

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

ANDRESSA MATOS CARNEIRO

**DETECÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA A FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS
EM GENOMAS DE *Salmonella* TYPHIMURIUM E VARIANTES MONOFÁSICAS**

CAXIAS DO SUL

2023

ANDRESSA MATOS CARNEIRO

**DETECÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA A FÁRMACOS
ANTIMICROBIANOS EM GENOMAS DE *Salmonella* TYPHIMURIUM E
VARIANTES MONOFÁSICAS**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre na Universidade de Caxias do Sul, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Vagner Ricardo Lunge

CAXIAS DO SUL

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

C289d Carneiro, Andressa Matos

Detecção de genes de resistência a fármacos antimicrobianos em genomas de *Salmonella* Typhimurium e variantes monofásicas [recurso eletrônico] / Andressa Matos Carneiro. – 2023.

Dados eletrônicos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal, 2023.

Orientação: Vagner Ricardo Lunge.

Modo de acesso: World Wide Web

Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>

1. Salmonela. 2. Agentes anti-infecciosos. 3. Alimentos de origem animal.
4. Alimentos - Microbiologia. I. Lunge, Vagner Ricardo, orient. II. Título.

CDU 2. ed.: 579.67

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Carolina Machado Quadros - CRB 10/2236

ANDRESSA MATOS CARNEIRO

**DETECÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA A FÁRMACOS
ANTIMICROBIANOS EM GENOMAS DE *Salmonella* TYPHIMURIUM E
VARIANTES MONOFÁSICAS**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre na Universidade de Caxias do Sul, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Vagner Ricardo Lunge
Universidade de Caxias do Sul

Prof. Dr. Rafael Oliveira dos Reis
Centro Universitário da Região da Campanha

Prof. Dr. Vagner Reinaldo Zingalli Bueno Pereira
Universidade de Caxias do Sul

Prof. Ma. Fabiane Prusch
Universidade de Caxias do Sul

Para honra e glória do Senhor meu Deus, para honra e glória de Jesus Cristo, para honra e glória do Espírito Santo, dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Joel e Vera por todo amor, zelo e dedicação que sempre tiveram comigo. Vocês tornam meus sonhos possíveis. Agradeço às minhas irmãs Josiane e Juliane pelo apoio e incentivo. Agradeço a todos os professores do Mestrado em Saúde Animal que contribuíram para ampliar meus conhecimentos e em especial, ao meu orientador professor Dr. Vagner, por toda a ajuda na elaboração deste trabalho.

**“Entrega o teu caminho ao Senhor,
confia nele, e ele o fará.” (Salmo 37:5)**

RESUMO

A *Salmonella enterica* é uma bactéria causadora de gastroenterite no homem, transmitida principalmente pelo consumo de alimentos contaminados. Nas últimas décadas ocorreu a emergência de novo sorotipo de *Salmonella* (fórmula antigênica 4,[5],12:i:-), que foi demonstrada ser variante monofásica do sorotipo Typhimurium, frequentemente isolada de alimentos de origem animal. Isolados de *Salmonella* 4,[5],12:i:- também apresentam resistência a diversos antimicrobianos. O desenvolvimento de cepas e sorotipos resistentes é favorecida por elementos genéticos móveis, especialmente plasmídeos, que demonstram um papel central na disseminação de genes de resistência antimicrobiana. O gene *mcr-1* tem sido considerado um marcador importante para resistência ao antibiótico polimixina / colistina, que é geralmente a última alternativa de tratamento para bactérias multirresistentes. Esse gene foi demonstrado em diferentes enterobactérias nos últimos anos. Na prática da Medicina Veterinária, especialmente em animais de produção, a colistina é administrada há décadas para fins metafiláticos, profiláticos e terapêuticos de infecções causadas por enterobactérias. Este estudo analisou a ocorrência do gene *mcr-1* em genomas de *S. Typhimurium* e suas variantes monofásicas. A metodologia consistiu em revisões de dados de bancos de genomas, incluindo isolados sequenciados previamente pelo grupo de pesquisa. Foi demonstrada a ocorrência de diversos genes de resistência na cepa UFRGS-SA034 de *S. 1,4,[5],12:i:-*. Essa cepa foi isolada em 2005 de uma amostra de salsicha. Foram detectados dez genes e/ou integrons que conferem resistência a oito classes diferentes de antimicrobianos, portanto, foi considerada com perfil de multirresistência a drogas (MDR, *multidrug resistant*). Foi também identificado o gene *mcr-1*, que confere resistência a colistina, localizado em plasmídeo IncX4. Nesse isolado, também foram identificados outros genes de resistência a fármacos antimicrobianos, como *qnrB19*, *sul2*, *blaTEM-1B*, *aac(3)-IId*, *aadA2*, *dfrA12*, *aac(6')-laa*, *mdf(A)* e *tet(B)*. Esses achados demonstram a efetiva circulação de *S. 4,[5],12:i:-* com perfil de multirresistência a antibióticos e com a ocorrência do gene *mcr-1* em plasmídeo em bactéria isolada em animais de produção há mais de 15 anos atrás.

Palavras-chave: *Salmonella*. Antimicrobianos. Resistência

ABSTRACT

Salmonella enterica is a bacterium that causes gastroenteritis in humans, transmitted mainly through the consumption of contaminated food. In recent decades, a new *Salmonella* serotype (antigenic formula 4,[5],12:i:-) has emerged, which has been demonstrated to be a monophasic variant of the serotype Typhimurium, frequently isolated from foods of animal origin. Isolates of *Salmonella* 4,[5],12:i:- also show resistance to several antimicrobials. The development of resistant strains is favored by mobile genetic elements, especially plasmids, which demonstrate a central role in the dissemination of antimicrobial resistance genes. The *mcr-1* gene has been considered an important marker for resistance to the antibiotic polymyxin/colistin, which is generally the last alternative treatment for multidrug-resistant (MDR) bacteria. This gene has been demonstrated in different enterobacteria in recent years. In the practice of Veterinary Medicine, especially in farm animals, colistin has been administered for decades for metaphylactic, prophylactic and therapeutic purposes for infections caused by enterobacteria. This study analyzed the occurrence of the *mcr-1* gene in genomes of *S. Typhimurium* and its monophasic variants. The methodology consisted of reviews of data from genome banks, including isolates previously sequenced by the research group. The occurrence of several resistance genes was demonstrated in the UFRGS-SA034 strain of *S. 1,4,[5],12:i:-*. This strain was isolated in 2005 from a sausage sample. Ten genes and/or integrons were detected that confer resistance to eight different classes of antimicrobials, therefore, it was considered to have a multidrug resistance (MDR) profile. The *mcr-1* gene, which confers resistance to colistin, was also identified, located on the IncX4 plasmid. In this isolate, other antimicrobial drug resistance genes were also identified, such as *qnrB19*, *sul2*, *blaTEM-1B*, *aac(3)-IId*, *aadA2*, *dfrA12*, *aac(6')-Iaa*, *mdf(A)* and *tet(B)*. These findings demonstrate the effective circulation of *S. 4,[5],12:i:-* with a multiresistance profile to antibiotics and the occurrence of the gene *mcr-1* on a plasmid bacteria isolated from production animals more than 15 years ago.

Keywords: *Salmonella*. Antimicrobials. Resistance

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Especificidade do hospedeiro e síndromes associadas aos sorotipos representativos.	11
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sorotipos de <i>Salmonella</i>	17
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	15
2.1 GERAL	15
2.2 ESPECÍFICOS	15
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 TAXONOMIA E ESTRUTURA.....	16
3.2 PATOGENICIDADE	19
3.3 EPIDEMIOLOGIA	23
3.4 DIAGNÓSTICO E ANÁLISE LABORATORIAL	31
3.5 SALMONELOSE	34
3.5.1 Manifestações clínicas.....	34
3.5.2 Tratamento	35
3.5.3 Resistência aos antimicrobianos.....	36
4 ARTIGO	49
5 DISCUSSÃO	72
6 CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS	76

1 INTRODUÇÃO

A *Salmonella enterica* é uma bactéria patogênica frequentemente envolvida em infecções alimentares e preocupante em termos de saúde pública em todo mundo (WHO, 2021). No Brasil, a *Salmonella* é o segundo agente etiológico mais prevalente em surtos de transmissão hídrica e alimentar oficialmente notificados em que há identificação do micro-organismo, ficando atrás somente da *Escherichia coli* (BRASIL, 2023).

As bactérias do gênero *Salmonella* são microrganismos intracelulares facultativos, podendo resistir no interior de fagócitos e se multiplicar nas células hospedeiras (RODRIGUES, 2011; DESTA SISAY, 2015). Atualmente, o gênero *Salmonella* é classificado nas espécies *Salmonella enterica* e *Salmonella bongori*. A *Salmonella enterica* é ainda dividida em seis subespécies; enterica (I), salamae (II), arizonae (IIIa), diarizonae (IIIb), houtenae (IV) e indica (VI) (FORSTINUS; DICKSON; CHINYERE, 2015). A *S. enterica* subsp. enterica (I) é a mais comum e frequentemente encontrada na microbiota de mamíferos, sendo responsável por quase a totalidade das salmoneloses humanas e animais de sangue quente. Por outro lado, as outras cinco subespécies de *S. enterica* e a espécie *S. bongori* são raras em humanos, sendo detectadas principalmente em animais de sangue frio e no meio ambiente (BRENNER *et al.*, 2000; MENDONÇA, 2019).

Os isolados dessas duas espécies são usualmente classificadas em mais de 2.500 sorotipos com distribuição epidemiológica variada (PRASERTESSE *et al.*, 2019; TEGEGNE, 2019; ZAMORA-SANABRIA; ALVARADO, 2017). Além disso, determinados sorotipos estão frequentemente associados a doenças em espécies específicas de animais, como Choleraesuis em suínos, Pullorum e Gallinarum em aves, Dublin em bovinos e Typhi em humanos. Já outros sorotipos, como Typhimurium e Enteritidis, causam doença gastrointestinal em maior espectro de hospedeiros (Quadro 1) (WOLF *et al.*, 2012).

Em países com vigilância epidemiológica ativa, esse últimos sorotipos têm sido os mais prevalentes, sendo responsáveis por diversos surtos alimentares humanos nas últimas décadas (KRUEGER *et al.*, 2014; CDC, 2018; EFSA, 2019). Em relação a prevalência dos sorotipos no Brasil, Enteritidis e Typhimurium são os

mais frequentemente isolados em amostras de fonte humana e não humanas (REIS *et al.*, 2019; FERNANDES *et al.*, 2022).

Quadro 1 - Especificidade do hospedeiro e síndromes associadas aos sorotipos representativos.

Salmonella sorotipo	Hospedeiro	Doença
Typhi	Humanos	Septicemia, febre
Paratyphi	Humanos	Septicemia, febre
Enteritidis	Humanos, aves, roedores selvagens	Gastroenterite, septicemia, febre
Typhimurium	Humanos, aves, bovinos, suínos, cavalos, ovinos, roedores selvagens	Gastroenterite, septicemia, febre
Heidelberg	Humanos, aves, bovinos, suínos	Gastroenterite, septicemia
Minnesota	Humanos, aves, bovinos	Gastroenterite
Dublin	Bovinos, suínos, ovinos	Gastroenterite, aborto, septicemia, febre
Derbi	Aves, suínos	Gastroenterite, septicemia
Gallinarum	Aves	Gastroenterite, septicemia
Pullorum	Aves	Gastroenterite, septicemia
Abortusovis	Ovelhas	Septicemia, Aborto
Abortusequi	Cavalos	Septicemia, aborto

Fonte: Adaptado de Jajere, 2019

Em humanos, diferentes doenças podem ser observadas dependendo da espécie/sorotipo de *Salmonella* envolvida, levando a quadros de Salmonelose classificados como tifoídes (febre tifoide e entérica, associada à infecção pelos sorotipos Typhi, Paratyphi e eventualmente alguns outros) e não tifoídes (gastroenterites e/ou enterocolites, causadas pela grande maioria dos sorotipos de *Salmonella*) (BRASIL, 2022). As Salmoneloses não tifoídes (também denominadas como paratíficas) no homem normalmente são doenças transmitidas por alimentos (DTAs) que normalmente tem como fonte de infecção os produtos de origem animal, como por exemplo carne (suína, bovina, aves), ovos, leite e até frutas e hortaliças (ABEBE; GUGSA; AHMED, 2020). Além da via alimentar, a água (por exemplo, água

recreativa/água potável) e a exposição ambiental, como contato com lama ou solo contaminado, também contribuem para a transmissão (BESHEARSE *et al.*, 2021).

A patogenicidade da *Salmonella* spp. depende de uma variedade de fatores que auxiliam nos processos de adesão, invasão e sobrevivência intracelular. Esses fatores são fímbrias aderentes, proteínas efetoras, lipopolissacarídeos, antígenos de superfície, toxinas, etc. (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005; ZOU; KEELARA; THAKUR, 2012; FARDSANEI *et al.*, 2018). Características do hospedeiro como idade, genética, doenças crônicas pré-existentes, comprometimento do sistema imune, entre outros, são complicadores e podem agravar a doença (MENDONÇA, 2019).

A infecção por *Salmonella* paratífica ocorre após transmissão fecal-oral e a manifestação clínica inclui quadros entéricos agudos ou crônicos. No homem, as bactérias colonizam o trato intestinal e, após atravessarem a barreira epitelial, infectam fagócitos dentro da lâmina própria, produzindo, assim, uma resposta inflamatória com liberação de prostaglandinas e estimuladores da enzima Adenil ciclase. Esse processo resulta em aumento de secreção de água e eletrólitos e conseqüentemente nas manifestações clínicas entéricas, com um período de incubação de 8 a 48 horas (após a ingestão do alimento contaminado). Os sintomas mais comuns são dores abdominais, náuseas, vômitos, diarreia e febre (CARVALHO *et al.*, 2016; CDC, 2020).

Na maioria dos casos humanos, a recuperação é espontânea. Em casos mais graves, deve-se utilizar antibacterianos (CDC, 2020). Em geral, não é recomendado o tratamento para indivíduos imunocompetentes, com mais de um até 50 anos de idade, com sintomas leve a moderados de gastroenterite (ONWUEZUBE; OSHUN; ODIGWE, 2012). Em crianças e pacientes imunocomprometidos com infecções invasivas, fluorquinolonas e cefalosporinas de espectro estendido (especialmente ceftriaxona) são indicadas (FOLSTER *et al.*, 2011; GONZALEZ-SANZ *et al.*, 2009). Além disso, determinadas linhagens de sorotipos de *Salmonella* paratífica têm sido reportadas como causadoras de infecções invasivas em regiões geográficas específicas, representando uma ameaça particular para indivíduos imunodeprimidos, desnutridos e/ou com coinfeções com HIV, malária ou outro agente infeccioso (PARK; PAK; AABY, 2016; PAPHITOU, 2013).

A prescrição empírica de antimicrobianos tem resultado em um aumento na pressão seletiva sobre as diversas enterobactérias humanas, incluindo a *Salmonella* spp. (TATAVARTHY; LUNA; AMUSO, 2014; ANDREWS *et al.*, 2019). Desde 1948, início o uso do cloranfenicol no tratamento da febre tifoide, observa-se um uso crescente de antibióticos e o conseqüente desenvolvimento de resistência nas bactérias desse gênero (ANDREWS *et al.*, 2018). A resistência antimicrobiana tornou-se uma grande ameaça ao tratamento da febre tifoide e não tifoide, com níveis crescentes em falha no tratamento mais recentemente (WONG *et al.*, 2015; ANDREWS *et al.*, 2018).

A elevada prevalência de *Salmonella* em animais de produção também tem levado ao uso de antimicrobianos nas granjas, tanto em doses terapêuticas, para controle de doenças bacterianas, como subterapêuticas, para melhoria de desempenho zootécnico (CORRÊA *et al.*, 2019). Esse amplo e constante uso tem favorecido ainda mais a seleção de microrganismos com resistência a antibacterianos (DIAN *et al.*, 2020). Também a utilização não criteriosa e em larga escala de antibióticos de última geração, a ausência de regulamentação para venda em diversas partes do mundo, o aumento no trânsito de pessoas entre países e até os resíduos de antibióticos na água têm levado a esse aumento no perfil de resistência bacteriana (AYUKEKBONG; NTEMGWA; ATABE, 2017; HOLMES *et al.*, 2016).

O desenvolvimento de resistência a antimicrobianos em bactérias é amplamente favorecida pelos elementos genéticos móveis (como plasmídeos), que tem importante papel na disseminação de genes e conjuntos de genes (integrons) entre bactérias (MCDERMOTT; ZHAO; TATE, 2018). A transferência genética horizontal é essencial na evolução bacteriana, podendo ocorrer por três mecanismos principais: transformação, transdução e conjugação. A transformação é a absorção de DNA do ambiente, a transdução depende de fagos, enquanto a conjugação é a transferência plasmidial (ARNOLD; HUANG; HANAGE, 2022).

Esta é uma grande preocupação global de saúde pública, uma vez que a transferência de genes multirresistentes a antimicrobianos (AMR) para humanos por alimentos de origem animal resulta em infecções que estão, cada vez mais, se tornando frequentes, graves e difíceis de tratar (SIRIKEN; AL; EROL, 2019). A administração cuidadosa de antimicrobianos e a vigilância contínua são iniciativas

que ajudam a definir o melhor tratamento e dificultam a seleção e propagação de microrganismos resistentes (VOSS-RECH *et al.*, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Estudar a ocorrência de genes de resistência a antimicrobianos, especialmente o gene *mcr-1* (resistência à colistina), em genomas de *Salmonella* Typhimurium e suas variantes monofásicas.

2.2 ESPECÍFICOS

Discutir a importância da resistência antimicrobiana no contexto de saúde única.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 TAXONOMIA E ESTRUTURA

A história da *Salmonella* se inicia por volta de 1643 quando Thomas Willis descreveu, de uma forma geral, a febre tifoide. Em 1718, Junker começou a esclarecer alguns aspectos sobre a etiologia das febres tifóides e, em 1856, William Budd demonstrou que o agente causador era excretado pela urina e fezes e que o leite e a água eram importantes veículos de infecção. Entretanto, foi em 1880 que Carl Joseph Eberth conseguiu esclarecer a etiologia da febre tifoide observando o bacilo tífico em órgãos de pacientes com febre tifoide. Em 1884, Gaffky, isolou o agente em cultura pura, então a *Salmonella* ficou por muito tempo conhecida como “bacilo de Eberth” (LEDERMANN, 2003; ENG *et al.*, 2015).

Posteriormente, Daniel Salmon isolou uma bactéria em forma de bacilo de suínos e erroneamente considerou como agente da peste suína. Posteriormente, este agente foi nomeado como *Salmonella* e atualmente sabe-se que esta bactéria originalmente isolada é classificada taxonomicamente como *Salmonella enterica* subespécie *enterica* do sorotipo Choleraesuis (GRIMONT; WEILL, 2007; MCQUISTON *et al.*, 2008; GUIBOURDENCHE *et al.*, 2010).

As bactérias do gênero *Salmonella* pertencem à família *Enterobacteriaceae*, são bastonetes gram-negativos, não esporulados, geralmente móveis por possuírem flagelos e anaeróbicos facultativos. A temperatura ótima de multiplicação é entre 35°C e 43°C, sendo classificadas como mesófilos. Quanto ao pH, pode ser observado crescimento em ampla faixa (3,8 até 9,4), mas preferem pH próximo da neutralidade (RUBY *et al.*, 2012; TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Bioquimicamente são oxidase e indol negativos, catalase positiva, reduzem nitritos e nitratos, produzem gás pela fermentação da glicose, geralmente produzem ácido sulfídrico, não hidrolisam a ureia e podem utilizar citrato como fonte de carbono (ABULREESH, 2012).

De acordo com a recomendação do Centro Colaborador da OMS, são reconhecidas duas espécies: *Salmonella enterica* e *Salmonella bongori*. Considerando as propriedades bioquímicas e relações genômicas, *S. enterica* é

dividida em seis subespécies indicadas por algarismos romanos ou pelo nome: (I) *enterica*, (II) *salamae*, (IIIa) *arizonae*, (IIIb), *diarizonae*, (IV) *houtenae* e (VI) *indica*. Devido às classificações mais antigas, *Salmonella bongori* ainda é considerada a subespécie V (Tabela 1) (GRIMONT; WEILL, 2007; JAJERE, 2019; GUARD, 2022; OLUDAIRO *et al.*, 2022).

Tabela 1 - Sorotipos de *Salmonella*.

<i>Salmonella enterica</i>	Número de sorotipos
<i>Salmonella entérica</i> subespécie <i>enterica</i>	1586
<i>Salmonella entérica</i> subespécie <i>salamae</i>	522
<i>Salmonella entérica</i> subespécie <i>arizonae</i>	102
<i>Salmonella entérica</i> subespécie <i>diarizonae</i>	338
<i>Salmonella entérica</i> subespécie <i>houtenae</i>	76
<i>Salmonella entérica</i> subespécie <i>indica</i>	13
<i>Salmonella bongori</i>	22
Total	2659

Fonte: ISSENHUTH-JEANJEAN *et al.*, 2014

Com base no esquema de sorotipagem de White-Kaufman-LeMinor (WKL), as seis subespécies relativas à *S. enterica* são ainda classificadas em sorotipos, sendo já descritos mais de 2600 até o momento, e muitos dos quais, causam infecções em humanos e em várias espécies de animais (MAJOWICZ, 2010; LAN *et al.*, 2009). A classificação do gênero *Salmonella* com base na presença de antígenos baseada no esquema WKL propõe a divisão em sorogrupos e sorotipos / sorovares a partir da análise laboratorial dos antígenos “O” (somático), “H” (flagelar), e “Vi” (capsular). Todos esses antígenos são expressos em uma fórmula específica para cada sorovar, por exemplo “1,4,[5],12:i:1,2” (Typhimurium) e “1,9,12:g,m” (Enteritidis). (GRIMONT; WEILL, 2007; CORCORAN, 2013).

O antígeno “O” caracteriza os sorogrupos de *Salmonella* spp. e são comuns a diversos sorotipos. Cada antígeno “O” tem designada uma identificação numérica para identificação. As cepas que não expressam antígenos “O” são referidas como irregulares na estrutura antigênica. O antígeno “H” é a porção filamentar do componente flagelar da bactéria. E essa diferenciação antigênica é relacionada com a diversidade no meio da porção da proteína flagelina. A maioria das células de

Salmonella podem expressar dois diferentes antígenos “H”, ao qual são chamadas de difásicas (CORCORAN, 2013). Algumas salmonelas monofásicas foram descritas como cepas semelhantes a *S. Typhimurium*, com fórmulas antigênicas 1,4,[5],12:-:1,2, ou 1,4,[5],12:i:-, ou 1,4,[5],12:-:- (EFSA, 2014b).

A fase um é decodificada pelo gene *fliC* e a fase dois é codificada pelo gene *fliB*. E a maior parte das células expressam apenas um antígeno por vez. As células que podem expressar apenas um antígeno são denominadas monofásicas, que podem ocorrer naturalmente em alguns sorovares ou através da perda de um dos genes *fliC* ou *fliB* naqueles sorotipos considerados difásicos, como *Salmonella Typhimurium* (CORCORAN, 2013). E o antígeno “Vi” (capsular), relacionado à virulência. Este antígeno é presente apenas em alguns sorotipos, como Typhi, Paratyphi, Dublin (BELL; KYRIAKIDES, 2002; GUIBOURDENCHE *et al.*, 2010).

Os flagelos em *Salmonella* são peritríquios, e sua montagem é regulada por uma complexa cascata coordenada de genes, possuindo duas fases de funcionamento distintas, a fim de ancorar-se à parede celular bacteriana culminando em movimentação (CHEVANCE; HUGHES, 2008). As bactérias se movimentam ao longo de superfícies na busca de nutrientes, novos nichos de colonização, fuga de compostos tóxicos e até mesmo na formação de estruturas complexas como o biofilme (PARK *et al.*, 2015).

Os flagelos são produzidos durante a infecção e são necessários para movimentação no lúmen intestinal. Nessa espécie, o filamento flagelar é longo e composto por duas flagelinas (FliC e FliB) que podem alternar-se ao longo da estrutura (BONIFIELD; HUGHES, 2003). Foram identificadas ilhas de glicosilação de flagelina nos genomas de diversas espécies bacterianas da família *Enterobacteriaceae* e estas codificam diversas estruturas de açúcares, evidenciando a versatilidade das modificações transcricionais e pós-traducionais da flagelina e um importante papel biológico na imunomodulação, proteção contra degradação proteolítica e virulência (MAAYER; COWAN, 2016). A flagelina é reconhecida rapidamente pelo sistema imunológico (mais especificamente pelos receptores Toll-like 5 (TLR5) por ser um PAMP, por isso acredita-se que a variação de fases entre essas suas proteínas seja uma forma de evasão do sistema imune (BONIFIELD; HUGHES, 2003).

3.2 PATOGENICIDADE

A virulência associada ao gênero *Salmonella* é a capacidade de infecção, persistência e disseminação do microrganismo. Por se tratar de uma bactéria enteropatogênica, o seu sítio infeccioso é o lúmen do trato gastrointestinal, em específico, as células epiteliais do intestino, as células M, as células dendríticas e os macrófagos residentes. Em geral, a infecção de células M é mais rápida (SANTOS; BÄUMLER, 2004).

Existem dois componentes principais na infecção por *Salmonella* do trato gastro intestinal: adesão e invasão. A adesão é promovida por fímbrias adesivas e proteínas adesinas presentes na membrana da bactéria, que se ligam ao epitélio celular da célula hospedeira, mais especificamente às células M. As fímbrias de *Salmonella* estão contidas em clusters de genes fimbriais (4 a 15) que codificam proteínas que desempenham diferentes papéis, sejam na montagem, estrutura e regulação necessárias para a síntese da fímbria. Os diversos genes referentes às estruturas fimbriais expressam proteínas/enzimas de síntese de diversos polímeros das subunidades do pilus, que se organizam em filamentos rígidos, flexíveis ou em forma de haste (LUKASZCZYK; PRADHAN; REMAUT, 2019; REHMAN *et al.*, 2019). Alguns tipos de fímbrias também estão associados à troca de material genético, conhecidas como pili sexuais, que estão relacionadas à troca de informação genética horizontal entre uma população bacteriana em equilíbrio e com relações harmônicas de mutualismo. Também é conhecido o papel destas estruturas no desenvolvimento de biofilmes (TORTORA *et al.*, 2017).

A invasão está relacionada ao engolfamento da *Salmonella*, por um processo chamado “ruffling de membrana”, que consiste na projeção da membrana eucariótica, induzida por proteínas efetoras, secretadas por sistemas de secreção tipo 3 (T3SS), até que ocorra o englobamento da bactéria e, então, invasão da célula eucariótica. Por fim, ao final e ao longo de diversos processos de persistência da infecção da célula (formação de vacúolos incompatíveis com a formação de fagolisossomos, inibição de apoptose celular, proteção do seu vacúolo, entre outras), o patógeno, por intermédio de proteínas efetoras, promove a sua disseminação pelo hospedeiro pela infecção de células da imunidade inata, os macrófagos. Dada a infecção dos macrófagos, a *Salmonella* torna-se capaz de

infectar outros sítios no organismo animal / humano (HARAGA *et al.*, 2008; HUME *et al.*, 2017).

De acordo com Amavisit *et al.* (2003), a *Salmonella* abriga clusters de genes de virulência, os quais foram adquiridos por meio de transferência genética horizontal. Estes genes de virulência encontram-se reunidos em ilhas genômicas, consideradas “saltos quânticos” na evolução bacteriana, podendo prover bases moleculares para o entendimento da patogênese da doença. Além disso, acredita-se que os genes pertencentes aos plasmídeos de virulência, operons de fímbrias, pseudogenes, fagos lisogênicos e ilhas de patogenicidade são importantes para conferir especificidade ao hospedeiro (FLUIT, 2005).

As ilhas de patogenicidade da *Salmonella* spp. (SPI) são grandes regiões do cromossomo (10 a mais de 100 Kb) que codificam vários fatores de virulência. Atuam como uma unidade genética compacta e distinta conhecida como operon. Estas ilhas estão ausentes em cepas não patogênicas da mesma espécie, inclusive apresentando conteúdo de guanidina e citosina (G+C) diferente do restante do cromossomo e estando localizadas adjacentes a genes que codificam RNAs transportadores (MARCUS, 2000; NIETO *et al.*, 2016). Foram identificadas 23 Ilhas de patogenicidade, entre as quais a ilha de patogenicidade 1 (SPI-1) que é considerada altamente conservada e encontrada em todos os sorovares de *Salmonella enterica*, com raras exceções (HU *et al.*, 2008; HAYARD *et al.*, 2014).

A SPI-1 foi a primeira a ser descrita e relacionada com a invasão de células não fagocitárias, como as do epitélio intestinal através do rearranjo do citoesqueleto e seu sistema de translocação e secreção tipo III (T3SS-1), importante nos estágios iniciais da doença. Não parece estar envolvida em estágios mais tardios e sistêmicos, como a SPI-2, necessária para sobrevivência do agente no interior de fagócitos e disseminação no hospedeiro (WIGLEY *et al.*, 2002; SINGH *et al.*, 2018; CHEN; EADE; WIEDMANN, 2019).

A expressão dos genes localizados na SPI-1 responde a estímulos ambientais. A regulação destes genes é um processo complexo que envolve genes reguladores *hilC*, *hilA*, *hilD* e *invF*, também presentes na SPI-1 (SCHMIDT; HENSEL, 2004). O gene *hilA* está relacionado com o processo de reconhecimento celular e invasão, sendo este o principal regulador dos componentes TTSS (BORGES *et al.*, 2019). Já os produtos gênicos da SPI-2 contribuem para replicação e sobrevivência

do patógeno dentro das células, tanto em células epiteliais como macrófagos. Assim como na SPI-1, os efetores da SPI-2 necessitam de um aparato de translocação o qual é formado pelo mesmo sistema da SPI-1, só que codificado na SPI-2 (T3SS-2) (GROISMAN; OCHMAN, 2000).

As SPIs 3 e 4, por sua vez, estão envolvidas na adesão inicial e sobrevivência durante a fase sistêmica da infecção (CHENG; EADE; WIEDMANN, 2019; SINGH *et al.*, 2018). Na SPI-3 estão presentes os genes *mgtB* e *mgtC*, necessários para sobrevivência no interior de macrófagos. O gene *mgtB* é responsável pelo transporte de magnésio (Mg²⁺) quando este se encontra em baixas concentrações. Este sistema de captação de Mg²⁺ é importante para adaptação a limitações nutricionais no interior do fagossomo (GROISMAN; OCHMAN, 2000).

