

**JULIANA VEIGA DOS SANTOS DE SOUZA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**CLEIDE BARBIERI DE SOUZA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em fevereiro de 2023.  
Aprovado em dezembro de 2023.*

## BACTERIÓFAGOS NA INDÚSTRIA ALIMENTÍCIA

### RESUMO

De acordo com o FERG (Grupo de Referência de Epidemiologia da Carga de Doenças Transmitidas por Alimentos), a *Escherichia Coli*, *Campylobacter spp.*, *Salmonella entérica* não tifóide e *Shigella spp* são as principais bactérias causadoras de infecções alimentares. Tal fato emite uma urgência em desenvolver novas alternativas para solucionar a contaminação dos alimentos perecíveis. Desta forma, este trabalho tem o objetivo de apresentar o bacteriófago como sanitizante para higienização dos dispositivos ao longo do processo industrial, conservante para aumentar a durabilidade do alimento e como droga para reduzir a aplicabilidade dos antibióticos nos animais. Nesta pesquisa foi demonstrado a aplicação dos bacteriófagos ao longo da cadeia industrial dos alimentos, os quais resultaram na diminuição de patógenos presentes no ambiente industrial, além da segurança nos seres vivos quanto aos seus efeitos adversos.

**Palavras-Chave:** bacteriófagos na indústria de alimentos. fagoterapia. biocontrole. biofilme. desinfecção.

## BACTERIOPHAGES IN THE FOOD INDUSTRY

### ABSTRACT

According to the FERG (Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group), *Escherichia Coli*, *Campylobacter spp.*, non-typhus enteric *Salmonella* and *Shigella spp* are the main bacteria causing foodborne infections. This fact gives rise to an urgency to develop new alternatives to solve the contamination of perishable foods. Thus, this work aims to present the bacteriophage as a sanitizer for cleaning devices throughout the industrial process, as a preservative to increase food durability and as a drug to reduce the applicability of antibiotics in animals. In this research, the application of bacteriophages along the industrial food chain was demonstrated, which resulted in the reduction of pathogens present in the industrial environment, in addition to the safety in living beings regarding their adverse effects.

**Keywords:** bacteriophages in the food industry. phagotherapy. biocontrol. biofilm. disinfection.

## INTRODUÇÃO

A nível global, estima-se que uma a cada dez pessoas apresentam mal-estar após o consumo de alimentos contaminados, e cerca de 420 mil óbitos ocorrem por ano, sendo os idosos, imunocomprometidos, gestantes e crianças menores de 5 anos as mais afetadas (GRACY et al., 2018; Ministério da Saúde, 2022). Em decorrência dos crescentes números de óbitos por infecções alimentares, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu o Grupo de Referência de Epidemiologia da Carga de Doenças Transmitidas por Alimentos (Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group - FERG) para acompanhar as doenças transmitidas por alimentos a nível mundial, o qual monitorou 31 patógenos provenientes da alimentação que ocasionaram a maior morbidade e mortalidade entre os humanos (MOYE; WOOLSTON; SULAKVELIDZE, 2018). Segundo a OMS (2020), os alimentos são contaminados, principalmente por bactérias, como *Escherichia coli* enterohemorrágica, *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes.*, e *Vibrio spp.* Esses microrganismos podem ser encontrados em leite não pasteurizado, aves e carnes bovinas com mal cocção, frutas e vegetais frescos. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) os contaminantes podem ser agentes físicos, químicos ou biológicos introduzidos de forma não intencional nos alimentos (ANVISA, 2021).

Dessa forma, a contaminação biológica, por microrganismos na indústria alimentícia pode ser recorrente pela presença de biofilmes em superfícies, onde os alimentos são processados e embalados, já que os patógenos contidos nos biofilmes podem ser resistentes aos processos de desinfecção, dificultando ainda mais a sua eliminação (GUTIÉRREZ et al., 2016). Em vista disso, a conservação dos alimentos faz parte da segurança e qualidade para o consumo humano. Apesar dos métodos tradicionais de preservação ainda serem utilizados, a indústria alimentícia está sempre em busca de aprimorar suas técnicas para otimizar seus processos de conservação para aumentar a meia vida dos produtos perecíveis, sem reduzir a perda nutricional (RAMOS-VIVAS et al., 2021).

Com isso, há estratégias que utilizam os bacteriófagos para impedir o desenvolvimento dos biofilmes nos equipamentos contidos na parte de produção. Esses organismos são eficientes e acessíveis, especificamente contra células bacterianas patogênicas que podem ser transmitidas por alimentos (POŃASKA; SOKOŃOWSKA, 2019). A principal vantagem de utilizar os fagos é a capacidade que esse vírus tem de destruir hospedeiros bacterianos sem modificar as características organolépticas como aparência, sabor e aroma dos alimentos, não sendo prejudicial aos humanos (ROGOVSKI et al., 2021).

Portanto, o presente trabalho tem o objetivo de demonstrar a utilização dos bacteriófagos ao longo da cadeia produtiva na indústria alimentícia para desinfecção de equipamentos, preservação dos alimentos e como alternativa para reduzir o uso de antibióticos em animais. Essa é uma estratégia científica fundamental para aprimorar o desenvolvimento de novas técnicas que auxiliam a indústria na segurança e qualidade dos alimentos perecíveis. Para tanto, neste estudo são apresentados tópicos abordando os bacteriófagos na indústria; sua aplicação; mecanismo de ação contra bactérias patogênicas; e sua segurança perante a saúde humana.

## OBJETIVO

Apresentar a aplicação dos bacteriófagos na indústria dos alimentos, destacando a desinfecção dos utensílios no combate a formação dos biofilmes, a conservação dos alimentos e a fagoterapia em animais, com o propósito de diminuir a utilização de antibióticos.

