

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS (FCAV)
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E AVALIAÇÃO DA
PATOGENICIDADE DE *Salmonella* Minnesota EM *Gallus gallus*
*domesticus***

Camila de Fátima Nascimento

Médica Veterinária

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS (FCAV)
CÂMPUS DE JABOTICABAL

CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E AVALIAÇÃO DA
PATOGENICIDADE DE *Salmonella* Minnesota EM *Gallus gallus*
domesticus

Camila de Fátima Nascimento

Orientador: Prof. Dr. Oliveira Caetano de Freitas Neto

Coorientador: Prof. Dr. Angelo Berchieri Junior

Coorientador: Dr. Mauro de Mesquita Souza Saraiva

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Doutora em Ciências Veterinárias

N244c	Nascimento, Camila de Fátima Caracterização genética e avaliação da patogenicidade de <i>Salmonella</i> Minnesota em <i>Gallus gallus domesticus</i> / Camila de Fátima Nascimento. -- Jaboticabal, 2025 103 p. : il., tabs. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientador: Oliveira Caetano de Freitas Neto Coorientador: Angelo Berchieri Junior 1. Biologia molecular. 2. Patologia Veterinária. 3. Saúde pública. 4. Saúde veterinária. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Impacto da pesquisa

A caracterização genética e a avaliação da patogenicidade de *Salmonella Minnesota* (SM) realizadas neste estudo evidenciam importantes implicações para a saúde pública, para a cadeia produtiva avícola e para a segurança alimentar. A identificação de múltiplos genes de resistência aos antimicrobianos, associados a determinantes de virulência relevantes, revela o potencial desse sorovar emergente em causar infecções de difícil tratamento em humanos, que ascende o alerta para a disseminação de bactérias multirresistentes, que é um dos principais desafios de saúde pública. Além disso, os resultados obtidos nos experimentos com aves comerciais evidenciam prejuízos potenciais à produção avícola, como aumento da excreção bacteriana e ocorrência de infecção sistêmica. Esses fatores podem impactar diretamente a produtividade, elevar custos operacionais e comprometer a competitividade do setor, que tem grande relevância econômica e social no Brasil.

Dessa forma, o presente estudo contribui para a compreensão dos riscos associados a *Salmonella Minnesota* e reforça a necessidade de ações integradas entre saúde animal, humana e ambiental, em consonância com o conceito One Health, com vistas a mitigar impactos sanitários, econômicos e sociais decorrentes da disseminação desse sorovar.

Impact of the research

The genetic characterization and pathogenicity assessment of *Salmonella Minnesota* (SM) carried out in this study highlight important implications for public health, the poultry production chain, and food safety. The identification of multiple antimicrobial resistance genes, associated with relevant virulence determinants, reveals the potential of this emerging serovar to cause difficult-to-treat infections in humans, raising concerns about the spread of multidrug-resistant bacteria, which is one of the main public health challenges. Furthermore, the results obtained in experiments with commercial poultry show potential losses to poultry production, such as increased bacterial excretion and the occurrence of systemic infection. These factors can directly impact productivity, increase operational costs, and compromise the competitiveness of the sector, which has great economic and social relevance in Brazil.

Thus, this study contributes to the understanding of the risks associated with *Salmonella* Minnesota and reinforces the need for integrated actions between animal, human and environmental health, in line with the One Health concept, in order to mitigate the health, economic and social impacts resulting from the spread of this serovar.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E AVALIAÇÃO DA PATOGENICIDADE DE *Salmonella Minnesota* EM *Gallus gallus domesticus*

AUTORA: CAMILA DE FÁTIMA NASCIMENTO

ORIENTADOR: OLIVEIRO CAETANO DE FREITAS NETO

COORIENTADOR: ANGELO BERCHIERI JUNIOR

COORIENTADOR: MAURO DE MESQUITA SOUZA SARAIVA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências Veterinárias, área: Saúde Única pela Comissão Examinadora:

Documento assinado digitalmente
gov.br OLIVEIRO CAETANO DE FREITAS NETO
Data: 30/09/2025 10:31:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. OLIVEIRO CAETANO DE FREITAS NETO (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva / Universidade Federal de Minas Gerais UFMG Belo HorizonteMG

Pesquisadora Dra. NÚBIA MICHELLE VIEIRA DA SILVA (Participação Virtual)
Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) / Dourados/MS

Documento assinado digitalmente
gov.br NUBIA MICHELLE VIEIRA DA SILVA
Data: 30/09/2025 14:45:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. ROSEMERI DE OLIVEIRA VASCONCELOS (Participação Virtual)
Departamento de Patologia, Reprodução e Saúde Única / FCAV UNESP Jaboticabal

Documento assinado digitalmente
gov.br ROSEMERI DE OLIVEIRA VASCONCELOS
Data: 01/10/2025 14:24:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



Profa. Dra. ELMA LIMA LEITE (Participação Virtual)
IBILCE UNESP São José do Rio Preto



Documento assinado digitalmente
ELMA LIMA LEITE
Data: 30/09/2025 14:10:20-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. MARITA VEDOVELLI CARDOZO (Participação Virtual)
Departamento de Patologia Reproducao e Saude Unica / FCAV UNESP Jaboticabal



Documento assinado digitalmente
MARITA VEDOVELLI CARDOZO
Data: 01/10/2025 13:31:35-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Jaboticabal, 29 de setembro de 2025

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Camila de Fátima Nascimento nascida na cidade de Patos de Minas, Minas Gerais, em 15 de janeiro de 1990. Formada Medicina Veterinária (Bacharelado) pelo Centro Universitário de Patos de Minas-UNIPAM no ano de 2018. Durante a graduação, realizou iniciação científica bolsa PIBIC (Programa de Iniciação Científica) por dois anos como bolsista (2015-2016 e 2016-2017) e um ano como voluntária (2014-2015) com pesquisas nas áreas Doenças Infecciosas, Zoonoses e Saúde Pública sob a orientação da Profa. Dra. Mariana Assunção de Souza. Ingressou no curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária Preventiva na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Câmpus Jaboticabal - FCAV/UNESP em março de 2019 sob orientação da Profa. Dra. Karina Paes Bürger, com bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Nº Processo: 88887.340072/2019-00). Em 2021, ingressou no curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias sob orientação do Prof. Dr. Oliveira Caetano de Freitas Neto e coorientação do Dr. Angelo Berchieri Junior e do Dr. Mauro de Mesquita Souza Saraiva na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Câmpus Jaboticabal - FCAV/UNESP, com bolsa de estudo da CAPES (Nº Processo: 88887.641217/2021-00).