A SPI-4 codifica o Sistema de Secreção do Tipo I (T1SS-4), que transloca proteínas necessárias para colonização intestinal (MARCUS *et al.*, 2000). Contém um único operon: *siiA-E* (MCCLELLAND *et al.*, 2001). Possui o sistema de secreção TSS para a adesina não fimbrial *siiE* que media o contato da bactéria com microvilosidades da membrana apical. *siiE* é necessária para adesão da *Salmonella* às células epiteliais polarizadas (GERLACH *et al.*, 2007). A SPI-5 codifica genes de proteínas efetoras que atuam em diversas funções de patogenicidade durante a infecção como migração de leucócitos polimorfonucleares ao intestino assim como induzem à diarreia (SANTOS; FERRARI; CONTE-JUNIOR, 2019). Estudos indicam a sua presença em vários sorotipos de *S. enterica*, incluindo Dublin e Typhimurium (SCHMIDT; HENSEL, 2004).

O SPI-6 desempenha um papel importante na sobrevivência de macrófagos e na invasão celular. Assim, estudos utilizando cepas de *S. Typhimurium* sem o sistema de secreção Tipo VI (T6SS) mostraram capacidade reduzida de colonizar órgãos internos como baço, fígado e intestino de roedores e aves (LIU *et al.*, 2013; PEZOA *et al.*, 2013). Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que o T6SS de *S. Typhimurium* apresenta atividade antibacteriana potencializada por sais biliares, causando a morte das bactérias comensais do intestino hospedeiro. Este é um mecanismo essencial para a *Salmonella* estabelecer infecção no intestino do hospedeiro (SANA *et al.*, 2016).

A SPI-7 é um locus associado aos sorovares Typhi, Dublin e Paratyphi C e sua estrutura em forma de mosaico compreende regiões implicadas na virulência.

Um importante fator de virulência codificado pela SPI-7 é o antígeno Vi, um exopolissacarídeo capsular. O fago *sopE* que codifica a proteína efetora SopE do T3SS-SPI-1 está presente em SPI-7. Outro fator de virulência é o pilus IVB codificado pelo grupo de genes *pil* (HENSEL, 2004; SETH-SMITH, 2008; JAJERE, 2019). A SPI-8 produz bacteriocinas e parece ser específica para o sorotipo Typhi (HENSEL, 2004). Já as demais SPI foram menos caracterizadas e tem funções mais restritas a um ou poucos sorotipos / linhagens (SHAH *et al.*, 2005; ELDER *et al.*, 2018).

O SST (do inglês, *Secretion System Type*) é um mecanismo de virulência comum a muitas bactérias Gram negativas, que consiste em uma estrutura molecular semelhante a uma agulha que atravessa a membrana da célula hospedeira, permitindo que proteínas efetoras sejam transladas para dentro do citoplasma das células do hospedeiro onde modulam diversas funções bioquímicas e biológicas, como expressão gênica e progressão do ciclo celular (TSENG; TYLER; SETUBAL, 2009). Entre os principais fatores de virulência da *Salmonella* estão os sistemas de secreção tipo III e tipo IV (T3SS, T4SS). Esses importantes fatores de virulência da manipulam a fisiologia da célula hospedeira para causar doenças (BYNDLOSS *et al.*, 2017).

Oliveira *et al.* (2002) salienta que a identificação de genes que codificam as proteínas efetoras secretadas pelo TTSS, tais como, *sifA*, *avrA*, *sopE*, *sopB* e *sivH* é importante para a detecção de possíveis mudanças no repertório das proteínas resultantes, podendo significar mudanças na capacidade dos sorotipos de *Salmonella* em adaptar-se a novos hospedeiros, permitindo que tais sorotipos tornem-se emergentes e ocasionem surtos de Salmonelose. Ademais, alguns sorotipos de *Salmonella* carregam plasmídeo de virulência sorotipo específico. O plasmídeo de virulência *pSLT*, frequentemente detectado em *S. Typhimurium* e *S. 1,4, [5],12:i:-*, possui 94 Kb e pertence ao grupo de incompatibilidade InCFIIs. Tal plasmídeo apresenta uma região que codifica os genes *spvRABCD* e que quando expressos contribuem na sobrevivência e crescimento intracelular desse microrganismo em macrófagos (ALMEIDA *et al.*, 2013; HILEY; GRAHAM; JENNISON, 2019; SERIBELLI *et al.*, 2020).

3.3 EPIDEMIOLOGIA

As salmonelas paratíficas consistem de um grupo composto por diversos sorotipos de *Salmonella* spp. detectados a partir do ambiente e do trato gastrointestinal dos animais (SFORCIN; BANKOVA, 2011). As alterações na prevalência de sorotipos específicos nas populações humanas e animais podem seguir-se à introdução de determinada linhagem após viagens internacionais, migração humana, alimentos, rações para animais e comércio de gado, entre outros (HENDRIKSEN *et al.*, 2011). Quando um sorotipo diminui em um nicho ecológico, independentemente das causas, outros emergem para ocupar este habitat (VOSS-RECH *et al.*, 2015).

Entre os sorotipos paratíficos, Typhimurium, Enteritidis, Heidelberg e Newport são epidemiologicamente os mais importantes, pois estão associados à maioria das salmoneloses humanas no mundo. Nas últimas décadas, observou-se uma tendência de mudança no perfil de sorotipos associados à salmonelose de origem alimentar, evidenciando-se a expansão mundial de sorotipos menos comuns, tais como os sorotipos 1,4,[5],12:i: e Derby (CAMPOS *et al.*, 2019; JAJERE, 2019).

A maioria dos sorotipos paratíficos não possui um hospedeiro específico, podendo provocar gastroenterites. Contudo, alguns sorotipos apresentam-se como cepas espécies específicas. A especificidade por determinados hospedeiros acontece em função das sucessivas mutações e seleções naturais, fazendo com que algumas cepas assumam traços singulares de infecção em um hospedeiro específico (BRASÃO, 2017).

Como *Salmonella* ocorre frequentemente em animais de produção, esta bactéria é também encontrada em alimentos de origem animal e, por isso, está relacionada a problemas de saúde pública. Portanto, trata-se de uma doença zoonótica que pode ser transmitida diretamente ou indiretamente entre os animais e os seres humanos. Entre os alimentos mais associados como casos de salmonelose, destacam-se ovos, carnes e leite (EFSAa, 2014; WHO, 2015).

Os diversos sorotipos de *Salmonella* apresentam ampla distribuição geográfica. Muitos sorotipos também possuem propriedades de resistir à dessecação e ao congelamento, podendo sobreviver no ambiente em períodos que variam de meses a anos, e contaminar solo, vegetação, água e alimentos. A

variedade de reservatórios e fontes de transmissão contribuem para alta prevalência da infecção humana (FARIA, 2016; MENDONÇA, 2019).

Nos últimos anos, com a implementação de programas de controle de *Salmonella spp.*, foram observadas tendências de mudança na salmonelose de origem alimentar e dos sorotipos associados, com a expansão de alguns sorotipos anteriormente menos comuns, frequentemente resistentes a antibióticos. Há constante alteração entre os sorovares de *Salmonella spp.* mais isolados no Brasil e no mundo, assim como naqueles mais envolvidos com saúde pública (FINSTAD *et al.*, 2012).

O fator epidemiológico mais destacado nos animais é o estado de portador, no qual a falta de sintomas e as dificuldades técnicas para sua detecção antes ou durante a inspeção dos produtos de origem animal os convertem em fonte contínua de contaminação do meio ambiente e dos alimentos (BRASIL, 2011). Dentre as matrizes alimentares, o consumo de ovos e carne de frango estão entre os principais alimentos veiculadores da Salmonelose humana, demonstrando a importância das boas práticas de higiene na conservação e preparo de alimentos (BRASIL, 2021).

O alimento pode ser contaminado em qualquer etapa da cadeia produtiva, até mesmo no preparo final pelo consumidor. É possível destacar como fontes de contaminação os desde problemas sanitários nas granjas (densidade dos animais alojados, programas sanitários aplicados, jejum pré abate), problemas durante o transporte dos animais até o abatedouro (densidade e estresse) e problemas durante o processo de abate (contato superfícies e equipamentos contaminados na linha de abate, contato com conteúdo intestinal extravasado durante o processo, contato com outras carcaças contaminadas (BUNCIC; SOFOS, 2012; PAIM *et al.*, 2019). O processo de abate, quando realizado de forma adequada do ponto de vista higiênico-sanitário e respeitando os programas de autocontrole, capaz de eliminar ou reduzir a níveis aceitáveis a presença de microrganismos patogênicos como a *Salmonella* (FORSYTHE, 2013).

A capacidade que um microrganismo tem de se multiplicar e se desenvolver depende de vários fatores e estão relacionados com características próprias do alimento, favorecidas por fatores intrínsecos e extrínsecos os quais são alusivos ao ambiente em que o alimento se encontra. São considerados fatores intrínsecos a atividade de água (Aa), necessária para o crescimento e sobrevivência bacteriana, e

neste caso, as bactérias gram-negativas são mais exigentes que as gram-positivas para a utilização da água disponível no alimento. Bem como a maioria das bactérias, a *Salmonella spp* se desenvolve em Aa mínima de 0,88 até 0,91; a acidez (pH), entre 6,5 e 7,5 (FRANCO; LANDGRAF, 2008).

Ainda como fatores intrínsecos, soma-se o potencial de oxi-redução (Eh); a composição química do alimento (que é a fonte de energia, nitrogênio, vitaminas e sais minerais); a presença de fatores antimicrobianos naturais (que possuem capacidade de retardar ou impedir a multiplicação microbiana); e a interação entre os microrganismos nos alimentos. A *Salmonella* é uma bactéria produtora de bacteriocinas e a presença de outros microrganismos estimula seu processo competitivo em busca de recursos para a sua sobrevivência. Entre os fatores extrínsecos, os mais relevantes para o surgimento da contaminação, são a umidade, a temperatura do ambiente e a composição química da atmosfera que está envolta do alimento (FRANCO; LANDGRAF, 2008).

No Brasil, os sorovares mais preocupantes na produção animal ao longo do século XX foram os mesmos de outros países produtores (KIPPER *et al.*, 2022). Alguns sorotipos estão se mantendo disseminados em um estágio contínuo, sendo a Typhimurium uma delas, cuja prevalência vem se mostrando contínua nos últimos anos. Em contrapartida, a Enteritidis vem tendo uma redução gradativa conforme os anos. A relevância desses sorovares teve grande impacto na criação de programas e ações que visam seu controle, inclusive ajudando a reduzir os índices encontrados (RODRIGUES, 2018). *S. Typhimurium* tem sido relatada como o principal sorovar isolado de infecções sistêmicas em humanos e *S. Enteritidis* está mais relacionada a surtos alimentares (REIS *et al.*, 2018).

Dois outros sorovares tem sido motivo de especial preocupação, especialmente nas granjas de frangos de corte brasileiras neste século: Heidelberg e Minnesota (KIPPER *et al.*, 2022). Dados da verificação oficial do programa de monitoramento de *Salmonella sp.* nos estabelecimentos de abate de aves demonstram que os sorotipos atualmente mais prevalentes são Heidelberg, Minnesota e Saintpaul (BRASIL, 2018b). O fato de Heidelberg ter aumentado sua ocorrência nos últimos anos, aumentando sua prevalência em relação a outros sorotipos, pode estar relacionado em particular com a sua alta capacidade de adaptação ao ambiente, podendo permanecer viável por longos períodos nos

galpões. Além disso, pode-se destacar algumas características como a capacidade invasiva, facilidade na formação de biofilmes e resistência a pH extremos, o que contribuiu na sua perpetuação no ambiente em toda a cadeia avícola (RODRIGUES *et al.*, 2009; RAGHIANTE *et al.*, 2010; TOZZO *et al.*, 2017). O sorotipo Minnesota tem sido detectado em alta prevalência em cama de frangos no país, refletindo na contaminação de carcaças ao abate. Apesar da pouca evidência entre associação de Minnesota com doença nas aves ou em saúde pública, a presença de representantes deste gênero bacteriano na carne é indesejável e pode levar à interdição do produto exportado (BACK; ISHIZUKA, 2010). Duas linhagens de Minnesota parecem predominar na avicultura brasileira, ambas apresentando genes de resistência a antimicrobianos, alto potencial de virulência, e com considerável diversidade genômica (KIPPER *et al.* 2020). A presença de isolados Minnesota produtoras de biofilme, provenientes de granjas e abatedouros de frango de corte, indica que estas comunidades podem contribuir para a persistência deste sorovar ao longo da cadeia produtiva incluindo sua presença nos alimentos produzidos. Os isolados demonstraram alta similaridade genética confirmando sua persistência no ambiente, o que embasa a hipótese de uma disseminação clonal associada a biofilmes como fonte de contaminação nas indústrias (BRASÃO, 2017).

Já na cadeia produtiva de suínos, os sorotipo Typhimurium, variante monofásica 4,[5],12:i:- e Choleraesuis apresentaram a maior prevalência em amostras isoladas de casos clínicos de campo no Brasil. O sorotipo Choleraesuis está bastante relacionado a manifestação de sinais de septicemia, em sua maioria, na fase de creche, causando, principalmente, alta refugagem e aumento da mortalidade (GRIFFITH; CARLSON; KRULL, 2019). Já a Typhimurium variante monofásica tem sido majoritariamente isolada em casos de enterocolites (MENEGUZZI *et al.*, 2021). Em infecção por sorovares não-adaptados aos suínos, apesar de não haver sinais clínicos, os animais tornam-se portadores assintomáticos da bactéria, podendo excretá-la nas fezes a qualquer momento, principalmente quando submetidos ao estresse (PAIM, 2016).

Na Europa, o mais recente relatório da EFSA esclarece que tal como nos anos anteriores, os três sorotipos mais frequentemente nos casos de salmonelose humana notificados em 2021 foram Enteritidis, Typhimurium e Typhimurium monofásica (1,4,[5],12:i:-). As proporções destes três sorovares, impulsionadas

principalmente por Enteritidis, aumentou nos últimos três anos. A *S. Enteritidis* aumentou 15,5%, ao considerar o número absoluto de casos desse sorotipo, mas aumentou apenas 2,8% em relação a 2020 em relação ao número total de isolados. Já a variante monofásica 1,4,[5],12:i- aparentemente diminuiu 4,3% em comparação com 2020. O quarto e quinto sorotipos mais isolados foram Infantis e Derby, mantendo-se dentro dos mesmos níveis de 2020 e 2019 (EFSA 2022).

Ainda na Europa, em análises descritivas realizadas utilizando isolados relacionados com as espécies animais produtoras de alimentos e suas matrizes alimentares, Enteritidis foi considerado o sorotipo mais isolado em galinhas poedeiras e o segundo mais isolado em frangos de corte. Já Infantis foi o mais isolado de frangos de corte. Entre os principais isolados de suínos e bovinos estavam *S. Typhimurium* e sua variante monofásica. *S. Derby* também foi um dos três sorotipos mais isolados de suínos, além de perus. Considerando todos os casos de salmonelose humana nos Estados Membros da União Europeia, as percentagens mais elevadas de casos notificados confirmados de contaminação local foram Croácia, Hungria, Malta, Polónia, Roménia, Eslováquia e Espanha. Observou-se uma tendência sazonal desde o ano de 2017, com /maior notificações de casos de Enteritidis durante os meses de verão (EFSA 2022).

Nos Estados Unidos da América (EUA), de acordo com a rede de Vigilância Ativa de Doenças Transmitidas por Alimentos (FoodNet), os sorotipos Typhimurium, Enteritidis e Newport foram os três mais frequentemente relatados no país entre 1996 e 2014. Com base em dados mais recentes, a taxa de incidência é mais alta para Enteritidis, e esses três sorotipos representam mais de 40% das cepas sorotipadas entre todas as relatadas (CDC, 2012; CDC 2015; POWELL, *et al.*, 2018). Segundo a Colaboração Interagências em Análise de Segurança Alimentar (2019) dentre as fontes de contaminação, legumes com sementes, frutas, carne de frango, carne bovina, carne suína, ovos e outros produtos são categorias de alimentos que contribuíram para mais de 75% dos surtos.

O terceiro sorotipo mais comum nos EUA foi Newport, também apontado em surtos relacionados a fontes ambientais, como água de riachos (CRIM *et al.*, 2018). Embora as infecções de sorotipos incomuns sejam mais provavelmente atribuídas a fatores ambientais e a animais selvagens que se pensa contribuírem principalmente para as variações na diversidade de sorotipos (JUDD *et al.*, 2016;

SIMPSON *et al.*, 2018). Por exemplo, os dados sobre surtos de salmonelose do Sistema de Vigilância de Surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos do CDC indicaram que 81% dos surtos com origem identificada de ovos estavam associados a Enteritidis entre 1998 e 2015 (SNYDER; BOKTOR; M'IKANATHA *et al.*, 2019).

No continente africano, o aumento de surtos relacionados a contaminação por *S. enterica* possivelmente ocorre devido ao crescimento populacional, que demanda produtos alimentícios sem medidas de segurança e higiene, indisponibilidade de água potável, carência de boas práticas agrícolas para produção de alimentos seguros e inviabilidade do comércio internacional em oferecer alimentos inócuos (MTOVE *et al.*, 2010; FAO, 2017). De acordo com Al-Rifai *et al.* (2019) os sorotipos Enteritidis, Typhimurium e Kentucky são os mais prevalentes nesse continente.

Na África Subsaariana, a doença invasiva não tifoide é comumente observada, uma vez que determinados sorotipos e sequências de salmonela não tifóides são endêmicos na região, evidenciando-se *S. Typhimurium* ST313, *S. Enteritidis* ST11, *S. Dublin* e *S. Isangi*. Estudos sugerem que as variantes de *S. enterica* associadas à doença invasiva não tifoide provavelmente são capazes de se espalhar entre humanos através da via fecal-oral, além da transmissão de um reservatório zoonótico. A Sequência de Typhimurium tipo 313 (ST313) causou grandes epidemias mostrando resistência a múltiplos agentes antimicrobianos, incluindo aqueles recomendados como tratamento de primeira linha demonstrando que adquiriu genes de resistência antimicrobiana (AMR) e reproduziu um fenótipo MDR (KINGSLEY; MSEFULA; THOMSON, 2015; CARDEN *et al.*, 2015; TAPIA; TENNANT; BORNSTEIN, 2015; HASELBECK *et al.*, 2017; KEDDY; MUSEKIWA; SOOKA, 2017; AKULLIAN; MONTGOMERY; JOHN-STEWART, 2018).

Embora o clone ST313 seja predominante na África, um clone exibindo um perfil MDR diferente do seu homólogo africano surgiu recentemente no Brasil (ALMEIDA *et al.*, 2017). O sequenciamento completo do genoma revelou que duas linhagens de ST313 estão associadas a doenças humanas e são adaptadas para serem especificamente patogênicas em humanos imunocomprometidos (OKORO *et al.*, 2015). Além disso, Typhimurium ST19 também é uma linhagem que está

associado a doenças humanas e é encontrado principalmente na Europa e na América do Norte (FEASEY *et al.*, 2012).

Da mesma forma, uma nova linhagem multirresistente de Typhimurium, a ST34, tem sido associado a doenças invasivas em pacientes imunocomprometidos no Vietnã (MATHER; PHUONG; GAO, 2018). As infecções resistentes aos antimicrobianos estão associadas a resultados clínicos mais desfavoráveis e a uma maior letalidade (PARISI; CRUMP; GLASS, 2018). Estudos que avaliam a proporção do total de isolados que são invasivos, referido como índice de invasividade, identificaram os sorotipos Dublin, Choleraesuis, Heidelberg e Virchow como os mais invasivos. Por outro lado, o sorotipo Newport tem sido associada a um risco menor de bacteremia do que S Typhimurium (VUGIA; SAMUEL; FARLEY, 2004; JONES; INGRAM; CIESLAK, 2008; WEINBERGER; SOLNIK-ISAAC; SHACHAR, 2008).

Isolados do sorotipo Typhimurium demonstraram resistir meses no ambiente, mas são sensíveis a luz solar e aos desinfetantes mais utilizados (MURER; LOVATO, 2018); RABSCH, 2001; MASTRORILLI *et al.*, 2018; BAWN *et al.*, 2020). Este tem sido relatado como o principal sorotipo isolado de infecções sistêmicas em humanos, podendo invadir sítios extra intestinais, o que pode resultar em bacteremia, meningite e outros tipos de infecções graves apresentando índice de mortalidade elevado (FÀBREGA; VILA, 2013; WHO, 2018; STANAWAY *et al.*, 2019). As diversas linhagens e variantes flagelares monofásicas e afásicas apresentam atividades metabólicas muito semelhantes (HAQUE *et al.*, 2021). Ocorre em diferentes partes do mundo, sendo isolada de diferentes matrizes alimentares, como carne suína na Europa, Oceania, Ásia e América do Norte, de aves na América do Norte e Oceania, de carne bovina na África, América Latina e Europa, e de frutos do mar em Europa (MACHADO, BERNARDO, 1990; FERRARI *et al.*, 2019, SUN *et al.*, 2019). Além disso, em março de 2022, a OMS relatou um surto multinacional de infecção por *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- ligada a produtos de chocolate indicando novos veículos alimentares associados à transmissão (WHO, 2022).

Com relação ao ciclo de infecção, bactérias do sorotipo Typhimurium iniciam um percurso pelo trato gastro intestinal, sobrevivendo a acidez estomacal e ação dos sais biliares, até chegar ao intestino. Nesse alvo de colonização, a bactéria invade o epitélio intestinal para replicação e sobrevivência dentro das células do hospedeiro (ZHANG *et al.*, 2003; LÖNNERMARK *et al.*, 2015), como resultado da

ação dos fatores de virulência. Esse sorotipo utiliza o sistema de secreção do tipo III (T3SS) para a invadir células do epitélio intestinal do hospedeiro, acarretando em processo inflamatório e episódios diarreicos além de possibilitar a replicação intracelular bacteriana em fagócitos por formação dos vacúolos contendo salmonela (LÓPEZ *et al.*, 2012; SRIKUMAR *et al.*, 2015).

Surtos pelo sorotipo Typhimurium e suas variantes monofásicas foram relatados em todo mundo, sendo a maioria causada por cepas multirresistentes (ALT *et al.*, 2015; FOLSTER *et al.*, 2017; MARTÍNEZ *et al.*, 2017). A subtipagem de Typhimurium para fins de detecção de surtos tem sido historicamente obtida usando a fagotipagem, sendo este um esquema baseado em níveis diferenciais de suscetibilidade à lise por bacteriófagos (RABSCH *et al.*, 2011).

Vários estudos evidenciam que a elevada frequência de isolados de Typhimurium multirresistentes aos fármacos antimicrobianos. Os mais frequentes padrões de resistência a antibióticos observados são o ASSuT (ampicilina, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina) e ACSSuT (ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina) (THUNG *et al.*, 2016; MELLOR *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019).

O estudo de Seribelli *et al.* (2020) forneceu dados relevantes sobre a caracterização genômica de cepas de Typhimurium isoladas de diferentes fontes no Brasil. Os autores concluíram que as árvores filogenéticas agruparam a maioria dos isolados de Typhimurium em um único cluster, sugerindo que existe um subtipo prevalente no Brasil. Em relação às cepas isoladas de alimentos e suínos, os resultados da análise genômica sugeriram a circulação de mais de um subtipo ao longo de 30 anos neste país. A variação genômica das patovariantes de Typhimurium fornece uma possibilidade de emergência de novos patógenos. O fluxo gênico, a degradação do genoma e a alteração das respostas transcricionais associadas à adaptação a novos hospedeiros e nichos ambientais são adaptações relativamente recentes neste sorotipo (BRANCHU; BAWN; KINGSLEY, 2018). A diversidade genética, antigênica e metabólica de Typhimurium também é evidenciada pela grande quantidade de dados genômicos gerados nos últimos anos e diversas linhagens foram caracterizadas, algumas delas, altamente adaptadas a hospedeiros específicos. Atualmente sabe-se que Typhimurium é um grupo complexo de tipos de sequência ligeiramente diferentes, como ST19, ST313, ST213,

ST128 e muitos outros (ACHTMAN *et al.*, 2012; MONTE *et al.*, 2019; MASCITTI *et al.*, 2021).

A primeira variante monofásica de Typhimurium descrita foi isolada de aves em Portugal, no final da década de 1980. Em 1997, surgiu na Espanha em 1997 e tornou-se o quarto sorotipo mais comum em isolados clínicos no ano seguinte (ECHEITA *et al.*, 1999; ECHEITA; HERRERA; USERA, 2001). Com o tempo, dados laboratoriais demonstraram que a grande maioria dos isolados de S. 1,4,[5],12:i:- eram variantes monofásicas de Typhimurium. Com alta capacidade de transmissão, a S.1,4,[5],12:i:- está se tornando cada vez mais um perigo global e um desafio a saúde (SUN *et al.*, 2019). Arrieta-Gisasola *et al.* (2020) sugerem que novas cepas de S. 4,[5],12:i:- estão continuamente emergindo de diferentes cepas de Typhimurium, com características epidemiológicas, genômicas e fenotípicas distintas. S. 1,4,[5],12:i:- mostrou-se menos heterogênea em comparação com Typhimurium em relação dos perfis PFGE e MLVA (AGASAN *et al.*, 2002; SOYER *et al.*, 2009; BARCO *et al.*, 2015).

Do ponto de vista epidemiológico, S. 1,4,[5],12:i:- tem sido associada à cadeia alimentar suína, especialmente em Europa e os Estados Unidos, sugerindo também ligação potencial entre infecções humanas por este sorotipo e consumo de carne e produtos suínos (MOSSONG *et al.*, 2007; HAUSER *et al.*, 2010; LUCARELLI *et al.*, 2010, 2012; MOURÃO *et al.*, 2014). De acordo com Kozlica *et al.* (2010), S. 1,4,[5],12:i:- também foi identificada como a responsável por um surto de infecção através do sistema de água em uma comunidade rural nos Estados Unidos.

3.4 DIAGNÓSTICO E ANÁLISE LABORATORIAL

Diversos métodos e técnicas clássicas e moleculares visam o isolamento de diferentes sorovares de *Salmonella* spp. procedentes de distintas fontes de infecção (BRASIL, 2011). Embora a sorotipagem não forneça perfis suficientemente diferentes para discriminar amostras de bactérias intimamente relacionadas, a mesma é considerada, mundialmente, o primeiro passo para identificação de *Salmonella* spp., sendo em seguida complementada pela subtipagem e sequenciamento genético como alternativas para caracterização desse patógeno (DIEP *et al.*, 2019; CDC, 2020). Recentemente, Yamasaki *et al.* (2021) descreveram

a utilização da reação em cadeia da polimerase (PCR), por meio da pesquisa do gene *stn*, como método rápido de sorotipagem, substituindo o procedimento convencional que utiliza diversos anti-soros.

Nos alimentos, a detecção de *Salmonella spp.* requer métodos de análise diferentes daqueles utilizados em laboratórios clínicos, em função do reduzido número de microrganismos presentes, associados a uma microbiota mista e numerosa, aliada ainda à complexa composição de alguns tipos de alimentos (BRASIL, 2011). O método classificado como padrão-ouro para o diagnóstico de *Salmonella spp.* são a cultura microbiológica, caracterização bioquímica e sorotipagem dos isolados (MA *et al.*, 2014).

A metodologia convencional recomendada por diferentes órgãos reguladores, tais como US Department of Agriculture (USDA), US Food and Drug Administration (FDA), Association of Official Analytical Chemist International (AOACI) e International Organization of Standardization (ISO), segue basicamente quatro etapas, que podem ser aplicadas a qualquer tipo de alimento, embora apresentem algumas variações na seleção de meios de cultura e na forma de preparação das amostras (BRASIL, 2011; MELO *et al.*, 2016).

Os procedimentos convencionais de isolamento e identificação de microrganismos produzem resultados qualitativos e seguem etapas de pré-enriquecimento, enriquecimento e incubação, conduzidos em meios seletivos e diferenciais. Testes moleculares e bioquímicos associados a esses métodos são tradicionalmente utilizados para detectar bactérias em alimentos (KIM *et al.*, 2013).

Já amostras clínicas, se um espécime é apropriadamente obtido na fase aguda da doença, não é necessária a utilização de meios de enriquecimento, tendo em vista a presença de grande número de células. Contudo, na forma crônica ou mesmo na identificação de portadores, é indicada a utilização de meios de enriquecimento e de meios seletivos para facilitar seu isolamento (BRASIL, 2011). A hemocultura é o método padrão ouro para o diagnóstico de infecções por *S. Typhi* e *S. Paratyphi* (SIBA *et al.*, 2012). O volume sanguíneo, a duração da doença, a presença de bacteremia e o início do tratamento com antibióticos podem impactar na confiabilidade do resultado obtido na hemocultura (KUMAR; KUMAR, 2017).

Além da metodologia empregada para o isolamento bacteriano (método direto), os métodos indiretos são importantes para estudo e monitoramento das condições sanitárias e epidemiológicas dos lotes avícolas. Os testes sorológicos, como os testes de ELISA, imunocromatografia e soro-aglutinação rápida (SAR) baseiam-se na detecção de antígenos ou anticorpos contra *Salmonella* spp. presentes no soro sanguíneo. Já as provas moleculares, possuem a capacidade de detectar e identificar partículas específicas de DNA do patógeno (ANDRADE *et al.*, 2010).

A técnica de PCR foi estabelecida com sucesso para o diagnóstico rápido e confiável de diferentes patógenos, incluindo bactérias de difícil diagnóstico (LIN *et al.*, 2011). Por se tratar de um método caracterizado por alta especificidade e sensibilidade, a sua utilização em estudos epidemiológicos tem sido realizada com sucesso durante as últimas décadas (CHEN *et al.*, 2010). A PCR em tempo real foi desenvolvida mais recentemente para o diagnóstico de patógenos, com maior sensibilidade que a técnica de PCR convencional e com a utilização de menos etapas na reação, obtendo resultados mais rápidos (PARK *et al.*, 2011; MA *et al.*, 2014).

A fagotipagem, sorotipagem e os testes de suscetibilidade antimicrobiana são métodos considerados tradicionais (BAKERI *et al.*, 2013). A fagotipagem é um método valioso no contexto epidemiológico pois é capaz de diferenciar cepas de *Salmonella* dentro de um sorotipo em particular (YAN *et al.*, 2003). A técnica determina a qual fago (bacteriófago) a bactéria é suscetível. Os fagos são vírus bacterianos altamente especializados pois infectam somente membros de uma espécie em particular ou de determinadas linhagens dentro de uma espécie, causando lise celular após a infecção (TORTORA *et al.*, 2012).