## METODOLOGIA

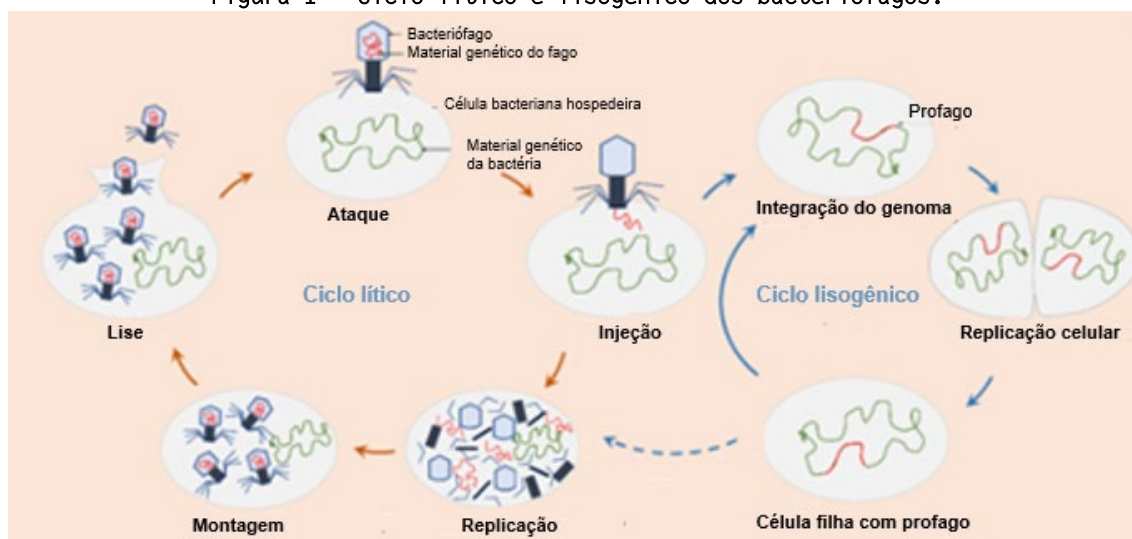
Para a realização deste trabalho foi utilizada a ferramenta de busca Pubmed-NCBI para pesquisa na base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (MEDLINE), como também, o Scholar Google e Scielo. Como descritores foram utilizados: Bacteriófagos na indústria de alimentos; Fagoterapia; Biocontrole; Bacteriófagos e alimentos contaminados; Biofilme; Desinfecção; para a busca por artigos científicos e trabalhos acadêmicos nacionais e estrangeiros, permitindo ampla abordagem do assunto, apresentando a relevância do tema desta pesquisa. Como critério de inclusão, foram dadas preferências para artigos com datas de publicação dos últimos 10 anos. Portanto, os artigos que foram publicados anteriormente ao ano de 2012, não foram acrescentados ao trabalho, já que as informações contidas são consideradas desatualizadas.

## BACTERÍÓFAGO

O bacteriófago, também denominado fago, é considerado um vírus procariótico, de tamanho pequeno com cabeça isométrica que mede cerca de 45-170 nm de diâmetro, o qual apresenta somente um tipo de ácido nucleico, podendo ser composto por fita simples ou fita dupla, revestida por proteína ou capsídeo de lipoproteína (MASKE et al., 2021). Esse vírus é responsável por infectar hospedeiros bacterianos específicos, com o objetivo de se replicar utilizando a maquinaria metabólica da célula bacteriana (NAMI; IMENI; PANAHI, 2021).

No entanto, o seu ciclo de vida pode ser classificado como ciclo lítico, que necessita da maquinaria genômica e biossintética das bactérias para se reproduzir, ocasionando a lise bacteriana pelas suas endolisinas (enzimas produzidas pelos próprios fagos, que fazem parte da sua composição), para que haja a liberação de progênies; ou ciclo lisogênico capaz de integrar o seu material genético no genoma das células hospedeiras, como mostra figura 1 (CRISTOBAL-CUETO et al., 2021). Dada essas características, os fagos líticos são ideais para o biocontrole, no mesmo modo em que os fagos lisogênicos não são vistos com a mesma finalidade, pois possuem uma grande probabilidade de ocasionarem a transferência horizontal de genes entre os microrganismos, favorecendo a resistência bacteriana (D'ACCOLTI et al., 2021).

Figura 1 - Ciclo lítico e lisogênico dos bacteriófagos.



Fonte: Adaptado de Liu et al. (2022).

Além disso, os fagos não são considerados patogênicos para a saúde dos seres humanos, e podem fazer parte de todos os habitats que são colonizados por bactérias.

como a água, plantas e alimentos. Sendo assim, esses vírus são frequentemente consumidos pelos seres vivos (ŚBIKOWSKA; MICHALCZUK; DOLKA, 2020).

Contudo, os bacteriófagos possuem uma ampla aplicação na indústria de alimentos, podendo ser utilizados nos próprios animais para evitar a possibilidade de que haja infecção bacteriana, nas vegetações onde ocorre a produção de alimentos para prevenir o desenvolvimento de biofilmes ou diretamente nos alimentos para conservá-los (CRISTOBAL-CUETO et al., 2021). Os fagos também podem ser manuseados como alternativa para diminuir o uso dos antibióticos, os quais alguns pesquisadores já tinham notado a resistência bacteriana. Devido ao uso exacerbado e inadequado de antibióticos de amplo espectro (cafosporinas, carbapenêmicos e fluoroquinolonas) sem a necessidade de identificar o agente causador da patologia (MALIK et al., 2017; ŚBIKOWSKA; MICHALCZUK; DOLKA, 2020).

## APLICAÇÃO DO BACTERÍOFAGO NA INDÚSTRIA ALIMENTÍCIA

Os bacteriófagos são utilizados na indústria de alimentos com o propósito de diminuir os casos de infecções transmitidas por alimentos. Em um estudo foi demonstrado que as infecções produzidas pelo consumo de frango, carne bovina, suína e peru estão relacionados à presença de *Campylobacter* spp. e *Salmonella* spp.; em contrapartida nos produtos lácteos, como leite e queijo são frequentemente encontrados os gêneros *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*, além de *Campylobacter* spp. e *Salmonella* spp.. Já nas frutas e vegetais a *Salmonella* spp., *Escherichiacoli* e *Listeria monocytogenes* são os patógenos mais recorrentes; *Vibrio* spp. e *Salmonella* spp. são microrganismos encontrados nos peixes e mariscos que estabelecem doenças transmitidas por alimentos (CRISTOBAL-CUETO et al., 2021).

Devido a isso, os bacteriófagos podem ser manuseados como biossanitizantes para combater microrganismos potencialmente patogênicos que estão presentes nos equipamentos industriais, os quais podem ser responsáveis por danificar estruturas metálicas, além de alterarem as características organolépticas (GALIÉ et al., 2018). Os fagos também podem ser associados a técnicas de bioconservação, em que os alimentos industrializados são conservados por um longo período, com a finalidade de prolongar sua vida útil, mantendo, assim, a qualidade e segurança dos alimentos (SINGH, 2018). Ademais, há a fagoterapia como uma estratégia que pode ser empregada para que os fagos sejam aplicados antes da colheita, no decorrer do crescimento das plantas e animais, para amenizar a probabilidade de ocorrer doenças na vegetação, e conseqüentemente nos gados, uma vez que as plantas constituem a parte principal da sua dieta, evitando a transmissão de patógenos aos humanos, ocasionando a infecção alimentar (ŚACZEK; WEBER-DĄBROWSKA; GÓRSKI, 2014; KAZI; ANNAPURE, 2015).