“Porque Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas; glória, pois, a Ele eternamente. Amém”

Romanos 11:36

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Antônio Donizete Nascimento e Maria de Fátima Nunes
Nascimento pelo carinho e amor.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela dádiva da vida.

Aos meus pais, Antônio Donizete Nascimento e Maria de Fátima Nunes Nascimento, pelo companheirismo incentivo, amor e paciência.

Aos meus irmãos Renata de F. Nascimento, Bruno D. Nascimento e Daniela C. N. Pires e meus cunhados Alexandre Santos, Samara G. Nascimento e Marcus V. Pires pela união, incentivo e amor.

Aos meus demais familiares e irmãos em Cristo da Igreja Nova Aliança e Ministério Apostólico Restaurar agradeço pelas orações ao longo desta minha jornada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Oliveira Caetano de Freitas Neto que acreditou em mim desde o começo, minha admiração e agradecimento pela oportunidade concedida de vivenciar a pesquisa científica e por todo o conhecimento compartilhado.

Aos meus coorientadores que foram fundamentais nesse processo de crescimento Prof. Dr. Angelo Berchieri Junior e Dr. Mauro de Mesquita Souza Saraiva pela confiança a mim depositada.

A Profa. Dra. Rosemeri de Oliveira Vasconcelos pelo tempo e os ensinamentos em Patologia Aviária, ao longo dessa trajetória.

Ao Prof. Dr. Nilton Lincopan do Departamento de Análises Clínicas, Ciências Farmaceuticas da Universidade de São Paulo-USP, pelo sequenciamento das esrtirpes de *Salmonella* Minnesotas do nosso trabalho.

Aos meus colegas do Laboratório de Ornitopatologia – UNESP/FCAV, Adriana Maria de Almeida, Heitor Leocardio, Valdinete Benevides, Isabella Campos, Viviane Ferreira, Túlio Spina, Thaís Codognoto, André Rabelo e Isís Kolososki que sempre estiveram ao meu lado compartilhando suas experiências de forma construtiva.

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias e do departamento de Reprodução, Patologia e Saúde Pública da Unesp-Jaboticabal.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 88887.641217/2021-00.

SUMÁRIO

Resumo.....	vi
Abstract.....	viii
CAPÍTULO 1 – Considerações gerais.....	1
1.1. <i>Salmonella</i> spp. para saúde pública	1
1.2. Produção avícola e <i>Salmonella</i> spp.....	2
1.3. <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sorotipo Minnesota.....	2
1.4. Fatores de virulência e mecanismos de patogenicidade.....	4
1.4.1. Ilhas de Patogenicidade de <i>Salmonella</i> (SPI) e genes de virulência	4
1.4.2. Interação de sorotipos de <i>Salmonella</i> spp. hospedeiro-específico e não específico.....	6
1.4.3. Resistência aos antimicrobianos.....	8
1.5. Sequenciamento do genoma completo (WGS).....	9
1.6. Objetivos	10
1.6.1. Objetivo geral.....	10
1.6.2. Objetivos específicos	10
Referências	12
CAPÍTULO 2 – Genotypic and phylogenetic characterization of <i>Salmonella</i> Minnesota ST-548 strains with potential risk to public health	25
1. Introduction.....	26
2. Materials and Methods	26
2.1. Sample Collection	26
2.2. Whole Genome Sequencing (WGS)	27
2.3. Bioinformatic Analyses.....	28
2.4. Phenotypic characterization of antimicrobial resistance.....	29
3. Results	30
3.1. Genome Assembly, Genome Annotation, SeqSero and MLST	30
3.2. Antimicrobial Resistance Determinants	31
3.3. Analysis of SPI and Virulence genes	33
3.4. Prophage Regions and plasmid replicons in <i>S. Minnesota</i> genomes analysed	38
3.5. Phylogenetic Insights into <i>S. Minnesota</i>	43
4. Discussion	45
5. Conclusions.....	48
References.....	48

CAPÍTULO 3 – Characterization of <i>Salmonella enterica</i> serovar Minnesota strain during a chicken infection model	567
1. Introduction.....	58
2. Materials and methods	59
2.1. Bacterial strains	59
2.2. <i>In vivo</i> experiments	60
2.3. Assessment of mortality and fecal excretion	61
2.4. Assessment of sistemic infection	62
2.5. Histopathological evaluation.....	63
2.6. Statistical analysis.....	63
3. Results	63
4. Discussion.....	76
5. Conclusion.....	80
References.....	80
CAPÍTULO 4 – Considerações Finais	86

CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E AVALIAÇÃO DA PATOGENICIDADE DE *Salmonella* Minnesota EM *Gallus gallus domesticus*

Resumo - *Salmonella* spp. é um problema de saúde pública global, sendo os alimentos de origem avícola os principais veiculadores dessas bactérias para os humanos. Embora os sorotipos Enteritidis e Typhimurium sejam frequentemente relacionados a infecções em animais e humanos, outros sorotipos como *Salmonella* Minnesota (SM), tem sido isolados a partir de aves de produção e produtos de avícolas do Brasil, atraindo a atenção para a vigilância em saúde. Diante do exposto, elaborou-se o presente estudo, dividido em três capítulos: O primeiro capítulo aborda as salmoneloses aviárias com foco na *Salmonella* Minnesota e seus determinantes genéticos responsáveis por fatores de virulência e mecanismos de patogenicidade. O capítulo dois, com objetivo de avaliar e comparar o genoma completo de cinco estirpes de SM isoladas de fezes de frangos de corte de granjas da região sudeste do Brasil, com outras sequências do sorovar Minnesota pertencentes ao ST-548 e disponíveis no banco de dados Enterobase. Os genes de resistência mais frequentes foram aos aminoglicosídeos (*aac(6')-Iaa*, *aph(3')-Ia* e *aadA1*), quinolona (*qnrB19*), tetraciclina (*tetA*), sulfonamidas (*sul2*) e beta-lactâmicos (*bla_{CMY-2}*, *bla_{CTX-M-8}*, *bla_{CTX-M-55}* e *bla_{TEM-126}*). Diversos genes relacionados a fatores de virulência, como adesão (*faeC*, *faeE* e *fimB*), adesão não fimbrial (*pegA*, *staA*, *fimA*, *csgD*), absorção de ferro (*mgtB* e *mig-14*) e T3SS (*ssaM*, *sseE*, *sseJ* e *cdtB*), foram identificados entre os genomas estudados. Vinte e cinco replicons plasmidiais e 55 diferentes profagos foram identificados nas sequências analisadas. Além disso, a árvore filogenética demonstrou uma estreita relação de *S. Minnesota* isolados de aves do sudeste do Brasil com aqueles isolados de humanos em países com relatos de surtos desse sorovar em humanos. No Capítulo três, objetivou avaliar a patogenicidade de SM em duas diferentes linhagens de aves comerciais desafiadas experimentalmente. No experimento com galinhas poedeiras, a avaliação da excreção fecal, as linhagens SM574 e SM573 foram significativamente maiores ($p < 0,0001$), além de apresentaram infecção sistêmica em ambas as linhagens desafiadas. Já a linhagem SM574 apresentou colonização cecal significativamente maior ($p < 0,0001$) do que as linhagens SM556 e SM573 até o quinto dpi, demonstrando um atraso nessas linhagens