A detecção de similaridade genética entre diferentes isolados possui grande importância para a identificação da fonte de transmissão de um determinado surto e também da circulação de clones importantes em saúde pública. Na *S. Typhimurium*, os tipos definitivos de fagos (DT) mais disseminados incluíram DT49, DT104, DT135 e DT193 (GLYNN *et al.*, 1998; GHILARDI; TAVECHIO; FERNANDES, 2006).

Um grande número de métodos de subtipagem molecular, incluindo eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) e Multi Locus Sequence Typing (MLST), foram desenvolvidos para fornecer discriminação adicional na análise de

vários sorovares prevalentes de *Salmonella* (YOSHIDA *et al.*, 2016). De acordo com esses métodos, os isolados desse gênero foram classificados em centenas a milhares de diferentes tipos de sequência (ST) como uma identificação adicional para a atribuição de sorovar. O esquema clássico de sequenciamento MLST utiliza apenas sete genes *housekeeping* para determinar um tipo de sequência (ST) a partir das diferenças de nucleotídeos encontradas nas sequências de todos os alelos. (ACHTMAN *et al.*, 2012; ALIKHAN *et al.*, 2020).

3.5 SALMONELOSE

3.5.1 Manifestações clínicas

A salmonelose humana é uma doença que apresenta sintomatologia clínica de severidade variável, incluindo gastroenterites, bacteremias e infecções vasculares e focais (RAHMAN; OTHMAN, 2017; SALEM *et al.*, 2017). Por possuir ancestralidade em comum, todos os sorotipos do gênero *Salmonella* provocam doenças basicamente, do mesmo modo, pois o grupo adquiriu características comuns de virulência antes da irradiação evolutiva. No começo, esse gênero coevoluiu com hospedeiros ectotérmicos e uma subespécie, isoladamente, expandiu o número de hospedeiros com os quais interagia e passou a colonizar animais homeotérmicos, principais reservatórios de infecção humana (TANNER *et al.*, 2018).

Em geral, a febre tifóide está associada a deficiência de cuidados sanitários básicos. É uma doença de distribuição mundial e endêmica em algumas regiões, tendo destaque a Ásia Meridional, África Subsaariana e Américas do Sul e Central (DATE *et al.*, 2015). No Brasil é endêmica em algumas regiões, registrando-se surtos principalmente em localidades das regiões Norte e Nordeste. Os sintomas caracterizam-se por febre alta prolongada, cefaleia, diarreia, bradicardia, prisão de ventre, vômito, dor abdominal e mal-estar, podendo apresentar ainda em casos de complicação enterorragia, perfuração intestinal e esplenomegalia (ROCHA *et al.*, 2014; BRASIL, 2010). Já as febres paratifóides A, B e C possuem sintomatologia e formas de transmissão muito semelhante à febre tifoide (CRUMP; MINTZ, 2010).

Ao contrário do que ocorre na febre tifoide, nas enterocolites, a penetração de *Salmonella* spp. fica limitada à lâmina própria. Nestes casos, raramente se observa

septicemia ou infecção sistêmica, ficando a infecção restrita à mucosa intestinal. A resposta inflamatória está relacionada também com a liberação de prostaglandinas, que são estimuladoras de Adenil ciclase, o que resulta em um aumento de secreção de água e eletrólitos, provocando diarreia aquosa (BRASIL, 2011).

A maioria das pessoas infectadas por salmonelas não tifóides desenvolvem sintomas (diarreia, febre, náuseas, às vezes acompanhada de vômitos e cólicas abdominais) devido a esse processo biológico. O início dos sintomas da doença ocorre entre 6 e 72 horas, com 26 média entre 12 e 36 horas após a infecção, podendo durar de 2 a 7 dias, sendo que esta variável é relativa, podendo prolongar-se dependendo do hospedeiro, da dose ingerida e da cepa de *Salmonella* envolvida. Após o aparecimento dos primeiros sintomas, inicia-se o processo de recuperação dentro de um a sete dias (RAHMAN; OTHMAN, 2017; SALEM *et al.*, 2017).

Entretanto, a salmonelose não tifóide invasiva (iNTS) normalmente não está associada à diarreia, mas apresentam-se como doenças febris inespecíficas, com sintomas que são clinicamente indistinguíveis de outras doenças febris e com maior letalidade do que a observada com infecção não invasiva. Bebês subnutridos, idosos e indivíduos imunodeprimidos (com anemia falciforme, HIV e malária) estão particularmente em risco (CRUMP *et al.*, 2015; PARK; PAK; AABY, 2016). Os sorotipos de *Salmonella enterica* mais comumente associados a esse quadro clínico são Typhimurium, Enteritidis e Dublin. A crescente ocorrência de doença iNTS só se tornou evidente nas últimas décadas, o que pode o que pode refletir uma mudança na epidemiologia ou o surgimento paralelo de notificações mais precisas durante este período (AO *et al.*, 2015; CRUMP; HEYDERMAN, 2015; UCHE *et al.*, 2017).

3.5.2 Tratamento

As infecções por salmonelas geralmente não requerem tratamento com antibióticos, apresentando quadro clínico autolimitante com reversão espontânea em 48 horas. A administração de antibióticos no tratamento das gastroenterites não é indicada pois pode prolongar o período de excreção do agente, caracterizando o status de portador assintomático, além de promover o aparecimento de salmonelas multirresistente (SHINOHARA *et al.*, 2008).

Segundo a Diretriz Brasileira, o tratamento da salmonelose humana é frequentemente ambulatorial, sendo as internações reservadas aos casos mais graves, através de antibioticoterapia e cuidado de suporte. O antibiótico Cloranfenicol ainda é a droga de escolha no Brasil, apesar das discussões internacionais sobre resistência, com administração preferencialmente por via oral, ou alternativamente por via parenteral. Espera-se que os pacientes se tornem afebris aproximadamente até o quinto dia de tratamento, devendo ser mantida a administração da droga até quinze dias após o último evento febril (BRASIL, 2010).

Caso a febre seja persistente, deve ser avaliada a necessidade de substituição antimicrobiana, sendo sugerido pelo Ministério da Saúde os antibióticos Ampicilina, associação Sulfametoxazol e Trimetopina ou Amoxicilina (BRASIL, 2010). As infecções causadas por salmonellas tifóides podem envolver complicações graves e exigir tratamento com antibióticos como cefixima, cloranfenicol, amoxicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina, aztreonam, cefotaxima ou ceftriaxona para prevenir a morte (KUMAR; KUMAR, 2017). Em complicações como meningite e septicemia, torna-se necessária a prescrição de antimicrobianos como ciprofloxacina, ceftriaxona ou ampicilina (MEDALLA *et al.*, 2016).

3.5.3 Resistência aos antimicrobianos

A terapia antimicrobiana transformou a prática médica e veterinária, possibilitando a cura de diversas enfermidades (PAPHITOU, 2013). A eficácia de um antimicrobiano está amplamente relacionada aos seus mecanismos de ação, que incluem: (i) inibição da biossíntese da parede celular (penicilinas e outros β -lactâmicos); (ii) inibição da síntese proteica pelo direcionamento do rRNA 16S (A-site) das subunidades ribossomais 30S (tetraciclina e aminoglicosídeos) ou prevenção da função da subunidade ribossômica 50S (macrólidos e cloranfenicol); (iii) inibição da biossíntese de ácidos nucleicos, incluindo inibição da transcrição do RNA (rifampicina) ou inibição da síntese do DNA (quinolonas e fluoroquinolonas); (iv) inibição das vias metabólicas (incluindo análogos do ácido fólico, como sulfonamidas e trimetoprim); e (v) alteração da estrutura da membrana celular

bacteriana (polimixinas) (BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009; SULTAN *et al.*, 2018).

Os agentes antimicrobianos podem ser compostos naturais, semissintéticos e sintéticos. São amplamente utilizados na medicina humana e veterinária para tratar ou prevenir doenças, e também são muitas vezes utilizados como promotores de crescimento ou ainda para aprimorar o desempenho reprodutivo dos animais na produção animal (MENKEM *et al.*, 2018). O uso de antibióticos como moduladores de crescimento na criação de animais impulsionou a produção de aves e suínos, com recordes de produtividade crescentes ao longo do tempo. A utilização de antimicrobianos na produção animal iniciou há mais de 70 anos, quando o uso da clorotetraciclina demonstrou melhorar a saúde dos pintainhos de aves em alojamento, bem como durante a fase de crescimento (PULICHARLA *et al.*, 2018).

O Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) categoriza os moduladores de desempenho como aditivos zootécnicos e fazem parte dele um grupo de substâncias qualificadas como antimicrobianos. No Brasil, o uso dos aditivos melhoradores de desempenho é permitido seguindo as normas estipuladas (BRASIL, 2016). Porém, poucos anos após o advento dos antimicrobianos, a resistência crescente a esse fármacos reduziu muito a eficácia desta abordagem (SULTAN *et al.*, 2018).

Três fenômenos permitem que as bactérias sobrevivam ao tratamento com antibióticos bactericidas: resistência, tolerância e persistência. As bactérias resistentes aos antibióticos são distinguidas pela sua capacidade de crescimento na presença de um medicamento, a tolerância e a persistência a antibióticos são caracterizadas pelo crescimento lento ou interrompido (BALABAN *et al.*, 2019; GOLLAN *et al.*, 2019).

Historicamente, Alexander Fleming descobriu os antibióticos em 1928, e foi o primeiro pesquisador a relatar a possível resistência bacteriana. Durante o discurso de premiação do Nobel de Fisiologia e Medicina, em 1945, mencionou sobre a probabilidade de doses sub terapêuticas produzirem microrganismos resistentes (SHARMA *et al.*, 2020). A resistência aos antimicrobianos foi descoberta pela primeira vez nas enterobactérias, incluindo *Salmonella*, *Shigella* e *Escherichia coli* (ASLAM *et al.*, 2018).

Consiste na habilidade da bactéria tolerar a presença do antimicrobiano ao

qual era previamente sensível (WHO 2015; WHO 2018; MCEWEN; COLLINGNON, 2017). A microbiota dos animais que recebem antibióticos é submetida a pressão de seleção, e as bactérias que se adaptam ao meio podem ser disseminadas para outros animais ou para o ser humano, seja por alimentos, contato direto ou fontes ambientais (TANG *et al.*, 2017; BURKI, 2018; CANIÇA *et al.*, 2019).

A resistência pode ser de três tipos: intrínseca (natural), extrínseca (adquirida) e adaptativa. A resistência intrínseca é consistentemente herdada pelas células, estando presente na maioria das cepas que compõem um grupo, um gênero ou uma espécie bacteriana particular. Já a resistência extrínseca é, em geral, decorrente de mutações no material genético bacteriano e seleção ou aquisição de material genético codificando genes de resistência. Refere à incorporação de material genético por meio de plasmídeos, transposons (sequências de DNA capazes de se movimentar de uma região para a outra no genoma de uma célula), e integrons (elementos genéticos que podem capturar e expressar genes de outras fontes) e mutações (FERNÁNDEZ; HANCOCK, 2012; PARTRIDGE, 2015; SANDOVAL-MOTTA; ALDANA, 2016).

A resistência adaptativa, que é definida como habilidade temporária que a bactéria tem de sobreviver à pressão exercida por um antimicrobiano, promovendo alterações gênicas ou na expressão de proteínas, ocorre devido à exposição a um gatilho ambiental. Este último mecanismo é dependente da presença de antimicrobiano (FERNÁNDEZ; HANCOCK, 2012; BLAIR *et al.*, 2015; PARTRIDGE, 2015; SANDOVAL-MOTTA; ALDANA, 2016).

A resistência adquirida ocorre por meio da transferência horizontal de genes e é considerada a principal responsável pela evolução bacteriana e pela disseminação de genes de resistência. Os principais mecanismos de recombinação envolvidos são: transformação (incorporação de material genético externo), conjugação (intercâmbio de material genético via plasmídeos) ou transdução (material genético de uma bactéria inserido em outra por agente viral). A conjugação contribui significativamente para a transferência horizontal de genes e para a plasticidade do genoma bacteriano (ILANGOVAN; CONNERY; WAKSMAN, 2015; MUNITA; ARIAS, 2016).

Os genes que codificam a resistência podem estar localizados nos cromossomos ou em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, tornando-os disponíveis para transferência horizontal de genes. O integrons são definidos como elementos genéticos móveis que abrigam cassetes de genes que podem codificar genes para a resistência antimicrobiana, tendo um papel importante na contribuição para a ampla distribuição e disseminação na resistência antimicrobiana, encontrados principalmente em bactérias Gram-negativas (GHALY *et al.*, 2017; DOMINGUES *et al.*, 2015; XIONG *et al.*, 2019). São compostos por três partes principais: um gene que codifica uma integrase (*intI*), um sítio primário de recombinação (*attI*) e um promotor para a transcrição dos genes capturados (GILLINGS, 2014).

A ocorrência de resistência a antimicrobianos em plasmídeos representa um desafio de difícil neutralização. Atualmente, existem diferentes tipos de classificação dos plasmídeos. Destacam-se um esquema de classificação dos plasmídeos baseado na sua estabilidade durante a conjugação e um fenômeno chamado de incompatibilidade que se baseiam no grau de parentesco entre os plasmídeos e que controlam a replicação de diferentes tipos de plasmídeos dentro da mesma bactéria (LINDSEY *et al.*, 2009).

A expressão de mecanismos de resistência a antibióticos envolvidos no gênero *Salmonella* acarreta em redução da permeabilidade da membrana externa, inativação do antibiótico, ativação de bombas de efluxo e modificação do local de ação. Somado a isso, muitas bactérias Gram-negativas são naturalmente resistentes a certos antimicrobianos, a exemplo da vancomicina, devido às características da membrana celular dessas bactérias, que bloqueiam a entrada do fármaco na célula. A presença de um único mecanismo de resistência, por si só, não garante a sobrevivência das bactérias, mas é comum a ocorrência simultânea de vários mecanismos de resistência diferentes, em diferentes grupos de antibióticos (ALGARNI, 2022).

As bactérias podem ser classificadas em resistentes, intermediárias e sensíveis aos antimicrobianos. O teste de sensibilidade antimicrobiana é crucial para orientar a escolha terapêutica, o mais difundido entre os laboratórios clínicos, é o teste fenotípico, o qual a partir do teste de disco-difusão, é realizada a medição dos diâmetros dos halos de inibição do crescimento bacteriano (DIDELLOT *et al.*, 2012).

Os valores obtidos são interpretados de acordo com a escolha dos ponto de corte, definidos por comitês internacionais, tais como o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e/ou o European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), e especificamente, para cada espécie e agente antimicrobiano, a sensibilidade é categorizada em sensível, intermediário ou resistente (EUCAST, 2022; CLSI, 2022).

No Brasil, em 2013, foi criado o Comitê Brasileiro de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (BrCAST), e por seguimentos desde comitê, em 2019, foi padronizado o uso nacional das diretrizes do EUCAST, tendo como base os documentos da versão brasileira (BRASIL, 2018a; BrCAST, 2018). Todavia, com o surgimento de novos mecanismos de resistência bacteriana, nem sempre a caracterização fenotípica pode ser suficiente para confirmar a presença de um mecanismo de resistência, sendo necessário a aplicação de técnicas moleculares, para caracterização genotípica, que são capazes de detectar os genes responsáveis pela codificação dos mecanismos de resistência (DIDELOT *et al.*, 2012).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) norte americano classificou a *Salmonella* não tifoide resistente a medicamentos como uma “ameaça séria”, devido às crescentes taxas de resistência antimicrobiana (CDC, 2020). Este fato pode não ser apenas resultado do uso excessivo de antibióticos em terapia humana e animal em últimos anos, mas também devido ao seu possível uso ilegal como promotores na produção de animais produtores de alimentos, como como suínos, aves e bovinos (WHO, 2018; CDC, 2019).

RUPPÉ *et al.* (2015) afirma que as enterobactérias representam uma grande preocupação na questão de multirresistência à antimicrobianos, pois através dos alimentos que consumimos, as bactérias que colonizam animais, como aves e suínos, podem chegar aos seres humanos e fazer parte de nossa microbiota e/ou causar infecções. É devido à utilização de antimicrobianos, a probabilidade de se tratar de bactérias resistentes aumenta (HAWKEY, 2008). O perfil de resistência antimicrobiana varia ao longo dos anos e difere de local para local, o que pode resultar em um uso indiscriminado sem efeito terapêutico. Assim, o monitoramento constante do perfil de resistência bacteriana é primordial (ARIAS; CARRILHO, 2012).

A resistência à tetraciclina tem sido relatada em todo o mundo, e no Brasil pode ser explicada pelo seu uso como promotor de crescimento em criações de

suínos. Em 1998, as autoridades brasileiras restringiram o uso de sulfonamidas e tetraciclinas apenas para tratamento clínico na pecuária, proibindo seu uso como promotores de crescimento (VOSS RECH *et al.*, 2017). Voss-Rech *et al.* (2015) realizaram uma metanálise para avaliar o perfil e a evolução temporal da resistência antimicrobiana de *Salmonella* sp. não tifoide de origem avícola e humana no Brasil, isoladas entre os anos de 1995 a 2014. Para os isolados não tifoídes de origem avícola, os maiores níveis de resistência antimicrobiana foram verificados para sulfonamidas (44,3%), ácido nalidíxico (42,5%) e tetraciclina (35,5%). Nos isolados de origem humana, a resistência ocorreu principalmente para sulfonamidas (46,4%), tetraciclina (36,9%) e ampicilina (23,6%).

Com isto, observou-se que o monitoramento contínuo do desenvolvimento e disseminação da resistência antimicrobiana pode apoiar a mensuração das suas consequências para as criações de aves e a saúde humana. Mesmo com essas medidas de prevenção, a análise *in silico* acerca da frequência de genes de resistência antimicrobiana realizada por Rodrigues *et al.* (2020) revelou que as taxas de frequência dos genes *tetA* e *sul2* aumentou notavelmente durante as últimas décadas, com o maior aumento após a década de 2010.

Compreende-se três tipos de mecanismo de resistência às tetraciclinas, nomeadamente efluxo de tetraciclina, modificação de tetraciclina e proteção ribossômica (ROBERTS, 2005). Segundo Moreira (2012), existem mais de 35 diferentes genes que codificam resistência a tetraciclina, relacionados a bombas de efluxo associadas à membrana, capazes de exportar tetraciclina, oxitetraciclina e doxiciclina, enquanto *tetB*, além destes, é capaz de exportar também a minociclina. Ainda afirmam que os genes *tetA*, *tetB* têm sido encontrados em alta frequência em *Salmonella*.

De modo geral, as bactérias tornam-se resistentes às tetraciclinas por aquisição de plasmídeos de resistência. A resistência ocorre devido a proteínas denominadas Tet (Tet A, B, C e D) que, uma vez formadas, localizam-se na membrana citoplasmática, provocando a saída quase que imediata do antibiótico da célula. Não há evidências de inativação da droga ou modificação do alvo (ribossomo). Há, entretanto, algumas observações de proteínas citoplasmáticas cuja função é proteger o ribossomo do ataque do antibiótico (ALTERTHUM, 2008a).

Os aminoglicosídeos são drogas bactericidas, cujo mecanismo de ação consiste na alteração da função dos ribossomos bacterianos, pela ligação à fração 30S dos ribossomos, inibindo a síntese proteica ou produzindo proteínas defeituosas. São ativos contra bactérias Gram-negativas aeróbias e contra alguns estafilococos. Alguns dos representantes deste grupo são gentamicina, neomicina, espectinomicina, estreptomicina, tobramicina e amicacina (BRASIL, 2007; TRABULSI; MIMICA; MIMICA, 2008).

A resistência aos aminoglicosídeos pode ocorrer com base em vários mecanismos, e geralmente é resultado da inativação enzimática pelas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos: acetiltransferase (*aac*), nucleotidiltransferase /adenililtransferase (*ant*) e fosfotransferases (*aph*) (KRAUSE *et al.*, 2016). Em um estudo realizado por Rodrigues *et al* (2020) a classe de antibióticos que apresentou maior quantidade de genes de resistência foi a dos aminoglicosídeos, sendo o gene com maior prevalência o *aac(6')-Iaa*. Os aminoglicosídeos são drogas importantes na terapia humana e seu uso na criação de animais foi estritamente regulamentado para evitar a seleção e disseminação de bactérias resistentes (JAIMEE; HALAMI, 2016).

Aminoglicosídeos como a gentamicina e kanamicina são empregados principalmente em hospitais, no tratamento de septicemias. Estes antimicrobianos atuam inibindo a síntese proteica. A disseminação de determinantes de resistência para este grupo de drogas é, portanto, alarmante do ponto de vista de saúde pública (JAKOBSEN *et al.*, 2008).

Os β -lactâmicos são a classe mais variada e mais amplamente utilizada de antimicrobianos. Neste grupo estão incluídas as penicilinas e seus derivados, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenêmicos, além dos inibidores de β lactamases. Todos estes possuem em comum, no seu núcleo estrutural, o anel β lactâmico, que é composto de três átomos de carbono e um de nitrogênio, o qual confere atividade bactericida (BRASIL, 2007; ALTERTHUM, 2008b; TRABULSI; MIMICA; MIMICA, 2008).

Desde os anos 1960, quando foram introduzidas as ampicilinas, houve um aumento de resistência aos beta-lactâmicos, devido a seleção de bactérias produtoras de beta-lactamases (HAWKEY, 2008; RUPPÉ, *et al.*, 2015). No entanto, os beta-lactâmicos, são essenciais para a prática da medicina no século

XXI, uma vez que quase dois terços das prescrições hospitalares incluem estes agentes (BUSH; BRADFORD, 2016). Os beta-lactâmicos mais comuns pertencem a quatro classes químicas principais: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos (PEREZ; BONOMO, 2019).

A maioria dos bastonetes gram-negativos possuem suas próprias β -lactamases típicas de uma determinada espécie, cujos genes estão localizados em DNA cromossômico. O desenvolvimento de cefalosporinas de terceira geração auxiliou no combate às bactérias produtoras de beta-lactamases. Porém, uma nova classe de enzimas capaz de hidrolisar até mesmo estes novos antimicrobianos tem sido relatada frequentemente na literatura. Estas enzimas são conhecidas como beta-lactamases de espectro estendido ou ampliado (ESBLs), sendo derivadas de beta-lactamases comuns (PATERSON *et al.*, 2003).

As β -lactamases de espectro estendido (ESBL), que são principalmente β -lactamases codificadas por plasmídeos adquiridos. Os genes que codificam ESBL são frequentemente localizados em plasmídeos conjugativos, incluindo aqueles com uma ampla gama de hospedeiros, de modo que sejam espalhadas rapidamente, inclusive entre cepas de espécies diferentes (LEVERSTEIN - VAN HALL *et al.*, 2011).

A primeira *S. Typhimurium* produtora de ESBL foi detectada na França em 1984, e na América Latina foi recentemente detectada na Argentina em 1991 (AIT MHAND *et al.*, 1999). Sabe-se que os sorovares de *Salmonella* abrigam os genes *bla*CTX-M, *bla*OXA, *bla*PER, *bla*SHV, *bla*TEM, *bla*CTX e *bla*CMY que codificam a resistência às beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (TZOUVELEKIS *et al.*, 2000; HASMAN *et al.*, 2005). Terapias excessivas e má conduzidas com beta-lactâmicos são tidas como responsáveis pela emergência e disseminação de beta-lactamases (BRADFORD, 2001).

As carbapenemases são beta-lactamases responsáveis pela hidrólise das carbapenemas, que são drogas de escolha utilizadas no tratamento de infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBLs (BOUCHILLON *et al.*, 2013). A utilização das carbapenemas e consequente seleção de bactérias produtoras de carbapenemases limita em muito o arsenal terapêutico disponível para o tratamento de infecções causadas por estas bactérias (AVLAMI *et al.*, 2010).

RAMATLA *et al.* (2022) em seu estudo com amostras fecais de frangos e ratos coletadas em fazendas na África do Sul, a maioria dos isolados continha genes codificadores de β -lactamase. A maioria dos isolados de *S. typhimurium* apresentou genes que codificam ESBL, incluindo *blaCTX-M-9*, *blaCTX-M-2*, *blaCTX-M-15*, *blaTEM*, *blaSHV* e *blaCTX-M*.

No estudo de Zishiri; Mkhize e Mukaratirwa (2016), isolados de *Salmonella* de frangos brasileiros demonstraram alta resistência à ampicilina e à amoxicilina, sendo detectado o gene *pse-1* que confere resistência à ampicilina na maioria das amostras. A pesquisa também evidenciou que os genes *tetA* e *sul1* foram os genes de resistência antimicrobiana mais prevalentes nas amostras.

A resistência às quinolonas é determinada fundamentalmente por mecanismos mediados por alterações nos sítios de ligação da DNA gyrase e redução destas no interior da bactéria. Inicialmente, o aparecimento de resistência era considerado somente por mutações; atualmente, sabe-se que elementos móveis que carregam o gene *qnr* também têm sido descritos como responsáveis por conferir resistência às quinolonas, podendo ser transferidos de forma horizontal (WANG *et al.*, 2004).

As fluoroquinolonas constituem a classe de antimicrobianos mais prescritos no mundo, além de ser utilizada tanto na medicina humana, para tratar de infecções graves, como na medicina veterinária (MORGAN-LINNELL *et al.*, 2009; WHO, 2017). Inicialmente, a resistência era considerada somente a partir de mutações, no entanto, atualmente sabe-se que plasmídeos albergando genes de resistência às quinolonas também já foram descritos. Elementos móveis que carregam o gene *qnr* também têm sido descritos como responsáveis por conferir resistência às quinolonas, sendo que estes apresentam o agravante de serem potencialmente transferidos de forma horizontal (RUIZ, 2003; ALTERTHUM, 2008a).

A resistência às quinolonas mediada por plasmídeos (PMQR) é uma ameaça efetiva ao uso terapêutico das quinolonas (RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2016). Os genes *qnr* de resistência às quinolonas do plasmídeo incluem um conjunto de genes *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS* e *qnrE*, estando o gene *qnrE* circulando na América do Sul desde 2000 (STRAHILEVITZ *et al.*, 2009; ALMEIDA *et al.*, 2017; MONTE *et al.*, 2019). Em 2019, MONTE *et al.* relataram pela primeira vez no mundo,

a presença do gene *qnrE1* em isolados de *S. enterica* sorotipo Typhimurium de aves e suínos.

Salmonella isolada de diferentes fontes, como animais de criação, carne crua e frutos do mar tem demonstrado resistência a diferentes classes de antimicrobianos, incluindo penicilina, sulfonamidas, β -lactâmicos, cloranfenicol, tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, cefalosporinas e, cada vez mais à colistina é observada (GHARIEB *et al.*, 2015; NGUYEN *et al.*, 2016; VINUEZA-BURGOS *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2017; CHAUDHARI *et al.*, 2022; URBAN-CHMIEL *et al.*, 2022).

Além disso, nos últimos anos, uma ampla gama de surtos causados por *Salmonella* multirresistente foi relatada em todo o mundo, estando essas cepas relacionadas principalmente aos sorotipos de subespécie *enterica* e especificamente a *S. Typhimurium*, tornando-se um problema global, de preocupação crescente e que pode resultar em problemas de saúde mais graves. A *S. Typhimurium* multirresistente traz dificuldades para o tratamento clínico resultando em aumento da morbidade e mortalidade (KARIUKI *et al.*, 2015; BROWN *et al.*, 2016; MARTÍNEZ *et al.*, 2016; GARCÍA-FIERRO *et al.*, 2016; XIANG *et al.*, 2020).

Tanto nos estudos de Monte *et al.* (2019) como os de Rodrigues *et al.* (2020), a *S. Typhimurium* apresentou o gene *qnrE1*, que em análise filogenética, provavelmente foi proveniente de plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae* (Albornoz *et al.*, 2017). Rodrigues *et al.* (2022) em sua pesquisa com isolados multirresistentes de *S. Typhimurium* e outros sorotipos, obtidos de fontes humana, alimentar e animal, concluiu que a resistência à ciprofloxacina obteve o maior percentual de resistência dentre os antimicrobianos estudados, além do aumento significativo de resistência à cefoxitina, principalmente para sorovares que estão diretamente relacionados a fonte humana. Tais dados corroboram com outros estudos, como o de Aljindan *et al.* (2020) que entre os anos de 2011 a 2018 observou o aumento de 50% de resistência à Ciprofloxacina em *Salmonella spp.*, em isolados humanos de diferente nacionalidade. A ciprofloxacina é utilizado principalmente em tratamento humano.

Cepas de *S. Typhimurium* obtidas de frangos de corte em diversas regiões geográficas apresentaram alto nível de resistência ao ácido nalidíxico, ampicilina, estreptomicina, amoxicilina/ácido clavulânico e sulfametoxazol/trimetoprim. Os níveis

de resistência à ciprofloxacina, cloranfenicol e gentamicina foram relativamente baixos, provavelmente porque a gentamicina e o cloranfenicol já não são utilizados para tratar doenças em aves (SHUKLA; BANSODE; SINGH, 2011; YANG *et al.*, 2019).

O clorofenicol é um princípio ativo que provoca inibição da síntese proteica da bactéria (ação bacteriostática), de modo que a droga se fixa na fração 50S do ribossomo inibindo a ação da enzima peptidiltransferase (YÁÑEZ, *et al.*, 2014; LYSNYANSKY; YLING, 2016). Sua resistência é mediada principalmente por genes localizados em plasmídeos que codificam a produção de enzimas, denominadas cloranfenicol-acetiltransferases, que inativam o composto (MOREIRA, 2012).

Em relação a sua utilização, em 2003 o uso em animais foi proibido pelo MAPA, e desde então a utilização de florfenicol, seu análogo fluorado, tem sido amplamente presente na medicina veterinária. Deste modo, tal princípio ativo segue sendo responsável por ocasionar alta pressão de resistência frente a essa classe de antibióticos (BRASIL, 2003; LANTMANN *et al.*, 2022).

Os principais mecanismos que *S. Typhimurium* tem para expressar a resistência ao cloranfenicol são bombas de efluxo e a acetilação de antibióticos. A ativação do gene *cat* traduz a proteína Cloranfenicol acetil transferase que torna a molécula de antibiótico. A presença dos genes *cat1*, *cat2* e *floR* tem sido detectado em ilhas genômicas e em plasmídeos nesse sorovar (CABRERA *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2004; ALCÁINE *et al.* 2005; TREJO LEÓN; VERA LÓPEZ, 2018).

