

BACTERIÓFAGOS E PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS COMO ESTRATÉGIAS PARA COMBATER A RESISTÊNCIA BACTERIANA: TERAPIAS ALTERNATIVAS

BACTERIOPHAGES AND ANTIMICROBIAL PEPTIDES AS STRATEGIES TO COMBAT BACTERIAL RESISTANCE: ALTERNATIVE THERAPIES

José Mateus Santos¹
Pedro Felipe Silva Sousa²
Ially Karoline Nogueira Pereira Costa³
Carla Betânia de Lima⁴
Maria Grazielly dos Santos Nascimento⁵
Pâmela Gabrielly Silva de Lima⁶
Lamartine Rodrigues Martins⁷

RESUMO: O avanço da resistência bacteriana aos antibióticos representa uma séria ameaça à saúde pública, o que tem promovido o desenvolvimento de estratégias inovadoras para contê-la. Esta revisão narrativa de literatura tem como objetivo destacar o uso de bacteriófagos e peptídeos antimicrobianos como estratégias promissoras no combate à resistência bacteriana, demonstrando os desafios e possibilidades de cada técnica. A terapia com bacteriófagos, utiliza a aplicação de fagos líticos ao paciente, geralmente através de coquetéis de 20 a 30 fagos que se multiplicam naturalmente e tem efeito preciso e eficaz, mesmo apresentando alguns desafios ao seu uso, como a resposta imunológica do hospedeiro. Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) também são uma alternativa promissora, tendo o potencial de atuar nas membranas bacterianas. Além disso, seu uso combinado com antibióticos pode contribuir para a redução da resistência bacteriana, ampliando a eficácia dos tratamentos e superando limitações comuns associadas aos AMPs, como instabilidade, toxicidade e fragilidade. Apesar das barreiras existentes, as técnicas possuem o potencial de tornar os tratamentos de doenças cada vez mais seguros e eficazes, onde sua evolução pode diminuir drasticamente a resistência bacteriana.

2248

Palavras-chave: Bacteriófagos. Resistência Bacteriana. Peptídeos antimicrobianos.

¹Graduando em Biomedicina. Unifavip Wyden/Caruaru.

²Graduando em Biomedicina. Unifavip Wyden/Caruaru.

³Graduanda em Biomedicina. Unifavip Wyden/Caruaru.

⁴Graduanda em Biomedicina. Unifavip Wyden/Caruaru.

⁵Graduanda em Farmácia. Unifavip Wyden/Caruaru.

⁶Graduanda em Farmácia. Unifavip Wyden/Caruaru.

⁷Orientador MSc. em Medicina Tropical e Professor da Unifavip Wyden/Caruaru.

ABSTRACT: The rise of bacterial resistance to bacteria represents a serious threat to public health, which has led to the development of innovative strategies to contain it. This narrative literature review aims to highlight the use of bacteriophages and antimicrobial peptides as promising strategies to combat bacterial resistance, demonstrating the challenges and possibilities of each technique. Bacteriophage therapy uses the application of lytic phages to the patient, usually through cocktails of 20 to 30 phages that multiply naturally and have a precise and effective effect, despite presenting some challenges to their use, such as the host's immune response. Antimicrobial peptides (AMPs) are also a promising alternative, having the potential to act on bacterial membranes. In addition, their combined use with antibiotics can contribute to the reduction of bacterial resistance, increasing the effectiveness of treatments and overcoming common limitations associated with AMPs, such as instability, toxicity and fragility. Despite existing barriers, these techniques have the potential to make disease treatments increasingly safer and more effective, and their development can significantly reduce bacterial resistance.

Keywords: Bacteriophages. Bacterial Resistance. Antimicrobial Peptides.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos são uma ferramenta indispensável na luta global contra as doenças infecciosas bacterianas, salvando inúmeras vidas e impulsionando a saúde pública. Eles operam por meio de diferentes mecanismos, podendo interferir na síntese da parede celular, na integridade da membrana, na produção de proteínas, na replicação do DNA, assim como na biossíntese de purinas e do ácido fólico. (Almeida *et al.*, 2023).

