

JOÃO PEDRO MAZIERO

**Bacteriófagos como alternativa frente a utilização de antibióticos na avicultura
comercial brasileira**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de Médico Veterinário

Orientador: Prof. Dr. Juliano Gonçalves Pereira

Botucatu

2023

JOÃO PEDRO MAZIERO

**Bacteriófagos como alternativa frente a utilização de antibióticos na avicultura
comercial brasileira**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de Médico Veterinário

Área de Concentração: Patologia Aviária

Orientador: Prof. Dr. Juliano Gonçalves Pereira

Coordenadora de Estágios: Prof^ª. Dr^ª. Luciane dos Reis Mesquita

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Maziero, João Pedro.

Bacteriófagos como alternativa frente a utilização de antibióticos na avicultura comercial brasileira / João Pedro Maziero. - Botucatu, 2023

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Juliano Gonçalves Pereira

Capes: 50503014

1. Alimentos. 2. Bacteriófagos. 3. Aves - Criação. 4. Anti-infecciosos. 5. Segurança alimentar.

Palavras-chave: Alimentos; Fagoterapia; Frangos; Resistência antimicrobiana.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, aos meus pais, Antonio e Patricia, ao meu irmão Lucas e à minha avó Mercedes por serem a base de todo o ser que sou hoje, sem eles não estaria tendo a honra de escrevê-los neste texto.

À Capitu, “cãopanheira” e suporte emocional durante os anos de Pandemia do COVID-19, além de ser modelo experimental em todas as aulas de Semiologia da turma B da LVI.

Meu mais sincero carinho aos meus parceiros de graduação, Bruno, Ana Paula, Leticia, Laís, Pedro, Júlia, Isabella e Leonardo, com vocês esses 5 anos se tornaram mais divertidos! Obrigado pelo apoio desde o primeiro até último dia de aula.

E à Rep. Ública, por terem proporcionado os melhores dias da minha vida e serem meu porto-seguro quando mais precisei.

Agradeço a todos meus professores e pais por me mostrarem o que é a Educação e sua importância na vida dos que mais precisam, muitos de vocês são exemplos no cotidiano. Tenho honra de carregar vossos legados.

Agradeço, também, aos mestres da academia Prof. Juliano, Prof. Pantoja e Prof^a. Pricila, e outros que carrego em minha vida, por terem me orientado e apoiado em diversos projetos acadêmicos.

Gostaria de agradecer à Simone Fernandes, por esses anos de amizade, especialmente durante meu intercâmbio onde foi minha base dentro da academia.

Bref, je remercie tous les amis en France, en special ceux qui sont à La Michau, Pauline, Marie, Léa, Alexis, Lucas et Alexandre et à Axelle, particulièrement à mes brésiliens, Guilherme et Maria, qui ont pu partager ce moment spéciale dans ma vie. Merci d’être toujours avec moi pendant l’année de 2022 !

« J'ai des amis à découvrir et beaucoup de choses à connaître. »

Antoine De Saint-Exupéry

MAZIERO, JOÃO PEDRO. *Bacteriófagos como alternativa frente a utilização de antibióticos na avicultura comercial brasileira*. Botucatu. 2023. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, área de concentração: Patologia Aviária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, *campus* de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O Brasil é o segundo maior produtor mundial de carne de frango, notabilizando-se especialmente por sua liderança no mercado de exportação. As conquistas do país ressaltam sua relevância no cenário global de produção e comércio de proteínas animais. Para alcançar essa posição, a sinergia entre nutrição, genética, manejo e aditivos na alimentação foi fundamental para melhorar a rentabilidade da produção de carne de frango de forma sustentável. No entanto, o uso indiscriminado de antibióticos na criação de aves tem gerado preocupação quanto à resistência antimicrobiana. A emergência de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos é um desafio significativo para a saúde pública e a segurança dos alimentos. Nesse contexto, os bacteriófagos surgem como uma promissora alternativa para controlar patógenos em aves e seus produtos. Estudos têm mostrado que os bacteriófagos são altamente específicos, reduzindo as contagens bacterianas em aves, contribuindo para a segurança alimentar e evitando os efeitos negativos dos antibióticos na microbiota intestinal. Apesar das promessas, os bacteriófagos também enfrentam desafios, como a busca por fagos que atuem em todas as bactérias-alvo e a necessidade de mais pesquisas para desenvolver tratamentos eficazes em diversas situações.

