

AVANÇOS E PERSPECTIVAS NAS PESQUISAS DE BACTERÍOFAGOS COMO ALTERNATIVA PARA TERAPIA ANTIBACTERIANA; REVISÃO SISTEMÁTICA

Vítor César RODRIGUES
Juan RIQUELME
Bruno Vilela MUNIZ

RESUMO

Introdução: O aumento da resistência antimicrobiana (RAM) representa uma grave ameaça à saúde pública, com mais de 50% das bactérias comuns, como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* spp, mostrando resistência, inclusive a antibióticos potentes. A terapia com bacteriófagos, explorando um sistema natural de controle de bactérias, está ganhando destaque como uma alternativa promissora diante desse cenário. *Objetivo:* Identificar qual o estado da arte, pesquisas recentes, sobre bacteriófagos e seus possíveis usos. *Metodologia:* revisão sistemática de acordo com a adaptação do método PRISMA, por meio de base de dados PubMed. *Desenvolvimento:* Das literaturas selecionadas a indicativos positivos sobre a capacidade real da terapia fágica para combater infecções bacterianas, porém há indícios de transferência horizontal de genes mediada por essa interação. *Considerações finais:* Há um grande potencial nas pesquisas relacionadas a bacteriófagos, principalmente na biotecnologia, entretanto ainda existe uma grande dificuldade em relação a aplicabilidade e viabilidade quanto seu uso como antibiótico padronizado.

Palavras Chave: Fagos, Bactérias, Antibiótico, Resistência bacteriana

ABSTRACT

Introduction: The increase in antimicrobial resistance (AMR) represents a serious threat to public health, with more than 50% of common bacteria, such as *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter* spp, showing resistance, even to potent antibiotics. Bacteriophage therapy, exploiting a natural system for controlling bacteria, is gaining prominence as a promising alternative in this scenario. *Objective:* To identify the state of the art and recent research on bacteriophages and their potential uses. *Methodology:* Systematic review following the adaptation of the PRISMA method, using the PubMed database. *Development:* Among the selected literature, there are positive indications regarding the actual ability of phage therapy to combat bacterial infections. However, there are indications of horizontal gene transfer mediated by this interaction. *Final Considerations:* There is great potential in research related to bacteriophages, especially in biotechnology. However, there is still a significant challenge regarding the applicability and feasibility of their use as a standardized antibiotic.

Keywords: Phages, Bacteria, Antibiotic, Bacterial resistance

¹ Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT – da Sociedade Cultural e Educacional de Itapeva. cesarvitor22@gmail.com

² Docente do curso Farmácia da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT – da Sociedade Cultural e Educacional de Itapeva. brunovilelamuniz@gmail.com

Introdução

O crescimento da resistência antimicrobiana (RAM) é uma grande ameaça a saúde pública, além de um grande desafio, pois seu aumento reduz as possibilidades de tratamentos com antibióticos. O Relatório global de resistência antimicrobiana e sistema de vigilância de uso Antimicrobiano (GLASS em inglês) produzido pela Organização Mundial da Saúde com base em dados obtidos por 87 países em 2020 revela que, cada vez mais bactérias comuns estão ficando mais resistentes, cerca de mais de 50% da RAM em bactérias como *Klebsiella pneumoniae* ou *Acinetobacter spp*, dessas, 8% eram resistentes a antibióticos mais potentes como os carbapenêmicos. (OMS, 2022)

As bactérias possuem diversas formas de adquirir RAM, os antibióticos além de oferecer uma pressão seletiva podem também não fazer o efeito esperado devido há resistência previamente existente. Os genes de resistência a antibióticos (AGRs) podem ser expressos de forma ininterrupta e constitutiva, mas também pode ser induzida pela presença do antibiótico e ser produzido em maior quantidade, a exemplo a β -lactamase na presença de um antibiótico β -lactâmico. (KONEMAN et al., 2018).

Uma das principais armas contra o crescimento da RAM é o uso racional de medicamentos (URM), citada na política nacional de medicamentos como prioridade (Ministério da Saúde, 2001). A OMS sugere etapas fundamentais para promover o URM, entre elas, estabelecer justificativa para o uso de um medicamento com base em eficácia e segurança, levando em conta forma farmacêutica, doses, período de duração do tratamento e suas acessibilidades (OMS, 1985).