2249

Contudo, o uso indiscriminado de antibióticos decorrente da procura de uma solução mais rápida e prática na recuperação de infecções bacterianas, além de outros aspectos como a falha na prescrição, erros na dosagem ministrada e o tempo de uso de fármacos, podem ocasionar mutações nas bactérias, conferindo a elas resistência a esses medicamentos (Garcia; Comarella, 2021).

De acordo com Garcia e Comarella (2021), o aparecimento de bactérias mais resistentes se dá pela rápida proliferação das mesmas, na qual ocorre uma mutação na sua estrutura, ocasionando alterações genéticas decorrentes da substituição de variedades da mesma espécie ou de espécies distintas.

Em vista disso, tornou-se imprescindível o desenvolvimento de estratégias eficazes para combater o aumento gradativo da resistência bacteriana. O estudo de Duong; Gros; Siryaporn, (2021) mostra que a manipulação dos Peptídeos antimicrobianos (AMPs) tem se tornado uma aplicação terapêutica promissora. Porém, devido a rápida adaptabilidade das bactérias, houve a necessidade de novas opções para limitar a resistência das bactérias às AMPs. Com isso, o seu

uso em conjunto de outros antimicrobianos evidencia uma abordagem eficaz, capaz de possivelmente reforçar os efeitos do tratamento e, ao mesmo tempo, reduzir as chances de surgimento de cepas bacterianas resistentes.

Outra estratégia promissora no combate à resistência bacteriana é o uso de bacteriófagos, vírus que infectam e destroem bactérias. Essa abordagem terapêutica apresenta vantagens significativas, especialmente por sua especificidade, o que contribui para a preservação da microbiota natural do corpo humano. Além disso, assim como nas AMPs, o uso combinado de bacteriófagos com antibióticos pode potencializar a eficácia dos tratamentos, dificultando o desenvolvimento de resistência por parte das bactérias (Silva; Nogueira, 2022).

Dessa forma, diante da problemática de bactérias multirresistentes, o objetivo deste trabalho é demonstrar as possíveis estratégias para o combate à resistência bacteriana, especificamente nas terapias com os peptídeos antimicrobianos e com a terapia de bacteriofagos.

METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão de literatura narrativa em que foram utilizados artigos científicos como base bibliográfica e a plataforma do Google Drive para armazenamento e organização dos materiais. O levantamento e triagem dos artigos foram divididos em duas etapas.

2250

Na primeira etapa foi feita a busca dos artigos nos temas relacionados à antibióticos, resistência bacteriana e novas estratégias para o combate a essas resistências. Essa pesquisa foi feita nos bancos de dados da SciELO, Institute of Education Sciences, Portal CAPES, PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se para a busca algumas palavras chave como “antibióticos” (antibiotics), “resistência bacteriana” (bacterial resistance), “infecção bacteriana” (bacterial infection), “terapia bacteriofagos” (bacteriophage therapy) e “Peptídeos antimicrobianos”(Antimicrobial peptides).

Na segunda etapa foi feita uma triagem com os artigos com base em alguns critérios de inclusão e exclusão como : (1) foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos; (2) foram excluídos artigos de opinião ou relatos de casos; (3) foram excluídos artigos que não apresentavam informações significativas ao tema proposto do trabalho.

A partir do estabelecimento dessas duas fases foi feita a leitura dos artigos e foram sendo destacadas as partes mais relevantes para construção do trabalho. Com base nessa análise, o

tema proposto foi desenvolvido a partir do referencial teórico previamente selecionado e examinado.

DESENVOLVIMENTO

ANTIBIÓTICOS

Os antimicrobianos transformaram a maneira como tratamos infecções causadas por bactérias, contribuindo para a queda nas taxas de morbidade e mortalidade associadas a essas doenças. Eles são substâncias que podem ser produzidas naturalmente ou sintetizadas em laboratório, sendo classificados como bactericidas, que matam bactérias, ou bacteriostáticos que apenas inibem seu crescimento (Souza; Dias; Alvim, 2022).