Palavras-chave: alimentos, fagoterapia, frangos, resistência antimicrobiana.

MAZIERO, JOÃO PEDRO. *Bactériophages comme alternative à l'utilisation d'antibiotiques dans l'aviculture commerciale brésilienne*. Botucatu. 2023. 20p. Thèse d'obtention de diplôme de Médecin Vétérinaire (Médecine Vétérinaire, domaine de concentration: Pathologie Aviaire) – École de Médecine Vétérinaire et Zootecnie, *campus* de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RÉSUMÉ

Le Brésil est le deuxième plus grand producteur mondial de viande de poulet, se distinguant particulièrement par son leadership sur le marché de l'exportation. Les réalisations du pays soulignent son importance dans le paysage mondial de la production et du commerce de protéines animales. Pour atteindre cette position, la synergie entre la nutrition, la génétique, la gestion et les additifs alimentaires a été essentielle pour améliorer la rentabilité de la production de viande de poulet de manière durable. Cependant, l'utilisation indiscriminée d'antibiotiques aux élevages des volailles a suscité des inquiétudes concernant la antibiorésistance. L'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est un défi important pour la santé publique et la sécurité des aliments. Dans ce contexte, les bactériophages apparaissent comme une alternative prometteuse pour contrôler les agents pathogènes chez les volailles et leurs produits. Des études ont montré que les bactériophages sont très spécifiques, réduisant les comptages bactériens chez les volailles, contribuant ainsi à la sécurité alimentaire et évitant les effets négatifs des antibiotiques sur la microbiote intestinale. Malgré les promesses, les bactériophages sont également confrontés à des défis, tels que la recherche de phages agissant sur toutes les bactéries cibles et la nécessité de mener davantage de recherches pour développer des traitements efficaces dans différentes situations.

Mots-clés: aliments, antibiorésistance, phagothérapie, poulets.

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
RÉSUMÉ	6
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1 Resistência Antimicrobiana.....	10
2.2 Bacterió fagos	10
2.3 Fagoterapia.....	11
2.3.1 <i>Salmonella spp.</i>	12
2.3.2 <i>Escherichia coli</i>	13
2.3.3 <i>Staphylococcus aureus</i>	14
2.4 Biocontrole em Alimentos	14
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
4. REFERÊNCIAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

O Brasil consolidou sua posição como o segundo maior produtor mundial de carne de frango ao alcançar a marca de 14,5 bilhões de toneladas produzidas. Além disso, o país se destacou como líder no mercado de exportação, reforçando sua importância no cenário internacional. Tais conquistas reforçam a relevância e a competitividade do Brasil no cenário global de produção e comércio de proteínas animais (ABPA, 2022).

A interação sinérgica entre os pilares da nutrição, genética, manejo e utilização de aditivos *in feed* desempenhou um papel fundamental no aprimoramento da rentabilidade na produção de carne de frango, atendendo às demandas do mercado e garantindo um setor avícola, economicamente, sustentável (ALMEIDA *et al.*, 2022).

Os agentes patológicos representam elementos que exercem um papel crucial como fatores limitantes na criação de aves. Sua presença pode acarretar significativas perdas econômicas em todas as etapas, da produção ao consumo final (POTTKER, 2016).

Com o intuito de reduzir a presença desses microrganismos, empregam-se antimicrobianos de modo terapêutico, profilático, metafilático ou como promotores de crescimento (MENDES *et al.* 2013). No entanto, o uso de antibióticos em animais de produção ou em seus produtos pode desencadear a emergência de resistência antimicrobiana (RAM).