Apesar do URM ser um forte aliado, cada vez mais se torna necessário novas formas de tratamento para combater microrganismos, o desenvolvimento de novos antibióticos está cada vez mais lento comparado com a evolução dos mecanismos de resistência bacteriana. De acordo com OMS em seu relatório, apenas 12 novos

antibióticos foram aprovados desde 2017. Desses, 10 pertencem a classes já existentes no mercado (OMS, 2022).

Nesse contexto atual os estudos sobre terapia com bacteriófagos tiveram um aumento considerável, sua descoberta foi em 1915, por Frederick William Twort, porém o pouco conhecimento da época e principalmente o amplo estudo dos recentes antibióticos nos anos seguintes, não levou a avanços significativos. Com uma população aproximadamente 10 vezes maior que as bactérias, sendo extremamente abundantes no planeta e presente em todos os ambientes colonizados por bactérias, sua utilização como terapia é muito promissora, pois é a exploração de um sistema natural de biocontrole de bactérias (LAUMAN, 2021).

Essa pesquisa tem por finalidade identificar quais foram os avanços na terapia fágica para tratar infecções bacterianas e quais seus possíveis usos além dessa finalidade. Foi utilizada uma adaptação da metodologia PRISMA (LIBERATI et al, 2009), para selecionar os objetivos de pesquisa, periódicos, para responder a pergunta de partida e identificar possíveis novas pesquisas nesta área.

Metodologia

Foram utilizadas três palavras chaves de busca: *bacteriophages*, *bacterial infection*, *antibiotic resistance* (bacteriófagos, infecção bacteriana, resistência a antibióticos), no banco de dados PubMed, no período do mês de agosto de dois mil e vinte três.

Tabela 1: cronograma da pesquisa

Mês	Julho	Agosto	Setembro
Determinação do método de seleção	X		
Coleta de dados		X	

Organização dos dados		X	
Análise e resultados		X	
Documentalização da pesquisa			X
Revisão			X
Protocolização			X

Fonte: Autoria Própria

O banco de dados para a pesquisa foi configurado para artigos disponíveis na íntegra, gratuitos para acesso e dentro de até 2021. Inicialmente foram encontrados 442 artigos disponíveis no PubMed.

A seleção dos artigos foi feita com uma adaptação do método PRISMA, onde cada autor do artigo executou uma seleção separadamente, porém, utilizando os mesmos filtros.

A primeira parte da seleção os artigos foram divididos em três grupos: A, B e C, onde, respectivamente, o primeiro grupo possui três palavras chaves usadas para busca inicial na plataforma, o segundo duas e o último grupo, B, apenas uma palavra chaves.

Foram consideradas apenas os artigos mostrados até a página sete, correspondentemente setenta artigos analisados e classificados, a plataforma foi configurada para mostrar os artigos de acordo com o *best match* (melhor correspondem a palavra-chave de acordo com o PubMed).

Para a próxima fase foram desclassificados os artigos classificados em C ou os que não correspondiam a nem uma palavra chave de busca, nesta fase também foi executado uma leitura do resumo dos artigos A e B.

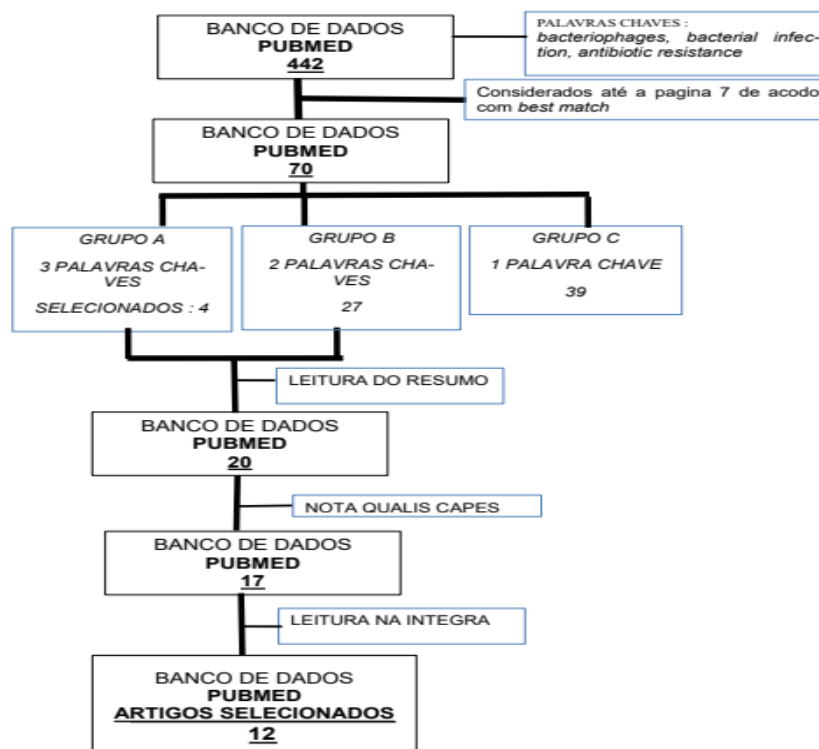
Os artigos que não corresponderam à pergunta de partida desta revisão, pela leitura do resumo, foram descartados.