Esses medicamentos agem impedindo a multiplicação ou promovendo a destruição de bactérias. Cada antibiótico tem uma forma específica de atuação e pode ser categorizado com base em sua estrutura química e seu mecanismo de ação, podendo interferir na síntese da parede e membrana celular, na síntese proteica no DNA, assim como na síntese de purinas e ácido fólico. Para serem eficazes, precisam agir de forma seletiva, afetando apenas os microrganismos-alvo, e idealmente devem matar as bactérias, ao invés de apenas frear seu crescimento (Almeida *et al.*, 2023, Souza; Dias; Alvim, 2022).

2251

Para que um antibiótico funcione, ele precisa alcançar seu alvo dentro da bactéria e se ligar a ele para interromper sua função. As principais formas pelas quais as bactérias se tornam resistentes incluem: destruição ou modificação do antibiótico por enzimas, perda de porinas, bombas de efluxo ou ainda alterações nas estruturas-alvo dentro da bactéria (Costa; Júnior, 2017).

O aumento gradativo da resistência antimicrobiana influenciada pelo uso inadequado de antibióticos é uma preocupação global indispensável. O estudo de Mehta *et al.* (2022) verificou as vendas de antibióticos na Índia, visando o uso elevado de combinações de antibióticos não recomendadas pela organização mundial da saúde (OMS), muitas vezes sem prescrição médica. Em 2020, 12,1 bilhões de unidades de antibióticos foram vendidas no país, sendo que 46,7% pertenciam à categoria “Watch” da classificação AWaRe (Access, Watch, Reserve) da OMS, associada ao maior risco de resistência.

No contexto pediátrico, (Rogawski *et al.*, 2016) avaliaram o uso de antibióticos em crianças menores de dois anos em oito países de baixa renda. A pesquisa indicou e revelou uma

alta frequência de uso de antibióticos, especificamente no sul da Ásia, com uma média de 4,9 tratamentos por criança ao ano. Além do mais, analisou-se o uso inadequado de antibióticos para diarreias não sanguinolentas e infecções respiratórias superiores, em desacordo com recomendações internacionais. O estudo ressalta a urgência de programas de uso racional de antibióticos, principalmente em regiões de alta utilização (Rogawski *et al.*, 2016).

Gong *et al.* (2020) demonstraram que na China há um problema relevante de venda de antibióticos sem prescrição, tanto em farmácias físicas (86,8%) quanto online (79,1%). A fiscalização inadequada, a escassez de farmacêuticos licenciados e o crescimento do comércio eletrônico contribuem para o acesso fácil, disponível e inadequado a esses medicamentos. O estudo vai indicar o fortalecimento da legislação, a educação pública e o treinamento de profissionais de farmácias para regularizar e combater a venda irregular de antibióticos (Gong *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, considerando que se trata de um problema de saúde pública, torna-se imprescindível a busca por novos métodos de combate à resistência bacteriana. O uso de bacteriófagos e peptídeos antimicrobianos surgem como novas estratégias para o enfrentamento desta resistência.

ESTRATÉGIAS DE COMBATE COM BACTERIÓFAGOS

2252

Os bacteriófagos, ou fagos, são vírus que infectam e destroem apenas bactérias específicas (Luong; Salabarria; Roach, 2020). Esses bacteriófagos variam em complexidade de vírus esféricos simples com genomas menores que 5 kbp a vírus complexos com genomas maiores que 280 kbp. Eles possuem duas partes principais, cabeça e cauda, e são compostos por múltiplas cópias de mais de 40 proteínas distintas (Rasti Sahu *et al.*, 2023).

Os fagos se conectam a receptores nas paredes de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e após essa ligação eles podem seguir duas direções: o ciclo lisogênico e o ciclo lítico (Chae, 2023). No ciclo lisogênico, o material genético do fago se integra ao DNA da bactéria, podendo permanecer inativo por um tempo, sendo ativado em condições específicas, o que pode levar ao início do ciclo lítico posteriormente. Nesse ciclo lítico, os vírus bacterianos injetam seu material genético na célula-alvo, utilizando a estrutura da bactéria para produzir novos vírus. Esse processo contribui na destruição da célula, liberando novos fagos que continuam a infectar outras (Chae, 2023).