Van Boeckel *et al.* (2019) constataram um aumento significativo de estudos em nações de baixa e média renda, incluindo o Brasil, que relatam o surgimento de RAM em animais destinados ao consumo. Os patógenos, em destaque, são *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* não tifóide e *Staphylococcus aureus*, sendo as maiores taxas de resistência observadas para os antibióticos tetraciclinas, sulfonamidas e penicilinas, amplamente usados na produção animal. Entre os anos 2000 e 2018, nesses países, a proporção de antimicrobianos com resistência superior a 50% aumentou de 0,15 para 0,41 em frangos.

Diante desse cenário, bacteriófagos, vírus capazes de infectarem bactérias, mostram-se como possíveis candidatos para o controle de patógenos em aves, além de serem utilizados no biocontrole em alimentos (ZBIKWSKA *et al.*, 2020). Assim, demonstram-se uma promissora abordagem para manter a sanidade e a produtividade do setor, de forma sustentável e em conformidade com as diretrizes globais, além de promover a saúde pública, tornando-se objeto de estudo nesta pesquisa.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Resistência Antimicrobiana

A resistência antimicrobiana (RAM) é a capacidade de uma bactéria de resistir à ação de um antibiótico. Isso pode se manifestar como a simples persistência da bactéria em um ambiente com antibióticos (MADEC, 2022).

O uso indiscriminado de antimicrobianos na produção animal destinada ao consumo humano tem gerado preocupação mundial. Essa prática exerce uma pressão seletiva nos microrganismos, levando ao desenvolvimento de resistência. Diante desse cenário, a RAM torna-se um relevante problema de saúde pública, demandando a adoção de medidas efetivas para preservar a eficácia dos tratamentos de doenças e a segurança alimentar (SCHWARZ *et al.*, 2001).

Em 2006, a União Europeia proibiu o uso de antibióticos promotores de crescimento na avicultura (CE, 2003). Em resposta à medida, o Brasil direciona esforços em diversas pesquisas visando aprimorar suas práticas no setor avícola. Essa medida busca atender não só aos requisitos internacionais, mas também assegurar a sustentabilidade da indústria avícola brasileira a longo prazo (REIS *et al.*, 2021). Nesse contexto, os bacteriófagos surgem como uma promissora alternativa para controlar patógenos em aves e seus produtos.

2.2 Bacteriófagos

Em 1915, o pesquisador inglês Frederick Twort registrou o primeiro relato da existência de um agente destruidor de colônias bacterianas, o qual ele acreditava ser de natureza viral. Posteriormente, em 1917, o cientista francês Félix d'Herelle conduziu um estudo independente e denominou o agente como "bacteriófago". E, somente, em 1930 pesquisadores conseguiram comprovar e confirmar a origem viral desse agente destruidor (KRIEG *et al.*, 1997; ROSSI & DE CASTRO ALMEIDA, 2010).

De acordo com a classificação de Ackermann (2003), são vírus que podem conter em seu capsídeo, material genético de DNA ou RNA. Essas partículas apresentam uma diversidade de formas, podendo ser caudados, pleomorfos, filamentosos ou poliédricos. Entre as principais famílias de fagos estão *Myoviridae*, *Siphoviridae* e *Podoviridae*, que pertencem à ordem *Caudovirales* e representam, aproximadamente, 96% dos fagos examinados até o momento.

Os fagos são intracelulares obrigatórios e hospedeiro-específicos, possuindo um ciclo de replicação que pode ocorrer em duas formas distintas: o ciclo lítico e o lisogênico. No ciclo lítico, o fago infecta a bactéria e replica suas partículas virais dentro da célula hospedeira,

resultando na lise celular e liberação dos novos vírus que, por sua vez, iniciam um novo ciclo de infecção. Esse ciclo lítico é de extrema importância nos estudos de biocontrole, uma vez que pode ser utilizado para eliminar bactérias indesejadas (DELBRÜCK, 1940).

Já no ciclo lisogênico, o material genético do fago é integrado ao do hospedeiro, formando o chamado pró-fago, que permanece inativo. Durante a replicação bacteriana, o pró-fago também se replica e é transmitido para as células-filhas. Contudo, qualquer alteração no hospedeiro pode estimular o pró-fago a iniciar um ciclo lítico, resultando na liberação dos vírus e na lise celular (POTTKER, 2016).