durante o início da infecção nas aves desafiadas. No experimento com frangos de corte, houve mortalidade de 15 aves durante o estudo, além disso, as aves desafiadas com SM556 apresentaram excreção significativamente maior ($p=0,048$). Este estudo chama a atenção para um sorovar com potenciais problemas de saúde pública devido ao seu arsenal de genes de virulência e resistência e ao fato de causar infecção sistêmica.

Palavras-chave: indústria avícola, patogenia, saúde pública, sorotipos, virulência

GENETIC CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF THE PATHOGENICITY OF *Salmonella* Minnesota IN *Gallus gallus* *domesticus*

Abstract – *Salmonella* spp. is a global public health problem, and poultry products are the main vectors of these bacteria to humans. Although serotypes Enteritidis and Typhimurium are frequently associated with infections in animals and humans, other serotypes, such as *Salmonella* Minnesota (SM), have been isolated from poultry and poultry products in Brazil, raising concerns for health surveillance. This study was carried out, divided into three chapters: The first chapter addresses avian salmonellosis, focusing on *Salmonella* Minnesota and its genetic determinants responsible for virulence factors and pathogenicity mechanisms. Chapter two aims to evaluate and compare the complete genomes of five SM strains isolated from the feces of broilers from farms in southeastern Brazil with other sequences of serovar Minnesota belonging to ST-548 and available in the Enterobase database. The most frequent resistance genes were to aminoglycosides (*aac(6')-Iaa*, *aph(3')-Ia* and *aadA1*), quinolone (*qnrB19*), tetracycline (*tetA*), sulfonamides (*sul2*) and beta-lactams (*bla_{CMY-2}*, *bla_{CTX-M-8}*, *bla_{CTX-M-55}* and *bla_{TEM-126}*). Several genes related to virulence factors, such as adhesins (*faeC*, *faeE* and *fimB*), non-fimbrial adhesion (*pegA*, *staA*, *fimA*, *csgD*), iron uptake (*mgtB* and *mig-14*) and T3SS (*ssaM*, *sseE*, *sseJ* and *cdtB*), were identified among the studied genomes. Twenty-five plasmid replicons and 55 different prophage sequences were identified in the analyzed sequences. Furthermore, the phylogenetic tree demonstrated a close relationship between SM isolates from poultry in southeastern Brazil and those isolated from humans in countries with reported outbreaks of this serovar in humans. Chapter three aimed to evaluate the pathogenicity of SM in two different strains of experimentally challenged commercial poultry. In the experiment with laying hens, the fecal excretion of strains SM574 and SM573 was significantly higher ($p < 0.0001$), and both strains presented systemic infection. Strain SM574 presented significantly greater cecal colonization ($p < 0.0001$) than strains SM556 and SM573 until the fifth dpi, demonstrating a delay in the onset of infection in these strains. In the experiment with broilers, 15 birds died during the study;

furthermore, the birds challenged with SM556 presented significantly higher excretion ($p=0.048$). This study draws attention to a serovar with potential public health problems due to its arsenal of virulence and resistance genes and the fact that it causes systemic infection.

Keywords: pathogenesis, poultry industry, public health, serotypes, virulence



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "**CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E A AVALIAÇÃO DA PATOGENICIDADE DE *Salmonella* Minnesota em *Gallus gallus domesticus***", protocolo nº 3810/21, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Oliveira Caetano de Freitas Neto, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 16 de dezembro de 2021.

Vigência do Projeto	08/06/2022 a 15/12/2024
Espécie / Linhagem	<i>Gallus gallus domesticus</i> / postura comercial e frango de corte
Nº de animais	360 aves
Peso / Idade	35 gramas / 1 dia-de-vida
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Hy-line e Granja São José

Jaboticabal, 16 de dezembro de 2021.

Profa. Dra. Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO
Comprovante de Cadastro de Acesso
Cadastro nº ACBCD9E

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **ACBCD9E**
Usuário: **Camila de Fátima Nascimento**
CPF/CNPJ: **104.210.596-05**
Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Salmonella enterica

Título da Atividade: **Caracterização genética e avaliação da patogenicidade de Salmonella Minnesota em Gallus gallus domesticus**

Equipe

Camila de Fátima Nascimento **48.031.918/0001-24**

Parceiras Nacionais

48.031.918/0001-24 / UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Data do Cadastro: **17/11/2025 21:44:02**
Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **21:46** de **17/11/2025**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO - **SISGEN**

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1.1. *Salmonella* spp. para saúde pública

Salmonella spp. causam infecções gastrointestinais graves em diferentes localidades. Sorovares *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi C* e *S. Sendai* causam a febre tifóide em humanos, enquanto outros sorovares (*S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Heidelberg* e *S. Minnesota*) causam infecções intestinais (Bäumler et al., 1998; Silva et al., 2014).

Estudos globais relataram que a África está liderando com a prevalência de doenças causadas por salmonelas não tifóides (Crump e Heyderman, 2015; Balasubramanian et al., 2019), que causam problemas de saúde pública para autoridades de todo o mundo.