A fagoterapia é uma estratégia que vem sendo estudada como alternativa ao uso de antibióticos. A terapia tem seu histórico datado no início do século XX como uma solução para o tratamento de infecções bacterianas. No entanto, os antibióticos surgiram como uma opção mais rápida e eficaz para esse fim. (Hatfull; Dedrick; Schooley, 2022). Contudo, o desenvolvimento da resistência bacteriana aos antibióticos traz à tona a terapia fágica como uma alternativa promissora diante dessa crescente problemática.

Na terapia com bacteriófagos são aplicados fagos líticos ao paciente com o objetivo de destruir as bactérias causadoras da infecção. A aplicação geralmente é feita por meio de coquetéis, misturas contendo cerca de 20 a 30 fagos (Oromí-Bosch; Antani; Turner, 2023). De acordo com Silva e Almeida (2019), uma vantagem da terapia é que os fagos se multiplicam naturalmente no local da infecção enquanto houver presença da bactéria-alvo, o que aumenta sua eficácia mesmo em quantidades iniciais pequenas. Entretanto, para que esse tipo de tratamento funcione, é necessário identificar com precisão qual bactéria está causando a infecção, já que cada fago só age contra tipos específicos (Oliveira *et al.*, 2022).

Ao longo do tempo, a terapia com fagos tem sido utilizada de duas formas principais. A primeira é o uso compassivo, aplicado quando há uma infecção potencialmente fatal ou que os medicamentos disponíveis não conseguem controlar. A segunda forma ocorre por meio de ensaios clínicos, com o objetivo de investigar parâmetros como eficácia, dosagem e segurança da terapia (Hatfull; Dedrick; Schooley, 2022) 2253

A seleção de fagos terapêuticos exige a consideração de algumas propriedades fundamentais, que podem ser avaliadas por meio de experimentos ou ferramentas de bioinformática. Deve-se levar em conta a eficácia *in vitro* contra o patógeno bacteriano, a facilidade de produção e propagação dos fagos, sua estabilidade, e a ausência de genes tóxicos ou suspeitos. É igualmente importante o conhecimento sobre os mecanismos de resistência bacteriana, já que um dos grandes desafios dessa terapia é o surgimento de bactérias resistentes aos fagos (Hatfull; Dedrick; Schooley, 2022).

Os fagos líticos podem, assim como os antibióticos, induzir o surgimento de resistência bacteriana. Isso pode ocorrer por mutações que alteram os receptores bacterianos, pela proteção desses receptores por meio de proteínas ou cápsulas polissacarídicas, ou pela formação de biofilmes bacterianos. Diante disso, é essencial o desenvolvimento de estratégias que mitiguem a evolução da resistência fágica (Oromí-Bosch; Antani; Turner, 2023).

Uma das soluções consiste na utilização de coquetéis contendo fagos com diferentes alvos bacterianos. Além disso, o treinamento de fagos pode ser uma estratégia eficaz para superar a resistência bacteriana, já observada também com antibióticos tradicionais. Nesse treinamento, explora-se a capacidade evolutiva dos fagos, por meio de mutações pontuais ou alterações genéticas como inserções e deleções, para que consigam contornar os mecanismos de defesa bacterianos (Oromí-Bosch; Antani; Turner, 2023).

Apesar da terapia com fagos ser uma alternativa aos antibióticos, a combinação de ambos os tratamentos apresenta vantagens relevantes. Os fagos podem reduzir a resistência bacteriana aos antibióticos, tornando-os mais eficazes (Ravat; Jault; Gabard, 2015).