2.3 Fagoterapia

Em 1919, o microbiologista Félix d'Herelle ousou empregar bacteriófagos no tratamento da desinteria bacteriana em quatro pacientes pediátricos no *Hôpital des Enfants-Malades* de Paris, embora tenha alcançado êxito inegável, seus estudos encontraram resistência na comunidade científica da época (CHANISHVILI, 2012). Contudo, no cenário contemporâneo, em meio à crescente preocupação com a emergência da Resistência Antimicrobiana, pesquisadores lançaram-se em busca de alternativas para combater efetivamente agentes bacterianos.

Essa busca trouxe uma explosão de pesquisas e interesse no uso de fagos na medicina veterinária e avicultura, culminando no desenvolvimento de produtos inovadores baseados em fagos que agora emergem no mercado com potencial promissor para enfrentar os desafios enfrentados pela indústria avícola (ŻBIKOWSKA, 2020).

O uso de bacteriófagos tem despertado crescente interesse na medicina avícola para tratar infecções bacterianas em aves, como, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Esses patógenos representam riscos à saúde pública, pois podem ser transmitidos aos humanos através do consumo de produtos contaminados, como demonstrado num estudo de Seixas & Muttoni (2020) onde as principais Doenças Transmitidas por Alimentos (DTAs) no Brasil foram, respectivamente, salmonelose, colibacilose e estafilococose.

Os fagos são altamente específicos, tornando-os uma alternativa promissora aos antibióticos poupando a microbiota intestinal normal e evitando problemas como a RAM, a disbiose e a imunossupressão (LIN *et al.* 2017). Essa abordagem tem se mostrado eficaz na redução das contagens bacterianas em aves (MARIETTO-GONÇALVES & ANDREATTI FILHO, 2012).

2.3.1 *Salmonella* spp.

Salmonella é um gênero de bactérias Gram-negativas, caracterizadas como bastonetes aeróbios pertencentes à família *Enterobacteriaceae*. Essas bactérias podem ser móveis ou não, possuem a capacidade de serem intracelulares facultativas e não são esporogênicas. As condições ideais para o seu isolamento ocorrem a uma temperatura de 37°C e em um ambiente com pH entre 6,5 e 7,5 (MEGID *et al.*, 2016).

O gênero *Salmonella* é composto por duas espécies principais: *Salmonella enterica* e *Salmonella bongori*. Dentro de *Salmonella enterica*, existem cinco subespécies distintas: a *enterica* (I), *salamae* (II), *arizonae* (IIIA), *diarizonae* (IIIB), *houtenae* (IV), e *indica* (V). Notavelmente, a subespécie *enterica* é a mais relevante em termos de saúde pública. Essas subespécies possuem mais de 2.600 sorovares distintos, integrando os biovares Pullorum e Gallinarum nas aves (ANDREATTIFILHO, 2007; BROOKS *et al.*, 2014; WALES *et al.*, 2023).

A *Salmonella enterica* é responsável por causar três formas distintas de salmoneloses em aves: a Pulorose, pelo biovar Pullorum, causando infecção em pintos e resultando em alta mortalidade em recém-nascidos; em animais jovens a doença é autolimitante, tornando-se portador assintomático. O Tifo Aviário, causado pelo biovar Gallinarum, em aves adultas, pode ocasionar perdas de 80% no lote (BERCHIERI JÚNIOR & FREITAS NETO, 2009). E o Paratifo, abrangendo todos os sorovares que não sejam Gallinarum e Pullorum, destacam-se os sorovares Typhimurium e Enteritidis como agentes contaminadores de produtos de origem avícola e causadores de doenças gastrointestinais em humanos (BARROS *et al.* 2020).

Estudos realizados pela Embrapa sobre o uso de bacteriófagos como aditivos alimentares no controle de salmonelas paratíficas têm apresentado resultados promissores, especialmente em relação à ação lítica do fago *BRM 13314 in vitro* contra cepas de *S. Minnesota*. No entanto, algumas dificuldades podem surgir devido a fatores como a virulência da bactéria-alvo, a distribuição dos fagos na superfície celular e os mecanismos de resistência bacteriana. Portanto, é desejável explorar o uso de diferentes bacteriófagos que atuem em todos os sorovares-alvo, visando evitar o desenvolvimento de cepas resistentes (VAZ *et al.*, 2022).