Na terceira fase de seleção, foi verificado a nota Qualys/CAPES dos artigos selecionados, mantendo os artigos classificados em A (1,2, 3 e 4) e B (1 e 2). Dentro das classificações de periódicos: biotecnologia, ciências biológicas (1,2 e 3) farmácia, medicina (1,2 e 3) e química.

Na última etapa da de seleção foi executada a leitura na integra de cada artigo, novamente excluindo os artigos que não corresponderão à pergunta de partida.

O modelo de tratamento das fontes pode ser compreendido conforme abaixo:

FLUXOGRAMA 1: Coleta de dados



FONTE: Autoria Própria.

Aposta a triagem individual os pesquisadores comparam os resultados obtidos, foram mantidos apenas os artigos que haviam sido selecionados por ambos os autores, excluindo os selecionados apenas por um dos autores, como ocorre no modelo do PRISMA. Ao final da seleção foram eleitos para análise e discussão dose artigos.

Desenvolvimento

Os estudos selecionados avaliaram diferentes características da terapia fágica, como viabilidade, tolerabilidade, segurança e resultados clínicos/microbiológicos. A utilização da administração de fagos variou em diferentes estudos e ainda não existe uma linha de resultado abrangente sobre como utilizá-los e avaliar seus resultados (CHEGINI, 2021). Portanto, as pesquisas utilizaram métodos diversos para obter diferentes perceptivas.

A revisão dirigida por Kanika Bhargava (2021) destaca os avanços na terapia com fagos, principalmente no tratamento profilático antimicrobiano; os fagos podem ser uma profilaxia valiosa contra as infecções bacterianas, essas, impõem encargos emocionais e económicos significativos aos sistemas de saúde em todo o mundo e são frequentemente agravadas pela RAM (resistência antimicrobiana), para a qual a terapia fágica é uma opção antibacteriana potencialmente viável.

Sendo predadores naturais de bactérias, os bacteriófagos têm uma vantagem sobre os antibióticos, pois são específicos, visando apenas as bactérias hospedeiras, o que implica uma abordagem mais suave à microbiota local, a resistência aos medicamentos é um problema preocupante e generalizado em todo o mundo, no entanto, os bacteriófagos não são estruturas inertes, o que podem equilibrar a corrida adaptativa entre bactérias e antibióticos (BHARGAVA, 2021).

Esse evento adaptativo é contínuo dificultando o uso racional de medicamentos (URM), destinado para antibióticos. Durante a COVID-19, a prevalência ocorrência e manifestações de infecções bacterianas em pacientes já

diagnosticados com SARS-CoV-2, vírus causador da doença COVID-19, não estão atualmente bem documentadas e levantam muitas questões. Embora os antibióticos sejam inadequados para o tratamento da COVID-19, os pacientes com suspeita ou confirmação de infecções por SARS-CoV-2 (COVID-19) receberam tratamento profilático de antimicrobianos com argumento de evitar infecções secundárias (BHARGAVA, 2021).

Esta suposição, no entanto, levanta a questão do uso excessivo de antibióticos e da eventual resistência bacteriana global. Bhargava (2021) verificou os resultados obtidos de outras pesquisas relacionadas à resistência bacteriana de colônias isoladas com bacteriófagos predadores naturais adequados para essas colônias.

As bactérias selecionadas correspondiam a infecções: ósseas e articulares, trato urinário, biofilme, cardíacas/pulmonares, gastrointestinais, septicemia (infecções da corrente sanguínea), pele e tecidos moles (BHARGAVA, 2021). Todas as colônias tratadas obtiveram resultado positivos, entretanto, destaca-se os resultados obtidos de pesquisas relacionadas a infecções com formação de biofilme.