Embora promissora, outro desafio na terapia é que o sistema imunológico pode reconhecer os fagos como agentes estranhos, desencadeando uma resposta imunológica e, por fim, neutralizá-los, o que pode diminuir a eficácia do tratamento em alguns casos. A terapia fágica ainda demanda mais estudos clínicos que permitam compreender melhor a dosagem ideal, a eficácia do tratamento, bem como as diferenças entre os comportamentos *in vitro* e *in vivo* (Hatfull; Dedrick; Schooley, 2022). Mesmo com esses obstáculos, a fagoterapia tem mostrado bons resultados em estudos experimentais, sendo uma alternativa promissora ao combate às infecções associadas à resistência microbiana (Oliveira *et al.*, 2022).

2254

ESTRATÉGIA DE COMBATE COM PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS

Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) são uma classe de peptídeos de pequenas moléculas, geralmente compostos por 12 a 50 resíduos de aminoácidos, sintetizados pela via ribossômica. Os AMPs existem amplamente na natureza e são obtidos de bactérias, plantas, insetos, peixes, aves e outros animais, onde apresentam um amplo espectro de ação e constituem uma estratégia de defesa de animais e plantas contra diversos tipos de bactérias, fungos e vírus. O qual, atualmente, mais de 3.100 peptídeos antimicrobianos naturais foram registrados pelo homem (Luo; Song, 2021; Rios *et al.*, 2016).

As estruturas dos peptídeos antimicrobianos incluem α -hélices, folhas β , estendidas e alças, sendo as formas em α -hélice e folha β as mais frequentes. Além disso, há estruturas mais complexas, como peptídeos cíclicos e em laço. Uma característica dos AMPs é sua natureza anfipática, geralmente composta por cerca de 50% de resíduos hidrofóbicos, como alanina, glicina e leucina. Além dessas quatro categorias, uma quinta família, denominada AMPs

topologicamente complexos, foi recentemente adicionada (Xuan J. *et al.*, 2023; Duong; Gros; Siryaporn, 2021).

A aplicação terapêutica dos Peptídeos antimicrobianos tornou-se uma opção promissora, visto que estamos em uma era crítica de falta de antibióticos (Duong; Gros; Siryaporn, 2021). Os biopeptídeos podem atuar tanto nas membranas bacterianas quanto em diversos outros alvos celulares. Além disso, em comparação aos antibióticos tradicionais a chance de surgimento de resistência a esses peptídeos por meio de mutações genéticas é menor, o que torna mais difícil o desenvolvimento de resistência das bactérias aos AMPs. Seus mecanismos de ação no combate a infecções bacterianas incluem a penetração em biofilmes, re-sensibilização bacteriana, função bacteriostática intracelulares, regulação da resposta imunológica e a inibição da formação de biofilmes (Xuan J. *et al.*, 2023). No entanto, devido à habilidade das bactérias de adaptabilidade e as limitações técnicas apresentadas em estudos recentes sobre os mecanismos antimicrobianos dos AMPs, comprova-se que as bactérias têm desenvolvido mecanismos de resistência a esses peptídeos, seja se adaptando ou até resistido a sua ação. Fazendo com que essas técnicas de ação não causem o resultado esperado (Duong; Gros; Siryaporn, 2021; Luo; Song, 2021).

Os desafios que contemplam o uso das AMPs vão desde desvantagens inatas até situações complexas entre drogas e tecidos, como por exemplo: instabilidade, fragilidade, toxicidade, entre outros mencionados na figura 1. Sua instabilidade e elevado valor de produção, se comparado a antibióticos comuns, devem ser levados em consideração, pois muitos peptídeos tem meia-vida curta o que torna-se um obstáculo e limita a aplicabilidade clínica (Xuan J. *et al.*, 2023)

2255

Em estudos relacionados a sua fragilidade, foi apontado que os peptídeos só se mostram realmente eficientes quando em contato com pH neutros ou pouco ácidos. Levando isso em consideração, bruscas oscilações nos níveis de pH atrapalham seu desempenho, tornando-se um inconveniente uma vez que comprometeria a ingestão do medicamento já que ele não conseguiria ser absorvido na mucosa intestinal. (Deptuła *et al.*, 2018; Xuan J. *et al.*, 2023).