As polimixinas formam um grupo de antimicrobianos polipeptídicos cíclicos, não ribossomais, compostos por 10 aminoácidos isolados do organismo *Paenibacillus polymyxa* subespécie Colistinus, composto por cinco análogos estruturais classificados como A, B, C, D e E (colistina), com atividade em amplo espectro contra a maioria das bactérias gram-negativas, sendo as polimixinas B e E clinicamente importantes. As bactérias Gram-positivas possuem resistência intrínseca a todas as polimixinas, pois, seu alvo é o lipídeo A que está localizado na membrana externa, presente exclusivamente em bactérias Gram-negativas, ou seja, atuam rompendo a membrana da bactéria (GIRARDELLO; GALES, 2012; GOGRY *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2017; MENDES; BURDMANN, 2009; MENDES OLIVEIRA; PAIVA; LIMA, 2019; SEKYERE, *et al.*, 2016; SRINIVAS; RIVARD, 2017).

Foram introduzidas na década de 1940, e devido à neurotoxicidade e nefrotoxicidade seu uso diminuiu bastante na década de 1980. Bactérias Gram-negativas desenvolveram resistência às polimixinas por diversas modificações, incluindo modificação no lipídeo A, perda de LPS, bomba de efluxo e formação de cápsula (HUANG *et al.*, 2020). Após terem sido abdicados pelo corpo médico, este grupo de antimicrobianos, tiveram seu uso intensificado na medicina veterinária e na agricultura, e, posteriormente, com o advento da resistência aos carbapenêmicos, voltaram à prática clínica como um antibiótico de última escolha (SAMPAIO; GALES, 2016).

A colistina atualmente é classificada como o antimicrobiano de maior prioridade e importância crítica para a medicina humana, de acordo com a lista da CIA da OMS (EMA, 2018). Ela tem sido utilizada para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas em diferentes locais do corpo, como por exemplo, bacteremia e pneumonia associada à ventilação mecânica (LI; NATION; KAYE, 2019). Duas formas de colistina são utilizadas, o sulfato de colistina para uso oral e tópico e o metanossulfonato de colistina sódica para uso parenteral (GURJAR, 2015). Especialmente em combinação com outros antibióticos, como a tigeciclina ou os carbapenêmicos, ela tem sido a opção de tratamento preferida para Enterobactérias produtoras de carbapenemases (LI; NATION; KAYE, 2019).

Em 2016, o primeiro gene de resistência à colistina mediada por plasmídeo, *mcr-1* (mobile colistin resistance), foi descoberto em animais, através de um isolado de *E. coli* proveniente de uma amostra de *swab* retal de suíno (LIU *et al.*, 2016). Além de ser detectado em animais ou humanos, o gene *mcr* foi originalmente descoberto na água do mar, destacando a disseminação intercontinental deste gene plasmidial (DRALI *et al.*, 2018, RODRIGUES *et al.*, 2020).

A resistência das Salmonelas à polimixina é modulada principalmente pela substituição das cadeias acil, dos grupos fosfato na porção lipídica A do LPS, alterando fluidez e permeabilidade da membrana celular, mas outras alterações, como a desacilação do lipídeo A e a ativação da transcrição de genes envolvidos na adaptação e sobrevivência das células bacterianas também são descritos na literatura (BARCHIESI, 2009; OLAITAN; MORAND; ROLAIN, 2014; EL-SAYED *et al.*, 2020).

Até então a resistência à polimixina era conhecida apenas pelo seu caráter intrínseco, e estava restrita as células clonais via transmissão cromossomal (mobile colistin resistance) (LIU *et al.*, 2016). Diversos estudos apresentaram outros genes envolvidos no processo de resistência à colistina via plasmidial: *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, *mcr-6*, *mcr-7*; *mcr-8* e *mcr-9* (XAVIER *et al.*, 2016; YIN *et al.*, 2017; ABUOUN *et al.*, 2017; BOROWIAK *et al.*, 2017; CARATTOLI *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2018, CAROLL *et al.*, 2019).

Em 2016, Rau *et al.* (2018) relatam pela primeira vez no Brasil a presença do gene de *mcr-1* em *Salmonella Typhimurium*, a partir de uma amostra coletada de carne suína congelada no sul do país, destacando a disseminação deste gene e ameaçando o uso das polimixinas como antibióticos de último recurso na prática clínica. No mesmo ano, essa classe de medicamentos que era comumente usada como promotor de crescimento na produção animal, passou a ter seu uso proibido.

4 ARTIGO

A metodologia e os resultados desta dissertação foram organizados em um artigo científico que será submetido para a revista *Microbiology Research*. A versão completa está apresentada nas próximas páginas.

Detecção do gene *mcr-1* em *Salmonella enterica* subespécie *enterica* sorotipo 4,[5],12:i:- isolado de alimento no Brasil em 2005

Andressa Matos Carneiro¹, André Felipe Streck¹, Diéssy Kipper², André Salvador Kazantzi Fonseca², Nilo Ikuta², Vagner Ricardo Lunge^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal, Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul 95070-560, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Simbios Biotecnologia, Cachoeirinha 94940-030, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

A colistina tem sido classificada como o antimicrobiano de maior prioridade e importância crítica para a medicina humana. No Brasil, isolados de *Salmonella* e de outros organismos tem apresentado resistência a esse antimicrobiano. O objetivo do presente trabalho foi reportar a ocorrência de isolado de *Salmonella* Typhimurium com resistência à colistina por sequenciamento de genoma completo. Ferramentas de bioinformática foram utilizadas para a análise de diversos genomas de *Salmonella* Typhimurium. A avaliação *in silico* caracterizou a cepa UFRGS-SA034 como ST19 e confirmou sorotipo monofásico (fórmula antigênica: I 4,[5],12:i:-). Ainda, foram detectados no genoma seis *replicons* de plasmídeo e dez genes e/ou integrons os quais conferem resistência a oito classes de antibióticos diferentes, portanto essa cepa poderia ser classificada como multidroga resistente. Além disso, o gene *mcr-1* (codificando resistência ao peptídeo/colistina) foi localizado em um plasmídeo IncX4. Portanto, o presente trabalho mostrou o sorotipo de *Salmonella* I 1,4,[5],12:i:- mais antigo do Brasil carregando um gene de resistência à colistina *mcr-1*, descrito na literatura.

Palavras-chave: colistina, *mcr*, *Salmonella*, Brasil, alimentos.

INTRODUÇÃO

A *Salmonella* é uma bactéria patogênica de origem alimentar que causa gastroenterite bacteriana em seres humanos e animais domésticos, frequentemente está envolvida em infecções alimentares, sendo considerada preocupante em termos de saúde pública em todo o mundo (EFSA 2019; WHO, 2021). No Brasil, a *Salmonella* é o segundo agente etiológico mais prevalente em surtos de transmissão hídrica e alimentar oficialmente notificados em que há identificação do micro-organismo (BRASIL, 2023). Pode ser transmitida por alimentos contaminados, como carnes e ovos, causando infecção gastrointestinal ou mesmo quadros septicêmicos em seres humanos (FERRARI *et al.*, 2017; HU *et al.*, 2019).

A *Salmonella enterica* sorotipo Typhimurium é considerada o sorotipo prototípico de hospedeiro generalista, com amplo reservatório zoonótico e ambiental (RABSCH *et al.*, 2001; MASTRORILLI *et al.*, 2018; BAWN *et al.*, 2020). Além de possuir diversas linhagens, esse sorotipo (fórmula antigênica 1,4,[5],12:i:1,2) também possui variantes flagelares monofásicas (sem flagelina de fase 2) e afásicas com propriedades antigênicas ligeiramente diferentes, mas atividades genéticas e metabólicas muito semelhantes (HAQUE *et al.*, 2021). A variação genômica das patovariantes de *S. Typhimurium* fornece uma janela para os eventos que levam à formação de novos patógenos. O fluxo gênico, a degradação do genoma e a alteração das respostas transcricionais associadas à adaptação a novos hospedeiros e nichos ambientais são adaptações relativamente recentes em patovariantes de *S. Typhimurium* (BRANCHU; BAWN; KINGSLEY, 2018).

As infecções por *Salmonellas* não tifoídes, como *S. Typhimurium* e sua variante monofásica, geralmente são restritas a gastroenterite (náuseas, vômitos e diarreia) ou bacteremia ocasional (disseminação de infecção no organismo), e geralmente não são fatais. Na maioria dos casos a recuperação é espontânea e administração de antibióticos no tratamento das gastroenterites não é indicada pois pode prolongar o período de excreção do agente, caracterizando o portador assintomático, além de promover o aparecimento de salmonelas multirresistente. Entretanto, casos mais graves envolvendo meningite e septicemia demandam tratamento com antibióticos, incluindo beta-lactâmicos (amoxicilina e ampicilina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina), cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona) e

sulfonamidas (sulfametoxazol/ trimetropim) (WHO, 2003; SHINOHARA *et al.*, 2008; MEDALLA *et al.*, 2016; MCDERMOTT; ZHAO; TATE, 2018).

Vários estudos evidenciam que a proporção de bactérias multirresistentes em *S. Typhimurium* e 4,[5],12:i:- é bastante alto e o mais frequentes padrões de resistência a antibióticos observados são o ASSuT (ampicilina, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina) e ACSSuT (ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina) padrões tetra e penta-resistentes, respectivamente (THUNG *et al.*, 2016; MELLOR *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019; QIN *et al.*, 2022).

As polimixinas são um grupo de antibióticos polipeptídicos catiônicos que consiste em cinco compostos quimicamente diferentes (Polimixinas A, B, C, D, E), isolados do microrganismo *Paenibacillus polymyxa* subspécie *Colistino*. Esses medicamentos foram introduzidos na prática da clínica médica para tratar infecções causadas por bactérias gram-negativas na década de 1950. Contudo, seu uso diminuiu na década de 1970 devido às limitações, como nefrotoxicidade e neurotoxicidade, baixa permeabilidade e absorção no trato gastrointestinal. Em meados da década de 1990, as polimixinas ressurgiram como tratamento de último recurso contra Gram-negativos multidroga resistentes (MDR – do inglês *Multidrug resistant*) e extensivamente resistentes a medicamentos (XDR – do inglês *Extensively drug resistant*), não por causa de um perfil de segurança melhorado, mas sim devido ao surgimento de superbactérias Gram-negativas XDR, além da falta de novos antimicrobianos disponíveis para tratar infecções bacterianas MDR (KAYE *et al.*, 2017; SON *et al.*, 2019).

Apenas as polimixinas B e E (colistina) estão atualmente disponíveis no mercado (BERGEN *et al.*, 2006; DUBASHYNSKAYA; SKORIK, 2020; LI *et al.*, 2019). A colistina tem sido classificada como o antimicrobiano de maior prioridade e importância crítica para a medicina humana, de acordo com a lista de CIA (Antimicrobianos Criticamente Importantes) da OMS (Organização Mundial de Saúde) (EMA, 2018). Na prática da medicina veterinária, esse antimicrobiano tem sido administrado há décadas, por via oral, através da ração ou água potável, por via parental e via intramamária, na forma de sulfato de colistina, para fins metafílicos, profiláticos e terapêuticos, no tratamento de infecções causadas por Enterobactérias, principalmente em aves e suínos. Na produção de suínos, seu uso é frequente em pré-misturas medicamentosas após o desmame, para fins de

tratamento e prevenção da Colibacilose, diarreia e septicemia em leitões (KEMPF *et al.*, 2013; RHOUMA; BEAUDRY; LETELLIER, 2016a). Em 2016, o Brasil proibiu o uso da colistina como aditivo alimentar em animais produtores de alimentos (BRASIL, 2016).

A salmonela representa um importante reservatório de resistência à colistina através da transmissão de cepas resistentes, entre animais e humanos, via alimentos ou meio ambiente contaminados. Além disso, a *Salmonella* também desempenha um papel significativo na disseminação de genes de resistência a antimicrobianos, tal como o gene *mcr* o qual confere resistência à colistina, para outros patógenos clinicamente relevantes (FORTINI *et al.*, 2022).

De acordo com a literatura, a distribuição do *mcr-1* parece ser mundial, abrangendo todos os continentes (SKOV; MONNET, 2016). Atualmente, tem sido sugerido que a introdução e/ou disseminação do gene *mcr-1* na América Latina pode estar relacionada a dois principais rotas: (i) aves migratórias, como as gaivotas, e (ii) viajantes internacionais (especialmente de eventos internacionais realizados no continente, como Olimpíadas e Copa do Mundo) (ASM, 2016; FERNANDES *et al.*, 2016; LIAKOPOULOS *et al.*, 2016).

A resistência bacteriana à colistina até 2015 era atribuída a mutações cromossômicas e à disseminação clonal, sendo incomum. O gene *mcr-1* mediado por plasmídeo, responsável pela transferência horizontal da resistência à colistina, foi descrito pela primeira vez em 2015, na China, em cepas isoladas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* isoladas de amostras de animais, seres humanos e alimentos entre os anos de 2011 e 2014 (LIU *et al.*, 2016).

No Brasil, o *mcr-1* foi detectado pela primeira vez no ano de 2012, na produção de alimentos, em isolados de *Escherichia coli* (FERNANDES *et al.*, 2017). Em 2018, foi detectado pela primeira vez em isolados de *Salmonella* Typhimurium provenientes de carne de varejo (RAU *et al.*, 2018). Isolados de humanos e de carne suína de *Salmonella* sorotipo 1,4,[5],12:i:- resistentes a *mcr-1* foram isolados pela primeira vez em Portugal em 2011 e no Brasil em 2015 (CAMPOS *et al.*, 2016; RAU *et al.*, 2020). No Brasil, também foram descritos um isolado de *Salmonella* Choleraesuis de origem suína (2017) e um isolado de carne de aves *Salmonella* Schwarzengrund (entre 2013-2016), contendo o gene de resistência à colistina *mcr-1* (MORENO *et al.*, 2019; VILELA *et al.*, 2022). Esse gene de resistência foi possivelmente transmitido horizontalmente para *Salmonella* através contato com

Escherichia coli, a primeira espécie bacteriana a apresentar o gene (LIU *et al.*, 2016).

O *mcr-1* já foi relatado em vários sorotipos de *Salmonella*, como Typhimurium e sua variante monofásica (1,4,[5],12:i:-), Anatum, Derby, Indiana, London, Rissen e Newport, Enteritidis, Paratyphi B, Virchow, Indiana, Londres, Ngor e Goldcoast (CAMPOS *et al.*, 2016; YI *et al.*, 2017; TANG *et al.*, 2020; PORTES *et al.*, 2022). Bactérias zoonóticas, como *Salmonella* enterica que adquiriram resistência à colistina mediada por plasmídeos, podem ser transmitidas aos humanos através da cadeia alimentar. Uma vez em humanos, além de causarem doenças, podem atuar como veículo para a propagação da resistência à colistina para outras Enterobactérias, incluindo importantes patógenos nosocomiais (VÁZQUEZ *et al.*, 2022).

O objetivo do presente trabalho foi reportar a ocorrência de um isolado de *Salmonella* Typhimurium com resistência a colistina pelo sequenciamento de genoma completo.

MATERIAS E MÉTODOS

Isolado bacteriano

Salmonella enterica subespécie *enterica* sorotipo 1,4,[5],12:i:-, cepa identificada como UFRGS-SA034, foi isolada em 2005 de uma amostra de salsicha. O sorotipo foi previamente determinado através das normas do esquema White Kauffmann Le Minor (ISSENHUTH-JEANJEAN *et al.*, 2014). Colônia bacteriana foi removida da placa de ágar xilose lisina desoxicolato (XLD) e colocada em caldo de infusão de cérebro e coração (BHI), seguido de incubação durante a noite a 35°C. O isolado foi analisado posteriormente com ensaio de PCR específico para espécie. Resumidamente, o DNA foi extraído com kit comercial seguindo instruções do fornecedor (NewGene, Simbios Biotecnologia, Cachoeirinha, RS - Brasil). PCR em tempo real específica para *Salmonella* foi realizado com kit NewGene (Simbios Biotecnologia, Cachoeirinha, RS - Brasil). As condições de amplificação incluíram um ciclo inicial de desnaturação de 3 min a 95°C seguido por 40 ciclos de 15s a 95°C e 60s a 60°C realizados em um instrumento StepOne Plus (Applied Biosystems, Carlsbad CA, EUA).

Sequenciamento de genoma completo (WGS)

O PureLink® Genomic DNA Mini Kit foi utilizado para extrair DNA genômico seguindo as instruções do fabricante (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA), e o DNA foi visualizado em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio para avaliar sua integridade. Bibliotecas de sequenciamento foram preparadas utilizando o kit Nextera XT (Illumina, Inc., San Diego, CA, EUA). A concentração de DNA foi ajustada para 0,5 ng/μl e o sequenciamento foi realizado em uma plataforma Illumina NextSeq com leituras de pares de 150 pb (Wadsworth Center, Departamento de Saúde do Estado de Nova York, Albany, NY, EUA).

Montagem do genoma, tipagem e sorotipagem *in silico*

A versão Trimmomatic 0.33 (BOLGER *et al.*, 2014) foi usada para cortar leituras de sequência bruta e remover bases de baixa qualidade. A qualidade das leituras aparadas foi avaliada usando FastQC versão 0.11.2 (BABRAHAM, 2014) antes da montagem de novo usando SPAdes versão 3.6.0 (BANKEVICH *et al.*, 2012). A qualidade do genoma foi avaliada usando QUAST versão 4.0, e a cobertura média foi estimada usando BBmap versão 38.26 (BUSHNELL, 2015) e Samtools versão 1.8. O SISTR versão 0.3.1 (YOSHIDA, *et al.*, 2016) foi utilizado para realizar a sorotipagem *in silico* do isolado. O genoma também foi atribuído a um tipo de sequência usando um esquema de tipagem de sequência multi-locus de sete genes (MLST - <https://github.com/tseemann/mlst>).

Identificação de *replicons* de plasmídeos, genes de resistência antimicrobiana e fatores de virulência

ABRicate versão 0.8 ([//github.com/tseemann/abricate](https://github.com/tseemann/abricate)) foi usado para detectar genes de resistência antimicrobiana, fatores de virulência e *replicons* de plasmídeos no genoma montado, usando ResFinder (ZANKARI *et al.*, 2012), Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD) (MCARTHUR *et al.*, 2013), banco de dados de fatores de virulência (VFDB) (CHEN *et al.*, 2005) e bancos de dados PlasmidFinder (CARATTOLI *et al.*, 2014), respectivamente (acessados em 11 de julho de 2021). Ilhas de patogenicidade de *Salmonella* (SPIs) foram detectadas no genoma ([//bitbucket.org/genomicepidemiology/spifinder_db/src/master/](https://bitbucket.org/genomicepidemiology/spifinder_db/src/master/)) usando o nucleotídeo BLAST (BLASTN) (CAMACHO *et al.*, 2009). Para todas as pesquisas,

foram utilizados limiares mínimos de identidade e cobertura de nucleotídeos de 75% e 50%, respectivamente.

RESULTADOS

Dados WGS e tipo de sequência (ST)

As leituras do sequenciamento bruto do genoma UFRGS-SA034 foram montadas com 81 *contigs*, valor de N50 de 166.113 pb, comprimento 4,89 Mpb e 52,1% de conteúdo de GC. O MLST *in silico* mostrou que o isolado corresponde ao ST19. O gcMLST mostrou que o genoma corresponde ao sorotipo monofásico (fórmula antigênica: I 4,[5],12:i:-). A sequência completa da cepa UFRGS-SA034 foi depositada no NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) sob BioSample SAMN08386750.

Elementos genéticos

Foram detectados seis *replicons* de plasmídeo (ColRNAI, IncFIB(S), IncFII(S), IncQ1 e IncX4) e dez genes e/ou integrons (*aac(3)-IId*, *aac(6')-Iaa*, *aadA2*, *blaTEM-1B*, *dfrA12*, *mcr-1*, *mdf(A)*, *qnrB19*, *sul2* e *tet(B)*) os quais conferem resistência a oito classes de antibióticos diferentes (aminoglicosídeos, beta-lactamases, diaminopirimidinas, peptídeos, agentes desinfetantes e antissépticos, fluoroquinolonas, sulfonamidas e tetraciclina), portanto essa cepa poderia ser classificada como MDR.

Foram verificados os seguintes resultados: *mcr-1* (codificando resistência ao peptídeo/colistina) localizado em um plasmídeo IncX4 sem mais genes de resistência antimicrobiana no mesmo *contig* (Figura 1); *qnrB19* (que codifica resistência às fluoroquinolonas) localizado em um plasmídeo ColRNAI; *sul2* (codificando resistência à sulfonamida) localizado em um plasmídeo IncQ1; *blaTEM-1B* (beta-lactamase) e *aac(3)-IId* (aminoglicosídeo acetiltransferase) localizados no mesmo *contig* codificado no cromossomo; *aadA2* (aminoglicosídeo nucleotidiltransferase) e *dfrA12* (diaminopirimidina) localizados no mesmo *contig* codificado no cromossomo; *aac(6')-Iaa* (aminoglicosídeo acetiltransferase) codificado no cromossomo; *mdf(A)* (agentes desinfetantes e antissépticos) codificados no cromossomo; e *tet(B)* (tetraciclina) codificado no cromossomo.

Além disso, foram encontradas 10 ilhas de patogenicidade no genoma, são: SPI1-2-3-4-5-9-11-13-14 e C63PI e 138 genes de virulência.

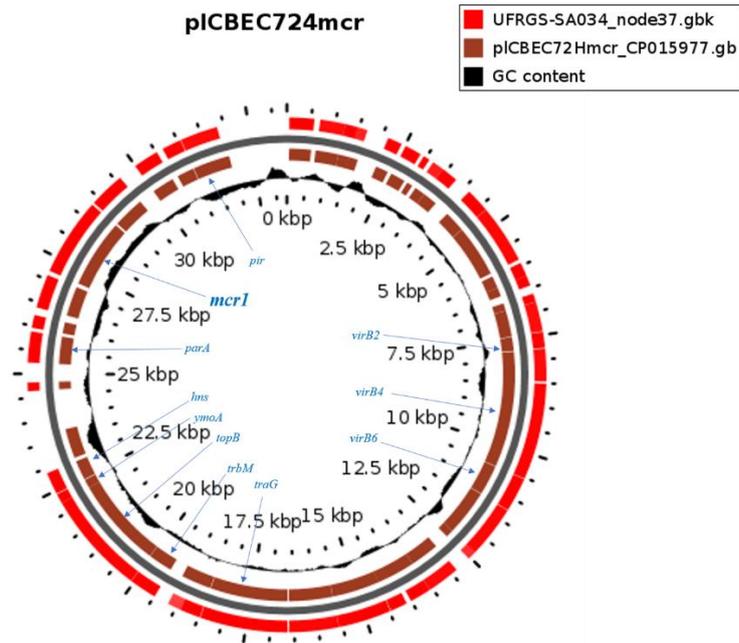


Figura 1 – Diagrama do BLAST Atlas mostrando a similaridade genômica entre plCBEC72Hmcr (anel marrom; número de acesso GenBank CP015977), o primeiro plasmídeo IncX4 contendo o gene de resistência à colistina *mcr-1* descrito em um isolado de *Escherichia coli* identificado no Brasil, em comparação com *Salmonella* I 1,4,[5],12:i:- IncX4 *mcr-1* abrigando plasmídeos contidos no genoma brasileiro UFRGS-SA034 (anel vermelho), isolado de salsicha em 2005 e analisado no presente estudo.

DISCUSSÃO

Neste estudo, detectamos a presença do gene *mcr-1* em uma amostra de salsicha isolada no ano de 2005 no Brasil. O sorotipo de *Salmonella* que abrigava o gene foi identificado como sendo a variante monofásica de Typhimurium I 4,[5],12:i:-. Desde que foi confirmado como um agente patogênico emergente, esse sorotipo é considerado um dos mais frequentes responsáveis por infecções humanas. *Salmonella* 4,[5],12:i:- é reconhecida como causadora de Salmonelose humana, particularmente em países e regiões que estão associados à proeminência da cadeia de produção alimentar relacionada com suínos. Entretanto, frangos, patos e perus, também desempenham um papel importante no alojamento do clone ST34 positivo para *mcr-1* (BARCO *et al.*, 2015; ANDREOLI *et al.*, 2017; MARDER *et al.*, 2018; POONCHAREON *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2019; TIAN *et al.*, 2021).

No Brasil, o primeiro relato da presença do gene *mcr-1* mediado por plasmídeo na espécie *Salmonella* ocorreu em 2018, quando Rau e colaboradores detectaram pela primeira vez o gene em *Salmonella enterica* sorotipo Typhimurium, proveniente de uma amostra de carne suína congelada de varejo (RAU *et al.*, 2018).

Em outro estudo, analisando amostras aleatórias de carne de frango, peru e suíno, foi detectado novamente a presença de isolados de *Salmonella* abrigando o gene *mcr-1* mediado por plasmídeo (RAU *et al.*, 2020). A maioria dos isolados pertenciam ao sorotipo Typhimurium e sua variante monofásica 4,[5],12:i:-, ressaltando a rápida disseminação do gene e a ameaça à saúde pública que isso implica, uma vez que as polimixinas são usadas para o tratamento de infecções graves causadas por essa e outras bactérias em seres humanos (RAU *et al.*, 2020).

No presente estudo o gene *mcr-1* estava localizado no plasmídeo IncX4, sem demais genes de resistência detectados no mesmo *contig*. De acordo com MORENO *et al.* (2019) na América Latina, somente no Brasil há relatos de plasmídeo IncX4 abrigando o gene *mcr-1* em *Salmonella*. Não obstante, no Brasil é relatada a presença desse gene associado ao plasmídeo IncX4 em outras espécies bacterianas, como *Escherichia coli* em amostras humanas, de alimentos e do meio ambiente, e *Klebsiella pneumoniae* de pacientes humanos internados em hospitais (FERNANDES *et al.*, 2016; AIRES *et al.*, 2017; MONTE *et al.*, 2017; DALMOLIN *et al.*, 2018; PILLONETTO *et al.*, 2019).

Portes *et al.* (2022) ao realizarem uma revisão sistemática, observaram que a presença do gene *mcr* em *Salmonella* ao redor do mundo, tem como principal fonte os animais, seguido de fontes humanas, estando os alimentos de origem animal como a terceira principal fonte do gene, enfatizando o risco de contaminação na cadeia de processamento de alimentos de origem animal. Os autores ainda relatam que o sorotipo *Salmonella* Typhimurium é o que apresenta a maior frequência de detecção do gene *mcr*, provavelmente, decorrente da pressão seletiva mediante ao uso intenso da colistina na pecuária nos últimos anos, pois o sorotipo apresenta diversos fatores de virulência, e conseqüentemente, alta capacidade de adaptação a diferentes hospedeiros (FÀBREGA; VILA, 2013; PORTES *et al.*, 2022).

De acordo com WANG *et al.* (2017) a rápida disseminação do *mcr-1* na América Latina se deve em parte à sua presença em uma variedade de plasmídeos, a incluir IncX4, IncI2, IncP, IncHI1, IncHI2, IncF, IncFI e IncFII. Dentre esses, o plasmídeo IncHI2 é tipo mais comum em *Salmonella* e o também o mais ativo na aquisição de genes de resistência (WONG *et al.*, 2015; YI *et al.*, 2017; CUI *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2017). Entretanto, TANG *et al.* (2020) afirmam que os estudos ainda não oferecem uma visão suficientemente abrangente a respeito da evolução das rotas da classe IncHI2 de plasmídeos portadores de *mcr-1*.

Alguns plasmídeos que abrigam o gene *mcr-1* podem abrigar outros genes de resistência a antibióticos, como *blaCTX-M*, *floR* e/ou *qnr*, os quais podem codificar resistência a várias classes de antibióticos, incluindo polimixinas, beta-lactamases, quinolonas, tetraciclina e anfenicóis (LITRUP *et al.*, 2017; POIREL; JAYOL; NORDMAN, 2017; LIMA; DOMINGUES; DA SILVA, 2019). Contudo, no presente estudo os demais genes de resistência a antimicrobianos detectados foram localizados em outros plasmídeos e em algumas regiões do cromossomo.

Até agora, foram identificadas 22 novas variantes genéticas do *mcr-1* em diferentes países, indicando a possibilidade de evolução contínua. Além disso, foram relatados vários novos alelos *mcr-1*, ressaltando que a otimização do uso da colistina da medicina humana implica na realização de testes de pesquisa dos genes de resistência previamente à sua administração. O isolamento dos doentes cujo teste de pesquisa do gene *mcr-1* associado a outros genes de resistência, nomeadamente aos genes responsáveis pela síntese de carbapenemases, seja positivo é também indicado na prevenção da disseminação da resistência antibacteriana (RHOUMA *et al.*, 2016b; EL-SAYED AHMED *et al.*, 2020).

Em relação aos outros genes de resistência encontrados na cepa UFRGS-SA034, o gene *qnrB19* que codifica resistência às fluoroquinolonas foi localizado no plasmídeo ColRNAI. Em 2011, Ferrari e colaboradores reportaram pela primeira vez a presença do gene *qnrB19* no gênero *Salmonella*, no Brasil, e desde então o gene foi relatado em diferentes sorotipos que circulam na cadeia alimentar do país (Ferrari *et al.*, 2011; Monte *et al.*, 2019). A respeito do plasmídeo que abrigava o gene detectado no presente estudo, Saidenberg *et al.* (2023) identificou o plasmídeo ColRNAI abrigando o gene *qnrB19* em isolados de *Salmonella* Minnesota, e também outros autores relataram a presença do mesmo plasmídeo associado a outros genes em vários sorotipos de *Salmonella* MDR, como Heidelberg (KIPPER *et al.*, 2021), Infantis (EGOROVA *et al.*, 2021) e 4,[5],12:i:- (ZAJAC *et al.*, 2023).

O gene *sul2* que codifica a enzima diidropteroato sintase, responsável pela resistência às sulfonamidas, foi identificado em um plasmídeo IncQ1, no presente estudo. Os genes *sul* podem ser transferidos entre bactérias através de integrons, transposons ou plasmídeos (LEES *et al.*, 2021). As sulfonamidas foram os primeiros medicamentos a serem utilizados na medicina veterinária em doses terapêutica, e seu uso excessivo impôs pressões seletivas sobre as bactérias, sendo assim, observam-se altas taxas de prevalência de resistência às sulfonamidas em bactérias

Gram-negativas isoladas de animais e humanos ao redor mundo (CARD *et al.*, 2016; BEN *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2019; YUAN *et al.*, 2019; LEES *et al.*, 2021).