A formação de biofilme por múltiplos microrganismos causam infecções persistentes em tecidos e corpos estranhos que se tornam altamente resistentes aos antibióticos, bacteriófagos têm um enorme potencial para o manejo de biofilmes (BHARGAVA, 2021).

Os bacteriófagos se reproduzem dentro da bactéria hospedeira e sintetizam enzimas que desintegram a substância polimérica extracelular do biofilme bacteriano, resultando na erradicação do patógeno (BHARGAVA, 2021). Essa característica dos vírus de forçar a produção de elementos que resultam na própria morte da bactéria é um elemento positivo, na análise de Bhargava, em relação a químicos inertes.

Toda havia os testes liderados por Eugen Pfeifer (2022), demonstram uma vertente diferente das conduzidas por Bhargava (2021). Eugen, não se dedicou a verificar a capacidade dos bacteriófagos em eliminar colônias, mas na capacidade

das bactérias resistentes ao bacteriófago, visto que elas travam uma corrida adaptativa para sobrevivência.

O próprio ambiente competitivo entre bacteriófagos e bactérias gera pressão ambiental para adaptações gênicas, considerando que se tratam de estruturas simples, essas adaptações ocorrem relativamente rápidas quando comparadas com adaptações de organismos mais complexos, isso resulta em mecanismos por parte das bactérias que possibilitam a neutralização dos bacteriófagos (PFEIFER, 2022).

Em alguns casos esses mecanismos não estão relacionados com a proteção contra a permeabilidade do capsídeo bacteriófago, mas em neutralizar o gene invasor do bacteriófago, são a expressão gênica desse, não controle da estrutura bacteriana para produzir novos bacteriófagos (PFEIFER, 2022).

Esse processo já é conhecido e na maioria das bactérias é mediado pelas variações de unidades CRISPR. Entretanto, Eugen Pfeifer (2022) em sua pesquisa demonstra que as unidades CRISPRs quando eficientes em neutralizar a sequência integrada ao gene bacteriano, não retira sequências de DNA oriundas da bactéria que deu origem ao bacteriófago.

Isso ocorre porque CRISPR funciona através de uma combinação de sequências de DNA pré-estabelecidas, no entanto, quando um bacteriófago está no processo de replicação do gene para integrar a novos capsídeos ele pode carrear sequências paralelas ao seu próprio gene, transportando informação genética, da atual bactéria invadida, para as próximas de uma outra infecção (PFEIFER, 2022).

Esse processo pode ser uma adaptação do próprio bacteriófago ao mecanismo de defesa CRISPR da bactéria, agregando genes diferentes aos fundamentais para a infecção, é possível confundir o rastreamento da combinação da CRISPR evitando sua clivagem (PFEIFER, 2022). Todavia, o estudo de Eugen dedicou-se a identificar uma possível transferência horizontal de genes de resistência bacteriana (transdução) através da relação entre bactérias e bacteriófagos.

Objetivo da pesquisa de Pfeifer (2022) foi identificar AGRs (genes de resistência a antibióticos) em uma colônia bacteriana que não apresentavam AGRs antes do contato com bacteriófagos; inicialmente fez a seleção através de placa de Petri, para uma colônia que já apresentava resistência a β -lactâmicos, (*Salmonella enterica*), através de antibiograma, essa colônia foi infectada com bacteriófago (fago *Siphoviridae*).

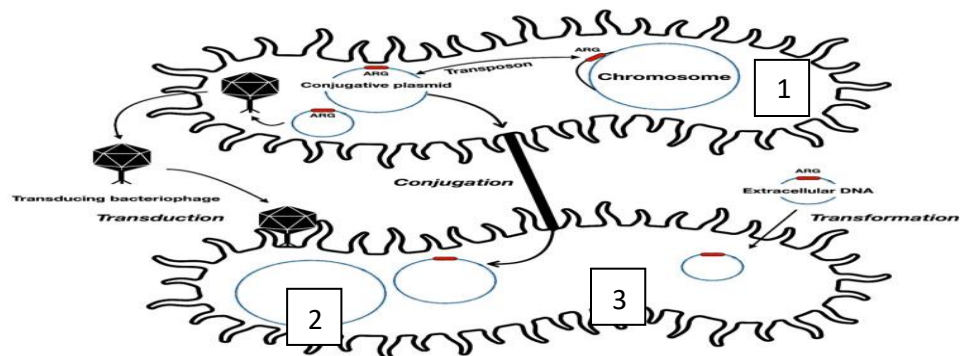
Após a diminuição da colônia infectada, uma amostra desse grupo *S. enterica* foi introduzida em outra placa de Petri já povoada por outra espécie de *Escherichia coli* que não apresentava até então resistência a β -lactâmicos (PFEIFER, 2022).