A toxicidade associada aos AMPs deve ser considerada, pois impacta diretamente sua aplicação terapêutica. Baseado em seus mecanismos antibacterianos, os AMPs que apresentam toxicidade evidente podem ser classificados em dois grupos: peptídeos que se ligam a receptores e aqueles que atuam diretamente na membrana celular (Chen and Lu, 2020). Em vez de eliminarem diretamente as bactérias-alvo, os peptídeos que se ligam a receptores exercem um efeito bacteriostático ao modular o sistema imunológico. O aumento na concentração desses

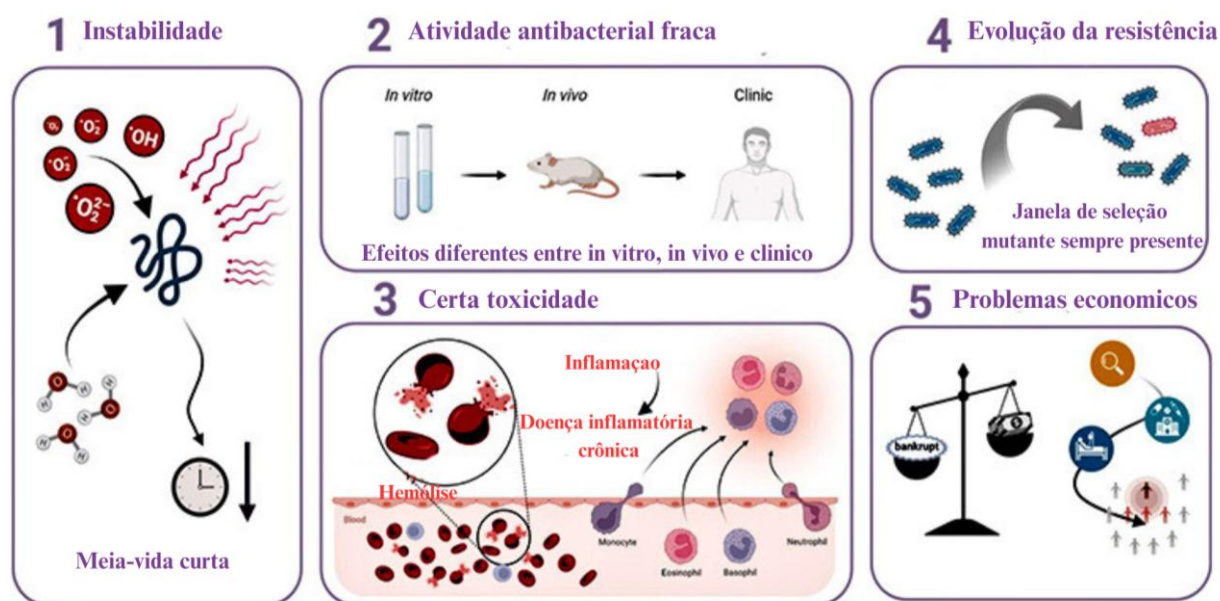
AMPs pode provocar efeitos indesejados, contribuindo para o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas, como dermatite atópica, rosácea, psoríase e hidradenite supurativa (Xuan J. *et al.*, 2023).

Como resultado da problemática e das limitações apresentadas pelo uso dos AMPs, apenas uma pequena parcela foi aprovada para uso clínico pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Bucataru e Ciobanasu, 2024; Yarahmadi *et al.*, 2025).