Kosznik-Kwasnicka *et al.* (2022) publicaram um estudo onde puderam visualizar aspectos biológicos da fagoterapia *versus* antibióticos na infecção experimental de *Salmonella* Typhimurium em frangos de corte. Foi usado uma combinação dos fagos *vB_SenM-2* e *vB_Sen-TO17*, onde se mostrou igualmente eficaz quanto o uso de enrofloxacin ou colistina na eliminação do microrganismo nos cecos dos animais. A utilização do coquetel resultou em

mudanças menos acentuadas no microbioma cecal indicando um possível uso como terapia mais segura em relação ao tratamento com antimicrobianos usuais.

Alguns estudos atuais têm destacado a eficácia da eliminação ou redução das contagens de salmonela no trato gastrointestinal de aves (THANKI *et al.* 2023) submetidas ao jejum pré-abate como uma medida para diminuir ou evitar a contaminação da carcaça. Como exemplificado por Gonçalves (2013), a administração de um coquetel de fagos através de gavagem resultou na completa eliminação de *Salmonella* Enteritidis do ingluvio dos animais, apresentando resultados promissores para a aplicação futura dessa abordagem.

2.3.2 *Escherichia coli*

Escherichia coli é uma bactéria pertencente à família *Enterobacteriaceae*, caracterizada como um cocobacilo Gram-negativo que não forma esporos e é anaeróbio facultativo. É amplamente encontrada no sistema gastrointestinal de animais. As estirpes de *E. coli* estão associadas a doenças de natureza primária e secundária, causando perdas econômicas significativas e resultando na condenação de carcaças em frigoríficos devido aos aspectos sanitários comprometidos (GOMES & MARTINEZ, 2017).

A colibacilose aviária é uma doença causada pela *E. coli* patogênica para aves (APEC). Essa doença sistêmica tem início no sistema respiratório superior das aves através da inalação de aerossóis contaminados, desencadeando o processo de aderência à mucosa e resultando em lesões como a aerossaculite em aves adultas. Em pintos, a transmissão ocorre de forma horizontal durante a ovopostura, podendo levar ao desenvolvimento de onfalites e, eventualmente, ao óbito dos animais (ANDREATTI FILHO, 2007).

A resistência antimicrobiana das cepas de APEC é uma preocupação adicional, pois pode ser transferida para outras estirpes, dificultando o controle efetivo da doença e aumentando os desafios no tratamento e prevenção (GOMES & MARTINEZ, 2017).

O estudo conduzido por Barrow *et al.* (1998), que utilizaram o colífago R, um bacteriófago de *Escherichia coli*, isolado de esgoto humano, mostrou-se altamente eficaz na prevenção e tratamento de septicemia e neuropatologias infecciosas em frangos de corte. A pesquisa revelou que animais de 3 semanas de idade e recém-nascidos não tratados apresentaram uma taxa de mortalidade de 100%. No entanto, ao realizar a inoculação intramuscular dos colifagos, houve uma redução significativa da contagem bacteriana.

Além disso, no mesmo estudo, os resultados também indicaram que o fago R pode ser empregado como agente de profilaxia no combate à infecção antes da instalação da *E. coli*, demonstrando potencial preventivo ao administrar os fagos 2 dias antes do desafio nos frangos.

2.3.3 *Staphylococcus aureus*

Os estafilococos são microrganismos pertencentes à família *Micrococcaceae*, caracterizados como cocos Gram-positivos, aeróbios e anaeróbios facultativos. São imóveis e não formam esporos, encontrando-se comumente como habitantes da flora normal da pele e mucosas dos animais (MEGID *et al.* 2016).

Entretanto, é importante destacar que algumas cepas podem exibir alta patogenicidade, tornando-se potenciais agentes causadores de doenças infecciosas em humanos e outros organismos. O principal gênero bacteriano que afeta as aves é o *Staphylococcus*, sendo a espécie *S. aureus* a mais relevante no campo da ornitopatologia. Essa espécie é conhecida por produzir enterotoxinas, as quais podem causar toxinfecções alimentares em seres humanos através do consumo de produtos de origem aviária (LANGONI, 2007).