A segunda colônia, *E. coli*, que eram inicialmente sensível, foi dividida em três gerações, onde uma delas tornou-se resistente à carbenicilina após a infecção com o *Siphoviridae* (PFEIFER, 2022).

Através PCR, *Primers* e clivagem por CRISPR foi possível identificar a presença e isolar o fator AGRs inicial. Notavelmente, ARGs do subgrupo final estão próximas à organização original do gene quando por análise da ferramenta de alinhamento BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*).

Na mesma vertente que Eugen Pfeifer, os estudos liderados por Reetta Penttinen (2021), dedicaram-se a elucidar os mecanismos de transferência horizontal de AGRs mediados por fagos que acontecem entre um disputa adaptativa entre os fagos, vírus predadores de bactérias, e bactérias, onde, como demonstrado por Eugen, ironicamente, os bacteriófagos; de forma aleatória, auxiliam as bactérias contra antibióticos.

Imagem 2: infecção Bacteriofágica



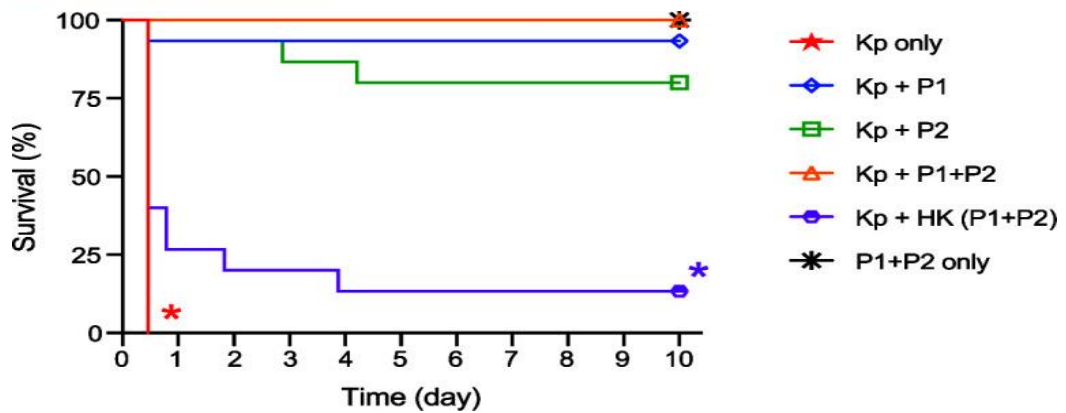
Fonte: (PENTTINEN, 2021).

Na imagem dois, a bactéria que se encontra por cima, já está infectada por um vírus fago, onde o gene deste é representado pelo fitilho negro se descolando do cromossomo (*chromosome*), entretanto, carregando consigo o fator ARG, o restante da expressão genica mediada pelo gene viral produz outros fatores da infecção como o capsídeo, novamente carregando ARG para uma nova bactéria hospedeira (PENTTINEN, 2021).

Outras pesquisas também descartam atualmente a terapia fágica devido essa possível interação: Esse fenômeno pode potencialmente acelerar a disseminação da resistência aos antibióticos, criando novos desafios na luta contra infecções bacterianas resistentes a medicamentos (CHENG-HUNG, 2021). Portanto, é crucial realizar pesquisas rigorosas e estabelecer protocolos de segurança sólidos antes de considerar a terapia fágica como uma alternativa amplamente adotada no tratamento de infecções bacterianas (QUINGQUAN, 2022).

Todavia, a revisão sistemática selecionou a pesquisa organizada por Shayla Hesse (2021), que obteve resultados sobre uso de bacteriófagos como antibióticos. Camundongos foram infectados *Klebsiella pneumoniae* e depois tratados com P1 (*Pharr*, bacteriófago), P2 (ϕ *KpNIH-2*, bacteriófago) ou P1 + P2 e um grupo controle tratado com salina apenas, todos via injetável (gráfico 1). Após uma hora da infecção bacteriana. Todos os ratos num grupo de controle tratado com solução salina progrediram rapidamente para doença grave (HESSE, 2021).

Gráfico 1: Sucesso de tratamento Bacteriófágico em camundongos



Fonte: (HESSE, 2021).