No entanto, para a obtenção do sucesso da aplicação dos fagos no controle microbiológico no ambiente industrial, existem fatores que devem ser analisados, como a carga viral a ser adotada (quanto maior a carga viral, maior será a redução bacteriana), o tipo de alimento, pH, umidade, temperatura e a força iônica, que pode danificar a adsorção do vírus à superfície da bactéria (GRANDO, 2021).

Em vista disso, esses vírus que atacam bactérias possuem uma vasta aplicabilidade na indústria de alimentos, podendo ser utilizado como uma possibilidade de reduzir o uso de antibióticos em animais para o tratamento de patologias, em alimentos como uma forma de conservar o mesmo, e para descontaminação da área em que ocorre o processamento dos alimentos, ou seja os resíduos gerados neste processo, para assegurar que nenhuma cepa bacteriana multirresistente a antibióticos seja liberada no meio ambiente, por meio das águas residuais (USHANOV et al., 2020).

## BIOFILMES PRESENTES NA INDÚSTRIA ALIMENTÍCIA

Os biofilmes são aglomerados de bactérias, as quais se multiplicam para formar comunidades, onde se aderem umas às outras ou às superfícies; sendo responsáveis por desenvolver polímeros extracelulares, que se inserem na matriz polimérica extracelular produzida pelas próprias bactérias, formando assim, o biofilme. Esses biofilmes podem ser constituídos pelo mesmo microrganismo ou por diversas espécies de bactérias (TIAN et al., 2021).

Diante disso, os biofilmes bacterianos constituídos por *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* e *Listeria monocytogenes* são os principais patógenos encontrados no ambiente alimentar, gerando prejuízo para a segurança dos alimentos, já que reduzem a efetividade dos sanitizantes, contaminam os equipamentos e os alimentos (GONZÁLEZ-GÓMEZ et al., 2021). O uso excessivo de desinfetantes à base de substâncias químicas tem sido relacionado com o aparecimento de bactérias multirresistentes, além de impactar negativamente o meio ambiente (D'ACCOLTI et al., 2021).

Por conseguinte, os biofilmes compostos por *Salmonella* spp. são facilmente formados em superfícies que estão em contato com alimentos, como aço inoxidável, borracha, vidro e plásticos sintéticos. Com a formação do biofilme, as bactérias que o incorporam ficam resistentes ao tratamento físico e químico, possibilitando a contaminação cruzada entre os alimentos e essas superfícies (ASHRAFUDOULLA et al., 2021). Contudo, essa bactéria gram-negativa é responsável por ocasionar a salmonelose em humanos, o qual estima-se hospitalizar 26.500 indivíduos, causando 420 óbitos nos Estados Unidos por ano (CDC, 2022).

Já a *E.coli*, bactéria gram-negativa, é comum ser encontrada no ambiente da indústria de carnes nas superfícies de aço inoxidável, onde ocorre o abate do animal e a manipulação do produto. Essa bactéria tem capacidade de formar biofilmes sobre ela mesma, podendo resultar na contaminação cruzada, pois torna um ambiente favorável para a instalação de outros patógenos, que podem se desprender e contaminar outros produtos (GONZÁLEZ-GÓMEZ et al., 2021).

*L. monocytogenes* (bacilo gram-positivo) pode causar a listeriose, uma doença rara, porém com alta taxa de mortalidade, a qual foi responsabilizada por ocasionar 1.876 casos confirmados, nos estados integrados a União Europeia, obtendo cerca de 97% de hospitalizações (EFSA; ECDC, 2021; DONG et al., 2022). Esse patógeno demonstra ser uma ameaça para a indústria de alimentos, já que contém afinidade por materiais presentes no processo industrial, como o poliestireno utilizado na fabricação de drenos, o politetrafluoretileno existente nas esteiras, e o poliéster em selante de piso (MAZAHERI et al., 2021). Em consequência da sua capacidade de sobrevivência e crescimento, em condições que utilizam a alta salinidade, acidez e temperaturas baixas como método de preservação, essas técnicas se tornam ineficazes para o combate desses microrganismos no polo industrial (KAWACKA et al., 2020).

Com os alarmantes números de infecções sendo transmitidas por alimentos devido a presença de biofilmes em superfícies, onde são manipulados esses alimentos na indústria, há o bio sanitizante como estratégia para amenizar os riscos da contaminação cruzada em etapas industriais. Alguns fagos já foram desenvolvidos por instituições e estão em uso no mercado, como o EcoShield®, eficaz contra *E. coli* O157:H7; ListShield® e o Listex®P100 utilizados contra a presença da *L. monocytogenes* (FERRIOL-GONZÁLEZ; DOMINGO-CALAP, 2020).

## BIOSSANITIZANTE NO COMBATE AOS BIOFILMES

Os bacteriófagos podem ser vistos como bio sanitizantes por serem capazes de penetrar nos biofilmes e lisar as bactérias que o compõem, como pode ser observado na figura 2. Este é um método atraente para prevenir a formação de biofilmes em diversas superfícies ao decorrer do processamento dos alimentos (XU, 2021). Em contrapartida, há

possibilidade das bactérias se tornarem resistentes aos fagos, em decorrência de uma mutação espontânea ou de variação fenotípica. Por essa adaptação, esse vírus podem ser aplicados em coquetéis, os quais são formulados com a presença de variados fagos (GUTIÉRREZ et al., 2016; DUNNE et al., 2021).

Figura 2- Bacteriófagos como bio sanitizante contra biofilmes.



Fonte: Adaptado de Gutiérrez et al. (2016).

A utilização de coquetéis de bacteriófagos pode atingir biofilmes mistos, que possuem diferentes cepas bacterianas. Porém, as estruturas dos alimentos, as bactérias presentes, o tipo de bacteriófago e sua enzima produzida, e a inserção do fago no biofilme podem influenciar a sua eficácia (GARVEY, 2022). Uma pesquisa testou o efeito do coquetel de fagos contra biofilmes de diferentes cepas de *Salmonella*, em microplacas de 96 poços, em que resultou diminuição significativa das bactérias, garantindo eficácia no uso de coquetéis (ISLAM et al., 2019)

Em relação a eficácia dos bio sanitizantes na inativação dos biofilmes de *L. monocytogenes*, a pesquisa da Gray et al. (2018) exibiu resultados parciais, quando o Listex®P100 foi aplicado em aço inoxidável por 24h à temperatura ambiente, e em outro momento à temperatura de 20 °C, o qual foi observado a erradicação íntegra do biofilme composto pela *L. monocytogenes* nesse material. Todavia, a aplicação do ListShield® por 2 h em aço inoxidável e borracha obteve uma menor ação na redução do biofilme; o mesmo ocorreu aumentando o tempo para 4 h. Esse estudo revela a necessidade de aprimorar a técnica, para aumentar a proporção dos fagos em relação ao número de bactérias alvo, garantindo a multiplicidade de infectividade.

