação limitado. O



mesmo se aplica a feridas por queimaduras, que geralmente são colonizadas por múltiplas bactérias. Nesses casos, seria necessário um cocktail de fagos com ação contra várias espécies bacterianas (KERING; KIBII; WEI, 2019).

Apesar dessas limitações, o crescente interesse na terapia fágica, impulsionado pela falta de desenvolvimento de novos antibióticos, tem levado a mais pesquisas e ao reconhecimento dos fagos como uma alternativa promissora no tratamento de infecções resistentes (MALIK; NEHRA; RANA, 2021). Contudo, é improvável que a terapia fágica substitua completamente os antibióticos, devido ao seu espectro restrito de ação e ao tamanho maior dos fagos em comparação com as moléculas de antibióticos, o que dificulta seu acesso a algumas bactérias (HATFULL; DEDRICK; SCHOOLEY, 2022).

## CONCLUSÃO

A terapia fágica surge como uma abordagem promissora e inovadora no tratamento de infecções bacterianas resistentes, especialmente em um contexto de crescente resistência antimicrobiana e desenvolvimento limitado de novos antibióticos. Comparada aos antibióticos tradicionais, a terapia com bacteriófagos oferece vantagens significativas, como sua especificidade, capacidade de autolimitação e a ausência de resistência cruzada, tornando-a eficaz contra bactérias multirresistentes e em casos onde os antibióticos falham, como em infecções causadas por biofilmes. Além disso, os fagos podem ser combinados em cocktails para ampliar seu espectro de ação, sendo especialmente úteis em infecções complexas ou mistas.

1450

Portanto, a terapia fágica se apresenta como uma ferramenta valiosa no combate às infecções resistentes, mas provavelmente será utilizada de forma complementar aos tratamentos antibióticos tradicionais, especialmente em casos difíceis de tratar. O contínuo avanço nas pesquisas sobre bacteriófagos e o desenvolvimento de novas preparações e estratégias de administração apontam para um futuro promissor, no qual a terapia fágica desempenhará um papel importante no arsenal médico contra as infecções bacterianas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHANG, Cheng et al. Bacteriophage-mediated control of biofilm: a promising new dawn for the future. **Frontiers in microbiology**, v. 13, p. 825828, 2022.

CHANG, Rachel Yoon Kyung et al. Topical application of bacteriophages for treatment of wound infections. **Translational Research**, v. 220, p. 153-166, 2020.

COCORULLO, Mario; STELITANO, Giovanni; CHIARELLI, Laurent Robert. Phage Therapy: An Alternative Approach to Combating Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Cystic Fibrosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 15, p. 8321, 2024.

COSTA, Pedro et al. A Game of Resistance: War Between Bacteria and Phages and How Phage Cocktails can be the Solution. **Virology**, p. 110209, 2024.

DAN, Jennifer M. et al. Development of host immune response to bacteriophage in a lung transplant recipient on adjunctive phage therapy for a multidrug-resistant pneumonia. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 227, n. 3, p. 311-316, 2023.

FATHIMA, Bibi; ARCHER, Ann Catherine. Bacteriophage therapy: recent developments and applications of a renaissance weapon. **Research in microbiology**, v. 172, n. 6, p. 103863, 2021.

GORDILLO ALTAMIRANO, Fernando L.; BARR, Jeremy J. Phage therapy in the postantibiotic era. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, p. 10.1128/cmr.00066-18, 2019.

HATFULL, Graham F.; DEDRICK, Rebekah M.; SCHOOLEY, Robert T. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. **Annual Review of Medicine**, v. 73, n. 1, p. 197-211, 2022.

IKPE, Favour et al. Antimicrobial resistance: use of phage therapy in the management of resistant infections. **Molecular Biology Reports**, v. 51, n. 1, p. 925, 2024.

JAMAL, Muhsin et al. Bacteriophages: An overview of the control strategies against multiple bacterial infections in different fields. **Journal of basic microbiology**, v. 59, n. 2, p. 123-133, 2019.

1451

KERING, Kelvin K.; KIBII, Belindah J.; WEI, Hongping. Biocontrol of phyto-bacteria with bacteriophage cocktails. **Pest management science**, v. 75, n. 7, p. 1775-1781, 2019.

KOVACS, Christopher J. et al. Combinations of Bacteriophage Are Efficacious against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Enhance Sensitivity to Carbapenem Antibiotics. **Viruses**, v. 16, n. 7, p. 1000, 2024.

KUMAR, Ajay; YADAV, Anuj. Synthetic phage and its application in phage therapy. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 200, p. 61-89, 2023.

LI, Xianghui et al. A combination therapy of Phages and Antibiotics: Two is better than one. **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 13, p. 3573, 2021.

LIU, Dan et al. The safety and toxicity of phage therapy: a review of animal and clinical studies. **Viruses**, v. 13, n. 7, p. 1268, 2021.

MALIK, Shikha; NEHRA, Kiran; RANA, J. S. Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. **Virus Research**, v. 302, p. 198496, 2021.

MANCUSO, Giuseppe et al. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. **Pathogens**, v. 10, n. 10, p. 1310, 2021.

MUDENDA, Steward et al. Global strategies to combat antimicrobial resistance: a one health perspective. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 14, n. 8, p. 271-328, 2023.

MURRAY, Christopher JL et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022.

O'NEILL, Jim. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. 2016.

PIRNAY, Jean-Paul et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. **Nature Microbiology**, p. 1-20, 2024.

SHI, Yinghan et al. Evaluation of phage-based decontamination in respiratory intensive care unit environments using ddPCR and 16S rRNA targeted sequencing techniques. **Frontiers in Cellular & Infection Microbiology**, 2024.

STREICHER, Laura Michelle. Exploring the future of infectious disease treatment in a post-antibiotic era: A comparative review of alternative therapeutics. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 285-295, 2021.

TACCONELLI, Evelina et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. e99-e106, 2018.

TIAN, Fengjuan et al. Bacteriophage—a promising alternative measure for bacterial biofilm control. **Infection and Drug Resistance**, p. 205-217, 2021.

UDDIN, Tanvir Mahtab et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. **Journal of infection and public health**, v. 14, n. 12, p. 1750-1766, 2021.

WANG, Wei-Xiao et al. Phage therapy combats pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection safely and efficiently. **International Journal of Antimicrobial Agents**, p. 107220, 2024.

WHITE, Helen E.; ORLOVA, Elena V. Bacteriophages: their structural organisation and function. **Bacteriophages-Perspectives and Future**, 2019.

YANG, Lili et al. Characterization of a novel phage against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Archives of Microbiology**, v. 206, n. 9, p. 379, 2024.