Em contraste, os ratos que receberam tratamento com fago viável sobreviveram significativamente melhor do que aqueles que receberam solução salina (a sobrevivência foi de 93% para ratos tratados com P1, 80% com P2 e 100% com P1 + P2, versus 0% do grupo controle com solução salina) (HESSE, 2021).

No geral, os resultados demonstram que a terapia fágica é eficaz para o tratamento da infecção sistêmica por *Klebsiella pneumoniae* em um modelo de camundongo. Ainda existe trabalho substancial a ser feito antes que se possa determinar como esses resultados podem ser traduzidos em uma terapêutica para humanos (HESSE, 2021).

Mesmo que a transferência horizontal de genes de resistência seja um elemento impossibilitante para a padronização da terapia fágica, seu uso como terapia alternativa é válida segundo o estudo demonstrado por Hesse (2021). No entanto, Mikael Skurnik (2022), prove uma discussão teórica sobre a limitação do uso dos bacteriófagos além das pesquisas em laboratórios experimentais; A terapia com bacteriófagos, embora promissora, possui limitações práticas difíceis de serem superadas (SKURNIK, 2022).

A terapia fágica como medicina implica que o agente causador da infecção, bactéria, seja identificada e cultivada para que possa ser testado quanto à suscetibilidade aos fagos. A interação de um fago com o patógeno alvo pode diferenciar dramaticamente *in vitro* e *in vivo*, e isso só pode ser testado utilizando sistemas substitutos, ou seja, outros animais (SKURNIK, 2022).

Para atender a demanda, o laboratório de fagoterapia precisaria possuir uma coleção de fagos que cubra todos os patógenos mais comuns, isto poderia envolver vários milhares de fagos, cuja gestão requer pessoal qualificado e espaço laboratorial dedicado, todos os fagos precisam passar por uma caracterização, e principalmente devidamente preservados. O que, principalmente para preservar, levaria a um dilema profissional cuja normatização seria de extrema complexidade (SKURNIK, 2021).

A preservação de um bacteriófago envolve replicá-lo através de uma bactéria compatível, visto que mesmo o sistema de cristalização viral possui um limite de preservação, levando em consideração que os fagos são seletivos aos receptores da bactéria alvo, isso significaria que para preservar os fagos compatíveis com as bactérias mais nocivas, super-resistentes, necessitaria de eventuais cultivos dessas bactérias nos laboratórios, o que por sua vez levariam a sistemas complexos de segurança ambiental (SKURNIK, 2021).

Outras perspectivas sobre o uso dos bacteriófagos, além de antibacterianos, apresentam resultados significativos e foram selecionados por essa revisão. Embora a corrida “bélica” entre bacteriófagos e bactérias não tenha gerado resultados sólidos como antimicrobianos, a biotecnologia tem bebido dessa fonte há algum tempo (ŁOBOCKA, 2021).

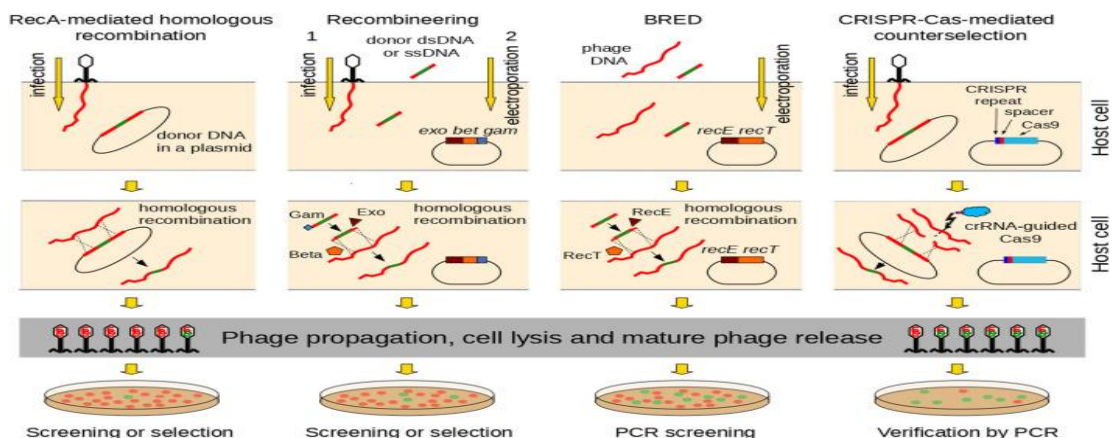
Os CRISPRs bacterianos funcionam como uma memória imunológica, pois armazenam a impressão digital molecular dos vírus no DNA das bactérias. Dessa forma, novas infecções podem ser detectadas e neutralizadas, resultando na imunização destas bactérias (SHUGANG, 2022). Essa tecnologia bacteriana é oriunda da batalha adaptativa e gerou resultados positivos na biotecnologia através da CRISPR-Cas9 e técnicas de DNAr.