## BIOPRESERVAÇÃO

A biopreservação é um método moderno utilizado para aumentar a vida útil de produtos perecíveis, o qual mantém o alimento em bom estado para consumo com uma maior durabilidade com perdas mínimas nutricionais e organolépticas; diferente dos métodos convencionais, sendo a pasteurização, refrigeração e aditivos químicos, que modificam os alimentos, além de diminuir os nutrientes (SINGH, 2018).

Por consequência, inúmeras técnicas de conservação têm sido aprimoradas para preservar a segurança dos alimentos, tais como os aspectos nutricionais e as propriedades sensoriais dos alimentos. Porém, o uso de conservantes sintéticos, como por exemplo os nitratos, benzoatos, sulfitos, sorbatos, formaldeído e antioxidantes fenólicos podem ser responsáveis por ocasionar efeitos indesejados, sendo as reações alérgicas, consideradas as mais comuns entre os homens (QUINTO et al., 2019). Em vista disso, algumas pesquisas relacionam o aditivo químico sulfito ao dano mitocondrial e a molécula de DNA, pelos seus subprodutos, que podem alterar a base citosina, resultando em grupos de mutações que inativam os genes (FALCÃO, 2019; CHAN et al., 2012).

Diante disso, há um crescente interesse da população em consumir produtos naturais, com ingredientes simples e livres de aditivos químicos. Essa preferência

originou-se do termo “clean label”, que em português significa rótulo limpo (LEWIS; HILL, 2020). Logo, a utilização dos bacteriófagos como conservantes vem sendo uma alternativa atrativa, pois são naturais, não apresentam efeitos prejudiciais à saúde humana, e não afetam as características naturais dos alimentos (LEON-VELARDE; JUN; SKURNIK, 2019).

De acordo com Rathod et al. (2022), a inclusão de bacteriófagos em pescados diminuiu a presença de *Vibrio cholerae* em 1,2 log UFC/g no salmão e mexilhão; os peixes que continham coquetéis de bacteriófagos aumentaram em cerca de 3 dias a vida útil. Também foi observado que a aplicação do bacteriófago P100 em sashimi de atum, outros tipos de peixes e salada de repolho reduziram a população de colônias de *Listeria monocytogenes*.

Nesse contexto, os bacteriófagos também podem ser utilizados no consumo de frutas e vegetais frescos, que não são necessários passar pelo processo de cozimento, pois a indústria ainda enfrenta problemas com a *E. coli* O157:H7 (sorogrupo da *E. coli* enterohemorrágica), em produtos cárneos e hortícolas, em virtude dos conservantes tradicionais não estarem demonstrando a sua devida eficácia perante a segurança dos produtos, e reduzirem pequenas quantidades de patógenos sendo cerca de 1-2 log (JAGANNATHAN et al., 2021).

Contudo, nesta pesquisa também foi averiguado o efeito bactericida do fago SQ17 contra a presença da *E. coli* enterohemorrágica e *E. coli* enterotoxigênica presente no leite, carne bovina crua e alface, onde revelaram eficiência na diminuição da carga bacteriana presente nesses produtos (ZHOU et al., 2022).

## FAGOTERAPIA EM ANIMAIS

A fagoterapia, também conhecida como terapia fágica, é baseada no uso de bacteriófagos, administrados por via oral (pela ração) ou pulverizados nos animais antes do abate (para evitar a contaminação do produto com o ambiente), os quais podem ser utilizados como alternativa para a substituição ou suplementação aos antibióticos aplicados em grande escala para o tratamento de infecções em humanos e animais (MALIK et al., 2017; LOPONTE et al., 2021; GARVEY, 2022). É de extrema relevância ressaltar que a aplicação dos antimicrobianos em gados podem gerar resquícios encontrados em produtos de origem animal, sendo transmitidos aos consumidores, tendo um impacto significativo na sua microbiota intestinal, gerando redução na composição bacteriana (ZHAN et al., 2018; ZHOU et al., 2022).

Esses antibióticos, frequentemente empregados para o tratamento de doenças em gados, aves e peixes, tornaram-se uma grande preocupação pelo seu uso indiscriminado, que resultou em bactérias multirresistentes (LOOFT et al., 2012). Em 2015, foi descrita a resistência da *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* em seres vivos há alguns antibióticos utilizados no tratamento de primeira linha (EFSA, 2017). Além disso, um estudo recente que fez a análise do gene 16S rRNA bacteriano demonstrou que os antibióticos, apesar de causarem um desequilíbrio na microbiota intestinal dos suínos, favorecem o crescimento de *E. coli* patogênica. Com isso, os bacteriófagos podem ser abordados como uma possibilidade necessária para auxiliar no tratamento de infecções, sem causar prejuízos intestinais e sem desenvolver resistência a cepas, já que são vírus que se comportam como bactericidas para os microrganismos selecionados (THANKI et al., 2022).

Em comparação com os antimicrobianos, os fagos são mais seguros para os animais, visto que são específicos às bactérias selecionadas e são capazes de infectar somente uma espécie ou cepa, que expressam sítios de ligações estipulados, sendo assim, as bactérias que não possuem esses sítios de ligações, não são afetadas. Com isso, não há destruição da microbiota intestinal comensal dos animais (ALBINO, 2016; WERNICKI; NOWACZEK; URBAN-CHMIEL, 2017). Em especial, para a terapia fágica, os fagos líticos são os comumente utilizados por conter as características de levar as bactérias a lise.

logo após o seu ciclo; e por não possuir integrases e outras enzimas, impossibilitando a translocação gênica horizontal (FERRIOL-GONZÁLEZ; DOMINGO-CALAP, 2021).

De acordo com Gigante e Atterbury (2019), a terapia fágica tem se tornado um sucesso para controlar a *Salmonella* spp. em aves. Foi demonstrado que a utilização de um coquetel de quatro fagos presentes na ração, reduziram a colonização da *Salmonella* spp. no ceco, primeira porção do intestino grosso, das galinhas.

Conforme a pesquisa de Loponte, Pagnini, Iovane e Pisaneli (2021), a eficácia dos fagos manuseados para diminuir a carga bacteriana da *Salmonella enterica* e *Campylobacter jejuni* nas galinhas, revelou o decréscimo da contaminação fecal, a propagação do patógeno e infecção de alimentos de origem animal. Nesse mesmo estudo foi avaliado o uso de bacteriófagos como profilaxia para mastite bovina ocasionada pela *Staphylococcus aureus* e os resultados foram bons, limitando a quantidade de microrganismos, evitando, conseqüentemente, perdas na produção de leite pela contaminação biológica.