Nos Estados Unidos da América, por exemplo, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estima que *Salmonella* spp., seja responsável por aproximadamente 450 óbitos anualmente, sendo que, grupos de riscos como crianças com menos de cinco anos, idosos e pessoas imunossuprimidas têm maior probabilidade de ter infecções graves por salmoneloses (FDA, 2019), causadas por diversos sorotipos. Historicamente, *Salmonella* Enteritidis foi responsável por 36% dos surtos de salmoneloses nos Estados Unidos, sendo ultrapassada por *Salmonella* Typhimurium na década de 1990 (Guard-Petter et al, 2001; CDC, 2016), o que demonstra a alternância da prevalência dos sorotipos e sua disseminação.

No Brasil, surtos de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar (DTHAs) ocorridos de 2007 a 2020, foram notificados, uma média de 662 surtos, por ano, com o envolvimento de 156.691 doentes (média de 17 doentes/surto), 22.205 hospitalizados e 152 óbitos. Em 2021, foram notificados 268 surtos de DTHAs, dos quais, um (0,02%) resultou em óbito. Dentre esses, *Salmonella* spp. foi considerada o segundo principal agente etiológico envolvido, ocorrendo em 11,3% destes surtos (BRASIL, 2022).

Devidos aos problemas de saúde pública, além dos impactos econômicos negativos pelos custos em vigilância, tratamento e prevenção das infecções (Fouladkhah et al., 2019), as salmoneloses são um desafio, tanto para países desenvolvidos quanto para os emergentes (Ao et al., 2015; Crump e Heyderman, 2015).

1.2. Produção avícola e *Salmonella* spp.

A avicultura industrial é um dos setores que se destaca no contexto econômico, impulsionando o Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro. O Brasil é o maior exportador mundial e o terceiro maior produtor de carne de frango com 14.972 milhões de toneladas (ABPA, 2025). Além disso, a produção de ovos em 2024 foi de 57.7 bilhões de unidades, tornando o Brasil o quinto maior produtor mundial de ovos (ABPA, 2025).

Devido ao aumento da demanda desses produtos, surgem desafios como a alta densidade na criação, uma vez que as aves são expostas a inúmeros agentes patogênicos seja na cama, na ração, na água, pelo ar, que devido ao modo de produção, favorecem a transmissão por contato entre elas (Zaninelli et al., 2018).

O Sistema de Alerta Rápido para os Gêneros Alimentícios e Alimentos para Animais da União Européia (RASFF), emitiu 30 notificações de alertas nos anos de 2020 e 2021, para a categoria de carne de aves e derivados produzidos no Brasil. Estes alertas geraram 27 rejeições, 85% delas pela identificação de estirpes de *Salmonella* spp. em carne de frango (Ipea, 2022).

Para garantir a produtividade e segurança alimentar, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) criou na década de 90 o Programa Nacional de Sanidade Avícola (PNSA) pela portaria nº193/1994, que estabelece normas para controlar ou erradicar patógenos de maior impacto para a avicultura brasileira (BRASIL, 2016). Com relação a *Salmonella* spp., o PNSA estabelece ações de controle e monitoramento para os sorotipos Gallinarum (biovars Gallinarum e Pullorum), Typhimurium e Enteritidis (BRASIL, 2016), embora outros sorotipos de importância em saúde pública e veterinária estão emergindo na indústria avícola.

1.3. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sorotipo Minnesota

Salmonella spp. são bactérias Gram negativas e bastonetes anaeróbico facultativos. O gênero *Salmonella* pertence a família *Enterobacteriaceae*, dividido em duas espécies: *Salmonella enterica* e *Salmonella bongori*. *Salmonella* spp. é classificada em sorovares (sorotipos) baseados no lipopolissacarídeo (O), proteína flagelar (H), e às vezes os antígenos capsulares (Vi) (Grimont et al., 2000). A espécie *enterica* abriga mais de 2600 sorotipos

divididos em seis subespécies (Issenhuth-Jeanjean et al., 2014). Destes sorotipos, cerca de 100 já foram relacionados a casos de infecção em seres humanos e animais (Issenhuth-Jeanjean et al., 2014; Freitas Neto et al., 2020).

O paratifo aviário é causado por qualquer sorotipo de *Salmonella* spp. (ex: Enteritidis, Heidelberg, Infantis, Minnesota, Typhimurium) que não seja o sorotipo Gallinarum. As salmonelas paratíficas não possuem hospedeiro-específico e podem infectar outros animais como mamíferos e répteis, e são caracterizadas por eficiente colonização intestinal. Em aves, os animais jovens são mais susceptíveis a infecção e, quando apresentam quadros clínicos, os sinais são inespecíficos (Barrow et al., 1988; Freitas Neto et al., 2020).

Nos últimos 10 anos, tem sido reportado que as medidas adotadas pelo PNSA apresentaram resultado promissor na diminuição de infecção por *Salmonella* spp., especialmente dos sorotipos Typhimurium e Enteritidis (Antunes et al., 2016; Silveira et al., 2019). Entretanto, os mesmos trabalhos indicam que outros sorotipos como Heidelberg, Minnesota, Infantis, Senftenberg e Mbandaka tem sido isolado com maior frequência em produtos da indústria avícola brasileira (Antunes et al., 2016; Silveira et al., 2019).

Salmonella enterica subsp. *enterica* sorotipo Minnesota (S. Minnesota - SM) pertencente ao grupo (O) 21 L: fase I (b) e fase II (e,n,x) na escala Kauffmann White (Grimont e Weill, 2007), foi isolado pela primeira vez em uma fazenda de perus no estado de Minnesota (Estados Unidos da América) em 1936 (Edwards e Bruner, 1938). Desde então, este sorotipo foi detectado em diferentes espécies animais e regiões do mundo (Jiménez et al., 2014; Wang et al., 2017).

Entretanto, surtos em humanos causados por SM não são frequentemente relatados, tendo sido descritos na literatura até o final da década de 1980 (McCracken, 1954; Al-Ghamdi et al., 1989). No Brasil, os dados da ocorrência de infecções alimentares por SM em humanos não são precisos (Barbosa, 2020). Apesar de ainda não ocupar destaque como causador de infecções alimentares em humanos, esse sorotipo possui muitos genes relacionado a fatores de virulência e resistência, portanto, possui potencial patogênico (Melo et al., 2020). Estudos recentes, apontam proximidade genotípica entre estirpes de SM isoladas de fezes de humanos e de frango de corte da região sudeste do Brasil (Moreira et al., 2022).

No Brasil, SM foi isolada em amostras de várias regiões do país (Costa et al., 2013). Alguns autores reportaram o isolamento de SM em granjas de frango de corte na região Sul e Centro-Oeste (Voss-Rech et al., 2015; Kipper et al., 2020), e em frigoríficos na região Sudeste e Centro-Oeste (Moura et al., 2017; Mendonça et al., 2019).