O sistema da técnica do DNAr consiste em alterar um plasmídeo para controlar a expressão gênica de um fator da bactéria que antes não a possuía em seu material genético, possibilitando a produção de estruturas de interesse. No entanto esse sistema é limitado quanto as técnicas para inserção do plasmídeo alterado na bactéria (ŁOBOCKA, 2021).

O processo de incorporação do DNA exógeno na bactéria é denominado “transformação”, uma das técnicas mais eficientes envolve um choque, junta exposição à alta temperatura, a células bacterianas especialmente preparadas que as encoraja a incorporar DNA estranho, no entanto esse método exige tipos específicos de bactérias (ŁOBOCKA, 2021).

Entretanto, estudos da biotecnologia têm visto os fagos como vetores de entrega (IMAGEM 3). Qualquer material genético embalado em seu capsídeo pode ser entregue ao hospedeiro específico do fago e iniciar o desenvolvimento de fagos descendentes e lise celular ou participar de recombinação, transcrição ou outros processos que levam a uma alteração fenotípica ou morte da célula infectada (ŁOBOCKA, 2021).

Imagem 3: técnica de DNA recombinante mediada por bacteriófago



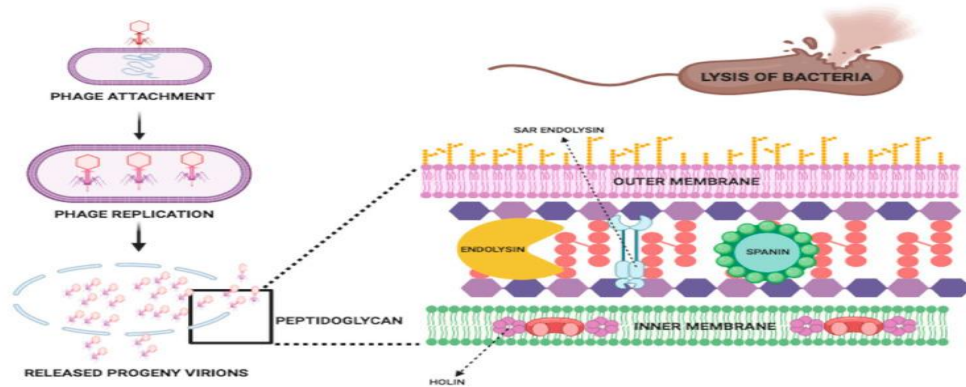
Fonte : (ŁOBOCKA, 2021).

Isto abre várias possibilidades de modificações do genoma do fago que não interferem nos processos naturais de propagação e empacotamento do fago. Algumas alterações no DNA do fago podem ser projetadas para modificar o capsídeo do fago, de modo que ele ganhe afinidade com certas células bacterianas ou eucarióticas que normalmente não são os alvos parentais do fago permitindo que a engenharia genética utilize os bacteriófagos para alterar a expressão genica de qual quer tipo de célula (ŁOBOCKA, 2021).

Essa abordagem tem sido trabalhada junto ao tratamento mútuo de antibiótico com a terapia fágica; a última fase da infecção do fago é a liberação, nesta fase o

fago danifica a estrutura de peptídeoglicanos da bactéria, facilitando o rompimento e liberação da nova geração de fagos (ABDELRAHMAN, 2021).

Imagem 5: utilização das endolisinas pelo bacteriófago



Fonte: (ABDELRAHMAN, 2021).

Esse rompimento é mediado pela endolisina (*endolysin* descrita na imagem), essa substância faz parte das estruturas que o fago obriga a bactéria a expressar, curiosamente, essa estrutura é sinérgica com antibióticos que rompem a membrana da bactéria (ABDELRAHMAN, 2021). No entanto, essa combinação apresentou maior prevalência de biofilme quando associado aos aminoglicosídeos e patógenos (DOZOIS, 2021).