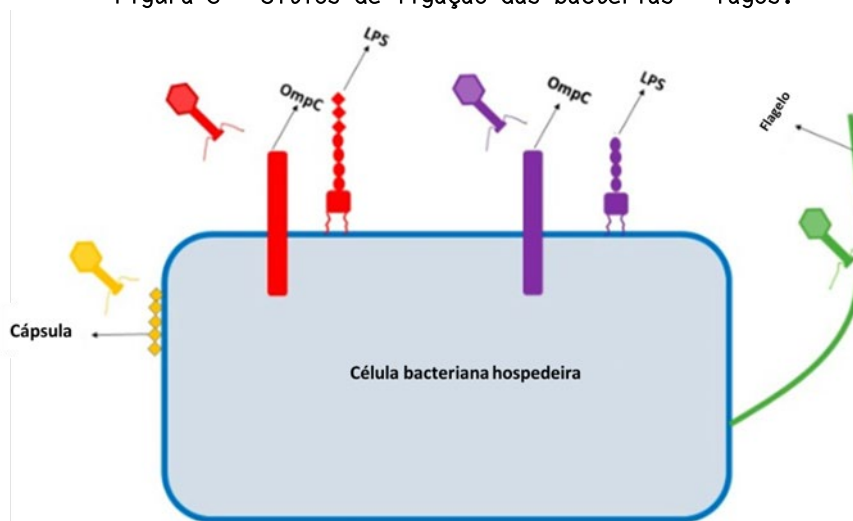
Por fim, o estudo realizado por CRISTOBAL-CUETO et al. (2021) demonstrou que os fagos são capazes de degenerar os *S. aureus* resistentes à meticilina in vitro presentes em suínos; e que também foram testados sete fagos contra 68 cepas de *Salmonella* spp., incluindo as cepas resistentes, as quais obtiveram como resultado a lise das bactérias em 100%.

### MECANISMO DE AÇÃO DOS BACTERIÓFAGOS CONTRA PATÓGENOS

Os fagos são específicos para a cepa bacteriana desejada que atuam vigorosamente contra as bactérias gram-positivas e gram-negativas. Alguns bacteriófagos possuem afinidade específica para somente um tipo de bactérias, em contrapartida outros possuem uma vasta gama de atividades. A sua especificidade e abrangência de atividades é definida pela presença de receptores localizados nas superfícies das bactérias (WERNICKI; NOWACZEK; URBAN-CHMIEL, 2017).

Esses receptores variam conforme a configuração da parede celular bacteriana, como é o caso das bactérias gram-positivas (como exemplo o *Staphylococcus aureus*) que possuem uma camada de peptidoglicano e ácidos teicóicos, os quais são os principais constituintes relacionados na adsorção dos fagos. Já nas bactérias gram-negativas (*E. coli*), os bacteriófagos têm como receptores, proteínas presentes na membrana celular, lipopolissacarídeos (LPS), flagelos, pili e cápsulas. Como demonstra a figura 3 (AQUINO, 2021).

Figura 3 - Sítios de ligação das bactérias - fagos.



Fonte: Adaptado de Stone et al. (2019).



Dessa maneira, quando os bacteriófagos se ligam ao microrganismo de interesse, este processo se torna irreversível, pois o fago injeta seu material genético na bactéria, iniciando a alteração conformacional. Após esta etapa, há a introdução do ácido nucléico, caracterizado como fase de replicação, onde podem seguir o ciclo de vida, sendo o lítico ou lisogênico (STONE et al., 2019).

Portanto, o ciclo lítico é caracterizado por 5 etapas: fixação do fago a célula hospedeira, quando as fibras da cauda do bacteriófago interagem com os seus devidos receptores; injeção do genoma viral no citoplasma da bactéria; replicação e tradução dos fagos dentro da célula alvo; montagem dos bacteriófagos; e por fim, a lise da bactéria, com o objetivo de liberar os fagos (LIU et al., 2022).

## USO DE BACTERIÓFAGOS E SEGURANÇA ALIMENTAR

A segurança alimentar é uma questão fundamental que afeta toda a população mundial. Trata-se de proteger a cadeia produtiva alimentar da adição e proliferação agentes bacterianos e químicos potencialmente perigosos à saúde humana (GIZAW, 2019). Entretanto, todos os alimentos possuem microrganismos, porém há uma quantidade mínima tolerada para cada tipo de alimento, no qual é estipulado seguro para o consumo humano (FUNG; WANG; MENON, 2018). A ingestão de bacteriófagos pode estimular o sistema imunológico do hospedeiro, caso não esteja devidamente purificado e livre de toxinas (ALBINO, 2016). Existem também preocupações quanto a sua imunogenicidade e a citotoxicidade que pode gerar a lise da bactéria alvo. No entanto, não foi observado nenhuma reação adversa em ratos e camundongos, sinalizando a sua segurança perante a saúde humana (LEWIS; HILL, 2020).

O estudo de Stacey, Soir e Jones (2022) discutiu a segurança da utilização dos bacteriófagos, ressaltando sua coevolução com os seres humanos, evidenciado a improbabilidade dos fagos de circunstâncias naturais (sendo eles ambientais ou terapêuticos) de estimularem o sistema imunológico de forma danosa.

A Administração de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration* - FDA) dos Estados Unidos, aprovaram alguns produtos baseados em fagos para o biocontrole de *L. monocytogenes*, *S. enterica* e *E. coli*. Como é o caso do g que foi o primeiro produto aprovado no ano de 2006, o qual foi adotado pelo Canadá e Israel, que visou os alimentos pronto para consumo (alimentos que não necessitam ser cozidos ou aquecidos para ingestão) livres de *L. monocytogenes*; o Listex®P100, agente de biocontrole semelhante ao ListShield®, foi utilizado para uso em carnes, queijos, frutos do mar (como peixes e mariscos), frutas frescas e vegetais. Esse produto também foi aplicado na Suíça para a fabricação de queijos. Em 2007, houve a aprovação da FDA para o uso do Omnilytics® na descontaminação de *E. coli* e *Salmonella* em animais vivos; neste mesmo ano, ainda teve a aprovação do produto Finalyze®, spray contra *E. coli* O157:H7 em gado, e o Armament® contra *Salmonella* em aves. Por último, em 2011, Intralytix-EcoShield® apresentou ter eficácia de 95-100% contra a *E. coli enterohemorrágica* para o uso em carnes vermelhas antes do corte (LEWIS et al., 2019; USHANOV et al., 2020; GARVEY, 2022).