Os genes *blaTEM*, compatível ao gene *blaTEM-1b* encontrado no presente estudo, são codificadores de beta-lactamases capazes de degradar ampicilina pelo rompimento da ligação amina do anel beta-lactâmico (AARESTRUP *et al.*, 2003; MUNITA; ARIAS, 2016). Esses genes são os mais reportados em isolados de *Salmonella* de alimentos e geralmente são transportados por transposons e encontrados em plasmídeos, o que aumenta a capacidade de disseminação do mecanismo de resistência, representando uma grande preocupação para a saúde global (BAILEY *et al.*, 2011; POIREL; BONNIN; NORDMANN, 2012; MAKA; POPOWSKA, 2016). A ampicilina é classificada como um antimicrobiano de importância crítica pela OMS, e a presença do gene *blaTEM* caracterizou clones pandêmicos como o sorotipo 1,4,[5],12:i:- MDR que circula nos países europeus desde 2006 (HOPKINS *et al.*, 2010; WHO, 2019).

A resistência aos aminoglicosídeos pode ocorrer com base em vários mecanismos, e geralmente é resultado da inativação enzimática pelas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos: acetiltransferase (*aac*), nucleotidiltransferase /adenililtransferase (*ant*) e fosfotransferases (*aph*) (KRAUSE *et al.*, 2016). Rodrigues *et al.* (2020) analisando a frequência dos genes de resistência a antimicrobianos de *Salmonellas* no Brasil, revelou que a classe de antibióticos que apresentou maior quantidade de genes de resistência foi a dos aminoglicosídeos, sendo o gene *aac(6')-laa* o mais prevalente. O gene *aadA2* também confere resistência à classe dos aminoglicosídeos, mais especificamente, à estreptomicina. Esse é um perfil de resistência frequentemente encontrado em *Salmonella* (RAMIREZ; TOLMASKY, 2010; LOPES *et al.*, 2014, 2016).

Os genes *tet* são os mais regularmente encontrados em Enterobacteriaceae (LI *et al.*, 2014). De acordo com Roberts e Schwarz (2016), o gene *tet(B)* é específico para bactérias Gram-negativas, estando presente em 33 gêneros Gram-negativos. Múltiplos estudos mostraram a presença do gene *tet(B)* em isolados de *Salmonella* Typhimurium e sua variante monofásica (4,[5],12:i:-) em clones clinicamente relevante na Europa (MIGURA-GARCIA *et al.*, 2020; LUCARELLI *et al.*, 2010). A resistência à tetraciclina tem sido relatada em todo o mundo, e no Brasil, pode ser explicada pelo seu uso como promotor de crescimento em criações de suínos. Em 1998, as autoridades brasileiras restringiram o uso de sulfonamidas e

tetraciclinas apenas para tratamento clínico na pecuária, proibindo seu uso como promotores de crescimento, e desde então este tem sido o antibiótico mais utilizado na suinocultura em termos terapêuticos (ALMEIDA *et al.*, 2016; VOSS RECH *et al.*, 2017).

Os genes *drf* conferem resistência ao trimetoprim, uma diaminopirimidina, comumente associada às sulfonamidas, uma vez que as duas drogas têm efeito sinérgico e amplo espectro de ação, atuando na biossíntese do ácido fólico. A trimetropina pode alterar a permeabilidade celular a partir de modificação na enzima diidrofalato redutase. Essa resistência pode ser conferida cromossomicamente, através de plasmídeos ou por transposons (BRASIL, 2007). *Integrans* com cassetes *dfrA12-aadA2* foram detectados em isolados de *Salmonella* de perus, patos e frangos de diferentes sorotipos ao redor do mundo, como Taiwan (WANG *et al.*, 2010), Tailândia (KHEMTONG; CHUANHUEN, 2008), Alemanha (MIKO *et al.*, 2005), Dinamarca (BELL *et al.*, 2011), Malásia (CHUAH *et al.*, 2018) e China, demonstrando a distribuição global desses genes (MENG *et al.*, 2017).

O *mdf(A)* é um gene que codifica uma proteína de efluxo multidroga e sua superexpressão resulta em resistência a vários antimicrobianos e cátions orgânicos, como tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e brometo de etídio, além de mediar resistência alcalina (LEWINSON; PADAN; BIBI, 2004; BENGTSSON-PALME; KRISTIANSOON; LARSSON, 2018). Esse gene tem sido reportado em isolado de animais de produção e alimentos de origem animal contaminados com *Salmonella* no Brasil (KIPPER *et al.*, 2020; KIPPER *et al.*, 2021).

Tendo em vista os resultados obtidos no presente estudo, ressaltamos que a presença de um único mecanismo de resistência por si só, não garante a sobrevivência das bactérias, sendo comum a ocorrência simultânea de vários mecanismos de resistência em diferentes grupos de antibióticos. Em isolados de *Salmonella* a presença de genes que conferem resistência a aminoglicosídeos, tetraciclinas, beta-lactâmicos, cloranfenicol, sulfonamidas, trimetoprim, quinolonas, e colistina, tem sido reportada cada vez mais (CHAUDHARI *et al.*, 2023; URBAN-CHMIEL *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

O presente trabalho mostrou o sorotipo de *Salmonella* I 1,4,[5],12:i:- mais antigo do Brasil carregando um gene de resistência à colistina *mcr-1*, descrito na literatura.

REFERÊNCIAS

- Aarestrup FM, Lertworapreecha M, Evans MC, Bangtrakulnonth A, Chalermchaikit T, Hendriksen RS, Wegener HC. Antimicrobial susceptibility and occurrence of resistance genes among *Salmonella enterica* serovar Weltevreden from different countries. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Oct;52(4):715-8. doi: 10.1093/jac/dkg426. Epub 2003 Sep 12. PMID: 12972453.
- Aires CAM, da Conceição-Neto OC, Tavares E Oliveira TR, Dias CF, Montezzi LF, Picão RC, Albano RM, Asensi MD, Carvalho-Assef APD. Emergence of the Plasmid-Mediated *mcr-1* Gene in Clinical KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 392 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jun 27;61(7):e00317-17. doi: 10.1128/AAC.00317-17. PMID: 28438940; PMCID: PMC5487683.
- Almeida F, Medeiros MI, Kich JD, Falcão JP. Virulence-associated genes, antimicrobial resistance and molecular typing of *Salmonella* Typhimurium strains isolated from swine from 2000 to 2012 in Brazil. *J Appl Microbiol.* 2016 Jun;120(6):1677-90. doi: 10.1111/jam.13110. Epub 2016 Apr 5. PMID: 26913828.
- Andreoli G, Merla C, Valle CD, Corpus F, Morganti M, D'incau M, Colmegna S, Marone P, Fabbi M, Barco L, Carra E. Foodborne Salmonellosis in Italy: Characterization of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Monophasic Variant 4,[5],12:i:- Isolated from Salami and Human Patients. *J Food Prot.* 2017 Apr;80(4):632-639. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-16-331. PMID: 28291384.
- ASM - American Society for Microbiology. *Mcr-1* gene isolated from human for the first time in Brazil. *Science (Wash D C)* 2016. <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/08/160808144852.htm>, Accessed date: 7 July 2023.
- Babraham Bioinformatics. 2014. FastQC v. 0.11.2. <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>.
- Bailey JK, Pinyon JL, Anantham S, Hall RM. Distribution of the *bla*TEM gene and *bla*TEM-containing transposons in commensal *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(4):745-51. doi: 10.1093/jac/dkq529. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21393132.
- Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, Lesin VM, Nikolenko SI, Pham S, Prjibelski AD, Pyshkin AV, Sirotkin AV, Vyahhi N, Tesler G, Alekseyev MA, Pevzner PA. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol.* 2012 May;19(5):455-77. doi: 10.1089/cmb.2012.0021. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22506599; PMCID: PMC3342519.
- Barco L, Barrucci F, Cortini E, Ramon E, Olsen JE, Luzzi I, Lettini AA, Ricci A. Ascertaining the relationship between *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* 4,[5],12:i:- by MLVA and inferring the sources of human salmonellosis due to the two

serovars in Italy. *Front Microbiol.* 2015 Apr 27;6:301. doi: 10.3389/fmicb.2015.00301. PMID: 25983720; PMCID: PMC4415582.

Bawn, M., Alikhan, N. F., Thilliez, G., Kirkwood, M., Wheeler, N. E., Petrovska, L., Dallman, T. J., Adriaenssens, E. M., Hall, N., & Kingsley, R. A. (2020). Evolution of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium driven by anthropogenic selection and niche adaptation. *PLoS genetics*, 16(6), e1008850. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008850>

Bell RL, González-Escalona N, Stones R, Brown EW. Phylogenetic evaluation of the 'Typhimurium' complex of *Salmonella* strains using a seven-gene multi-locus sequence analysis. *Infect Genet Evol.* 2011 Jan;11(1):83-91. doi: 10.1016/j.meegid.2010.10.005. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20970525.

Ben W, Wang J, Pan X, Qiang Z. Dissemination of antibiotic resistance genes and their potential removal by on-farm treatment processes in nine swine feedlots in Shandong Province, China. *Chemosphere.* 2017 Jan;167:262-268. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.10.013. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27728885.

Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2018 Jan 1;42(1):fux053. doi: 10.1093/femsre/fux053. PMID: 29069382; PMCID: PMC5812547.

Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jun;50(6):1953-8. doi: 10.1128/AAC.00035-06. PMID: 16723551; PMCID: PMC1479097.

Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014 Aug 1;30(15):2114-20. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24695404; PMCID: PMC4103590.

Branchu, P., Bawn, M., & Kingsley, R. A. (2018). Genome variation and molecular epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium pathovariants. *Infection and Immunity*, 86(8), [e00079-18]. <https://doi.org/10.1128/IAI.00079-18>

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Ficam 108 estabelecidos o controle e o monitoramento de *Salmonella* spp. nos 109 estabelecimentos avícolas comerciais de frangos e perus de corte e nos 110 estabelecimentos de abate de frangos, galinhas, perus de corte e reprodução. 111 Instrução Normativa nº 20, de 21 de outubro de 2016. Brasil, 2016^a. 112 Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos113_animal/controle-depatogenos/arquivos-controle-de114patogenos/SalmonellaIN202016Salmonella.pdf. Acesso 21/01/2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico. Brasília, 2007. Disponível em: . Acesso em:

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde e ambiente. Saúde de A a Z. Doenças transmitidas por transmissão hídrica e alimentar. Informe 2023.. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dtha/publicacoes/surtos-de-doencas-de-transmissao-hidrica-e-alimentar-no-brasil-informe-2023>

- Bushnell B. 2015. BBMap v. 38.26. <https://sourceforge.net/projects/bbmap/>.
- Camacho C, Coulouris G, Avagyan V, Ma N, Papadopoulos J, Bealer K, Madden TL. BLAST+: architecture and applications. *BMC Bioinformatics*. 2009 Dec 15;10:421. doi: 10.1186/1471-2105-10-421. PMID: 20003500; PMCID: PMC2803857.
- Campos J, Cristino L, Peixe L, Antunes P. MCR-1 in multidrug-resistant and copper-tolerant clinically relevant *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- and S. Rissen clones in Portugal, 2011 to 2015. *Euro Surveill*. 2016 Jun 30;21(26). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30270. PMID: 27387036.
- Carattoli A, Zankari E, García-Fernández A, Voldby Larsen M, Lund O, Villa L, Møller Aarestrup F, Hasman H. In silico detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3895-903. doi: 10.1128/AAC.02412-14. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24777092; PMCID: PMC4068535.
- Card R, Vaughan K, Bagnall M, Spiropoulos J, Cooley W, Strickland T, Davies R, Anjum MF. Virulence Characterisation of *Salmonella enterica* Isolates of Differing Antimicrobial Resistance Recovered from UK Livestock and Imported Meat Samples. *Front Microbiol*. 2016 May 2;7:640. doi: 10.3389/fmicb.2016.00640. PMID: 27199965; PMCID: PMC4852480.
- Chaudhari R, Singh K, Kodgire P. Biochemical and molecular mechanisms of antibiotic resistance in *Salmonella* spp. *Res Microbiol*. 2023 Jan-Feb;174(1-2):103985. doi: 10.1016/j.resmic.2022.103985. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35944794.
- Chen L, Yang J, Yu J, Yao Z, Sun L, Shen Y, Jin Q. VFDB: a reference database for bacterial virulence factors. *Nucleic Acids Res*. 2005 Jan 1;33(Database issue):D325-8. doi: 10.1093/nar/gki008. PMID: 15608208; PMCID: PMC539962.
- Chuah LO, Shamila Syuhada AK, Mohamad Suhaimi I, Farah Hanim T, Rusul G. Genetic relatedness, antimicrobial resistance and biofilm formation of *Salmonella* isolated from naturally contaminated poultry and their processing environment in northern Malaysia. *Food Res Int*. 2018 Mar;105:743-751. doi: 10.1016/j.foodres.2017.11.066. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29433269.
- Cui M, Zhang J, Gu Z, Li R, Chan EW, Yan M, Wu C, Xu X, Chen S. Prevalence and Molecular Characterization of mcr-1-Positive *Salmonella* Strains Recovered from Clinical Specimens in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Apr 24;61(5):e02471-16. doi: 10.1128/AAC.02471-16. PMID: 28193662; PMCID: PMC5404577.
- Dalmolin TV, Martins AF, Zavascki AP, de Lima-Morales D, Barth AL. Acquisition of the mcr-1 gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Feb;90(2):132-133. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.016. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29169659.
- Dubashynskaya NV, Skorik YA. Polymyxin Delivery Systems: Recent Advances and Challenges. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Apr 29;13(5):83. doi: 10.3390/ph13050083. PMID: 32365637; PMCID: PMC7281078.
- EFSA - European Food Safety Authority. European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2018 Zoonoses Report. *EFSA J*. 2019;17:e05926. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5926

Egorova A, Mikhaylova Y, Saenko S, Tyumentseva M, Tyumentsev A, Karbyshev K, Chernyshkov A, Manzeniuk I, Akimkin V, Shelonkov A. Comparative Whole-Genome Analysis of Russian Foodborne Multidrug-Resistant *Salmonella* *Infantis* Isolates. *Microorganisms*. 2021 Dec 31;10(1):89. doi: 10.3390/microorganisms10010089. PMID: 35056538; PMCID: PMC8781764.

El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):868-885. doi: 10.1080/22221751.2020.1754133. PMID: 32284036; PMCID: PMC7241451.

EMA - European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016. 2018. Eighth ESVAC report (EMA/275982/2018)

Fàbrega A, Vila J. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium skills to succeed in the host: virulence and regulation. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Apr;26(2):308-41. doi: 10.1128/CMR.00066-12. PMID: 23554419; PMCID: PMC3623383.

Fernandes MR, McCulloch JA, Vianello MA, Moura Q, Pérez-Chaparro PJ, Esposito F, Sartori L, Dropa M, Matté MH, Lira DP, Mamizuka EM, Lincopan N. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying the *mcr-1* Gene in a Colistin-Resistant *Escherichia coli* Sequence Type 101 Isolate from a Human Infection in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Sep 23;60(10):6415-7. doi: 10.1128/AAC.01325-16. PMID: 27503650; PMCID: PMC5038249.

Fernandes MR, Sellera FP, Esposito F, Sabino CP, Cerdeira L, Lincopan N. Colistin-Resistant *mcr-1*-Positive *Escherichia coli* on Public Beaches, an Infectious Threat Emerging in Recreational Waters. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jun 27;61(7):e00234-17. doi: 10.1128/AAC.00234-17. PMID: 28416556; PMCID: PMC5487669.

Ferrari R, Galiana A, Cremades R, Rodriguez JC, Magnani M, Tognim MC, Oliveira TC, Royo G. Plasmid-mediated quinolone resistance by genes *qnrA1* and *qnrB19* in *Salmonella* strains isolated in Brazil. *J Infect Dev Ctries*. 2011 Jul 4;5(6):496-8. doi: 10.3855/jidc.1735. PMID: 21727652.

Ferrari RG, Panzenhagen PHN, Conte-Junior CA. Phenotypic and Genotypic Eligible Methods for *Salmonella* Typhimurium Source Tracking. *Front Microbiol*. 2017 Dec 22;8:2587. doi: 10.3389/fmicb.2017.02587. PMID: 29312260; PMCID: PMC5744012.

Ferrari, R. G., Rosario, D. K. A., Cunha-Neto, A., Mano, S. B., Figueiredo, E. E. S., & Conte-Junior, C. A. (2019). Worldwide Epidemiology of *Salmonella* Serovars in Animal-Based Foods: a Meta-analysis. *Applied and Environmental Microbiology*, 85(14). <https://doi.org/10.1128/aem.00591-19>

Fortini D, Owczarek S, Dionisi AM, Lucarelli C, Arena S, Carattoli A; Enter-Net Italia Colistin Resistance Study Group; Villa L, García-Fernández A. Colistin Resistance Mechanisms in Human *Salmonella enterica* Strains Isolated by the National Surveillance Enter-Net Italia (2016-2018). *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jan 13;11(1):102. doi: 10.3390/antibiotics11010102. PMID: 35052978; PMCID: PMC8772777.

Haque, A., Mir Rowshan Akter, Islam, S. K., Alam, J., Sucharit Basu Neogi, Yamasaki, S., & Kabir, L. (2021). *Salmonella Gallinarum* in Small-Scale Commercial Layer Flocks: Occurrence, Molecular Diversity and AntibioGram. 8(5), 71–71. <https://doi.org/10.3390/vetsci8050071>

Hopkins KL, Kirchner M, Guerra B, Granier SA, Lucarelli C, Porrero MC, Jakubczak A, Threlfall EJ, Mevius DJ. Multiresistant *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in Europe: a new pandemic strain? *Euro Surveill.* 2010 Jun 3;15(22):19580. PMID: 20546690.

Hu Y, Fanning S, Gan X, Liu C, Nguyen S, Wang M, Wang W, Jiang T, Xu J, Li F. *Salmonella* harbouring the *mcr-1* gene isolated from food in China between 2012 and 2016. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):826-828. doi: 10.1093/jac/dky496. PMID: 30602017.

Hu, Q., Coburn, B., Deng, W., Li, Y., Shi, X., Lan, Q., Wang, B., Coombes, B. K., & Finlay, B. B. (2008). *Salmonella enterica* Serovar Senftenberg Human Clinical Isolates Lacking SPI-1. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(4), 1330–1336. <https://doi.org/10.1128/jcm.01255-07>

Issenhuth-Jeanjean S, Roggentin P, Mikoleit M, Guibourdenche M, de Pinna E, Nair S, Fields PI, Weill FX. Supplement 2008-2010 (no. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. *Res Microbiol.* 2014 Sep;165(7):526-30. doi: 10.1016/j.resmic.2014.07.004. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25049166.

Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, Nation RL, Li J. Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2016 Jun;30(2):391-414. doi: 10.1016/j.idc.2016.02.005. PMID: 27208765.

Kempf I, Fleury MA, Drider D, Bruneau M, Sanders P, Chauvin C, Madec JY, Jouy E. What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Nov;42(5):379-83. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.012. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24076115.

Khemtong S, Chuanchuen R. Class 1 integrons and *Salmonella* genomic island 1 among *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine. *Microb Drug Resist.* 2008 Mar;14(1):65-70. doi: 10.1089/mdr.2008.0807. PMID: 18328001.

Kipper D, Carroll LM, Mascitti AK, Streck AF, Fonseca ASK, Ikuta N, Lunge VR. Genomic Characterization of *Salmonella* Minnesota Clonal Lineages Associated with Poultry Production in Brazil. *Animals (Basel).* 2020 Nov 5;10(11):2043. doi: 10.3390/ani10112043. PMID: 33167341; PMCID: PMC7694379.

Kipper D, Orsi RH, Carroll LM, Mascitti AK, Streck AF, Fonseca ASK, Ikuta N, Tondo EC, Wiedmann M, Lunge VR. Recent Evolution and Genomic Profile of *Salmonella enterica* Serovar Heidelberg Isolates from Poultry Flocks in Brazil. *Appl Environ Microbiol.* 2021 Oct 14;87(21):e0103621. doi: 10.1128/AEM.01036-21. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34406824; PMCID: PMC8516049.

Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(6), a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>

Lees P, Pelligand L, Giraud E, Toutain PL. A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. *J Vet Pharmacol Ther.* 2021 Mar;44(2):137-171. doi: 10.1111/jvp.12895. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32725687.

Lewinson O, Padan E, Bibi E. Alkalitolerance: a biological function for a multidrug transporter in pH homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 28;101(39):14073-8. doi: 10.1073/pnas.0405375101. Epub 2004 Sep 15. PMID: 15371593; PMCID: PMC521123.

- Li R, Xie M, Zhang J, Yang Z, Liu L, Liu X, Zheng Z, Chan EW, Chen S. Genetic characterization of *mcr-1*-bearing plasmids to depict molecular mechanisms underlying dissemination of the colistin resistance determinant. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Feb;72(2):393-401. doi: 10.1093/jac/dkw411. Epub 2016 Sep 28. PMID: 28073961.
- Li, W., Atkinson, G., Thakor, N. et al. Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nat Commun* 4, 1477 (2013). <https://doi.org/10.1038/ncomms2470>
- Li, J., Nation, R. L., & Kaye, K. S. (Eds.). (2019). Polymyxin antibiotics: from laboratory bench to bedside (Vol. 1145). Berlin/Heidelberg, Germany: Springer.
- Liakopoulos A, Mevius DJ, Olsen B, Bonnedahl J. The colistin resistance *mcr-1* gene is going wild. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Aug;71(8):2335-6. doi: 10.1093/jac/dkw262. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27330067.
- Lima T, Domingues S, Da Silva GJ. Plasmid-Mediated Colistin Resistance in *Salmonella enterica*: A Review. *Microorganisms.* 2019 Feb 19;7(2):55. doi: 10.3390/microorganisms7020055. PMID: 30791454; PMCID: PMC6406434.
- Litrup E, Kiil K, Hammerum AM, Roer L, Nielsen EM, Torpdahl M. Plasmid-borne colistin resistance gene *mcr-3* in *Salmonella* isolates from human infections, Denmark, 2009-17. *Euro Surveill.* 2017 Aug 3;22(31):30587. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30587. PMID: 28797325; PMCID: PMC5553060.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26603172.
- Liu Z, Klümper U, Shi L, Ye L, Li M. From Pig Breeding Environment to Subsequently Produced Pork: Comparative Analysis of Antibiotic Resistance Genes and Bacterial Community Composition. *Front Microbiol.* 2019 Jan 29;10:43. doi: 10.3389/fmicb.2019.00043. PMID: 30761096; PMCID: PMC6361818.
- Lopes GV, Michael GB, Cardoso M, Schwarz S. Antimicrobial resistance and class 1 integron-associated gene cassettes in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from pigs at slaughter and abattoir environment. *Vet Microbiol.* 2016 Oct 15;194:84-92. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.04.020. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27142182.
- Lopes GV, Michael GB, Cardoso M, Schwarz S. Identification and characterization of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Derby isolates carrying a new *aadA26* gene cassette in a class 1 integron obtained at pig slaughterhouses. *FEMS Microbiol Lett.* 2014 Jul;356(1):71-8. doi: 10.1111/1574-6968.12473. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24839926.
- Lucarelli C, Dionisi AM, Torpdahl M, Villa L, Graziani C, Hopkins K, Threlfall J, Caprioli A, Luzzi I. Evidence for a second genomic island conferring multidrug resistance in a clonal group of strains of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and its monophasic variant circulating in Italy, Denmark, and the United Kingdom. *J Clin Microbiol.* 2010 Jun;48(6):2103-9. doi: 10.1128/JCM.01371-09. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20410351; PMCID: PMC2884514.

- Mała Ł, Popowska M. Antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolated from food. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2016;67(4):343-358. PMID: 27922740.
- Marder, E. P., Griffin, P. M., Cieslak, P. R., Dunn, J., Hurd, S., Jervis, R., ... & Geissler, A. L. (2018). Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food—foodborne diseases active surveillance network, 10 US Sites, 2006–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(11), 324.
- Mastorilli, E., Pietrucci, D., Barco, L., Ammendola, S., Petrin, S., Longo, A., Mantovani, C., Battistoni, A., Ricci, A., Desideri, A., & Losasso, C. (2018). A Comparative Genomic Analysis Provides Novel Insights Into the Ecological Success of the Monophasic *Salmonella* Serovar 4,[5],12:i:. *Frontiers in microbiology*, 9, 715. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00715>
- McArthur AG, Waglechner N, Nizam F, Yan A, Azad MA, Baylay AJ, Bhullar K, Canova MJ, De Pascale G, Ejim L, Kalan L, King AM, Koteva K, Morar M, Mulvey MR, O'Brien JS, Pawlowski AC, Piddock LJ, Spanogiannopoulos P, Sutherland AD, Tang I, Taylor PL, Thaker M, Wang W, Yan M, Yu T, Wright GD. The comprehensive antibiotic resistance database. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3348-57. doi: 10.1128/AAC.00419-13. Epub 2013 May 6. PMID: 23650175; PMCID: PMC3697360.
- McDermott, P. F., Zhao, S., & Tate, H. (2018). Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal *Salmonella*. *Microbiology Spectrum*, 6(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0014-2017>
- Medalla F, Gu W, Mahon BE, Judd M, Folster J et al. Estimated incidence of antimicrobial drug-resistant nontyphoidal *Salmonella* infections, United States, 2004–2012. *Emerg Infect Dis* 2016;23:29–37. doi DOI: 10.3201/eid2301.160771.
- Mellor, K. C., Petrovska, L., Thomson, N. R., Harris, K., Reid, S. W. J., & Mather, A. E. (2019). Antimicrobial Resistance Diversity Suggestive of Distinct *Salmonella* Typhimurium Sources or Selective Pressures in Food-Production Animals. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00708>
- Meng X, Zhang Z, Li K, Wang Y, Xia X, Wang X, Xi M, Meng J, Cui S, Yang B. Antibiotic Susceptibility and Molecular Screening of Class I Integron in *Salmonella* Isolates Recovered from Retail Raw Chicken Carcasses in China. *Microb Drug Resist.* 2017 Mar;23(2):230-235. doi: 10.1089/mdr.2015.0359. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27309257.
- Migura-Garcia L, González-López JJ, Martínez-Urtaza J, Aguirre Sánchez JR, Moreno-Mingorance A, Perez de Rozas A, Höfle U, Ramiro Y, Gonzalez-Escalona N. mcr-Colistin Resistance Genes Mobilized by IncX4, IncHI2, and IncI2 Plasmids in *Escherichia coli* of Pigs and White Stork in Spain. *Front Microbiol.* 2020 Jan 17;10:3072. doi: 10.3389/fmicb.2019.03072. PMID: 32010114; PMCID: PMC6978640.
- Miko A, Pries K, Schroeter A, Helmuth R. Molecular mechanisms of resistance in multidrug-resistant serovars of *Salmonella enterica* isolated from foods in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Dec;56(6):1025-33. doi: 10.1093/jac/dki365. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16227350.
- Monte DF, Lincopan N, Berman H, Cerdeira L, Keelara S, Thakur S, Fedorka-Cray PJ, Landgraf M. Genomic Features of High-Priority *Salmonella enterica* Serovars

Circulating in the Food Production Chain, Brazil, 2000-2016. *Sci Rep.* 2019 Jul 30;9(1):11058. doi: 10.1038/s41598-019-45838-0. PMID: 31363103; PMCID: PMC6667439.

Monte DF, Mem A, Fernandes MR, Cerdeira L, Esposito F, Galvão JA, Franco BDGM, Lincopan N, Landgraf M. Chicken Meat as a Reservoir of Colistin-Resistant *Escherichia coli* Strains Carrying *mcr-1* Genes in South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Apr 24;61(5):e02718-16. doi: 10.1128/AAC.02718-16. PMID: 28193665; PMCID: PMC5404526.

Moreno-Switt AI, Pezoa D, Sepúlveda V, González I, Rivera D, Retamal P, Navarrete P, Reyes-Jara A, Toro M. Transduction as a Potential Dissemination Mechanism of a Clonal *qnrB19*-Carrying Plasmid Isolated From *Salmonella* of Multiple Serotypes and Isolation Sources. *Front Microbiol.* 2019 Nov 7;10:2503. doi: 10.3389/fmicb.2019.02503. Erratum in: *Front Microbiol.* 2020 Apr 07;11:547. PMID: 31787939; PMCID: PMC6854032.

Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Antimicrobianos criticamente importantes para a medicina humana, 6ª revisão Genebra: Organização Mundial de Saúde, 2019, 45.

Pillonetto M, Mazzetti A, Becker GN, Siebra CA, Arend LNVS, Barth AL. Low level of polymyxin resistance among nonclonal *mcr-1*-positive *Escherichia coli* from human sources in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Feb;93(2):140-142. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.009. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30355469.

Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic support and diversity of acquired extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative rods. *Infect Genet Evol.* 2012 Jul;12(5):883-93. doi: 10.1016/j.meegid.2012.02.008. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22414916.

Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Apr;30(2):557-596. doi: 10.1128/CMR.00064-16. PMID: 28275006; PMCID: PMC5355641.

Poonchareon K, Pulsrikarn C, Nuanmuang N, Khamai P. Effectiveness of BOX-PCR in Differentiating Genetic Relatedness among *Salmonella enterica* Serotype 4,[5],12:i:- Isolates from Hospitalized Patients and Minced Pork Samples in Northern Thailand. *Int J Microbiol.* 2019 Jun 17;2019:5086240. doi: 10.1155/2019/5086240. PMID: 31316564; PMCID: PMC6604291.

Portes AB, Rodrigues G, Leitão MP, Ferrari R, Conte Junior CA, Panzenhagen P. Global distribution of plasmid-mediated colistin resistance *mcr* gene in *Salmonella*: A systematic review. *J Appl Microbiol.* 2022 Feb;132(2):872-889. doi: 10.1111/jam.15282. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34480840.

Qin, X., Yang, M., Cai, H., Liu, Y., Gorris, L., Aslam, M. Z., Jia, K., Sun, T., Wang, X., & Dong, Q. (2022). Antibiotic Resistance of *Salmonella* Typhimurium Monophasic Variant 1,4,[5],12:i:- in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(4), 532. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040532>

Rabsch, W., Tschäpe, H., & Bäuml, A. J. (2001). Non-typhoidal salmonellosis: emerging problems. *Microbes and Infection*, 3(3), 237–247. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(01\)01375-2](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(01)01375-2)

Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*. 2010 Dec;13(6):151-71. doi: 10.1016/j.drup.2010.08.003. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20833577; PMCID: PMC2992599.

Rau RB, de Lima-Morales D, Wink PL, Ribeiro AR, Barth AL. Salmonella enterica mcr-1 Positive from Food in Brazil: Detection and Characterization. *Foodborne Pathog Dis*. 2020 Mar;17(3):202-208. doi: 10.1089/fpd.2019.2700. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31556704.

Rau RB, de Lima-Morales D, Wink PL, Ribeiro AR, Martins AF, Barth AL. Emergence of mcr-1 Producing Salmonella enterica serovar Typhimurium from Retail Meat: First Detection in Brazil. *Foodborne Pathog Dis*. 2018 Jan;15(1):58-59. doi: 10.1089/fpd.2017.2346. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29048947.