Um estudo realizado na Polônia teve como objetivo identificar, isolar e caracterizar possíveis bacteriófagos contra cepas de *Staphylococcus aureus* em frangos e perus. Durante a pesquisa, foram isolados 31 bacteriófagos líticos, sendo a maioria deles pertencentes à família *Siphoviridae*. Esses estafilofagos demonstraram um potencial lítico promissor contra algumas cepas de *S. aureus*. No entanto, foi observado que alguns desses bacteriófagos apresentavam genes enterotoxigênicos, o que inviabilizaria seu uso na fagoterapia (MAREK *et al.*, 2019).

De acordo com a literatura, os *myovirus* são considerados mais eficazes no tratamento de infecções estafilocócicas, enquanto os *podovirus*, que são exclusivamente líticos, seriam a melhor escolha para a terapia com fagos. Contudo, os *podovirus* são raros, o que pode representar um desafio na busca por opções terapêuticas eficazes no combate às infecções por *S. aureus* em aves (LESKINEN, 2017).

2.4 Biocontrole em Alimentos

Atualmente, a busca por estratégias para minimizar a contaminação microbiana em alimentos é uma prioridade. Métodos como o tratamento físico, por meio do emprego de calor e luz ultravioleta, são comuns na indústria alimentícia, mas é importante ressaltar que esses processos podem levar a alterações organolépticas perceptíveis nos produtos (ROSSI & DE CASTRO ALMEIDA, 2010). A carne de frango ocupa um lugar de destaque no consumo dos brasileiros, os quais demonstram preocupação com a origem e a segurança desse alimento (VANNIER *et al.*, 2022).

Em um estudo conduzido por Goode & Barrow (2003), foram utilizados bacteriófagos para tratar carne de frango experimentalmente contaminada com cepas de *Salmonella* Enteritidis resistentes ao ácido nalidíxico. Os pedaços de carne contaminados, com área de 60cm², foram tratados com fagos específicos para salmonela, na concentração de 10³ PFU/cm², e posteriormente armazenados a 4°C. O resultado foi significativo, com uma redução de 2 unidades logarítmicas na contagem bacteriana, o que eliminou completamente as cepas resistentes.

Atterbury *et al.* apresentaram a aplicação bem-sucedida de dois tipos adicionais de bacteriófagos para o controle de salmonela na pele de frango. Os fagos utilizados foram o *Eφ151* para *S. Enteritidis* e o *Tφ7* para *S. Typhimurium*. A aplicação dos fagos foi realizada por aspersão na superfície cutânea dos frangos, e posteriormente, a contagem bacteriana foi avaliada. Os resultados revelaram uma redução média significativa de 1,38 log₁₀ MPN para *S. Enteritidis* e 1,83 log₁₀ MPN para *S. Typhimurium*, indicando a eficácia e a viabilidade do uso desses dois fagos no biocontrole contra salmonela em carcaças de frango.

Em seu estudo sobre os efeitos da aplicação de bacteriófagos líticos em carcaças e recortes de frangos tratados por imersão contra *Salmonella* Enterica, Gonçalves (2013) explica que a eficácia do tratamento é inversamente proporcional à área de superfície dos produtos. Isso significa que quanto maior for a área de superfície das carcaças e recortes de frango, menor será a eficiência do tratamento com bacteriófagos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora os bacteriófagos apresentem um enorme potencial como terapia contra bactérias e no biocontrole de alimentos, é essencial reconhecer os desafios que ainda precisam ser enfrentados. A busca por bacteriófagos específicos para todas as bactérias-alvo, o desenvolvimento de tratamentos eficazes para diferentes situações e a conscientização sobre a importância dessa abordagem são pontos críticos que demandam mais pesquisas e ações integradas.