Diante disso, os bacteriófagos geralmente são inofensivos à saúde humana e ao ecossistema, pois são constantemente expostos aos seres vivos, seja por meio da água potável ou alimentos frescos, e não há registro de nenhuma reação adversa. Porém, para garantir a sua devida segurança durante o seu desenvolvimento, são utilizadas as técnicas da bioinformática para prever as possíveis características indesejadas, as quais são analisadas perante os dados moleculares voltados à toxicidade do organismo, obtidos a partir de técnicas da biologia molecular, seguido do sequenciamento de DNA (USHANOV et al., 2020). Desse modo, a caracterização genômica do bacteriófago proporciona compreender se o seu ciclo reprodutivo é exclusivamente lítico ou lisogênico através da presença de genes codificadores da proteína integrase, enzima que liga o DNA do fago ao DNA do hospedeiro. Quando presente, este fago não é utilizado pela indústria, pois há

risco de expressar fatores de virulência pela transferência de genes que ocorre no ciclo lisogênico (EL KHAL, 2016).

## DISCUSSÃO

De acordo com o LEWIS e HILL (2020) a utilização dos fagos com a finalidade de controle microbiológico e para reduzir a quantidade de bactérias multirresistentes que tende a crescer no ambiente industrial, devido a resistência de alguns métodos tradicionais, seria mais aceito pelos consumidores, visto que são naturais comparado com os aditivos químicos. No entanto, o estudo de STONE et al (2019) demonstra que os fagos estudados são aplicados em alimentos isolados artificialmente, o que não configuram os reais ambientes onde podem ser manuseados no setor industrial. Com isso, seus resultados não são fidedignos, uma vez que podem interagir com o sistema imunológico dos seres vivos, resultando em uma resposta imunológica adversa.

Todavia, USHANOV et al. (2020) exhibe uma pesquisa realizada inteiramente com fagos já em uso, os quais foram aprovados pela FDA, comprovando que os bacteriófagos são seguros e inofensivos aos humanos. Entretanto, há preocupação que os fagos possam seguir o ciclo lisogênico, carreando possíveis genes de virulência, mas EL KHAL (2016) e USHANOV et al. (2020) concluem a importância da biologia molecular para analisar o sequenciamento genético do fago em questão para excluir qualquer fator de virulência.

Conseqüentemente, ainda sobre a segurança dos homens e o uso dos fagos nos alimentos, Stacey, Soir e Jones (2022) aplicaram a fagoterapia em humanos por via intravenosa, o qual não demonstrou nenhum efeito colateral aos pacientes, inclusive naqueles pacientes imunocomprometidos; reforçando a sua estabilidade perante o sistema imune dos humanos.

Segundo DUNNE et al. (2021) os coquetéis de fagos são responsáveis por reconhecer uma gama maior de receptores de cepas bacterianas, além de aumentar a eficácia dos fagos; mas são difíceis para a fabricação. Ainda mais, se houver a necessidade de isolar e identificar novos bacteriófagos para atingir um patógeno específico, que não esteja nos bancos de dados.

Dessa maneira, é avaliado se todo esse esforço vale o resultado, pelo fato dos fagos só diminuírem a população microbiológica, ao invés de eliminá-las por completo. No entanto, isso não é considerado um problema; pois, nenhum método convencional utilizado pela indústria consegue ter tanta especificidade como os bacteriófagos, assim demonstram alguns estudos.

## CONCLUSÃO

Os bacteriófagos apresentam uma ampla aplicabilidade no campo da indústria alimentícia, considerados promissores por serem específicos para bactérias alvo, exterminando somente aqueles patógenos que demonstram sítios de ligações para os fagos. O uso desses vírus que visa a diminuição das bactérias patogênicas e conseqüente o número de infecções alimentares parece ser um método eficaz, seguro e ecológico.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/contaminantes>. Acesso em: 24 Out. 2022.

ALBINO, Luiz Augusto Aguiar. Utilização de bacteriófagos no biocontrole de Salmonella sp. 2016. 135 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2016. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/9866/1/texto%20completo.pdf>. Acesso em: 27 set. 2022.

- AQUINO, Nathanyelle Soraya Martins. Uso de Bacteriófagos Recombinantes para Detecção Rápida de *Escherichia coli* O157: H7 e *Salmonella* spp. em Alimentos. 2021. Disponível em:  
<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/238527/001140333.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 13 Out. 2022.
- ASHRAFUDOULLA, Md. et al. Isolation and characterization of *Salmonella* spp. from food and food contact surfaces in a chicken processing factory. *Poultry Science*, [S.L.], v. 100, n. 8, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psj.2021.101234>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8253916/pdf/main.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2022.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Question and Answers. Disponível em: <https://www.cdc.gov/salmonella/general/index.html>. Acesso em: 13 Out. 2022.
- CRISTOBAL-CUETO, Pablo et al. Phages in Food Industry Biocontrol and Bioremediation. *Antibiotics*, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 786-801, 28 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10070786>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300737/pdf/antibiotics-10-00786.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.
- D'ACCOLTI, Maria et al. Bacteriophages as a Potential 360-Degree Pathogen Control Strategy. *Microorganisms*, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 261, 27 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9020261>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911525/pdf/microorganisms-09-00261.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.
- DONG, Qingli et al. Biofilm Formation of *Listeria monocytogenes* and *Pseudomonas aeruginosa* in a Simulated Chicken Processing Environment. *Foods*, [S.L.], v. 11, n. 13, p. 1917-0, 28 jun. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/foods11131917>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9265453/pdf/foods-11-01917.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2022.
- DUNNE, Matthew et al. Reprogramming bacteriophage host range: design principles and strategies for engineering receptor binding proteins. *Current Opinion In Biotechnology*, [S.L.], v. 68, p. 272-281, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2021.02.006>. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0958166921000409?token=A1986F21DF1CCDC84D92556662660E454DCF71195216199DE5A0D9BD344DD50BE8B6CB823BE2C291F9A1F3E1FEF5F14E&originRegion=us-east-1&originCreation=20221113205047>. Acesso em: 10 nov. 2022.
- EL KHAL, Assmaa. Isolamento e caracterização genômica de bacteriófagos quanto ao seu potencial de uso terapêutico em infecções causadas por enterobactérias. 2016. Tese de Doutorado. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/16301/Dissertacao\\_BCM\\_AssmaaElKhal.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/16301/Dissertacao_BCM_AssmaaElKhal.pdf?sequence=2&isAllowed=y). Acesso em: 29 Out. 2022.
- European Food Safety Authority (EFSA). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA Journal*, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 1-212, fev. 2017. . <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4694>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7009883/pdf/EFS2-15-e04694.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2022.
- European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union one health 2019 zoonoses report. *EFSA Journal*, v. 19, n. 2, 19 jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913300/pdf/EFS2-19-e06406.pdf>. Acesso em: 13 Out. 2022.