Silveira et al. (2019), em estudo com amostras de carne de frango exportadas do Brasil para Holanda, e fiscalizadas em Portugal, relataram alta relação genética entre genomas de isolados de SM e de *S. Heidelberg* (SH) de seu estudo, com os sorotipos encontrados por outros autores na cadeia produtiva de frangos de corte no Brasil. Esses resultados ascendem o alerta para a disseminação desses sorotipos para outros continentes. Entretanto, apesar do sorotipo SH possuir bastante reportes e publicações, pouco se sabe sobre a infecção de SM.

1.4. Fatores de virulência e mecanismos de patogenicidade

1.4.1 Ilhas de Patogenicidade de *Salmonella* (SPI) e genes de virulência

A capacidade de invasão, colonização, multiplicação e evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro é fundamental para a sobrevivência do patógeno (Barrow et al., 1994). Os fatores de virulência, que auxiliam os agentes nesses processos, estão associados à presença/ausência e capacidade de expressão desses genes, que podem favorecer estirpes patogênicas, sejam estes conservados ou que sofreram mutações no decorrer da evolução (Yue et al., 2012). Além disso, os sorotipos de *Salmonella* spp., têm apresentado diferenças genômicas entre eles e dentro do próprio sorotipo, o que dificulta a compreensão da patogenia das salmoneloses (Cheng et al., 2019). Apesar dos avanços dos estudos genômicos, alguns sorotipos como *S. Typhimurium* e *S. Typhi* têm sido utilizados como referência para os estudos comparativos de *Salmonella* spp. (Sabbagh et al., 2010; Cheng et al., 2019).

Em *Salmonella* spp., foram identificadas 24 ilhas de patogenicidade (*Salmonella* Pathogenicity Island - SPI) (Foley et al., 2009; Cheng et al., 2019). Apesar das SPIs serem amplamente difundidas entre vários sorotipos de *S. enterica*, algumas SPIs foram associados especificamente a alguns deles e podem abrigar genes de virulência e de resistência aos antimicrobianos diferenciando-os na sua patogenia (Cheng et al., 2019).

Em *S. Typhimurium*, as SPIs de 1 a 5 descritas como responsáveis por codificarem as fímbrias, que são apêndices finos que auxiliam na fixação e adesão ou potenciais fatores de virulência relacionados a aderência (MacClelland et al., 2001; Cheng et al., 2019), além disso as SPIs mais estudadas e caracterizadas são as SPI-1 e SPI-2, que se caracterizam por carrear vários genes determinantes de virulência (Foley et al., 2009). Alguns desses fatores estão presentes no sistema de secreção do tipo três (SST3), codificado por genes da SPI-1, que são responsáveis por produzir e transportar proteínas denominadas efetoras (SipA, SopA, SopB, SopD e SopE) que são fundamentais no processo de invasão celular no epitélio intestinal do hospedeiro (MacClelland et al., 2001; Freitas Neto et al., 2020). Já os genes presentes na SPI-2, são responsáveis, principalmente, pela sobrevivência bacteriana no interior de fagócitos (Jones et al., 2001). Além disso, SPI-2 carrega genes que codificam um segundo sistema de secreção tipo III (TTSS-2) e secretam proteínas efetoras através da membrana do vacúolo contendo (*Salmonella* containing vacuole - SCV) e permite a persistência da bactéria dentro das células hospedeiras modulando o tráfego vesicular (Morgan et al., 2004).

A ilha SPI-3 foi descrita como inserida em um locus que serve de região de inserção de SPI em cepas de *Salmonella* Typhimurium e *E. coli* patogênicas (Blanc-Potard et al., 1999; Fontes et al., 2012), além de abrigar vários genes responsáveis pela virulência de *Salmonella* spp., como *mgtC* e *mgtB* que são necessários para a sobrevivência dentro dos macrófago e multiplicação em ambiente celular com baixa presença de Mg^{+} (Blanc-Potard et al., 1999). Além disso, o gene *misL* que codifica uma proteína autotransportadora e que está envolvida na adesão de *Salmonella* Typhimurium à matriz extracelular em camundongos e pintinhos, agindo como um fator de colonização intestinal está presente nessa ilha (Retamal et al., 2010).

A SPI-4 codifica um sistema de secreção tipo I (TSS1) para a adesina gigante não fimbrial SiiE que media o contato de *Salmonella* com microvilosidades na membrana apical (Gerlach et al., 2008). Sem a adesão mediada pela secreção de SiiE, *Salmonella* é quase incapaz de ativar a remodelação do citoesqueleto celular mediada pela SPI-1, interferindo na sobrevivência do patógeno (Fortes et al., 2012). Acredita-se que a SPI-4 e SPI-9 possuem a mesma função em *S. Typhimurium* e *S. Typhi* (Morgan et al., 2004),

além disso, as SPI-1 a 6, 9, 11, 12, 13 e 16 foram consideradas comuns entre os genomas de *S. Typhimurium* e *S. Typhi*, porém a SPI-14 foi considerada exclusiva de *S. Typhimurium* (Morgan et al., 2004).

Dez operons de *S. Typhimurium* contendo genes frimbriais foram associados à colonização em camundongos *agf* (*csg*), *fim*, *lpf*, *pef*, *bcf*, *stb*, *stc*, *std*, *stf* e *sth* (Weening et al., 2005), dos quais *stbC*, *csgD* e *sthB* foram associados também na colonização de aves (Freitas Neto et al., 2020). Esses genes são responsáveis por síntese fimbrial e medeiam as interações entre bactérias e células hospedeiras (Clayton et al., 2008), e assim desempenham um papel fundamental na adaptação ao hospedeiro (Townsend et al., 2001). Além disso, os genes *fimA*, *fimH*, *csgA*, *csgD*, *pefB*, *lpf* e o operon *saIABCD* foram associados a capacidade dos patógenos de formar biofilmes (Ledeboer et al., 2006; Kisiela et al., 2011; Eran et al., 2020). Essa capacidade é atribuída na virulência de patógenos, pois a matriz extra-celular presente na estrutura do biofilme favorece a resistência a ação de desinfetantes e aos antimicrobianos, permitindo a existência constante desse patógeno no ambiente ou no organismo do hospedeiro (Silva et al., 2019).