Ainda assim, devido às muitas possíveis contribuições ao seu uso, os AMPs são uma opção válida (Mahlpuu *et al.*, 2020). Fazendo-se necessário o desenvolvimento de estratégias e métodos como uma alternativa aos AMPs tradicionais para evitar a resistência bacteriana. Entre essas alternativas estão, o uso da nanotecnologia, mudando a estrutura dos aminoácidos nas AMPs e principalmente o uso em conjunto de antibióticos, que surge no mercado como uma técnica promissora no combate à resistência bacteriana, visto que eles possuem sinergia, onde melhora o efeito de eliminação das bactérias e também reduz a toxicidade e os efeitos colaterais (Moravej *et al.*, 2018; Xuan J. *et al.*, 2023). Um dos mecanismos onde os AMPs conseguem melhorar a função dos antibióticos é quebrando as membranas bacterianas, facilitando a entrada de antibióticos no citoplasma e permitindo que atuem sobre alvos intracelulares. Um exemplo é o peptídeo antimicrobiano arenicina-1, que apresenta ação sinérgica com antibióticos como ampicilina, eritromicina e cloranfenicol na eliminação de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. (Duong; Gros; Siryaporn, 2021). No exemplo de Li *et al.*, (2020) é demonstrado que a combinação do antibiótico tetraciclínico cloridrato de demeclociclina (DMCT) com o peptídeo antimicrobiano SAAP-148 apresenta uma ação antimicrobiana sinérgica. Essa combinação mostrou-se eficaz contra a cepa *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, bem como contra variantes multirresistentes ATCC27853 (Li *et al.*, 2020). Além disso, os AMPs humanos LL-37 e β -defensina 3 (HBD3) demonstram sinergia antimicrobiana com os antibióticos tigeciclina, moxifloxacino, piperacilina-tazobactam e meropenem. Em particular, a eficácia desses antibióticos contra *Clostridium difficile* é melhorada na presença de LL-37 e HBD3 (Duong; Gros; Siryaporn, 2021).

Portanto, é esperado que o progresso no desenvolvimento de AMPs possa tornar o combate à resistência bacteriana mais seguro e eficaz, contribuindo para a eliminação de bactérias resistentes aos medicamentos (Luo; Song, 2021).

Figura 1: Desafios que envolvem o uso dos AMPs



Fonte: Xuan J. *et al.*, 2023

CONCLUSÃO

As estratégias para combater a resistência bacteriana são altamente promissoras e necessárias. A abordagem demonstrada na técnica de bacteriófagos revela sua eficácia e precisão no combate tanto a bactérias gram-negativas quanto gram-positivas, visto que é necessário identificar de forma precisa qual bactéria está causando a infecção. No entanto, a aplicação desta técnica ainda enfrenta desafios importantes, como a possível resistência das bactérias aos fagos e a reação do sistema imunológico humano, que pode reconhecer os fagos como corpos estranhos e desencadear respostas indesejadas. Apesar desses obstáculos, a fagoterapia tem apresentado resultados positivos em estudos experimentais, consolidando-se como uma alternativa viável e promissora no combate às infecções causadas por bactérias resistentes. Em outra vertente, a técnica utilizando peptídeos antimicrobianos também representa uma inovação promissora no combate às bactérias resistentes, destacando-se por sua atuação na membrana bacteriana e pela potencialização da eficácia dos antibióticos quando usados em conjunto. Esse procedimento não só dificulta o desenvolvimento de resistência pelas bactérias, como também contribui para a redução de fatores limitantes da técnica, como instabilidade, fragilidade e toxicidade. Com isso,

conclui-se que o avanço no desenvolvimento dessas técnicas não só pode transformar a forma como tratamos doenças bacterianas, como também torná-lo mais seguro e eficaz, garantindo maiores possibilidades no tratamento e contribuindo para conter a evolução da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. L. et al. Resistência bacteriana: uma ameaça global. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 5, p.19741-19748, sep/oct., 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-028>

BUCATARU, Cezara; CIOBANASU, Corina. Antimicrobial peptides: Opportunities and challenges in overcoming resistance. *Microbiological Research* 286, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127822>

COSTA A. L. P, JUNIOR A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica*. Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, maio/ago. 2017. Disponível em: DOI: 10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57.

CHAE, Youn Ung. Bacteriophages: new weapons against superbugs. *Journal of Microbial Biotechnology*, v. 33, n. 5, p. 450-460, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/mbt.12901>.