- FALCÃO, Kívia Vanessa Gomes. Aditivos alimentares com potencial teratogênico e possível indutor de estresse oxidativo mitocondrial em embriões do zebrafish (*Danio rerio*). 2019. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Disponível em:  
[https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/35342/1/DISSERTA%  
 c3%87%c3%830%20K%c3%a20Vanessa%20Gomes%20Falc%c3%a3o.pdf](https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/35342/1/DISSERTA%c3%87%c3%830%20K%c3%a20Vanessa%20Gomes%20Falc%c3%a3o.pdf). Acesso em: 13 Out. 2022.
- FERRIOL-GONZÁLEZ, Celia; DOMINGO-CALAP, Pilar. Phage Therapy in Livestock and Companion Animals. *Antibiotics*, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 559-571, 11 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10050559>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150778/pdf/antibiotics-10-00559.pdf>. Acesso em: 27 set. 2022.
- FERRIOL-GONZÁLEZ, Celia; DOMINGO-CALAP, Pilar. Phages for Biofilm Removal. *Antibiotics*, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 268, 21 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9050268>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277876/pdf/antibiotics-09-00268.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2022.
- FUNG, Fred; WANG, Huei-Shyong; MENON, Suresh. Food safety in the 21st century. *Biomedical Journal*, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 88-95, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.003>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138766/pdf/main.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2022.
- GALIÉ, Serena et al. Biofilms in the Food Industry: health aspects and control methods. *Frontiers In Microbiology*, [S.L.], v. 9, 7 maio 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.00898>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949339/pdf/fmicb-09-00898.pdf>. Acesso em: 01 jul. 2022.
- GARVEY, Mary. Bacteriophages and Food Production: biocontrol and bio-preservation options for food safety. *Antibiotics*, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 1324-1340, 28 set. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11101324>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9598955/pdf/antibiotics-11-01324.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2022.
- GIGANTE, Adriano; ATTERBURY, Robert J. Veterinary use of bacteriophage therapy in intensively-reared livestock. *Virology Journal*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-9, dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-019-1260-3>. Disponível em:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909661/pdf/12985\\_2019\\_Article\\_1260.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909661/pdf/12985_2019_Article_1260.pdf). Acesso em: 29 jul. 2022.
- GIZAW, Zemichael. Public health risks related to food safety issues in the food market: a systematic literature review. *Environmental Health And Preventive Medicine*, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1-21, 30 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12199-019-0825-5>. Disponível em:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885314/pdf/12199\\_2019\\_Article\\_825.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885314/pdf/12199_2019_Article_825.pdf). Acesso em: 29 jul. 2022.
- GONZÁLEZ-GÓMEZ, Jean Pierre et al. Efficacy of Novel Bacteriophages against *Escherichia coli* Biofilms on Stainless Steel. *Antibiotics*, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 1150, 24 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10101150>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8532843/pdf/antibiotics-10-01150.pdf>. Acesso em: 03 jul. 2022.

GRANDO, Carolaine da Silva. 2021. 69 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/234038/TCC%20-%20final%20.docx%20%282%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 27 set. 2022.

GRAY, Jessica A. et al. Novel Biocontrol Methods for *Listeria monocytogenes* Biofilms in Food Production Facilities. *Frontiers In Microbiology*, [S.L.], v. 9, n. , p. 1-12, 3 abr. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.00605>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5891606/pdf/fmicb-09-00605.pdf>. Acesso em: 04 out. 2022.

GUTIÉRREZ, Diana et al. Bacteriophages as Weapons Against Bacterial Biofilms in the Food Industry. *Frontiers In Microbiology*, [S.L.], v. 7, p. 1-15, 8 jun. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00825>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897796/pdf/fmicb-07-00825.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2022.

ISLAM, Md. Sharifull et al. Application of a Phage Cocktail for Control of *Salmonella* in Foods and Reducing Biofilms. *Viruses*, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 841-860, 10 set. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11090841>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784009/pdf/viruses-11-00841.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2022.

JAGANNATHAN, Badrinath Vengarai et al. Efficacy of Bacteriophage Cocktail to Control *E. coli* O157: h7 contamination on baby spinach leaves in the presence or absence of organic load. *Microorganisms*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 544-555, 6 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9030544>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999529/pdf/microorganisms-09-00544.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2022.

KAWACKA, Iwona et al. Effectiveness of Phage-Based Inhibition of *Listeria monocytogenes* in Food Products and Food Processing Environments. *Microorganisms*, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 1764-0, 10 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8111764>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7697088/pdf/microorganisms-08-01764.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2022.

KAZI, Mustafa; ANNAPURE, Uday S.. Bacteriophage biocontrol of foodborne pathogens. *Journal Of Food Science And Technology*, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 1355-1362, 26 out. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13197-015-1996-8>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984715/pdf/13197\\_2015\\_Article\\_1996.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984715/pdf/13197_2015_Article_1996.pdf). Acesso em: 02 jul. 2022.

LEON-VELARDE, Carlos G.; JUN, Jin Woo; SKURNIK, Mikael. *Yersinia* Phages and Food Safety. *Viruses*, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 1105-1125, 28 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11121105>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950378/pdf/viruses-11-01105.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2022.

LEWIS et al. The Effect of a Commercially Available Bacteriophage and Bacteriocin on *Listeria monocytogenes* in Coleslaw. *Viruses*, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 977-989, 23 out. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11110977>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893746/pdf/viruses-11-00977.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2022.

LEWIS, Rhea; HILL, Colin. Overcoming barriers to phage application in food and feed. *Current Opinion In Biotechnology*, [S.L.], v. 61, p. 38-44, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2019.09.018>. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S095816691930093X?token=B77FF8AE8AFECB35787D9F24F7CC328008CEC108C46B4EB7D2F74D784FC266CACD1176D7639D54972749601EF4C4FB81&originRegion=us-east-1&originCreation=20220911232640>. Acesso em: 27 jul. 2022.

LIU, Siyu et al. Phages against Pathogenic Bacterial Biofilms and Biofilm-Based Infections: a review. *Pharmaceutics*, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 427-441, 16 fev. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14020427>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8875263/pdf/pharmaceutics-14-00427.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2022.

LOOFT, Torey et al. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 109, n. 5, p. 1691-1696, 17 jan. 2012. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1120238109>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3277147/pdf/pnas.201120238.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2022.

LOPONTE, Rosa et al. Phage Therapy in Veterinary Medicine. *Antibiotics*, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 421-442, 11 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10040421>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069180/pdf/antibiotics-10-00421.pdf>. Acesso em: 27 set. 2022.

MALIK, Danish J. et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Advances In Colloid And Interface Science*, [S.L.], v. 249, n. -, p. 100-133, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.014>. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S000186861630392X?token=E8B853592BF6A47AA060F3FB0F1B794745AC7DAFEE540BBAEB44FF7455F42666F3ACE6556743F4E20C329E20E6681A9E&originRegion=us-east-1&originCreation=20220928012110>. Acesso em: 27 set. 2022.