1.4.2 Interação de *Salmonella* spp. hospedeiro-específico e não específico

A colonização e infecção em diferentes espécies animais tem sido um dos fatores importantes para compreender a patogênese de sorotipos de *Salmonella* spp. (Morgan et al., 2004). A infecção sistêmica é o resultado da infecção de humanos e animais de produção por sorotipos hospedeiro-específicos, como *S. Typhi*, *S. Dublin* e *S. Gallinarum*, respectivamente. No entanto, sorotipos que infectam ampla quantidade de hospedeiros têm apresentado infecção sistêmica em experimentos *in vivo* (Herrero- Fresno e Olsen, 2018; Saraiva et al., 2021).

Os patógenos hospedeiro-específicos apresentam uma multiplicação lenta e persistência em ambiente mais protegido (Silva et al., 2014), com isso esses sorotipos adquirem mais mutações de perda de função (pseudogenes) do que sorotipos de amplo espectro de hospedeiros (Silva et al., 2014). No entanto, alguns desses pseudogenes, beneficiam esses sorotipos de *Salmonella* spp. durante a infecção, pois impedem a expressão de produtos gênicos que estimulam uma resposta imune (Silva et al., 2014). Análises do genoma completo de *S. Typhi* detectaram pelo menos 204 pseudogenes (Parkhill et al., 2000),

enquanto no genoma de *S. Typhimurium* LT2 foram identificados 39 e a maioria dos pseudogenes identificados em *S. Typhi* estão intactos e totalmente funcionais em *S. Typhimurium* (McClelland et al., 2001; Sabbagh et al., 2010).

No entanto, os estudos que avaliam a relação patógeno-hospedeiro de sorotipos de *Salmonella* focam em camundongos como modelo animal (Fields et al. 1986; Herrero-Fresno e Olsen, 2018; Ferreira et al., 2024), dificultando um conhecimento holístico da relação, uma vez que a resposta imunológica entre os hospedeiros e a patogenia pode não ser a mesma. Fields et al. (1986), reportaram que *S. Typhimurium* mutantes que não sobreviveram dentro dos macrófagos em experimentos *in vitro*, indicando uma atenuação da bactéria, demonstraram virulência em experimentos *in vivo* em camundongos. Além disso, Barrow et al. (1987), reportaram a importância da interação do patógeno no organismo do hospedeiro para o sucesso da infecção e não atribuindo apenas a virulência de *Salmonella* spp., como fator isolado na patogênese de *S. Typhimurium*.

Nas aves, linhagens leves (poedeiras brancas), apresentam um maior nível de resistência à infecção por *S. Gallinarum* que as aves de linhagens pesadas (frango de corte) (Berchieri et al., 2001). Vale salientar que essa característica não se restringe a sorotipos específicos das aves, tendo sido reportado, também, em alguns sorotipos paratíficos (Saraiva et al., 2021).

A idade e as condições imunológicas dos hospedeiros também podem interferir na patogenicidade de sorotipos não tifóides de *Salmonella* spp. em humanos (Saraiva et al., 2020), uma vez que indivíduos imunocomprometidos, como pessoas em tratamento de câncer, portadores de HIV, crianças com menos de cinco anos e idosos podem apresentar quadros de septicemia e até ir a óbito pela infecção (Gordon et al., 2008; Saraiva et al., 2022; Mori et al., 2021). Além disso, a dose infectante também pode interferir na patogenia, uma vez, que de 10^5 a 10^8 células de *Salmonella* spp. podem causar a infecção, no entanto, em pacientes imunocomprometidos, têm sido observadas doses $\leq 10^3$ células bacterianas para alguns sorovares envolvidos em surtos de infecção alimentar (BRASIL, 2011).

1.4.3. Resistência antimicrobiana

A utilização indiscriminada dos antimicrobianos na medicina humana e na medicina veterinária, tem causado uma pressão seletiva e proporcionado sobrevivência de estirpes resistentes (Saraiva et al., 2018). A persistência e a disseminação de resistência aos antimicrobianos (RAM) entre patógenos, são consideradas as maiores ameaças aos seres humanos (Tian et al., 2011; Balbin et al., 2020; Salgueiro et al., 2023). Estima-se que até 2050, dez milhões de mortes serão ocasionadas por patógenos multirresistentes, além disso as perdas econômicas poderão chegar a 100 trilhões de dólares (Neill, 2014).

Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos de patógenos podem ser intrínsecos, como aqueles especificados por genes naturais do cromossomo microbiano, como a β -lactamase AmpC de bactérias gram-negativas em bombas de efluxo (Alekshun e Levy, 2007), e produção de proteases (Fei et al., 2020), ou adquiridos por meio de elementos genéticos móveis, como plasmídeos, bacteriófagos e transposons (Alekshun e Levy, 2007).

Sorotipos de *Salmonella* spp. como *S. Minnesota*, *S. Typhimurium*, *S. Newport*, *S. Infantis*, *S. Kentucky*, *S. Heidelberg* e *S. Mbandaka* isolados de produtos da indústria avícola brasileira, foram identificados carreando genes de resistência a uma variedade de classe de antimicrobianos e de virulência (Monte et al., 2019; Souza et al., 2020; Benevides et al., 2024).

Estudo de isolados de *Salmonella* spp., circulantes na cadeia produtiva de alimentos do Brasil de 2000 a 2016, demonstrou 36 cepas multirresistentes a três ou mais classes de antimicrobianos (MDR), além disso os autores identificaram genes de resistência de amplo espectro às cefalosporinas e fluoroquinolonas, além de genes que codificam resistência aos aminoglicosídeos (*aadA1*, *aadA2*, *aac(6')*, *aac(3)-Iva*, *aph(4)-Ia* e *aac(3)-IIa*), sulfonamida (*sul1* e *sul2*), tetraciclina (*tetA* e *tetB*), trimetoprima (*dhfrA1*), fenicol (*floR*), estreptomicina (*strA* e *strB*), fosfomicina (*fosA7*), macrolídeo (*inuF*) e amônio quaternário (*qacEdelta1*) (Monte et al., 2019).