Rhouma M, Beaudry F, Letellier A. Resistance to colistin: what is the fate for this antibiotic in pig production? *Int J Antimicrob Agents*. 2016a Aug;48(2):119-26. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.008. Epub 2016 May 6. PMID: 27234675.

Rhouma M, Beaudry F, Thériault W, Letellier A. Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives. *Front Microbiol*. 2016b Nov 11;7:1789. doi: 10.3389/fmicb.2016.01789. PMID: 27891118; PMCID: PMC5104958.

Roberts MC, Schwarz S. Tetracycline and Phenicol Resistance Genes and Mechanisms: Importance for Agriculture, the Environment, and Humans. *J Environ Qual*. 2016 Mar;45(2):576-92. doi: 10.2134/jeq2015.04.0207. PMID: 27065405.

Rodrigues GL, Panzenhagen P, Ferrari RG, Dos Santos A, Paschoalin VMF, Conte-Junior CA. Frequency of Antimicrobial Resistance Genes in Salmonella From Brazil by in silico Whole-Genome Sequencing Analysis: An Overview of the Last Four Decades. *Front Microbiol*. 2020 Aug 7;11:1864. doi: 10.3389/fmicb.2020.01864. PMID: 32849452; PMCID: PMC7426471.

Saidenberg ABS, Franco LS, Reple JN, Hounmanou YMG, Casas MRT, Cardoso B, Esposito F, Lincopan N, Dalsgaard A, Stegger M, Knöbl T. Salmonella Heidelberg and Salmonella Minnesota in Brazilian broilers: Genomic characterization of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone-resistant strains. *Environ Microbiol Rep*. 2023 Apr;15(2):119-128. doi: 10.1111/1758-2229.13132. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36629129; PMCID: PMC10103857.

Shinohara, N. K. S., Barros, V. B. de, Jimenez, S. M. C., Machado, E. de C. L., Dutra, R. A. F., & Lima Filho, J. L. de. (2008). Salmonella spp., important pathogenic agent transmitted through foodstuffs. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(5), 1675–1683. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000500031>

Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill*. 2016;21(9):30155. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155. PMID: 26967914.

Son SJ, Huang R, Squire CJ, Leung IKH. MCR-1: a promising target for structure-based design of inhibitors to tackle polymyxin resistance. *Drug Discov Today*. 2019 Jan;24(1):206-216. doi: 10.1016/j.drudis.2018.07.004. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30036574.

Tang B, Chang J, Zhang L, Liu L, Xia X, Hassan BH, Jia X, Yang H, Feng Y. Carriage of Distinct *mcr-1*-Harboring Plasmids by Unusual Serotypes of Salmonella. *Adv Biosyst*. 2020 Mar;4(3):e1900219. doi: 10.1002/adbi.201900219. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32293141.

Tian Y, Gu D, Wang F, Liu B, Li J, Kang X, Meng C, Jiao X, Pan Z. Prevalence and Characteristics of Salmonella spp. from a Pig Farm in Shanghai, China. *Foodborne Pathog Dis*. 2021 Jul;18(7):477-488. doi: 10.1089/fpd.2021.0018. PMID: 34251907.

THUNG, T. Y. et al. Prevalence and antibiotic resistance of Salmonella Enteritidis and Salmonella Typhimurium in raw chicken meat at retail markets in Malaysia. *Poultry Science*, v. 95, n. 8, p. 1888–1893, ago. 2016.

Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, Wieczorek K, Dec M, Nowaczek A, Osek J. Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Aug 9;11(8):1079. doi: 10.3390/antibiotics11081079. PMID: 36009947; PMCID: PMC9404765.

Vázquez X, García V, Fernández J, Bances M, de Toro M, Ladero V, Rodicio R, Rodicio MR. Colistin Resistance in Monophasic Isolates of Salmonella enterica ST34 Collected From Meat-Derived Products in Spain, With or Without CMY-2 Co-production. *Front Microbiol*. 2022 Jan 6;12:735364. doi: 10.3389/fmicb.2021.735364. PMID: 35069462; PMCID: PMC8770973.

Vilela FP, Rodrigues DDP, Ferreira JC, Darini ALDC, Allard MW, Falcão JP. Genomic characterization of Salmonella enterica serovar Choleraesuis from Brazil reveals a swine gallbladder isolate harboring colistin resistance gene *mcr-1.1*. *Braz J Microbiol*. 2022 Dec;53(4):1799-1806. doi: 10.1007/s42770-022-00812-3. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984599; PMCID: PMC9679059.

Voss-Rech D, Potter L, Vaz CS, Pereira DI, Sangioni LA, Vargas AC, de Avila Botton S. Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal Salmonella Isolated from Human and Poultry-Related Samples in Brazil: 20-Year Meta-Analysis. *Foodborne Pathog Dis*. 2017 Feb;14(2):116-124. doi: 10.1089/fpd.2016.2228. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27922763.

Wang X, Liu Y, Qi X, Wang R, Jin L, Zhao M, Zhang Y, Wang Q, Chen H, Wang H. Molecular epidemiology of colistin-resistant Enterobacteriaceae in inpatient and avian isolates from China: high prevalence of *mcr*-negative *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Oct;50(4):536-541. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.009. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668693.

Wang, X., Biswas, S., Paudyal, N., Pan, H., Li, X., Fang, W., & Yue, M. (2020). Corrigendum: antibiotic resistance in salmonella typhimurium isolates recovered from the food chain through national antimicrobial resistance monitoring system between 1996 and 2016. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01738>

Wang, Y. C., Chang, Y. C., Chuang, H. L., Chiu, C. C., Yeh, K. S., Chang, C. C., ... & Chen, T. H. (2010). Antibiotic resistance, integrons and Salmonella genomic island 1 among Salmonella Schwarzengrund in broiler chicken and pig. *Afr. J. Microbiol. Res*, 4, 677-681.

WHO. Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. 2003.

WHO. World Health Organization. Estimating the burden of foodborne diseases: a practical handbook for countries: a guide for planning, implementing and reporting country-level burden of foodborne disease. Geneva; World Health Organization; 2021.

Wong MH, Chan EW, Chen S. Evolution and dissemination of OqxAB-like efflux pumps, an emerging quinolone resistance determinant among members of Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3290-7. doi: 10.1128/AAC.00310-15. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25801572; PMCID: PMC4432112.

Yang X, Wu Q, Zhang J, Huang J, Chen L, Wu S, Zeng H, Wang J, Chen M, Wu H, Gu Q, Wei X. Prevalence, Bacterial Load, and Antimicrobial Resistance of Salmonella Serovars Isolated From Retail Meat and Meat Products in China. *Front Microbiol.* 2019 Sep 24;10:2121. doi: 10.3389/fmicb.2019.02121. PMID: 31608021; PMCID: PMC6771270.

Yi L, Wang J, Gao Y, Liu Y, Doi Y, Wu R, Zeng Z, Liang Z, Liu JH. mcr-1-Harboring Salmonella enterica Serovar Typhimurium Sequence Type 34 in Pigs, China. *Emerg Infect Dis.* 2017 Feb;23(2):291-295. doi: 10.3201/eid2302.161543. PMID: 28098547; PMCID: PMC5324782.

Yoshida CE, Kruczkiewicz P, Laing CR, Lingohr EJ, Gannon VP, Nash JH, Taboada EN. The Salmonella In Silico Typing Resource (SISTR): An Open Web-Accessible Tool for Rapidly Typing and Subtyping Draft Salmonella Genome Assemblies. *PLoS One.* 2016 Jan 22;11(1):e0147101. doi: 10.1371/journal.pone.0147101. PMID: 26800248; PMCID: PMC4723315.

Yuan J, Ni M, Liu M, Zheng Y, Gu Z. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a typical estuary aquaculture region of Hangzhou Bay, China. *Mar Pollut Bull.* 2019 Jan;138:376-384. doi: 10.1016/j.marpolbul.2018.11.037. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30660287.

Zajac M, Iwan E, Skarżyńska M, Kwit R, Skóra M, Lalak A, Śmiałowska-Węglińska A, Kamińska E, Pietruk M, Wasyl D. The first description of the complete genome sequence of multidrug-resistant Salmonella enterica serovar monophasic Typhimurium (1,4,[5],12:i:-) isolate with the mcr-1.1 gene on IncHI2 found in pig in Poland. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023 Jun;33:218-220. doi: 10.1016/j.jgar.2023.04.008. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37086889.

Zankari E, Hasman H, Cosentino S, Vestergaard M, Rasmussen S, Lund O, Aarestrup FM, Larsen MV. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov;67(11):2640-4. doi: 10.1093/jac/dks261. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22782487; PMCID: PMC3468078.

5 DISCUSSÃO

Os alimentos de origem animal conectam a saúde humana à saúde animal, de modo que os antibióticos podem ser empregados de forma terapêutica, profilática ou como promotores de crescimento na produção animal, exercendo uma pressão seletiva sobre os micro-organismos (BAKER *et al.*, 2018). Estima-se que o consumo de antibióticos em animais produtores de alimentos aumente, globalmente, em aproximadamente 11,5% entre 2017 e 2030 (TISEO *et al.*, 2020).

A OMS afirma que esse avanço da resistência bacteriana é tão perigoso quanto o surgimento de pandemias. O surgimento de bactérias multirresistentes pode atrapalhar todo o progresso farmacológico alcançado até hoje, uma vez que esse processo de mutação bacteriana está ocorrendo mais rápido do que o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento dessas infecções. Na escassez de ações coordenadas que controlem essas resistências microbianas, o mundo caminhará para um período pós-antibiótico onde as infecções comuns, como ferimentos leves antes tratáveis, poderão levar os indivíduos à morte (RODRIGUES *et al.*, 2018; BATISTA *et al.*, 2021).

A resistência antimicrobiana (RAM) é um problema ecológico caracterizado por interações complexas envolvendo diversas populações microbianas que afetam a saúde dos humanos, dos animais e do meio ambiente, faz sentido abordar o problema da resistência tendo em conta esta complexidade e natureza ecológica, utilizando uma abordagem coordenada e multissetorial, como a “One Health” (OH). As origens da “One Health” (do inglês, Saúde Única), têm séculos e baseiam-se na dependência mútua entre humanos e animais e no reconhecimento de que partilham não só o mesmo ambiente, mas também muitas doenças infecciosas (ZINSSTAG *et al.*, 2012; SO *et al.*, 2015; WHO, 2015).

Nesse sentido, o programa “One Health” de iniciativa da OMS, FAO e OIE, é dos principais projetos de abrangência mundial que estabelece diretrizes e orientações internacionais para mitigar disseminação da resistência antimicrobiana (MCEWEN; COLLIGNON, 2018). A “One Health” é uma abordagem colaborativa, multissetorial e transdisciplinar, reconhecendo a interligação entre animais, plantas, pessoas e o seu ambiente partilhado, com a colaboração a nível local, regional, nacional e global para alcançar resultados de saúde ideais (CDC, 2023).

No Brasil, a criação do “Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única” (PAN-BR) demonstra que há uma abordagem oficial de estratégias acerca da RAM, mesmo que de forma tardia (BRASIL, 2019). O PAN-BR pode ser considerado um marco nas políticas brasileiras sobre a resistência aos antimicrobianos por ser o primeiro documento de governo elaborado na perspectiva OH. Com vigência entre os anos 2018 e 2022, é composto por 14 Objetivos principais, 33 intervenções estratégicas e 75 atividades, alinhados aos 5 Objetivos Estratégicos do Plano de Ação Global, e em consonância com os objetivos da Aliança Tripartite (OMS, FAO e WOA) (BRASIL, 2019).

Destacam-se no PAN-BR o aprimoramento da comunicação sobre RAM, o fortalecimento dos grupos de pesquisas que desenvolvam pesquisas na área de busca de novos fármacos, o aumento dos níveis de saneamento e acesso a água potável, afim de melhorar a higiene da população e a busca de novos agentes preventivos (vacinas) e de tratamento (antimicrobianos) (BRASIL, 2019). Diante de tal, o PAN-BR convoca diversos agentes para dar andamento ao plano, revelando a maneira com que o plano trata a interdependência entre setores da saúde, como: Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e o Ministério do Meio Ambiente (ALMEIDA *et al.*, 2023).

Em 2018, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento também publicou estratégias de contenção da resistência por meio do “Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária” (PAN-BR AGRO), cujos objetivos, que visam à sustentabilidade das atividades agropecuárias, à segurança alimentar e à manutenção e ampliação de mercados de produtos de origem animal, também foram definidos pela aliança entre OMS, FAO e OIE. Participam desse plano, os setores privados, os órgãos estatutários e as instituições de ensino, pesquisa, inovação, desenvolvimento e fomento setorial (BRASIL, 2018).

Sob a perspectiva da abordagem da OH é necessário considerar a multi interação entre pessoas, animais domésticos, vida selvagem e o meio ambiente (COLLIGNON; MCEWEN, 2019). Ao que tange o setor agropecuário, a prevenção de infecções em animais produtores de alimento deve basear-se na implementação de práticas sustentáveis, como a vacinação periódica com vista a garantir a imunização e a utilização de métodos de quarentena animal para impedir a

disseminação da infecção, em detrimento da utilização exacerbada de medicamentos, tal como colistina. Além disso, a utilização de pré e probióticos permite, a redução da administração de doses prolongadas de colistina, uma vez que possibilita a renovação das bactérias do aparelho digestivo (EMA 2018; RHOUMA *et al.*, 2016).

Esses compostos além de promoverem benefícios para os animais, não promovem resistência bacteriana, não geram resíduos no meio ambiente, assim como na carcaça animal. Eles podem, ainda, atuar como promotores de crescimento, além de produzirem substâncias antibacterianas que promovem o crescimento de bactérias da microbiota intestinal e estimulam o sistema imunológico do animal (MARIA CARDINAL *et al.*, 2019).

Em 2016, a OMS classificou as polimixinas no grupo de antimicrobianos criticamente importantes com maior prioridade para a medicina humana (Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019). Complementarmente, a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) incluiu as polimixinas em sua lista de agentes antimicrobianos veterinários na classe de alta importância (OIE, 2018). A colistina retornou à prática clínica humana devido à falta de opções para o tratamento de infecções por Bactérias gram-negativas multidroga resistentes. De acordo com Bialvaei e Samadi Kafila (2015) a colistina é tão ou até mais eficaz que os β -lactâmicos, quinolonas e aminoglicosídeos no tratamento de pacientes infectados por esses agentes.

No entanto, independentemente das muitas regulamentações nacionais e internacionais para o uso de antibióticos, um estudo destacou que o consumo global de antibióticos aumentou significativamente entre os anos 2000 e 2015, e o seu consumo duplicará em 2030 (KLEIN *et al.*, 2018). Portanto, percebe-se a necessidade de monitorar os microrganismos resistentes, seus mecanismos para alcançar a resistência aos antibióticos, visando o desaceleramento deste fenômeno, bem como a redução do uso excessivo de antimicrobianos, resguardando seu uso para situações realmente necessárias, tanto na saúde animal como na saúde humana, para que no futuro, não se esgotem as possibilidades de tratamento eficazes.

6 CONCLUSÃO

Considerando que a *Salmonella* entérica não tifóide é uma espécie heterogênea que pode ocasionar infecções em seres humanos e animais e o isolado de S. 1,4,[5],12:i mencionado nesse estudo apresentava o gene *mcr-1*, mediante a perspectiva de abordagem “One Health”, evidenciamos que as bactérias multirresistentes podem colocar em risco a utilização dos antibióticos de último recurso à saúde humana, sugerindo a imediata necessidade da implementação de medidas eficientes de vigilância à resistência aos antimicrobianos, ações que possam minimizar os demais impactos decorrentes de tal, bem como para analisar e avaliar a eficácia das destas medidas e ações adotadas.

REFERÊNCIAS

- ABEBE, E.; GUGSA, G.; AHMED, M. Review on Major Food-Borne Zoonotic Bacterial Pathogens. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2020, p. 1–19, 29 jun. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4674235>
- ABULREESH, H. H. Salmonellae in the Environment. In: ANNOUS, B.; GURTLER, J. B. (Eds.). **Salmonella - Distribution, Adaptation, Control Measures and Molecular Technologies**. 1. ed. [s.l.] InTech, p. 19–50., 18 jul. 2012. doi: <https://doi.org/10.5772/28201>
- ABUOUN, M. *et al.* mcr-1 and mcr-2 variant genes identified in Moraxella species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.72, n. 10, p. 2745-2749, 2017. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx286>
- ACHTMAN, M. *et al.* Multilocus Sequence Typing as a Replacement for Serotyping in Salmonella enterica. **PLoS Pathogens**, v. 8, n. 6, p. e1002776, 21 jun. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002776>
- AGASAN, A. *et al.* Profile of Salmonella enterica subsp. enterica (subspecies I) serotype 4,5,12:i:- strains causing food-borne infections. **Journal of clinical microbiology**, v.40, n.6, p. 1924–1929, jun. 2002. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2612.200336>.
- ALBORNOZ, R. *et al.* Identification of chemotaxis operon cheYZA and cheA gene expression under stressful conditions in Piscirickettsia salmonis. **Microbial Pathogenesis**, v. 107, p. 436–441, 1 jun. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.04.030>.
- ALCAINE, S. D. *et al.* Ceftiofur-Resistant Salmonella Strains Isolated from Dairy Farms Represent Multiple Widely Distributed Subtypes That Evolved by Independent Horizontal Gene Transfer. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 10, p. 4061–4067, out. 2005. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4061-4067.2005>.
- ALENCAR, S. M. DE *et al.* Composição química de Baccharis dracunculifolia, fonte botânica das própolis dos estados de São Paulo e Minas Gerais. **Ciência Rural**, v. 35, n. 4, p. 909–915, ago. 2005. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782005000400025>
- ALGARNI, S. *et al.* The Dynamics of the Antimicrobial Resistance Mobilome of Salmonella enterica and Related Enteric Bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 31 mar. 2022. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.859854>.
- ALIKHAN, N.-F. *et al.* A genomic overview of the population structure of Salmonella. **PLOS Genetics**, v. 14, n. 4, p. e1007261, 5 abr. 2018. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007261>

ALMEIDA, F. *et al.* Molecular epidemiology and virulence markers of *Salmonella* Infantis isolated over 25 years in São Paulo State, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 19, p. 145–151, 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.07.004>

ALMEIDA, F. *et al.* Multilocus sequence typing of *Salmonella* Typhimurium reveals the presence of the highly invasive ST313 in Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 51, p. 41–44, 1 jul. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.03.009>

ALMEIDA, Wesley Natam Martins *et al.* Impactos da utilização de antimicrobianos na resistência antimicrobiana: uma revisão de literatura com abordagem da saúde única. **Revista Universitária Brasileira**, v. 1, n. 2, 2023.

ALJINDAN, R. Y. *et al.* Pattern of increased antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates in the Eastern Province of KSA. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 15, n. 1, p. 48–53, 1 fev. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.12.004>

ALT, K. *et al.* Outbreak of Uncommon O4 Non-Agglutinating *Salmonella* Typhimurium Linked to Minced Pork, Saxony-Anhalt, Germany, January to April 2013. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0128349–e0128349, 1 jun. 2015. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128349>

ALTERTHUM, F. Mecanismo de ação dos antibacterianos e mecanismos de resistência. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed.). **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2008a. p.79-85.

ALTERTHUM, F. Origem e natureza química dos principais agentes antibacterianos. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed.). **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2008b. p.67-78.

AL-RIFAI, R. H. *et al.* Prevalence of enteric non-typhoidal *Salmonella* in humans in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis. **Zoonoses and Public Health**, 16 jul. 2019. doi: <https://doi.org/10.1111/zph.12631>

AIT MHAND, R. *et al.* Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Salmonella* typhimurium by Phenotypic and Genotypic Typing Methods. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 11, p. 3769–3773, nov. 1999. doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.37.11.3769-3773.1999>

AKULLIAN, A. *et al.* Multi-drug resistant non-typhoidal *Salmonella* associated with invasive disease in western Kenya. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 1, p. e0006156, 12 jan. 2018. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006156>

AKULLIAN, A. *et al.* Environmental Transmission of Typhoid Fever in an Urban Slum. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, p. 1-14, 2015. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004212>

ANDRADE, R.B. *et al.* Métodos diagnósticos para os patógenos alimentares: *Campylobacter* sp., *Salmonella* spp. e *Listeria monocytogenes*. **Arquivos do**

Instituto Biológico, v. 77, p.741-750, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1395925>. Acesso em: 05/08/2023.

ANDREWS, J. R. *et al.* Extensively Drug-Resistant Typhoid — Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time? **New England Journal of medicine**, v. 379, n. 16, p. 1493–1495, 18 out. 2018. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>

ANDREWS, J.R. *et al.* Typhoid conjugate vaccines: a new tool in the fight against antimicrobial resistance. **The Lancet. Infectious diseases**, p. e26-30, 19 jan. 2019. doi: [https://doi.org/0.1016/s1473-3099\(18\)30350-5](https://doi.org/0.1016/s1473-3099(18)30350-5)

ARIAS, M. V. B.; CARRILHO, C. M. D. M. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação? *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v. 33, n. 2, p. 775-790, abr. 2012. doi: <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2012v33n2p775>

ARRIETA-GISASOLA, A. *et al.* Genotyping Study of Salmonella 4,[5],12:i:- Monophasic Variant of Serovar Typhimurium and Characterization of the Second-Phase Flagellar Deletion by Whole Genome Sequencing. **Microorganisms**, v.8, n. 12, 21 dez. 2020. doi: <https://doi.org/0.3390/microorganisms8122049>.

ARNOLD, B. J.; HUANG, I-TING.; HANAGE, W. P. Horizontal gene transfer and adaptive evolution in bacteria. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, 12 nov. 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00650-4>

ASLAM, B. *et al.* Antibiotic resistance: a Rundown of a Global Crisis. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 1645–1658, out. 2018. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>

AUSTIN, J. W. *et al.* Thin aggregative fimbriae enhance Salmonella enteritidis biofilm formation. **FEMS Microbiology Letters**, v.162, p. 295-301, 1998. doi <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb13012.x>

AVLAMI *et al.* Detection of metallo-beta-lactamase genes in clinical specimens by a commercial multiplex PCR system. **Journal of Microbiological Methods**, v.183, n. 2, p. 185-187, nov. 2010. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2010.08.014>

AYUKEKBONG, J. A.; NTEMGWA, M.; ATABE, A. N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: Causes and control strategies. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 6, n. 1, p. 47, 15 dez. 2017. doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>

BACK, A.; ISHIZUKA, M.M. **Principais doenças de notificação obrigatória da Organização Mundial de Saúde Animal**. São Paulo: Fundação Cargill, 2010. 238 p.

BAKER, S. *et al.* Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens. **Science**, v. 360, n. 6390, p. 733–738, 2018. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aar3777>

BAKERI, S.A. *et al.* Genetic diversity of human isolates of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis in Malaysia. **Journal of Applied Microbiology**, v. 95, n. 4, p. 773–780, 1 out. 2003. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02033.x>

BALABAN, N.Q.; HELAINE, S., LEWIS, K. *et al.* Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. **Nat Rev Microbiol**, v.17, 441–448, 2019. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0196-3>

BARCHIESI, J. *et al.* Downregulation of RpoN-controlled genes protects *Salmonella* cells from killing by the cationic antimicrobial peptide polymyxin B. **FEMS Microbiology Letters**, v. 291, n. 1, p. 73–79, 1 fev. 2009. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01437.x>

BARCO, L. *et al.* Ascertaining the relationship between *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* 4,[5],12:i:- by MLVA and inferring the sources of human salmonellosis due to the two serovars in Italy. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, 27 abr. 2015. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00301>

BATISTA, Y. A. *et al.* Consequences of antimicrobial resistance in the treatment of hospital infections. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.3, p.29952-29967, 1 jan. 2021. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-625>

BAWN, M. *et al.* Evolution of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium driven by anthropogenic selection and niche adaptation. **PLoS Genetic**, v. 16, p. e1008850–29. 2020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008850>

BELL, C.; KYRIAKIDES, A. *Salmonella*: a practical approach to the organism and its control in foods. Iowa: **Blackwell Science**, 2002. doi: <https://doi.org/10.1002/9780470999455>

BESHEARSE, E. *et al.* Attribution of Illnesses Transmitted by Food and Water to Comprehensive Transmission Pathways Using Structured Expert Judgment, United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 1, p. 182–195, jan. 2021. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2701.200316>

BIALVAEI, A. Z.; SAMADI KAFIL, H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. **Current Medical Research and Opinion**, v. 31, n. 4, p. 707–721, 19 mar. 2015. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1018989>

BLAIR, J. M. A. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42–51, 1 jan. 2015. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>

BOCKSTAEL, K.; AERSCHOT, A. Antimicrobial resistance in bacteria. **Open Medicine**, v. 4, n. 2, 1 jan. 2009. doi: <https://doi.org/10.2478/s11536-008-0088-9>

BONIFIELD, H. R.; HUGHES, K. T. Flagellar phase variation in *Salmonella enterica* is mediated by a posttranscriptional control mechanism. **J Bacteriol**, v. 185, n. 12, p. 3567-74, Jun. 2003. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.185.12.3567-3574.2003>

BORGES, K. A.; FURIAN, T. Q.; SOUZA, S. N.; SALLE, C. T. P.; MORAES, H. L. S.;

NASCIMENTO, V. P. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of *Salmonella enterica* Serotypes Isolated from Poultry Sources in Brazil. **Brazilian Journal of Poultry Science**, v. 21, n. 1, p. 01-08, 2019. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2018-0827>

BOROWIAK, M. *et al.* Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. **J Antimicrob Chemother**, v. 72, p. 3317–3324, 2017. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx327>

BOUCHILLON, S. K.; BADAL, R. E.; HOBAN, D. J.; HAWSER, S. P. Antimicrobial Susceptibility of Inpatient Urinary Tract Isolates of Gram-Negative Bacilli in the United States: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009-2011. **Clin Therap**, v. 35, n. 6, p. 872-7, Jun 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.03.022>

BRADFORD, P. A. Extended-Spectrum -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 4, p. 933–951, 1 out. 2001. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>

BRANCHU, P.; BAWN, M.; KINGSLEY, R. A. Genome Variation and Molecular Epidemiology of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Pathovariants. **Infection and Immunity**, v. 86, n. 8, 21 maio 2018. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00079-18>

BRASÃO, S.C. Biofilmes de *Salmonella* Minnesota: formação, influência da superfície, inibição por agentes químicos e importância do período entre tratamentos. 2017. 82p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Uberlândia, MG, 2017. Disponível em: <https://clyde.dr.ufu.br/bitstream/123456789/21131/1/BiofilmesSalmonelleMinnesota.pdf>. Acesso em 01/02/2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.º 9 de 27 de junho de 2003. Proíbe a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol e nitrofuranos e os produtos que contenham estes princípios ativos para uso veterinário e suscetível de emprego na alimentação de todos os animais e insetos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 5. 2003.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Aditivos, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, dez. 2016. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumospecuarios/alimentacao-animal/aditivos>. Acesso em: 12/08/23

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico. Brasília, 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_w eb/modulo1/conceitos.htm. Acesso em: 18/07/23.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Manual integrado de vigilância, prevenção e controle de doenças transmitidas por alimentos. Brasília DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dtha/arquivos/manual-doencas-transmitidas-por-alimentos.pdf/view>. Acesso: em 29/06/22.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Manual integrado de vigilância e controle da febre tifoide. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 92 p., 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-tifoide/publicacoes/manual-integrado-de-vigilancia-e-controle-da-febre-tifoide>. Acesso: em 29/06/22.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual técnico de diagnóstico laboratorial de Salmonella spp.: diagnóstico laboratorial do gênero Salmonella. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, 2011. p.16-39. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/programas/sislab/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_laboratorial_salmonella_spp.pdf. Acesso em: 12/08/23

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Portaria n.64 de 11 de dezembro de 2018, Diário Oficial da União. 2018a. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/12/2018&jornal=515&pagina=59>. Acesso em: 12/08/23

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde e ambiente. Saúde de A a Z. Doenças transmitidas por transmissão hídrica e alimentar. **Informe 2023**. Brasília, DF: Ministério da saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dtha/publicacoes/surtos-de-doencas-de-transmissao-hidrica-e-alimentar-no-brasil-informe-2023>. Acesso em: 14/11/23

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Nota técnica. **Entenda melhor - Salmonela em carne de frango. 2018b**. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2018. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/arquivos-publicacoesdipoa/entenda-melhor-salmonela-em-carne-de-frango/@@download/file/Nota%20t%C3%A9cnica%20Salmonella%20CRISC%2012.03.2018.pdf>. Acesso em: 12/09/23

BRASIL. Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Salmonelas. **MAPA-PNSA, 2021**. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/manual-de-legislacao-saude-animal-low.pdf>. Acesso em: 11/09/23

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR)**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. 24 p. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf. Acesso em: 20/11/23

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Secretaria de Mobilidade Social, do Produtor Rural e do Cooperativismo. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos, no âmbito da agropecuária: 2018 a 2022 (PAN-BR AGRO), versão 1.0**. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2018. 28p.

Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/antimicrobianos/plano-nacional-antimicrobianos-pan-br-14fev19-isbn.pdf/view>. Acesso em 09/11/23

BRENNER, F. W. *et al.* Salmonella Nomenclature. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 7, p. 2465–2467, 1 jul. 2000. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.38.7.2465-2467.2000>

BROWN, A. C. *et al.* Antimicrobial resistance in Salmonella that caused foodborne disease outbreaks: United States, 2003–2012. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 4, p. 766–774, 6 dez. 2016. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268816002867>

BUNCIC, S.; SOFOS, J. Interventions to control Salmonella contamination during poultry, cattle and pig slaughter. **Food Research International**, v. 45, n. 2, p. 641–655, mar. 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.10.018>

BURKI, T. K. Tackling antimicrobial resistance in food-producing animals. **The Lancet**, v. 7, n. 1, p. 93-94, 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30017-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30017-1)

BUSH, K.; BRADFORD, P. A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 8, p. a025247, 21 jun. 2016. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>

BYNDLOSS, M. X. *et al.* How bacterial pathogens use type III and type IV secretion systems to facilitate their transmission. **Current Opinion in Microbiology**, v. 35, p. 1–7, fev. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.08.007>

CABRERA, R. *et al.* Mechanism of Resistance to Several Antimicrobial Agents in Salmonella Clinical Isolates Causing Traveler's Diarrhea. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 10, p. 3934–3939, 1 out. 2004. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.48.10.3934-3939.2004>

CAMPOS, J. *et al.* Non-typhoidal Salmonella in the Pig Production Chain: A Comprehensive Analysis of Its Impact on Human Health. **Pathogens**, v. 8, n. 1, p. 19, 29 jan. 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens8010019>

CANIÇA, M. *et al.* Antibiotic resistance in foodborne bacteria. **Trends in Food Science & Technology**, v. 84, p. 41–44, fev. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.001>

CARATTOLI, A. Plasmids and the spread of resistance. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, n. 6-7, p. 298–304, ago. 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.001>.