Conclui-se, portanto, que os bacteriófagos representam uma alternativa promissora e inovadora na avicultura, contribuindo para a sanidade das aves, a segurança alimentar e a sustentabilidade da indústria avícola. A adoção dessa terapia específica, aliada a práticas sustentáveis e a políticas de controle rigorosas, pode trazer benefícios significativos para a produção de carne de frango, ao mesmo tempo em que enfrenta os desafios globais relacionados à resistência antimicrobiana e à segurança alimentar.

4. REFERÊNCIAS

ACKERMANN, H.-W. Bacteriophage observations and evolution. **Research in Microbiology**, 2003, vol. 154, no 4, p. 245-251.

ALMEIDA, P.C. Promotores de crescimento na avicultura de corte: implicações sobre o banimento do uso de antimicrobianos na ração. 2022. 25 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Pós-Graduação Lato Sensu em Ciências Avícolas) - **Universidade Federal de Uberlândia**, Uberlândia, 2022.

ANDREATTI FILHO, R.L. Salmoneloses Aviárias. In: **ANDREATTI FILHO, R.L. Saúde Aviária e Doenças**. São Paulo: Roca, p.84-111, 2007.

ATTERBURY, R.J., GIGANTE, A.M., RUBIO LOZANO, M.S., *et al.* Reduction of Salmonella contamination on the surface of chicken skin using bacteriophage. **Virology Journal**, 2020, vol. 17, no 1, p. 1-8.

BARROS, I., LIMA, T., *et* STELLA, A. Salmonelose aviária e saúde pública: atualidades e o seu controle no Brasil. **Enciclopédia Biosfera**, 2020, vol. 17, no 32.

BARROW, P., LOVELL, M., *et* BERCHIERI JÚNIOR, A. Use of lytic bacteriophage for control of experimental Escherichia coli septicemia and meningitis in chickens and calves. **Clinical Diagnostic Laboratory Immunology**, 1998, vol. 5, no 3, p. 294-298.

BERCHIERI JÚNIOR, A.; FREITAS NETO, O.C. Salmoneloses. In: BERCHIERI JÚNIOR, A.; SILVA, E.P.; DIFÁBIO, J.; SESTI, L.; FAGNANIZUANAZE, M.A. **Doença das Aves**, 2. ed. Campinas: Fundação APINCO de Ciência e Tecnologia Avícolas, 2009. p. 435-454.

BROOKS, G.F., CAROLL, K.C., BUTEL, J.S., MORSE, S.A., & MIETZNER, T.A. (2014). **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg** - 26.ed. AMGH Editora.

CHANISHVILI, N. Phage therapy—history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. **Advances in virus research**, 2012, vol. 83, p. 3-40.

Comissão Europeia. Regulamento (CE) nº 1831/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de setembro de 2003 relativo aos aditivos destinados à alimentação animal. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831>>. Acesso em: 01 de agosto de 2023

DELBRÜCK, M. The growth of bacteriophage and lysis of the host. **The journal of general physiology**, 1940, vol. 23, no 5, p. 643.

GOMES, D.S. *et* MARTINEZ, A.C. Colibacilose Aviária em Frangos de Corte: Revisão de Literatura. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, 2017, vol. 4, p. 131-136.

GONÇALVES, G.M. Utilização de bacteriófagos ambientais em associação com o bacteriófago P22 na redução de Salmonella enteritidis em ovos, frangos, carcaças e recortes. 2013. 61 f. Tese (doutorado) - **Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 2013.

GOODE, D., ALLEN, V. M., *et* BARROW, P. A. Reduction of experimental Salmonella and Campylobacter contamination of chicken skin by application of lytic bacteriophages. **Applied and environmental microbiology**, 2003, vol. 69, no 8, p. 5032-5036.

KRIEG, N., PELCZAR JR, M.J., *et* CHAN, E.C.S. **Microbiologia Conceitos e Aplicações**, v. 2. 1997.

LANGONI, H. Estafilococose Aviária. In: ANDREATTI FILHO, R.L. **Saúde Aviária e Doenças**. São Paulo: Roca, p.127-132, 2007.

LESKINEN, K., TUOMALA, H., WICKLUND, A., *et al.* Characterization of vB_SauM-fRuSau02, a Twort-like bacteriophage isolated from a therapeutic phage cocktail. **Viruses**, 2017, vol. 9, no 9, p. 258.