CHEN, C. H., LU, T. K. Development and Challenges of Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications. *Antibiotics* 2020, 9, 24. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010024> 2258

DUONG L, GROSS S. P, and SIRYAPORN A. Developing Antimicrobial Synergy With AMPs. *Front. Med. Technol.* 3:640981, 2021. Disponível em: <https://doi:10.3389/fmedt.2021.640981>.

DEPTUŁA, M., et al. Antibacterial peptides in dermatology—strategies for evaluation of allergic potential. *Molecules* 23 (2), 414. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23020414>.

GARCIA, M. A.; COMARELLA, L. Resistência bacteriana: causas, consequências e alternativas terapêuticas. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 17, n. 19, p. 84-94, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.11602/issn.2525-376X.v17i19p84-94>.

GONG, Y. et al. Over-the-counter antibiotic sales in community and online pharmacies, China. *Bull World Health Organ* 98 :449-457, 2020;. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.19.242370>

HATFULL, Graham F.; DEDRICK, Rebekah M.; SCHOOLEY, Robert T. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. *Annual Review of Medicine*, v. 73, p. 197-211, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-080219-122208>.

LUONG, Thanh; SALABARRIA, Andrea C.; ROACH, Dennis R. Phage therapy in the resistance era: where do we stand and where are we going? *Clinical Therapeutics*, v. 42, n. 9, p. 1659–1680, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.07.016>.

LUO, Y.; SONG, Y. Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22, 11401. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222111401>

LI S., *et al.* High-Throughput Identification of Antibacterials Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology*. 2020. Disponível em: Doi: 10.3389/fmicb.2020.591426

MAHLAPUU, M., BJÖRN, C., EKBLOM, J. Antimicrobial peptides as therapeutic agents: opportunities and challenges. *Critical Reviews in Biotechnology*, 40(7), 978–992. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1796576>

MORAVEJ H. *et al.* Antimicrobial Peptides: Features, Action, and Their Resistance Mechanisms in Bacteria. *Microbial Drug Resistance*, Volume 24, Number 6, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0392>.

MEHTA A. *et al.* Systemic antibiotic sales and WHO recommendations, India. *Bull World Health Organ* 100:610–619, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.22.287908>.

OROMÍ-BOSCH, Agnès; ANTANI, Jyot D.; TURNER, Paul E. *Developing phage therapy that overcomes the evolution of bacterial resistance*. *Annual Review of Virology*, v. 10, p. 503–524, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012423-110530>.

2259

OLIVEIRA, M. L. *et al.* Especificidade dos bacteriófagos no tratamento de infecções: desafios e perspectivas. *Revista de Microbiologia Clínica*, v. 51, n. 4, p. 215–223, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmics.2022.04.006>.

ROGAWSKI E. T. *et al.* Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. *Bull World Health Organ*. Feb 1;95(2):164, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.176123>.

RASTI SAHU, Ananya *et al.* Recent advances in bacteriophage biology and therapy. *ACS Infectious Diseases*, v. 9, n. 1, p. 10–21, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00394>.

RAVAT, François; JAULT, Philippe; GABARD, Jean. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of Burns and Fire Disasters*, v. 28, n. 1, p. 13–20, mar. 2015.

RIOS, Alessandra C. *et al.* Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art, *Microbiological Research*, Volume 191, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2016.04.008>.

SILVA L. O. P; NOGUEIRA J. M. R. Use of bacteriophages as an alternative in the control of bacterial infections. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 11, e200111133619, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11n11.33619>

SOUZA J. F; DIAS F. R; ALVIM H. G. O. Resistência bacteriana aos antibióticos. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, Ano 5, Vol. V, n.10, jan. jul., 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6788157>.

SILVA, C. R.; ALMEIDA, R. M. Terapia com bacteriófagos: uma alternativa promissora no combate às infecções bacterianas. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v. 17, n. 1, p. 45-53, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2019v17n1.43567>.

XUAN J. *et al.* Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections, Drug Resistance Updates, Volume 68, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100954>.

YARAHMADI, Aref. *et al.* Beyond antibiotics: exploring multifaceted approaches to combat bacterial resistance in the modern era: a comprehensive review. Front. Cell. Infect. Microbiol, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1493915>