CARATTOLI, A. *et al.* Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in Salmonella and Escherichia coli, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. **Eurosurveillance**, v. 22, n. 31, 3 ago. 2017. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30589>

CARDEN, S. *et al.* Non-typhoidal Salmonella Typhimurium ST313 isolates that cause bacteremia in humans stimulate less inflammasome activation than ST19 isolates associated with gastroenteritis. **Pathogens and Disease**, v. 73, n. 4, 24 dez. 2014. doi: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftu023>.

CARVALHO *et. al.* Detection of Salmonella spp through polymerase chain reaction (PCR) on eggs commercialized in Fortaleza, Ceará. **Nutrivisa – Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**. V. 2-N. 3; p. 113-118, 2016. doi: <https://doi.org/10.17648/nutrivisa-vol-2-num-3-d>

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (2012) Rede de Vigilância Ativa de Doenças Transmitidas por Alimentos (FoodNet): Relatório de Vigilância FoodNet para 2011 (Relatório Final). Atlanta, Geórgia: Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, CDC.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (2015) Rede de Vigilância Ativa de Doenças Transmitidas por Alimentos (FoodNet): Relatório de Vigilância FoodNet para 2013 (Relatório Final). Atlanta, Geórgia: Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, CDC. 10.3201/eid2101.140256.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary 201 Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted 202 Commonly Through Food - Foodborne Diseases Active Surveillance 203 Network (FoodNet): FoodNet 2017 Preliminary Data. CDC, 2018. Disponível em: Acesso:20/10/2023

CDC - Center for Disease Control and Prevention (2019) Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta, GA. doi: <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>

CDC - Center for Disease Control and Prevention (2020) Antibiotic resistance, food, and food animals. CDC. <https://www.cdc.gov/foodsafety/challenges/antibiotic-resistance.html>. Acesso em: 20/10/23

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. One Health. 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/onehealth/index.html>. Acesso em: 20/10/2023

CHAUDHARI, R.; SINGH, K.; KODGIRE, P. Biochemical and Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Salmonella spp. **Research in Microbiology**, p. 103985, 6 ago. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2022.103985>

CHEN, S. *et al.* Characterization of Multiple-Antimicrobial-Resistant Salmonella Serovars Isolated from Retail Meats. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 70, n. 1, p. 1–7, jan. 2004. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.70.1.1-7.2004>

CHEN, J. *et al.* A real-time PCR method for the detection of Salmonella enterica from food using a target sequence identified by comparative genomic analysis. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137, n. 2-3, p. 168–174, fev. 2010 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.004>

CHENG, R. A.; EADE, C. R.; WIEDMANN, M. Embracing Diversity: Differences in Virulence Mechanisms, Disease Severity, and Host Adaptations Contribute to the Success of Nontyphoidal Salmonella as a Foodborne Pathogen. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 26 jun. 2019. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01368>

CHEVANCE, F. F. V.; HUGHES, K. T. Coordinating assembly of a bacterial macromolecular machine. **Nature Reviews Microbiology**, v. 6, n. 6, p. 455–465, 1 jun. 2008. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1887>

Colaboração Interagências em Análise de Segurança Alimentar. Estimativas de atribuição de fontes de doenças transmitidas por alimentos para 2017 para Salmonella, Escherichia coli O157, Listeria monocytogenes, Campylobacter usando dados de vigilância de surtos plurianuais, Estados Unidos. GA DC: Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, CDC, FDA, USDA-FSIS; 2019.

COLLIGNON, P.; MCEWEN, S. One Health—Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 4, n. 1, p. 22, 29 jan. 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022>

CORCORAN, M. Salmonella enterica - biofilm formation and survival of disinfection treatment on food contact surfaces. National University of Ireland - Galway, 2013. Disponível em: <https://aran.library.nuigalway.ie/bitstream/handle/10379/3515/Mary%20Corcoran.31st%20May.2013.E%20thesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 09/10/23

CORRÊA, J. A. F. *et al.* Fundamentals on the molecular mechanism of action of antimicrobial peptides. *Materialia*, v. 8, p. 100494, 1 dez. 2019. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.mtla.2019.100494>

CRIM, S.M. *et al.* Infecções por Salmonella enterica sorotipo newport nos Estados Unidos, 2004-2013: aumento da incidência investigado através de quatro sistemas de vigilância. *Pathog Dis de origem alimentar*. v. 15, p. 612–620, 2018. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2450>

CRUMP, J. A.; HEYDERMAN, R. S. A Perspective on Invasive Salmonella Disease in Africa. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. suppl 4, p. S235–S240, 7 out. 2015. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ709>

CRUMP, JOHN A.; MINTZ, ERIC D. Global Trends in Typhoid and Paratyphoid Fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 2, p. 241–246, 15 jan. 2010. doi: <https://doi.org/10.1086/649541>

- CRUMP, J.A.; SJÖLUND-KARLSSON, M.; GORDON, M.A.; PARRY, C.M. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Oct;28(4):901-37. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-15>
- DARWIN, K. H.; MILLER, V. L. Molecular Basis of the Interaction of Salmonella with the Intestinal Mucosa. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 3, p. 405–428, jul. 1999. doi:<https://doi.org/10.1128/CMR.12.3.405>
- DATE K. A.; BENTSI-ENCHILLB A.; MARKSC F.; FOX K. Typhoid fever vaccination strategies. *Vaccine*, n. 33, p. 55-61, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275329>. Acesso em: 07/10/23
- DESTA SISAY, M. A. A Review on Major Food Borne Bacterial Illnesses. *Journal of Tropical Diseases*, v. 03, n. 04, 2015. doi: <https://doi.org/10.4172/2329-891X.1000176>
- DIAN, P.H.M.; JOPERT, P.E.R.; KOZUSNY-ANDREANI, D.I.; SOARES, V.E.; BELO, M.A.A.; MELO, G.M.P.; PACHECO, M.D. Atividade antimicrobiana de ácidos orgânicos com e sem extrato vegetal no controle in vitro de Escherichia coli e Salmonella Typhi. *Ars Veterinária*, v. 36, n. 4, p. 236-241, Jaboticabal, SP, 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.15361/2175-0106.2020v36n4p236-241>
- DIDELLOT, X. *et al.* Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 9, p. 601–612, 7 ago. 2012. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg3226>
- DIEP, B.; BARRETO, C.; PORTAMANN, A.C.; FOURNIER, A.; KARCZMAREK, A.; VOETS, G.; LI, S.; DENG, X.; KLIJN, A. Salmonella serotyping: comparison of the traditional method to a microarray-based method and an in silicon platform using whole genome sequencing data. *Frontiers in Microbiology*, v.10, p.1-8, 2019. doi <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02554>
- DOMINGUES, S.; NIELSEN, K. M.; DA SILVA, G. J. Global dissemination patterns of common gene cassette arrays in class 1 integrons. **Microbiology**, v. 161, n. 7, p. 1313–1337, 1 jul. 2015. doi: <https://doi.org/10.1099/mic.0.000099>
- DRALI, R. *et al.* Emergence of mcr-1 plasmid-mediated colistin-resistant Escherichia coli isolates from seawater. **Science of The Total Environment**, v. 642, p. 90–94, nov. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.387>
- ECHEITA, M.A.; ALADUEÑA, A.; CRUCHAGA, S.; USERA, M.A. Fast-track communications emergence and spread of an atypical Salmonella enterica subsp. Enterica Soc. v.37, 1999.
- ECHEITA, M. A.; HERRERA, S.; USERA, M. A. Atypical, fljB-Negative Salmonella enterica subsp. enterica Strain of Serovar 4,5,12:i: Appears To Be a Monophasic Variant of Serovar Typhimurium. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 8, p. 2981–2983, 1 ago. 2001. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.39.8.2981-2983.2001>

EFSA - European Food Safety Authority. EFSA explains zoonotic diseases: Salmonella. 2014a Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/factsheetsalmonella>. Acesso em: 30/08/2023.

EFSA – European Food Safety Authority. Scientific report of EFSA and ECDC: The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2012. *EFSA J.* 12(2):3547.

EFSA – EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. European Food Safety Authority (EFSA). Salmonella control in poultry flocks and its public health impact. EFSA, 2019.

ELDER, J. R. *et al.* Genomic organization and role of SPI-13 in nutritional fitness of Salmonella. *International Journal of Medical Microbiology*, v. 308, n. 8, p. 1043–1052, dez. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.10.004>

EL-SAYED AHMED, M. A. E.-G. *et al.* Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). ***Emerging Microbes & Infections***, v. 9, n. 1, p. 868–885, 6 maio 2020. doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>

ENG, S-K. *et al.* Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, v. 8, n. 3, p. 284–293, 3 jul. 2015. doi: <https://doi.org/10.1080/21553769.2015.1051243>

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. (2022). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. Disponível em: <http://www.eucast.org>. Acesso em: 08/11/2023.

FABREGA, A.; VILA, J. Salmonella enterica Serovar Typhimurium Skills To Succeed in the Host: Virulence and Regulation. ***Clinical Microbiology Reviews***, v. 26, n. 2, p. 308–341, 1 abr. 2013. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-12>

FAO. 2017. Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura. O futuro da alimentação e da agricultura. Tendências e desafios. Disponível em: <http://www.fao.org/3/a-i6583e.pdf>. Acesso em: 04/10/23

ARDSANEI, F. *et al.* Antimicrobial resistance, virulence genes and genetic relatedness of Salmonella enterica serotype Enteritidis isolates recovered from human gastroenteritis in Tehran, Iran. ***Journal of Global Antimicrobial Resistance***, v. 12, p. 220–226, mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.005>

FARIA, A. M. Escherichia coli E Salmonella sp. Em suiformes nativos e exóticos assintomáticos em criações comerciais do estado de Goiás. Tese (Doutorado)- Universidade Federal de Goiás. GOIÂNIA, 2016. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/items/248fcea7-ebd6-4c36-a48b-18bd78d32247>. Acesso em: 05/10/23

FEASEY, N. A. *et al.* Typhoid Fever and Invasive Nontyphoid Salmonellosis, Malawi and South Africa. ***Emerging Infectious Diseases***, v. 16, n. 9, p. 1448–1451, set. 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1609.100125>

FEASEY, N. A. *et al.* Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. **The Lancet**, v. 379, n. 9835, p. 2489–2499, jun. 2012. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61752-2).

FERNANDES, S. A. *et al.* Salmonella entericaserotypes from human and nonhuman sources in Sao Paulo State, Brazil, 2004-2020. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [online]. v. 64. 2022. doi: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264066>

FERNÁNDEZ, L.; HANCOCK, R. E. W. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clinical microbiology reviews*, v. 25, n. 4, p. 661–81, out. 2012. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-12>

FERRARI, R. G. *et al.* Worldwide Epidemiology of Salmonella Serovars in Animal-Based Foods: a Meta-analysis. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 85, n. 14, 3 mai. 2019. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00591-19>

FINSTAD, S. *et al.* Salmonella and broiler production in the United States: relationship to foodborne salmonellosis. *Food Research International*, v. 45, n. 2, p. 789-794, 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.057>

FLUIT A. C. Towards more virulent and antibiotic-resistant Salmonella? **FEMS Immunology & Medical Microbiology** v. 43, n. 1, p. 1-11, jan. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.10.00>

FOLSTER, J. P. *et al.* Characterization of Resistance Genes and Plasmids from Outbreaks and Illness Clusters Caused by Salmonella Resistant to Ceftriaxone in the United States, 2011–2012. **Microbial Drug Resistance**, v. 23, n. 2, p. 188–193, mar. 2017. doi: <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0080>

FORSTINUS, N. O.; DICKSON, D. I.; CHINYERE, A. Q. Epidemiology of Salmonella and Salmonellosis. *International Letters of Natural Sciences* Vol. 47; pp 54-73, 2015. doi: <https://doi.org/10.18052/www.scipress.com/ILNS.47.54>

FORSYTHE, S. J. **Microbiologia da segurança dos alimentos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

FRANCO, B. D. G; LANDGRAF, M. **Microbiologia dos Alimentos**. 1. ed. Editora Atheneu. São Paulo, ISBN: 85-7379-121-7, p: 33-63, 2008.

GARCÍA-FIERRO, R. *et al.* Antimicrobial Drug Resistance and Molecular Typing of Salmonella enterica Serovar Rissen from Different Sources. **Microbial Drug Resistance**, v. 22, n. 3, p. 211–217, abr. 2016. doi: <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0161>

GERLACH, R. G. *et al.* Salmonella Pathogenicity Island 4 encodes a giant non-fimbrial adhesin and the cognate type 1 secretion system. **Cellular Microbiology**, v. 9, n. 7, p. 1834–1850, jul. 2007. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00919.x>

- GIEDRAITIENE, A.; VITKAUSKIENĖ, A.; NAGINIENĖ, R.; PAVILONIS, A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina* 47, 137–146. 2011. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina47030019>
- GIRARDELLO, R.; GALES, A. C. Resistência às Polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 2, n. 2, p. 66, 9 jul. 2012. doi: <https://doi.org/10.17058/reci.v2i2.2504>
- GHALY, T. M. *et al.* Evolution of class 1 integrons: Mobilization and dispersal via food-borne bacteria. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. e0179169, 6 jun. 2017. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179169>
- GHARIEB, R. M.; TARTOR, Y. H.; KHEDR, M. H. E. Non-Typhoidal Salmonella in poultry meat and diarrhoeic patients: prevalence, antibiogram, virulotyping, molecular detection and sequencing of class I integrons in multidrug resistant strains. **Gut Pathogens**, v. 7, n. 1, dez. 2015. doi: <https://doi.org/10.1186/s13099-015-0081-1>
- GHILARDI, A.C.; TAVECHIO, A.T.; FERNANDES, S.A. Antimicrobial susceptibility, phage types, and pulse types of Salmonella Typhimurium, in São Paulo, Brazil. **Memórias Inst. Oswaldo Cruz**, 101, 281–286. 2006. doi: <https://doi.org/10.1590/s0074-02762006000300010>
- GIBSON, D. L. *et al.* AgfC and AgfE facilitate extracellular thin aggregative fimbriae synthesis in Salmonella Enteritidis. **Microbiology**, v. 153, n. 4, p. 1131–1140, 1 abr. 2007. doi: <https://doi.org/10.1099/mic.0.2006/000935-0>
- GILLINGS, M. R. Integrons: Past, Present, and Future. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 78, n. 2, p. 257–277, jun. 2014. doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00056-13>
- GINOCCHIO, C. C.; GALÁN, J. E. Functional conservation among members of the Salmonella typhimurium InvA family of proteins. **Infection and Immunity**, v. 63, n. 2, p. 729–732, fev. 1995. doi: <https://doi.org/10.1128/iai.63.2.729-732.1995>
- GLYNN, M. K. *et al.* Emergence of Multidrug-Resistant Salmonella enterica Serotype Typhimurium DT104 Infections in the United States. **New England Journal of medicine**, v. 338, n. 19, p. 1333–1339, 7 maio 1998. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199805073381901>
- GOLLAN, B. *et al.* Bacterial Persisters and Infection: Past, Present, and Progressing. **Annual Review of Microbiology**, v. 73, n. 1, p. 359–385, 8 set. 2019. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115650>
- GOGRY, F. A. *et al.* Current Update on Intrinsic and Acquired Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria. **Frontiers in medicine**, v. 8, 12 ago. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.677720>
- GONZALEZ-SANZ, R. *et al.* Emergence of extended-spectrum-lactamases and AmpC-type -lactamases in human Salmonella isolated in Spain from 2001 to 2005. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 6, p. 1181–1186, 8 out. 2009. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp361>

GRIFFITH R.W.; CARLSON, S.A.; KRULL, A.C. Salmonellosis. **Disease of swine**. 11 ed. John Wiley & Sons. p. 912-925, 2019. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119350927>

GRIMONT, P.A.D.; WEILL, F.X. **Antigenic formulae of the Salmonella serovars**. 9th edition. Paris: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella (WHOCC-Salm), Institut Pasteur; 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/283428414_Antigenic_Formulae_of_the_Salmonella_serovars_9th_ed_Paris_WHO_Collaborating_Centre_for_Reference_and_Research_on_Salmonella/link/5645b71c08aef646e6cd45a6/download?tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19. Acesso em: 18/10/21

GROISMAN, E. A.; OCHMAN, H. How Salmonella became a pathogen. **Trends in Microbiology**, v. 5, n. 9, p. 343–349, 1 set. 1997. doi: [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(97\)01099-8](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01099-8)

GUARD, J. Through the Looking Glass: Genome, Phenome, and Interactome of Salmonella enterica. **Pathogens**, v. 11, n. 5, p. 581–581, 14 maio 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens11050581>

GUIBOURDENCHE, M.; ROGGENTIN, P.; MIKOLEIT, M.; FIELDS, P. I., BOCKMÜHL, J.; GRIMONT, P. A. D.; WEILL, F. X. Supplement 2003-2007 (No. 47) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. **Research in Microbiology**, Paris, v. 161, n. 1, p.26-29, 2010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2009.10.002>

GURJAR, M. Colistin for lung infection: an update. **Journal of Intensive Care**, v. 3, n. 1, p. 3, 2015. doi: <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0072-9>

HARBOTTLE, H. *et al.* Genetics of Antimicrobial Resistance. **Animal Biotechnology**, v. 17, n. 2, p. 111–124, dez. 2006. doi: <https://doi.org/10.1080/10495390600957092>

HAQUE, A. *et al.* Salmonella Gallinarum in Small-Scale Commercial Layer Flocks: Occurrence, Molecular Diversity and Antibioqram. v. 8, n. 5, p. 71–71, 23 abr. 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/vetsci8050071>.

HARAGA, A.; OHLSON, M. B.; MILLER, S. I. Salmonellae interplay with host cells. **Nature Reviews Microbiology**, v. 6, n. 1, p. 53–66, 1 jan. 2008. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1788>

HARRIS, J. B.; W. ABDULLAH BROOKS. Typhoid and Paratyphoid (Enteric) Fever. **Elsevier eBooks**, p. 608–616, 1 jan. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00074-0>

HASELBECK, A. H. *et al.* Current perspectives on invasive nontyphoidal Salmonella disease. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 30, n. 5, p. 498–503, out. 2017. doi: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000398>

HASMAN, H. *et al.* β -Lactamases among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant Salmonella from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.56, n. 1, p.115–121, jul. 2005. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dki190>

HAUSER, E. *et al.* Pork Contaminated with Salmonella enterica Serovar 4,[5],12:i:-, an Emerging Health Risk for Humans. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 76, n. 14, p. 4601–4610, 14 maio 2010. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02991-09>

HAWKEY, P.M. The Growing burden of antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.62, n. 1 suppl_1, p. i1–i9, set. 2008. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn241>

HAYWARD, M. R. *et al.* SPI-23 of S. Derby: Role in Adherence and Invasion of Porcine Tissues. **PLOS ONE**, v. 9, n. 9, p. e107857–e107857, 19 set. 2014. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107857>

HENDRIKSEN, R. S. *et al.* Global Monitoring of Salmonella Serovar Distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: Results of Quality Assured Laboratories from 2001 to 2007. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 8, n. 8, p. 887–900, ago. 2011. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0787>

HENSEL, M. Evolution of pathogenicity islands of Salmonella enterica. *International Journal of Medical Microbiology*, v. 294, n. 2–3, p. 95–102, set. 2004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2004.06.025>

HILEY, L.; GRAHAM, R. M. A.; JENNISON, A. V. Genetic characterisation of variants of the virulence plasmid, pSLT, in Salmonella enterica serovar Typhimurium provides evidence of a variety of evolutionary directions consistent with vertical rather than horizontal transmission. **PLoS ONE**, v. 14, n. 4, p. 1–12, 11 abr. 2019. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215207>

HIRSCH, C. D.; SPRINGER, N. M. Transposable element influences on gene expression in plants. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1860, n. 1, p. 157–165, jan. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2016.05.010>

HOLMES, A. H. *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, v. 387, n. 10014, p. 176-187, 9 jan. 2016. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)

HU, Q. *et al.* Salmonella enterica Serovar Senftenberg Human Clinical Isolates Lacking SPI-1. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 4, p. 1330–1336, 13 fev. 2008. doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.01255-07>

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 24 jan. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUME, P. J. *et al.* Swiss Army Pathogen: The Salmonella Entry Toolkit. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, 9 ago. 2017. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00348>

ISSENHUTH-JEANJEAN, S. *et al.* Supplement 2008-2010 (no. 48) to the White-KauffmannLe Minor scheme. **Research in Microbiology**, v. 165, n. 7, p. 526–530, set. 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004>

ILANGO VAN, A.; CONNERY, S.; WAKSMAN, G. Structural biology of the Gram-negative bacterial conjugation systems. *Trends in microbiology*, v.24, n.5, p. 301–310, mai. 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.02.012>

JAKOBSEN, L.; SANDVANG, D.; HANSEN, L. H.; BAGGER-SKJOT, L.; WESTH, H.; JORGENSEN, C.; HANSEN, D. S.; PEDERSEN, B. M.; MONNET, D. L.; FRIMODTMOLLER, N.; SORENSEN, S. J.; HAMMERUM, A. M. Characterisation, dissemination and persistence of gentamicin resistant *Escherichia coli* from a Danish university hospital to the waste water environment. *Environ Int*, v. 34, n. 1, p. 108-15, Jan 2008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.07.011>

JAIMEE, G.; HALAMI, P. M. Emerging resistance to aminoglycosides in lactic acid bacteria of food origin—an impending menace. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 3, p. 1137–1151, 1 fev. 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7184-y>

JAJERE, S. M. A review of *Salmonella enterica* with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. **Veterinary World**, v. 12, n. 4, p. 504–521, 2019. doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.504-521>

JONES, T. F. *et al.* Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 1, p. 109–114, 1 jul. 2008. doi: <https://doi.org/10.1086/588823>

JUDD, M. C. *et al.* Epidemiologic patterns of human *Salmonella* serotype diversity in the USA, 1996–2016. **Epidemiology and Infection**, v. 147, 2019. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268819000724>

KARIUKI, S. *et al.* Ceftriaxone-Resistant *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Sequence Type 313 from Kenyan Patients Is Associated with the blaCTX-M-15 Gene on a Novel IncHI2 Plasmid. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 3133–3139, 16 mar. 2015. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00078-15>

KEDDY, K. H. *et al.* Clinical and microbiological features of invasive nontyphoidal *Salmonella* associated with HIV-infected patients, Gauteng Province, South Africa. **Medicine**, v. 96, n. 13, p. e6448, mar. 2017. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006448>

KIM, S. A. *et al.* Development of a rapid method to quantify *Salmonella* Typhimurium using a combination of MPN with qPCR and a shortened time incubation. **Food Microbiology**, v. 65, p. 7–18, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.01.013>

KINGSLEY, R. A. et al. Epidemic multiple drug resistant *Salmonella* Typhimurium causing invasive disease in sub-Saharan Africa have a distinct genotype. **Genome Research**, v. 19, n. 12, p. 2279–2287, 9 nov. 2009. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.091017.109>

KIPPER, D. et al. Emergence, Dissemination and Antimicrobial Resistance of the Main Poultry-Associated *Salmonella* Serovars in Brazil. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 8, p. 405, 3 ago. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/vetsci9080405>

KLEIN, E. Y. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 15, p. E3463–E3470, 26 mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>

KRAUSE, K. M. et al. Aminoglycosides: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 6, p. a027029, jun. 2016. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>

KRUEGER, A. et al. Clinical Outcomes of Nalidixic Acid, Ceftriaxone, and Multidrug-Resistant Nontyphoidal *Salmonella* Infections Compared with Pansusceptible Infections in FoodNet Sites, 2006–2008. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 11, n. 5, p. 335–341, 1 maio 2014. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1642>

KOZLICA, J. et al. Waterborne Outbreak of *Salmonella* I 4,[5],12:i:-. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 7, n. 11, p. 1431–1433, nov. 2010. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0556>

KUMAR, P.; KUMAR, R. Enteric Fever. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 84, n. 3, p. 227–230, 29 out. 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2246-4>

LAN, R.; REEVES, P. R.; OCTAVIA, S. Population structure, origins and evolution of major *Salmonella enterica* clones. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 5, p. 996–1005, set. 2009. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.04.011>

LANTMANN, T. L. et al. Resistência antimicrobiana da *Salmonella* spp. em suínos: Revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e29611225777, 25 jan. 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25777>

LEDEBOER, N. A. et al. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium requires the Lpf, Pef, and Tafi fimbriae for biofilm formation on HEp-2 tissue culture cells and chicken intestinal epithelium. **Infection and immunity**, v. 74, n. 6, p. 3156–69, jun. 2006. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.01428-05>

LEVERSTEIN-VAN HALL, M. A. et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 6, p. 873–880, jun. 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03497.x>

LEDERMANN D. W. Una história del bacilo de Eberth desde Junker hasta Germanier. **Revista chilena de infectología**, v. 20, 2003. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182003020200020>

LÖNNERMARK, E. et al. Effects of Probiotic Intake and Gender on Nontyphoid Salmonella Infection. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 49, n. 2, p. 116–123, fev. 2015. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000120>.

LINDSEY, R. L. et al. Microarray-Based Analysis of IncA/C Plasmid-Associated Genes from Multidrug-Resistant Salmonella enterica. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 77, n. 19, p. 6991–6999, 1 out. 2011. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00567-11>

LUKASZCZYK, M.; PRADHAN, B.; REMAUT, H. The Biosynthesis and Structures of Bacterial Pili. **Sub-Cellular Biochemistry**, v. 92, p. 369–413, 2019. doi: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-18768-2_12

LÓPEZ, F. E. et al. Salmonella Typhimurium general virulence factors: A battle of David against Goliath? **Food Research International**, v. 45, n. 2, p. 842–851, mar. 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2011.08.009>

LI, J.; NATION, R. L.; KAYE, K. S. (2019). **Polymyxin antibiotics: from laboratory bench to bedside** (Vol. 1145). Berlin/Heidelberg, Germany: Springer.

MARIA CARDINAL, K. et al. Withdrawal of antibiotic growth promoters from broiler diets: performance indexes and economic impact. **Poultry Science**, v. 98, n. 12, p. 6659–6667, 23 set. 2019. doi: <https://doi.org/10.3382/ps/pez536>

LI, R.; et al. Genetic characterization of mcr-1 bearing plasmids to depict molecular mechanisms underlying dissemination of the colistin resistance determinant. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.72, p.393–401, 2017. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw411>

LIN, L.H. et al. Rectal swab sampling followed by an enrichment culture-based real-time PCR assay to detect Salmonella enterocolitis in children. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 9, p. 1421–1425, set. 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03450.x>

LIU, J. et al. The type VI secretion system gene cluster of Salmonella typhimurium: required for full virulence in mice. **Journal Basic Microbiology**, v.53, n.7, p.600-607, jul. 2013. doi: <https://doi.org/10.1002/jobm.201200047>

LIU, Y.-Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 161–8, 2016. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

LUCARELLI, C. et al. Nucleotide sequence of the chromosomal region conferring multidrug resistance (R-type ASSuT) in Salmonella Typhimurium and monophasic Salmonella Typhimurium strains. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 1, p. 111–114, 11 out. 2011. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr391>

LUCARELLI, C. et al. Evidence for a Second Genomic Island Conferring Multidrug Resistance in a Clonal Group of Strains of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium

and its Monophasic Variant Circulating in Italy, Denmark, and the United Kingdom. v. 48, n. 6, p. 2103–2109, 1 jun. 2010. doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.01371-09>

LYSNYANSKY, I.; AYLING, R. D. Mycoplasma bovis: Mechanisms of Resistance and Trends in Antimicrobial Susceptibility. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, 27 abr. 2016. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00595>

MA, K. *et al.* Rapid and simultaneous detection of Salmonella, Shigella, and Staphylococcus aureus in fresh pork using a multiplex real-time PCR assay based on immunomagnetic separation. **Food Control**, v. 42, p. 87–93, ago. 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.01.042>.