Considerações Finais

A presente pesquisa utilizou uma revisão sistêmica para identificar qual o atual estado das pesquisas científicas sobre a terapia fágica desde 2021. A terapia antibacteriana através dos bacteriófagos demonstra ser promissora quanto a seu efeito terapêutico em animais, porém, possui elevado risco em dois aspectos: quanto a transferência horizontal de genes de resistência a antibióticos mediada pelos próprios bacteriófagos, quanto aos elevados riscos ambientais que poderiam se estabelecer em um laboratório de terapia fágica.

No entanto, pesquisas na área da biotecnologia já possuem resultados significativos na utilização e aperfeiçoamento do maquinário biotecnológico das

bactérias, como a CRISPR-Cas9, podendo em um futuro, de acordo com os resultados encontrados, utilizar bacteriófagos sintéticos para manobrar os genes alterados entre bactérias.

Algumas considerações são válidas em relação as dificuldade de problemas encontrados durante a pesquisa; A eficiência do método PRISMA aumenta de acordo com a quantidade de participantes executando os filtros separadamente, na adaptação proposta apenas os autores participaram da seleção, (a adição de mais participantes nesta fase poderia descartar trabalhos que foram eleitos para análise).

Devido a quantidade elevada de artigos encontrados para seleção, foi considerado apenas o banco de dado PubMed, utilizar um filtro com uma quantidade maior de banco de dados poderia levar a artigos que, talvez, não foram considerados por essa pesquisa.

Contudo, os resultados obtidos indicam grande potencial de estudo para os bacteriófagos, mais estudos sobre o isolamento e aprimoramento sobre suas estruturas possivelmente conduzirão a resultados positivos na biotecnologia.

Referências

ABDELRAHMAN. F, et all. **Phage-Encoded Endolysins**. Antibiotics (Basel). 2021

BHARGAVA. KANIKA, Nath G, Bhargava A, Aseri GK, Jain N. **Phage therapeutics: from promises to practices and prospectives**. Appl Microbiol Biotechnol. 2021

CHEN. Q, et all. **Bacteriophage and Bacterial Susceptibility, Resistance, and Tolerance to Antibiotics**. Pharmaceutics. 2022

CHEGINI. Z, et all. **Bacteriophage therapy for inhibition of multi drug-resistant uropathogenic bacteria: a narrative review**. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2021

HESSE. S, et all. **Bacteriophage Treatment Rescues Mice Infected with Multidrug-Resistant Klebsiella pneumoniae ST258**. mBio. 2021

KONEMAN. ALEN et al. **Diagnostico Microbiologico - Texto e Atlas Colorido**. Guanabara p.1491. 2018.

LAUMAN. P, Dennis JJ. **Advances in Phage Therapy: Targeting the Burkholderia cepacia Complex**. Viruses. 2021

ŁOBOCKA. M, Dąbrowska K, Górski A. **Engineered Bacteriophage Therapeutics: Rationale, Challenges and Future**. BioDrugs. 2021

LIBERATI, A., et all. **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration**. PLoS Medicine, 2009.

LUO. CH, Hsu YH, Wu WJ, Chang KC, Yeh CS. **Phage Digestion of a Bacterial Capsule Imparts Resistance to Two Antibiotic Agents**. Microorganisms. 2021

OMS. Organização Mundial de Saúde; Conference of Experts on the Rational Use of Drugs (1985: Nairobi). **The rational use of drugs : report of the Conference of Experts**. Nairobi, 25-29 November World Health Organization.1985

OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório global do sistema de vigilância de uso e resistência antimicrobiana. **GLASS**. 2022. Genebra: OMS, 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde. 2021. Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. **GLASS**. Genebra: OMS, 2022.

PFEIFER. E, Bonnin RA, Rocha EPC. **Phage-Plasmids Spread Antibiotic Resistance Genes through Infection and Lysogenic Conversion**. mBio. 2022

PENTTINEN. R, Given C, Jalasvuori M. **Indirect Selection against Antibiotic Resistance via Specialized Plasmid-Dependent Bacteriophages**. Microorganisms. 2021

QUIN. S, Liu Y, et all. Engineered Bacteriophages Containing Anti-CRISPR Suppress Infection of Antibiotic-Resistant P. aeruginosa. **Microbiol Spectr**. 2022

SKUMIK. M. Can Bacteriophages Replace Antibiotics?. **Antibiotics** (Basel). 2022

ZUO. P, Yu P, Alvarez PJJ. **Aminoglycosides Antagonize Bacteriophage Proliferation, Attenuating Phage Suppression of Bacterial Growth, Biofilm Formation, and Antibiotic Resistance**. Appl Environ Microbiol. 2021