MASKE, Bruna Leal et al. Viruses in fermented foods: are they good or bad? two sides of the same coin. *Food Microbiology*, [S.L.], v. 98, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2021.103794>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992106/pdf/main.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

MAZAHERI, Tina et al. *Listeria monocytogenes* Biofilms in the Food Industry: is the current hygiene program sufficient to combat the persistence of the pathogen?. *Microorganisms*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 181-209, 15 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9010181>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830665/pdf/microorganisms-09-00181.pdf>. Acesso em: 27 set. 2022.

Ministério da Saúde. 07/6: Segurança dos Alimentos, responsabilidade de todos! Dia Mundial da Segurança dos Alimentos. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/07-6-seguranca-dos-alimentos-responsabilidade-de-todos-dia-mundial-da-seguranca-dos-alimentos/>. Acesso em: 03 jun. 2022.

MOYE, Zachary; WOOLSTON, Joelle; SULAKVELIDZE, Alexander. Bacteriophage Applications for Food Production and Processing. *Viruses*, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 205-226, 19 abr. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v10040205>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5923499/pdf/viruses-10-00205.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

NAMI, Yousef; IMENI, Nazila; PANAHI, Bahman. Application of machine learning in bacteriophage research. *Bmc Microbiology*, [S.L.], v. 21, n. 1, 26 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-021-02256-5>.

Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235560/pdf/12866\\_2021\\_Article\\_2256.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235560/pdf/12866_2021_Article_2256.pdf). Acesso em: 19 jun. 2022.

Organização Mundial da Saúde (OMS). 2020. Inocuidad de los alimentos. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>. Acesso em: 24 Out. 2022.

POŃASKA, Marzena; SOKOŃOWSKA, Barbara. Bacteriophages—a new hope or a huge problem in the food industry. *Aims Microbiology*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 324-346, 2019. American Institute of Mathematical Sciences (AIMS).

<http://dx.doi.org/10.3934/microbiol.2019.4.324>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6946638/pdf/microbiol-05-04-324.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2022.

QUINTO, Emiliano J. et al. Food Safety through Natural Antimicrobials. *Antibiotics*, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 208-238, 31 out. 2019. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics8040208>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963522/pdf/antibiotics-08-00208.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2022.

RAMOS-VIVAS, José et al. Phages and Enzybiotics in Food Biopreservation. *Molecules*, [S.L.], v. 26, n. 17, p. 5138, 25 ago. 2021. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/molecules26175138>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8433972/pdf/molecules-26-05138.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2022.

RATHOD, Nikheel Bhojraj et al. Antimicrobial Impacts of Microbial Metabolites on the Preservation of Fish and Fishery Products: a review with current knowledge.

*Microorganisms*, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 773-797, 3 abr. 2022. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10040773>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9028172/pdf/microorganisms-10-00773.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2022.

ROGOVSKI, Paula et al. Uses of Bacteriophages as Bacterial Control Tools and Environmental Safety Indicators. *Frontiers In Microbiology*, [S.L.], v. 12, p. 1-11, 30 nov. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.793135>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8670004/pdf/fmicb-12-793135.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2022.

ŚACZEK, M.; WEBER-DĄBROWSKA, B.; GÓRSKI, A.. Phages in the global fruit and vegetable industry. *Journal Of Applied Microbiology*, [S.L.], v. 118, n. 3, p. 537-556, 18 dez. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jam.12700>. Disponível em:

<https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jam.12700>. Acesso em: 20 set. 2022.

ŚBIKOWSKA, Katarzyna; MICHALCZUK, Monika; DOLKA, Beata. The Use of Bacteriophages in the Poultry Industry. *Animals*, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 872-890, 18 maio de 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani10050872>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278383/pdf/animals-10-00872.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

SINGH, Veer Pal. Recent approaches in food bio-preservation - a review. *Open Veterinary Journal*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 104-111, 29 mar. 2018. *ScopeMed*. <http://dx.doi.org/10.4314/ovj.v8i1.16>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5918123/pdf/OpenVetJ-8-104.pdf>. Acesso em: 01 jul. 2022.

STACEY, Helen J.; SOIR, Steven de; JONES, Joshua D.. The Safety and Efficacy of Phage Therapy: a systematic review of clinical and safety trials. *Antibiotics*, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 1340-1353, 30 set. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11101340>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9598614/pdf/antibiotics-11-01340.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2022.

STONE, Edel et al. Understanding and Exploiting Phage-Host Interactions. *Viruses*, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 567-593, 18 jun. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11060567>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/6/567/htm>. Acesso em: 10 Out. 2022.

THANKI, Anisha M. et al. Prophylactic Delivery of a Bacteriophage Cocktail in Feed Significantly Reduces Salmonella Colonization in Pigs. *Microbiology Spectrum*, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 1-16, 29 jun. 2022. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.00422-22>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9241700/pdf/spectrum.00422-22.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2022.

TIAN, Fengjuan et al. Bacteriophage - A Promising Alternative Measure for Bacterial Biofilm Control. *Infection And Drug Resistance*, [S.L.], v. 14, p. 205-217, jan. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s290093>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7829120/pdf/idr-14-205.pdf>. Acesso em: 03 jul. 2022.

USHANOV, Leonid et al. Application of Campylobacter jejuni Phages: challenges and perspectives. *Animals*, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 279, 11 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani10020279>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070343/pdf/animals-10-00279.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2022.

WERNICKI, Andrzej; NOWACZEK, Anna; URBAN-CHMIEL, Renata. Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry. *Virology Journal*, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-13, 16 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-017-0849-7>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602926/pdf/12985\\_2017\\_Article\\_849.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602926/pdf/12985_2017_Article_849.pdf). Acesso em: 10 out. 2022.

XU, Yingmin. Phage and phage lysins: new era of bio:preservatives and food safety agents. *Journal Of Food Science*, [S.L.], v. 86, n. 8, p. 3349-3373, 23 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.15843>. Disponível em: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1750-3841.15843>. Acesso em: 09 nov. 2022.

ZHAN, Jing et al. Antibiotics may increase triazine herbicide exposure risk via disturbing gut microbiota. *Microbiome*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-13, dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-018-0602-5>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6291969/pdf/40168\\_2018\\_Article\\_602.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6291969/pdf/40168_2018_Article_602.pdf). Acesso em: 16 out. 2022.



ZHOU, Yan et al. Application of a novel lytic phage vB\_EcoM\_SQ17 for the biocontrol of Enterohemorrhagic Escherichia coli O157: h7 and enterotoxigenic e. coli in food matrices. *Frontiers In Microbiology*, [S.L.], v. 13, p. 1-15, 5 ago. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.929005>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9389114/pdf/fmicb-13-929005.pdf>. Acesso em: 16 out. 2022.