MACHADO, J.; BERNARDO, F. Prevalence of *Salmonella* in chicken carcasses in Portugal. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 69, n. 4, p. 477–480, out. 1990. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1990.tb01538.x>

MAJOWICZ, S. E.; MUSTO, J.; SCALLAN, E.; ANGULO, F. J.; KIRA, M.; O'BRIEN, S. J.; *et al.* The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, p. 882–889, 2010. doi: <https://doi.org/10.1086/650733>

MARTÍNEZ, M.; RETAMAL, P.; ROJAS-AEDO, J.; FERNÁNDEZ, J.; FERNÁNDEZ, A.; LAPIERRE, L. Multidrug-Resistant Outbreak-Associated Salmonella strains in irrigation water from the metropolitan region, Chile. **Zoonoses Public Health** n. 4, p. 299–304, 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/zph.12311>

MASCITTI, A.K. Retrospective whole-genome comparison of Salmonella enterica serovar Enteritidis from foodborne outbreaks in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 3, p. 1523–1533, 14 maio 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00508-0>

MASTRORILLI, E. *et al.* A Comparative Genomic Analysis Provides Novel Insights Into the Ecological Success of the Monophasic Salmonella Serovar 4,[5],12:i:-. v. 9, 17 abr. 2018. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00715>

MATHER, A. E. *et al.* New Variant of Multidrug-Resistant Salmonella enterica Serovar Typhimurium Associated with Invasive Disease in Immunocompromised Patients in Vietnam. **mBio**, v. 9, n. 5, 7 nov. 2018. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01056-18>

MACLENNAN, C. A. *et al.* The neglected role of antibody in protection against bacteremia caused by nontyphoidal strains of Salmonella in African children. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 4, p. 1553–1562, 1 abr. 2008. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI33998>

DE MAAYER, P.; COWAN, D. A. Comparative genomic analysis of the flagellin glycosylation island of the Gram-positive thermophile Geobacillus. **BMC Genomics**, v. 17, n. 1, 14 nov. 2016. doi: <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3273-2>

MARCUS, S. L. *et al.* Salmonella pathogenicity islands: big virulence in small packages. **Microbes and Infection**, v. 2, n. 2, p. 145–156, fev. 2000. doi: [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(00\)00273-2](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00273-2)

MCCLELLAND, M. et al. Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. **Nature**, v. 413, n. 6858, p. 852–856, out. 2001. doi: <https://doi.org/10.1038/35101614>

MCDERMOTT, P. F.; ZHAO, S.; TATE, H. Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal *Salmonella*. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 4, 2 ago. 2018. doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0014-2017>

MCEWEN, S. A.; COLLIGNON, P. J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 2, 5 abr. 2018. doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>

MCQUISTON, J. R. et al. Molecular Phylogeny of the Salmonellae: Relationships among *Salmonella* Species and Subspecies Determined from Four Housekeeping Genes and Evidence of Lateral Gene Transfer Events. **Journal of Bacteriology**, v. 190, n. 21, p. 7060–7067, 1 nov. 2008. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.01552-07>

MEDALLA, F. et al. Estimated Incidence of Antimicrobial Drug–Resistant Nontyphoidal *Salmonella* Infections, United States, 2004–2012. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 29–37, jan. 2016. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2301.160771>

MELLOR, K. C. et al. Antimicrobial Resistance Diversity Suggestive of Distinct *Salmonella* Typhimurium Sources or Selective Pressures in Food-Production Animals. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 12 abr. 2019. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00708>

MELO, A.M.A. *et al.* Electrochemical immunosensors for *Salmonella* detection in food. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v.100, n.12, p.5301–5312, 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7548-y>

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 752–759, 2009. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000600023>

MENDES-OLIVEIRA, V.R.; PAIVA, M.C.; LIMA, W.G. Plasmid-mediated colistin resistance in Latin America and Caribbean: A systematic review. **Travel medicine and infectious disease**, n.31, set-out. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.015>

MENDONÇA, E. P. *et al.* Spread of the serotypes and antimicrobial resistance in 448 strains of *Salmonella* spp. isolated from broiler. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 1, p. 1-8, 2019. doi: <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00054-w>

MENEGUZZI, M. *et al.* Re-Emergence of Salmonellosis in Hog Farms: Outbreak and Bacteriological Characterization. **Microorganisms**, v.9, p.947, 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050947>

MENKEM, Z. E. *et al.* Antibiotic residues in food animals: Public health concern. **Acta Ecologica Sinica**, v. 39, n. 5, nov. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2018.10.004>

MONTE, D. F. *et al.* Genomic Features of High-Priority Salmonella enterica Serovars Circulating in the Food Production Chain, Brazil, 2000–2016. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 30 jul. 2019. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45838-0>

MOREIRA, N. M. (2012). Estudo sobre Salmonella sp. e seus mecanismos de resistência a antibióticos. Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/VERS%C3%83O_DEFINITIVA_SEMINARIO_2.pdf?1355416273. Acesso em: 09/11/23

MORGAN-LINNELL, S. K. *et al.* Mechanisms Accounting for Fluoroquinolone Resistance in Escherichia coli Clinical Isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 235–241, 6 out. 2008. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00665-08>

MOSSONG, J. *et al.* Outbreaks of monophasic Salmonella enterica serovar 4,[5],12:i:- in Luxembourg, 2006. **Eurosurveillance**, v. 12, n. 6, p. 11–12, 1 jun. 2007. doi: <https://doi.org/10.2807/esm.12.06.00719-en>

MOURÃO, J. *et al.* Characterization of the emerging clinically-relevant multidrug-resistant Salmonella enterica serotype 4,[5],12:i:- (monophasic variant of S. Typhimurium) clones. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 12, p. 2249–2257, 15 jul. 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2180-1>

MTOVE, G. *et al.* Invasive Salmonellosis among Children Admitted to a Rural Tanzanian Hospital and a Comparison with Previous Studies. **PLoS ONE**, v. 5, n. 2, p. e9244, 16 fev. 2010. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009244>

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiol Spectrum**, v. 4, n. 2, p. 1–46, 2016. doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>

MURER, L.; LOVATO, M. **Salmoneloses**. In: SANTOS, H. F.; LOVATO, M. Doenças das aves. Lexington: Kindle Direct Publishing, p. 102-110. 2018.

NAMI, Y. *et al.* Probiotics or antibiotics: future challenges in medicine. **Journal of Medical Microbiology**, v. 64, n. Pt 2, p. 137–146, 1 fev. 2015. doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.078923-0>

NGUYEN, D. T. A. *et al.* Prevalence, antibiotic resistance, and extended-spectrum and AmpC β -lactamase productivity of Salmonella isolates from raw meat and seafood samples in Ho Chi Minh City, Vietnam. **International journal of food microbiology**, v. 236, p. 115–22, 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.07.017>

- NIETO, P. A. et al. New insights about excisable pathogenicity islands in Salmonella and their contribution to virulence. **Microbes and Infection**, v. 18, n. 5, p. 302–309, maio 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.02.001>
- OKORO, C. K. et al. Signatures of Adaptation in Human Invasive Salmonella Typhimurium ST313 Populations from Sub-Saharan Africa. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003611, 24 mar. 2015. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003611>
- OLAITAN, A. O.; MORAND, S.; ROLAIN, J.-M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, n. 643, 26 nov. 2014. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>
- OLIVEIRA, S. L. et al. Detection and identification of salmonellas from poultry-related samples by PCR. **Veterinary Microbiology**, v. 87, n. 1, p. 25–35, 5 jun. 2002. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(02\)00028-7](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(02)00028-7)
- OLUDAIRO, O. et al. Review of Salmonella Characteristics, History, Taxonomy, Nomenclature, Non Typhoidal Salmonellosis (NTS) and Typhoidal Salmonellosis (TS). **Zagazig Veterinary Journal**, 50, pp. 160–171. 2022. doi: <https://doi.org/10.21608/ZVJZ.2022.137946.1179>
- ONWUEZOBE, I. A.; OSHUN, P. O.; ODIGWE, C. C. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 14 nov. 2012. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001167.pub2>
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE ANIMAL (OIE). **Lista da OIE de agentes antimicrobianos de importância veterinária**. Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). 2018.
- PAGANO, M.; MARTINS, A. F.; BARTH, A. L. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii. **Brazilian Journal of Microbiology**, n.47, p.785–792. 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.06.005>
- PAIM, D. S. et al. Enumeration, antimicrobial resistance and typing of salmonella enterica: Profile of strains carried in the intestinal contents of pigs at slaughter in Southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 47, n. 1, p. 1–11, 2019. doi: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.89668>
- PAPHITOU, N. I. Antimicrobial resistance: action to combat the rising microbial challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 42, p. S25–S28, jun. 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.04.007>
- PARK, S.H. et al. Multiplex PCR assay for the detection and quantification of Campylobacter spp., Escherichia coli O157:H7, and Salmonella serotypes in water samples. **FEMS Microbiology Letters**, v. 316, p.7-15, 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2018-0776>
- PARK, S. Y.; PONTES, M. H.; GROISMAN, E. A. Flagella-independent surface motility in Salmonella enterica serovar Typhimurium. **Proceedings of the National**

Academy of Sciences of the United States of America USA, v. 112, n. 6, p. 1850–1855, fev. 2015. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1422938112>

PARK, S.-Y.; PONTES, M. H.; GROISMAN, E. A. Flagella-independent surface motility in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 6, p. 1850–1855, 26 jan. 2015. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1422938112>

PARISI, A. et al. Health Outcomes from Multidrug-Resistant *Salmonella* Infections in High-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 15, n. 7, p. 428–436, jul. 2018. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2403>

PARTRIDGE, S. R. Resistance mechanisms in Enterobacteriaceae. *Pathology*, v. 47, n. 3, p. 276–284, 1 abr. 2015. doi: <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000237>

PATERSON, D. L. et al. Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-type beta-lactamases. **Antimicrob Agents and Chemotherapy**, v. 47, n. 11, p. 3554–3560, nov. 2003. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.47.11.3554-3560.2003>

PAYER, L.M.; BURNS, K.H. Transposable elements in human genetic disease. **Nature Review Genetics**, n. 20, p.760–772, 2019. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0165-8>

PEREZ, F.; BONOMO, R. A. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: global action required. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 561–562, jun. 2019. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30210-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30210-5).

PEZOA, D. et al. Only one of the two type VI secretion systems encoded in the *Salmonella enterica* serotype Dublin genome is involved in colonization of the avian and murine hosts. **Veterinary Research**, v. 45, n. 1, 9 jan. 2014. doi: <https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-2>.

POWELL, M. R. et al. Temporal patterns in principal *Salmonella* serotypes in the USA; 1996–2014. **Epidemiology and Infection**, v. 146, n. 4, p. 437–441, 1 mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268818000195>.

PRASERTSSE, T. et al. Quantification and rep-PCR characterization of *Salmonella* spp. in retail meats and hospital patients in Northern Thailand. **Zoonosis Public Health**, v.66, n.3, p.301-309, 2019. doi: <https://doi.org/10.1111/zph.12565>

PULICHARLA, R. et al. Acute Impact of Chlortetracycline on Nitrifying and Denitrifying Processes. **Water Environment Research**, v. 90, n. 7, p. 604–614, 1 jul. 2018. doi: <https://doi.org/10.2175/106143017x15131012153095>

RABSCH, W. et al. **Typing phages and prophages of Salmonella**. Caister Academic Press, Norfolk, United Kingdom. 2011.

RABSCH, W.; TSCHÄPE, H.; BÄUMLER, A. J. Non-typhoidal salmonellosis: emerging problems. **Microbes and Infection**, v. 3, n. 3, p. 237–247, mar. 2001. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(01\)01375-2](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(01)01375-2)

RAGUIANTE, F., *et al.* Tempo de penetração da Salmonella Heidelberg através da casca de ovos comerciais brancos e vermelhos. Vol. 12. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**. 2010.

RAHMAN, H. S. Salmonella Infection: The Common Cause of Human Food Poisoning. **Progress in Bioscience and Bioengineering**, v. 1, n. 1, 12 set. 2017. doi: <https://doi.org/10.29269/pbb2017.v1i1.5>

RAMATLA, T. *et al.* Molecular Detection of Integrons, Colistin and β -lactamase Resistant Genes in Salmonella enterica Serovars Enteritidis and Typhimurium Isolated from Chickens and Rats Inhabiting Poultry Farms. **Microorganisms**, v. 10, n. 2, p. 313–313, 28 jan. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020313>

RAU, R. B. *et al.* Emergence of mcr-1 Producing Salmonella enterica serovar Typhimurium from Retail Meat: First Detection in Brazil. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 15, n. 1, p. 58–59, jan. 2018. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2346>

REIS, R. O. dos; SOUZA, M. N.; CECCONI, M. C. P.; TIMM, L.; IKUTA, N.; SIMON, D.; WOLF, J. M.; LUNGE, V. R. Increasing prevalence and dissemination of invasive nontyphoidal Salmonella serotype Typhimurium with multidrug resistance in hospitalized patients from southern Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 424–432, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.08.002>

REHMAN, T. *et al.* Adhesive mechanism of different Salmonella fimbrial adhesins. **Microbial Pathogenesis**, v. 137, p. 103748, 1 dez. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103748>

REIS, R. *et al.* Salmonella isolates from urine cultures: serotypes and antimicrobial resistance in hospital settings. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 50, n. 2, p. 445–448, 22 fev. 2019. doi: <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00052-y>

RHOUMA, M. *et al.* Colistin in pig production: chemistry, mechanism of antibacterial action, microbial resistance emergence, and one health perspectives. **Frontiers in Microbiology**, v.7, p.01- 22, 2016. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01789>

ROBERTS, M. C. Update on acquired tetracycline resistance genes. **FEMS Microbiology Letters**, v. 245, n. 2, p. 195–203, abr. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.02.034>

ROCHA, D. C. D. C. *et al.* Perfil epidemiológico e caracterização molecular de Salmonella Typhi isoladas no Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.5, n.4, p.53-62, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232014000400007>

RODRIGUES, D. P. Perspectivas atuais e falhas no diagnóstico antigênico de Salmonella spp: importância no reconhecimento dos sorovares circulantes,

emergentes e exóticos. Seminário internacional sobre Salmonelose aviária. Junho, 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-7997>

RODRIGUES, D. P. Salmoneloses Aviárias e Saúde Pública. In: SIMPÓSIO BRASIL SUL DE AVICULTURA E BRASIL SUL POULTRY FAIR, 19 e 10, 2018, Chapecó. Anais...Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, p. 99-105. 2018.

RODRIGUES, G. L. et al. Frequency of Antimicrobial Resistance Genes in Salmonella From Brazil by in silico Whole-Genome Sequencing Analysis: An Overview of the Last Four Decades. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 7 ago. 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01864>

RODRIGUES, J. L. N. et al. Identificação de bactérias multirresistentes em série histórica de 2017 à 2021 em um hospital universitário. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, V. 26, Supplement 1, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101945>.

RODRIGUES, L. B. et al. Avaliação da hidrofobicidade e da formação de biofilme em poliestireno por *Salmonella* Heidelberg isoladas de abatedouro avícola. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 3, p. 225-230, 2009. doi: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.16333>

RODRIGUES, T. S. et al. Resistência Bacteriana a Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde** [Internet]. aug. 2018. doi: <https://doi.org/10.26694/repis.v4i0.7350>.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ J.M. et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v.17, n.2, p.149–182, 2011. doi: <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0120-2>

RUBY, T. et al. Salmonella 's long-term relationship with its host. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 3, p. 600–615, maio 2012. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00332.x>

RUIZ, J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.51, n. 5, p.1109-1117, 2003. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkg222>

RUPPÉ, É.; WOERTHER, P.-L.; BARBIER, F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. **Annals of Intensive Care**, v. 5, n. 1, 12 ago. 2015. doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>

SAHEBI, M.; HANAFI, M.M.; VAN WIJNEN, A.J.; RICE, D.; RAFII, M.Y.; AZIZI, P.; OSMAN, M.; TAHERI, S.; BLAISANDAR, M.F.A.; ISA, M.N.M.; et al. Contribution of transposable elements in the plant's genome. **Gene**, 665, 155–166. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.050>

SALEM, W. M. et al. Alterations in virulence and antibiotic resistant genes of multidrug-resistant *Salmonella* serovars isolated from poultry: The bactericidal

efficacy of *Allium sativum*. **Microbial Pathogenesis**, v. 108, p. 91–100, jul. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.05.008>

SAMPAIO, J.L.M; GALES, A.C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s.l.], v. 47, p. 31-37, dez. 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.002>

SANA, T. G. et al. Salmonella Typhimurium utilizes a T6SS-mediated antibacterial weapon to establish in the host gut. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 34, p. E5044–E5051, 8 ago. 2016. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1608858113>

SÁNCHEZ-VARGAS, F. M.; ABU-EL-HAIJA, M. A.; GÓMEZ-DUARTE, O. G. Salmonella infections: An update on epidemiology, management, and prevention. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 9, n. 6, p. 263–277, nov. 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2011.11.001>

SANDOVAL-MOTTA, S.; ALDANA, M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 8, n. 3, p. 253–267, maio 2016. doi: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1335>

SANTOS, R. L.; BÄUMLER, A. J. Cell tropism of Salmonella enterica. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 294, n. 4, p. 225–233, 1 out. 2004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2004.06.029>

DOS SANTOS, A. M. P.; FERRARI, R. G.; CONTE-JUNIOR, C. A. Virulence Factors in Salmonella Typhimurium: The Sagacity of a Bacterium. **Current Microbiology**, v. 76, n. 6, p. 762–773, 21 maio 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s00284-018-1510-4>

SCHMIDT, H.; HENSEL, M. Pathogenicity Islands in Bacterial Pathogenesis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n. 1, p. 14–56, 1 jan. 2004. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.14-56.2004>

SEKYERE, J.O *et al.* Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: emerging resistance mechanisms and detection methods. **Journal of Applied Microbiology**, v. 121, n. 3, p. 601–617, 4 jul. 2016. doi: <https://doi.org/10.1111/jam.13169>

SERIBELLI, A.A. *et al.* Correction: Phenotypic and genotypic characterization of Salmonella Typhimurium isolates from humans and foods in Brazil. **PLOS ONE**, v. 15, n. 9, p. e0240055–e0240055, 25 set. 2020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240055>

SETH-SMITH, H. M. B. SPI-7: Salmonella's Vi-Encoding Pathogenicity Island. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 2, n. 04, 1 ago. 2008. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.220>

SFORCIN J.M.; BANKOVA V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, v.133, p.253-260, 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.032>

SHAH, D. H. *et al.* Identification of *Salmonella gallinarum* virulence genes in a chicken infection model using PCR-based signature-tagged mutagenesis.

Microbiology, v. 151, n. 12, p. 3957–3968, 1 dez. 2005. doi:

<https://doi.org/10.1099/mic.0.28126-0>

SHARMA, K. *et al.* Antimicrobial Resistance: Then and Now. **International Journal Of Pharmaceutical Education And Research (IJPER)**, v. 2, n. 02, p. 50–55, 2020.

doi: <https://doi.org/10.37021/ijper.v2i2.4>

SHINOHARA, N. K. S.; BARROS, V. B.; JIMENEZ, S. M. C.; MACHADO, E. C. L.; DUTRA, R. A. F.; FILHO, J. L. L. *Salmonella* spp., importante agente patógeno veiculado em alimentos. **Revista Ciências & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 5, p. 1675-1683. 2008. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000500031>

SIBA, V. *et al.* Evaluation of Serological Diagnostic Tests for Typhoid Fever in Papua New Guinea Using a Composite Reference Standard. **Clinical and Vaccine Immunology: CVI**, v. 19, n. 11, p. 1833–1837, 1 nov. 2012. doi:

<https://doi.org/10.1128/CVI.00380-12>

SINGH, Y. *et al.* Virulence System of *Salmonella* with Special Reference to *Salmonella enterica*. In: MASCELLINO, M. T. **Salmonella - A Re-emerging Pathogen**. London - UK: IntechOpen, 2018. E-Book. ISBN: 978-1-83881-426- 7. doi: <https://doi.org/110.5772/intechopen.77210>

SIRIKEN, B.; AL, G.; EROL, I. Prevalence and antibiotic resistance of *Salmonella* Enteritidis and *Salmonella* Typhimurium in ground beef and meatball samples in Samsun, Turkey. **Microbial Drug Resistance**, 9 p, 27 ago. 2019. doi:

<https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0481>

SIMPSON, K. M. J. *et al.* Diversity of *Salmonella* serotypes from humans, food, domestic animals and wildlife in New South Wales, Australia. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, dez. 2018. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3563-1>

SHUKLA, P.; BANSODE, F.W.; SINGH, R.K. Chloramphenicol Toxicity: A Review. **Journal of Medical Science**, v. 2, p. 1313–1316, 2011. doi:

<https://doi.org/10.1093/jac/dkw411>

SNYDER, T. R.; BOKTOR, S. W.; M'IKANATHA, N. M. Salmonellosis Outbreaks by Food Vehicle, Serotype, Season, and Geographical Location, United States, 1998 to 2015. **Journal of Food Protection**, v. 82, n. 7, p. 1191–1199, 24 jun. 2019. doi:

<https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-494>

SO, A. D. *et al.* An Integrated Systems Approach is Needed to Ensure the Sustainability of Antibiotic Effectiveness for Both Humans and Animals. **Journal of Law, Medicine & Ethics**, v. 43, n. S3, p. 38–45, 2015. doi:

<https://doi.org/10.1111/jlme.12273>

SOYER, Y. *et al.* *Salmonella enterica* Serotype 4,5,12:i:–, an Emerging *Salmonella* Serotype That Represents Multiple Distinct Clones. **Journal of Clinical**

Microbiology, v. 47, n. 11, p. 3546–3556, 1 nov. 2009. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00546-09>

SRIKUMAR, S. *et al.* RNA-seq Brings New Insights to the Intra-Macrophage Transcriptome of Salmonella Typhimurium. **PLOS Pathogens**, v. 11, n. 11, p. e1005262, 12 nov. 2015. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005262>

SRINIVAS, P.; RIVARD, K. Polymyxin Resistance in Gram-negative Pathogens. **Current Infectious Disease Reports**, v. 19, n. 11, 11 set. 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0596-3>

STRAHILEVITZ, J.; JACOBY, G.A.; HOOPER, D.C.; ROBICSEK, A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. **Clinical Microbiology Reviews** 22, 664–689. 2009. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00016-09>

STANAWAY, J. D. *et al.* The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 12, p. 1312–1324, 2019. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30418-9).

SULTAN, I. *et al.* Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 21 set. 2018. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02066>

SUN, H. *et al.* The Epidemiology of Monophasic Salmonella Typhimurium. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 17, n. 2, 18 set. 2019. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2676>

TANG, K. L. *et al.* Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 1, n. 8, p. 316-327, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2019.100095>

TANNER, J. R.; KINGSLEY, R. A. Evolution of Salmonella within Hosts. **Trends** 572 in Microbiology, v. 26, n. 12, p. 986-998, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.06.001>

TAPIA, M. D. *et al.* Invasive Nontyphoidal *Salmonella* Infections Among Children in Mali, 2002–2014: Microbiological and Epidemiologic Features Guide Vaccine Development. v. 61, n. suppl 4, p. S332–S338, 1 nov. 2015. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ729>

TATAVARTHY, A.; LUNA, V.A.; AMUSO, P.T. How multidrug resistance in typhoid fever affects treatment options. **Annal NY Academy Science**, 1323, p. 76-90, 2014. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12490>

TEGEGNE, F.M. Epidemiology of Salmonella and its serotypes in human, food animals, foods of animal origin, animal feed and environment. **Journal of Food Nutrition Health**, v.2, n.1, p.7-14, 2019.

THUNG, T. *et al.* Prevalence and antibiotic resistance of Salmonella Enteritidis and Salmonella Typhimurium in raw chicken meat at retail markets in Malaysia. **Poultry Science**, 95, 1888–1893. 2016. doi: <https://doi.org/10.3382/ps/pew144>

TISEO, K. *et al.* Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. **Antibiotics**, v. 9, n. 12, p. 918, 17 dez. 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120918>

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10.ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TORTORA, G. J.; FUNCKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12 ed. São Paulo: Artmed, 2017.

TOZZO, K. *et al.* Migration of Salmonella serotypes Heidelberg and Enteritidis in previously frozen chicken breast meat. **Food Microbiology**, n. 69, p. 204-211, fev. 2017.

TRABULSI, L.R.; MIMICA, I.M.; MIMICA, L.M.J. Características dos principais grupos de antibacterianos: espectro de ação e indicações. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed.). **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, p.87-91 2008.

TREJO LEÓN, A. J.; VERA LÓPEZ, J. C. Desarrollo de resistencia al cloranfenicol en Salmonella typhimurium. 2018. Disponível em: <https://repositorio.lasalle.mx/handle/lasalle/2041> Acesso em: 09/10/2023

TSENG, T.-T.; TYLER, B. M.; SETUBAL, J. C. Protein secretion systems in bacterial-host associations, and their description in the Gene Ontology. **BMC Microbiology**, v. 9, n. Suppl 1, p. S2, 2009. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-S1-S2>.

TZOUVELEKIS, L. S. *et al.* CTX-M-type β -lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 14, n. 2, p. 137–142, mar. 2000. doi: [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(99\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(99)00165-X).

UCHE, I. V.; MACLENNAN, C. A.; SAUL, A. A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Case Fatality Rates of Invasive Nontyphoidal Salmonella (iNTS) Disease in Africa (1966 to 2014). **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, p. e0005118, 5 jan. 2017. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005118>.

URBAN-CHMIEL, R. *et al.* Antibiotic Resistance in Bacteria - A Review. **Antibiotics**, v. 11, n. 8, p. 1079, 1 ago. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>

WANG, M.; SAHM, D.F.; JACOBY, G. A.; HOOPER, D.C. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the qnr gene in Klebsiella pneumoniae clinical isolates in the United States. **Antimicrobial and Agents Chemotherapy**, v.48, p.1295-1299, 2004. doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013>

WANG, X. *et al.* Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, mcr-8, in

NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Emerging Microbes and Infections**, v. 7, n. 1, p.122, 2018. doi: <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0124-z>

WANG, X. *et al.* Corrigendum: Antibiotic Resistance in *Salmonella* Typhimurium isolates recovered from the food chain through national antimicrobial resistance monitoring system between 1996 and 2016. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 14 ago. 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01738>

WEBBER, B. *et al.* Detection of virulence genes in *Salmonella* Heidelberg isolated from chicken carcasses. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, 2019. doi: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961036>

WEINBERGER, M. *et al.* *Salmonella enterica* serotype Virchow: epidemiology, resistance patterns and molecular characterisation of an invasive *Salmonella* serotype in Israel. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 12, n. 10, p. 999–1005, out. 2006. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01466.x>

WHO. World Health Organization. **Antimicrobial resistance**. Geneva; World Health Organization; 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>. Acesso em: 01/09/2023

WHO. **List of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine**. Geneva; World Health Organization; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01/09/2023

WHO. World Health Organization. **Salmonella (non-typhoidal)**. Geneva; World Health Organization; 2018. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/salmonella-(non-typhoidal)). Acesso em: 01/09/2023

WHO. World Health Organization. **Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use**. Geneva; World Health Organization; 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>. Acesso em: 24/10/2023

WHO. World Health Organization. **Estimating the burden of foodborne diseases: a practical handbook for countries: a guide for planning, implementing and reporting country-level burden of foodborne disease**. Geneva; World Health Organization; 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341620/WHO-HEP-NFS-AFS-2021.3-eng.pdf>. Acesso em: 22/09/2023

WHO. World Health Organization. Disease Outbreak News; **Multicountry outbreak of *Salmonella* Typhimurium linked to chocolate products- Europe and the United States of America**. Geneva; World Health Organization; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON369>. Acesso em: 14/05/2023

WIGLEY, P. *et al.* In vivo and in vitro studies of genetic resistance to systemic salmonellosis in the chicken encoded by the SAL1 locus. **Microbes and Infection**, v.

4, n. 11, p. 1111–1120, 1 set. 2002. doi: [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)01635-0](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01635-0).

WONG, V. K. *et al.* Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of Salmonella Typhi identifies inter- and intracontinental transmission events. **Nature Genetics**, v. 47, n. 6, p. 632–639, 1 jun. 2015. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3281>

VINUEZA-BURGOS, C. *et al.* Prevalence and Diversity of Salmonella Serotypes in Ecuadorian Broilers at Slaughter Age. **PLOS ONE**, v. 11, n. 7, p. e0159567, 14 jul. 2016. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159567>

VUGIA, DUC J. *et al.* Invasive Salmonella Infections in the United States, FoodNet, 1996–1999: Incidence, Serotype Distribution, and Outcome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. s3, p. S149–S156, 15 abr. 2004. doi: <https://doi.org/10.1086/381581>

VOLFJ. *et al.* Salmonella enterica serovar Typhimurium and Enteritidis infection of pigs and cytokine signalling in palatine tonsils. **Veterinary Microbiology**, v. 156, n. 1-2, p. 127–135, 1 abr. 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.10.004>

VOSS-RECH, D. *et al.* A temporal study of Salmonella enterica serotypes from broiler farms in Brazil. **Poultry Science**, v. 94, n. 3, p. 433–441, mar. 2015. doi: <https://doi.org/10.3382/ps/peu081>

VOSS-RECH, D. *et al.* Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal Salmonella Isolated from Human and Poultry-Related Samples in Brazil: 20-Year Meta-Analysis. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 14, n. 2, p. 116–124, fev. 2017. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2016.2228>

XAVIER, B. B. *et al.* Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in Escherichia coli, Belgium, June 2016. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 27, 7 jul. 2016. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280>

XIANG, Y. *et al.* Investigation of a Salmonellosis Outbreak Caused by Multidrug Resistant Salmonella Typhimurium in China. **Frontiers in Microbiology**, 29 Apr 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00801>

XIONG, L. *et al.* Characterization of antimicrobial resistance genes and class 1 integrase gene in raw meat and aquatic product, fresh vegetable and fruit, and swine manure in southern China. **Foods Control**, v. 104, p. 240–246, 1 out. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.05.004>

YAMASAKI, E. *et al.* Rapid Serotyping of Salmonella Isolates Based on Single Nucleotide Polymorphism-Like Sequence Profiles of a Salmonella-Specific Gene. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 18, n.1, p.31-40, 2021. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2020.2823>

YÁÑEZ, A. J. *et al.* Broth microdilution protocol for minimum inhibitory concentration (MIC) determinations of the intracellular salmonid pathogen *Piscirickettsia salmonis*

florfenicol and oxytetracycline. **Journal of Fish Diseases**, v. 37, n. 5, p. 505–509, 26 jun. 2013. doi: <https://doi.org/10.1111/jfd.12144>

YAN, S. S. *et al.* An overview of Salmonella typing. **Clinical and Applied Immunology Reviews**, v. 4, n. 3, p. 189–204, fev. 2004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cair.2003.11.002>

YANG, Y.-Q. *et al.* Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-7.1 in *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 7, p. 1791–1795, 17 abr. 2018. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dky111>

YANG, J. *et al.* Occurrence and Characterization of *Salmonella* Isolated from Large-Scale Breeder Farms in Shandong Province, China. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1–8, 16 abr. 2019. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8159567>

YIN, W. *et al.* Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene mcr-3 in *Escherichia coli*. **mBio**, v. 8, n. 3, 27 jun. 2017. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.00543-17>

YOSHIDA, C. E. *et al.* The Salmonella In Silico Typing Resource (SISTR): An Open Web-Accessible Tool for Rapidly Typing and Subtyping Draft Salmonella Genome Assemblies. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0147101, 22 jan. 2016. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147101>

ZAMORA-SANABRIA, R.; ALVARADO, A. M. Preharvest Salmonella Risk Contamination and the Control Strategies. **Current Topics in Salmonella and Salmonellosis**, 5 abr. 2017. doi: <https://doi.org/10.5772/67399>

ZHANG, S. *et al.* Molecular pathogenesis of Salmonella enterica serotype Typhimuri uminduced diarrhea. **Infection and immunity**, v. 71, n. 1, p. 112, 2003. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.71.1.1-12.2003>

ZINSSTAG, J. *et al.* From “two medicines” to “One Health” and beyond. **Onderstepoort J Vet Res**, v. 79, n. 2, 26 jun. 2012. doi: <https://doi.org/10.4102/ojvr.v79i2.492>

ZISHIRI, O. T.; MKHIZE, N.; MUKARATIRWA, S. Prevalence of virulence and antimicrobial resistance genes in *Salmonella* spp. isolated from commercial chickens and human clinical isolates from South Africa and Brazil. **Onderstepoort J Vet Res**, v. 83, n. 1, 9 mar. 2016. doi: <https://doi.org/10.4102/ojvr.v83i1.1067>

ZOU, M.; KEELARA, S.; THAKUR, S. Molecular Characterization of Salmonella enterica Serotype Enteritidis Isolates from Humans by Antimicrobial Resistance, Virulence Genes, and Pulsed-Field Gel Electrophoresis. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 9, n. 3, p. 232–238, mar. 2012. doi: <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1012>