O papel dos elementos móveis (plasmídios e fagos) na disseminação de genes de resistência aos antimicrobianos e de virulência, ainda não são totalmente esclarecidos, no entanto eles podem favorecer as mutações entre patógenos envolvidos em infecções (Sharma et al., 2019). Além disso, a transferência de genes pode ocorrer tanto em espécies do mesmo gênero quanto

entre microrganismos filogeneticamente distantes (Courvalin, 1994). Como por exemplo, o plasmídio de 106.516 pb (pHCM2), em *Salmonella* Typhi que apresenta ancestralidade comum com o plasmídio de virulência identificado em *Yersinia pestis* (Parkhill et al., 2001). Além disso, o plasmídio incH1 de 218.150 pb (pHCM1), também foi identificado abrigando genes que conferem múltipla resistência a medicamentos a esse sorotipo tifóide (Parkill et al., 2001).

As enzimas CMY and CTX-M, que são consideradas β -lactamases de espectro-estendido (ESBL), por exemplo, são codificadas pelos genes *blaCMY-2* e *blaCTX-M*, respectivamente e esses genes foram reportados sendo carregados pelo plasmídio IncC (Tian et al., 2011; Monte et al., 2019). Já o plasmídio COL(pHAD28) foi reportado carregando o gene *qnrB19*, que confere resistência as quinolonas (Monte et al., 2019; Benevides et al., 2024).

Os prófagos também podem desempenhar um papel na disseminação de genes de virulência e de resistência aos antimicrobianos (Salgueiro et al., 2023). Wendling et al. (2021), reportaram que bactérias carregando fagos podem realizar a transferência horizontal de genes independente do ambiente que a interação entre eles ocorram. Com isso, a presença de estirpes multirresistentes habrigando um arsenal de genes de resistência aos antimicrobianos dificulta o tratamento de infecções causadas por esses patógenos (Balbin et al., 2020).

1.5. Sequenciamento do genoma completo (WGS)

O sequenciamento do genoma completo (Whole Genome Sequencing - WGS) é um método que tem sido utilizado para apoiar investigações, estudando tanto estirpes individuais, quanto populações microbianas de *Salmonella* spp., com intuito de melhorar a compreensão atual do comportamento deste gênero bacteriano (Harb et al, 2019; Chattaway et al, 2019).

Harb et al. (2019) sugerem que os resultados obtidos por WGS podem ser valiosos para validar a identificação de sorotipos de *Salmonella* spp., uma vez, que essa técnica permite a comparação entre os genomas depositados nos bancos de dados públicos de sorotipos estudados mundialmente. A técnica de PCR (polymerase chain reaction), por exemplo, embora muito utilizada para a detecção e diagnóstico de patógenos, possui limitações quando da possibilidades de comparação genômicas.

Embora o WGS seja a ferramenta mais apropriada para estudos epidemiológicos e de vigilância em saúde, sua utilização em rotina não é algo simples. Chattaway et al. (2019), em um estudo na Inglaterra e País de Gales citam os desafios de implementar WGS como uma rotina para vigilância em saúde pública, porém os autores destacam a importância da utilização desse método para melhor compreensão de patogenicidade desses agentes causadores de doenças em humanos e animais.

1.6. Objetivos

1.6.1 Objetivo geral

Realizar análise de genômica comparativa de estirpes de *Salmonella* Minnesota isoladas de fezes de frango da região sudeste do Brasil e comparar a capacidade de colonização e infecção sistêmica em linhagens de aves comerciais.

1.6.2. Objetivos específicos

- Avaliar o genoma completo de SM isoladas de fezes de frango da região sudeste do Brasil.
- Avaliar o perfil de resistência aos antimicrobianos de SM isoladas de fezes de frango da região sudeste do Brasil.
- Realizar genômica comparativa das estirpes de SM isoladas de frango do Brasil com outros genomas de SM isoladas de diferentes fontes e regiões do mundo obtidas em banco de dados públicos de referência.
- Avaliar a presença de plasmídios, bem como prever os genes de resistência aos antimicrobianos, virulência e patogenicidade carregados por eles.
- Compreender as relações filogenéticas e inferir potenciais correlações evolutivas entre os genomas de estirpes de SM com outros isolados de diferentes fontes disponível em banco de dados.

- Comparar a colonização cecal e a excreção fecal de estirpes de SM em aves de linhagens comercial experimentalmente infectadas.
- Avaliar a mortalidade e a infecção sistêmica de aves de linhagens comercial experimentalmente infectadas por estirpes de SM.
- Avaliar achados macroscópios e histológicos em fígado, baço, intestino (duodeno, jejuno, íleo e ceco), tonsila cecal e bursa cloacal.

Referências

ABPA – Associação Brasileira de Proteína Animal (2024) Relatório Anual 2024. Disponível em: <https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2023/01/abpa-relatorio-anual-2022.pdf>. Acesso em: 25 mai 2025.

Al-Ghamdi M, Al-Sabty S, Kannan A, Rowe B (1989) An outbreak of food poisoning in a workers' camp in Saudi Arabia caused by *Salmonella* Minnesota. **Journal of Diarrhoeal Diseases Research**, 7(1-2):18-20. PMID: 2607097.

Alekshun MN, Levy SB. 2007. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. **Cell**. Doi:10.1016/j.cell.2007.03.004.

Antunes P, Mourão, J, Campos J, Peixe L (2016) Salmonellosis: the role of poultry meat. **Clinical Microbiology and Infection**, 22(2):110-121. Doi: [10.1016/j.cmi.2015.12.004](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.004).

Ao TT, Feasey NA, Gordon MA, Keddy KH, Angulo FJ, Crump JA (2015) Global burden of invasive nontyphoidal *Salmonella* disease, 2010. **Emerging Infectious Diseases**. 21, 941. Doi:[10.3201/eid2106.140999](https://doi.org/10.3201/eid2106.140999).

Balasubramanian R, Im J, Lee JS, Jeon HJ, Mogeni OD, Kim JH, Rakotozandrindrainy R, Baker S, Marks F (2019) The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. **Human Vaccines Immunotherapeutics**, 15:1421–1426. Doi: [10.1080/21645515.2018.1504717](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504717)

Balbin MM, Hulla D, Guestb C, Nicholsc L, Dunn R, Hulla D, Thakura S (2020) Antimicrobial resistance and virulence factors profile of *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* isolated from different environments exposed to anthropogenic Activity. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, 22:578–583. Doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.016.

Barbosa FO (2020) **Estudo da resposta imune, colonização e invasão de aves (*Gallus domesticus*) por estirpes de *Salmonella* Enteritidis e *Salmonella* Typhimurium contendo deleções nos genes *clpP* e *fliD***. 78f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

Barrow PA, Huggins MB, Lovell MA (1994) Host Specificity of *Salmonella* Infection in Chickens and mice is expressed in vivo primarily at the level of the Reticuloendothelial System. **Infection and Immunity**, 62(10): 4602-4610.