LIN, D.M., KOSKELLA, B., *et* LIN, H.C. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. **World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics**, 2017, vol. 8, no 3, p. 162.

MADEC, JY. Antibiorésistance chez l'animal en France: quels résultats?. **INRAE Productions Animales**, 2022, vol. 35, no 4, p. 275-292.

MAREK, A., PYZIK, E., STEPIEŃ-PYŚNIAK, D., *et al.* Characterization of bacteriophages and their carriage in *Staphylococcus aureus* isolated from broilers in Poland. **British poultry science**, 2019, vol. 60, no 4, p. 373-380.

MARIETTO-GONÇALVES, G.A *et* ANDREATTI FILHO, R.L. Fagoterapia: uma opção de controle biológico para a salmonelose aviária. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, 2012, vol. 10, no 1, p. 6-13..

MEGID, J., RIBEIRO, M.G., *et* PAES, A.C. **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 300-314.

MEGID, J., RIBEIRO, M.G., *et* PAES, A.C. **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 478-493.

MENDES, F.R. *et al.*. Utilização de antimicrobianos na avicultura. **Revista Eletrônica Nutritime**, 11(2):2352-2389. 2013.

POTTKER, E.S. Genômica e caracterização fenotípica de bacteriófagos líticos para biocontrole de salmonella enterica. Dissertação (mestrado em bioexperimentação) 2016. **Universidade de Passo Fundo (UPF)**, Passo Fundo, RS. 2016.

REIS, S.A., CALAÇA, K.L., NASCENTE, E.P, *et al.* Identificação e resistência a antimicrobianos de *Salmonella enterica* isoladas de aves vivas em vendas comerciais. **Ciência Animal Brasileira**, 2021, vol. 21.

ROSSI, L.P.R. *et* DE CASTRO ALMEIDA, R.C. Bacteriófagos para controle de bactérias patogênicas em alimentos. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2010, vol. 69, no 2, p. 151-156.

SCHWARZ, S.; KEHRENBURG, C.; WALSH T.R. Use of antimicrobial agents in veterinary

medicine and food animal production. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.17, n.6, p.431- 437, 2001.

SEIXAS, P. *et* MUTTONI, S.M.P. DOENÇAS TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS, ASPECTOS GERAIS E PRINCIPAIS AGENTES BACTERIANOS ENVOLVIDOS EM SURTOS: UMA REVISÃO. **Nutrivisa Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**, 2020, vol. 7, no 1, p. 23-30.

THANKI, A. M., HOOTON, S., WHENHAM, N., *et al.* A bacteriophage cocktail delivered in feed significantly reduced Salmonella colonization in challenged broiler chickens. **Emerging Microbes & Infections**, 2023, vol. 12, no 1, p. 2217947.

VAN BOECKEL, T.P., PIRES, J., SILVESTER, R., *et al.* Global trends in antimicrobial resistance in animals in low-and middle-income countries. **Science**, 2019, vol. 365, no 6459, p. eaaw1944.

VANNIER, L.R, TAVARES FILHO, E.R., PAGANI, M.M., *et al.* Carne de Frango-Um estudo sobre o consumo, atitudes e o comportamento do consumidor brasileiro. **The Journal of Engineering and Exact Sciences**, 2022, vol. 8, no 9, p. 14854-01e.

VAZ, C. S. L., VOSS-RECH, D., & COLDEBELLA, A. Bacteriófagos: Estudo da ação lítica sobre Salmonella Minnesota isoladas em cama de frango. <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/1143258/1/final9873.pdf>. 2020.

WALES, Andrew *et* LAWES, Joanna. JMM Profile: Salmonella enterica serovar Gallinarum, biovars Pullorum and Gallinarum. **Journal of Medical Microbiology**, 2023, vol. 72, no 2, p. 001653.

ŻBIKOWSKA, K., MICHALCZUK, M., *et* DOLKA, B. The use of bacteriophages in the poultry industry. **Animals**, 2020, vol. 10, no 5, p. 872.