Barrow PA, Huggins MB, Lovell MA, Simpson JM (1987) Observations on the pathogenesis of experimental *Salmonella* typhimurium infection in chickens. **Research in Veterinary Science**, 41:194-199.

Barrow PA, Simpson JM, Lovell MA (1988) Intestinal colonisation in the chicken by Food-Poisoning *Salmonella* serotypes; Microbial Characteristics Associated With Faecal Excretion. **Avian Pathology**, 17: 571-588.

Bäumler AJ, Tsois REM, Ficht TA, Adams LG (1998) Evolution of Host Adaptation in *Salmonella enterica*. **Infection and Immunity**, 66:10.

Benevides VP, Saraiva MMS, Nascimento CF, Delgado-Suárez EJ, Oliveira CJB, Silva SR, Miranda VFO, Christensen H, Olsen JE, Berchieri Jr A (2024) Genomic Features and Phylogenetic Analysis of Antimicrobial-Resistant *Salmonella* Mbandaka ST413 Strains. **Microorganisms**, 12. Doi: 10.3390/microorganisms12020312.

Berchieri Jr A, Murphy CK, Marston K, Barrow PA (2001) Observations on the persistence and vertical transmission of *Salmonella enterica* serovars Pullorum and Gallinarum in chickens: effect of bacterial and host genetic background. **Avian Pathology**, London, 30(3):221-231. Doi: [10.1080/03079450120054631](https://doi.org/10.1080/03079450120054631).

Blanc-Potard AB, Solomon F, Kayser J, Groisman EA (1999). The SPI-3 Pathogenicity Island of *Salmonella enterica*. **Journal of Bacteriology**, 181(3).

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (1995). Portaria N° 20, de 03 de novembro de 1995. **Estabelece Normas de Credenciamento e Monitoramento de Laboratórios de Diagnóstico das Salmoneloses Aviárias (S. Enteritidis, S. Gallinarum, S. Pullorum e S. Typhimurium)**. Diário Oficial da União. Seção 1, p.17694-17698.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2011) **Manual técnico de diagnóstico laboratorial de *Salmonella* spp.: diagnóstico laboratorial do gênero *Salmonella***.. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/manual-diagnostico-salmonella-spp-web.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2016). Instrução Normativa N° 20, de 21 de outubro de 2016. **Estabelece o controle e o monitoramento de *Salmonella* spp. nos estabelecimentos avícolas comerciais**. Diário Oficial da União. Seção 1, p.13.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2018). Nota Técnica: **Salmonella em carne de frango**. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/arquivos-publicacoes-dipoa/entenda-melhor-salmonella-em-carne-de-frango>. Acesso em: 10 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária E Abastecimento. **Instrução Normativa N° 1**, de 13 de janeiro de 2020. *Diário Oficial da União*. Seção 1, p.6.

BRASIL. Ministério da Saúde (2022). **Surtos de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar no Brasil**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-az/d/dtha/publicacoes/surtos-de-doencas-de-transmissao-hidrica-e-alimentar-no-brasil-informe-2022>. Acesso em: 12 jun 2025.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. National Enteric Disease Surveillance: *Salmonella Annual Report, 2016*. (2016) Disponível em: <https://www.cdc.gov/nationalsurveillance/pdfs/2016-Salmonella-report-508.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2025.

Chattaway MA, Dallman TJ, Larkin L, Nair S, McCormick J, Mikhail A, Hartman H, Godbole G, Powell D, Day M, Smith R, Grant K (2019) The Transformation of Reference Microbiology Methods and Surveillance for *Salmonella* With the use of Whole Genome Sequencing in England and Wales. **Frontiers Public Health**. 21(7):317. doi: [10.3389/fpubh.2019.00317](https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00317).

Cheng RA, Eade CR, Wiedmann M (2019) Embracing Diversity: Differences in Virulence Mechanisms, Disease Severity, and Host Adaptations Contribute to the Success of Nontyphoidal *Salmonella* as a Foodborne Pathogen. **Fontiers Microbiology**, 10: 1368. Doi: 10.3389/fmicb.2019.01368.

Clayton DJ, Bowen AJ et al. (2008) Analysis of the role of 13 major fimbrial subunits in colonisation of the chicken intestines by *Salmonella enterica* serovar Enteritidis reveals a role for a novel locus. **BMC Microbiology**, 8:228. Doi:10.1186/1471-2180-8-228.

Costa RG, Festivo ML, Araujo MS, Reis EMF, Lázaro NS (2013) Antimicrobial Susceptibility and Serovars of Salmonella Circulating in Commercial Poultry Carcasses and Poultry Products in Brazil. **Journal of Food Protection**, 76(12): 2011-2017. Doi: [10.4315/0362-028X.JFP-13-164](https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-13-164).

Courvalin P (1994) MINIREVIEW Transfer of Antibiotic Resistance Genes between Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria [Online]. Available: <https://journals.asm.org/journal/aac>.

Crump JA, Heyderman RS (2015) A perspective on invasive *Salmonella* disease in Africa. **Clinical Infectious Diseases**, 61(4):S235–S240. Doi: [10.1093/cid/civ709](https://doi.org/10.1093/cid/civ709).

Edwards PR, Bruner DW (1938) Two new *Salmonella* types isolated from fowls. **Epidemiology & Infection**, 38(6). Doi: [10.1017/s0022172400011566](https://doi.org/10.1017/s0022172400011566).

Eran Z, Akçelik M, Yazıcı BC, Özcengiz G, Akçelik N (2020) Regulation of Biofilm Formation by MarT in *Salmonella* Typhimurium. **Molecular Biology Reports**, 47: 5041–5050. Doi: [10.1007/s11033-020-05573-6](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05573-6).

Fei Y, Wu J, An HW, Zhu K, Peng B, Cai J, Zhang Y, Li LL, Wang H, Huang Z (2020) Identification of New Nitric Oxide-Donating Peptides with Dual Biofilm Eradication and Antibacterial Activities for Intervention of Device-Related Infections. **Journal of Medicinal Chemistry**, 63:9127–9135.

Ferreira VA, Saraiva MMS, Lima TS, Nascimento CF, Paschone GB, Rabelo ALC, Almeida AM, Freitas Neto OC, Barrow PA, Berchieri Jr A (2024) A double *ttrA* and *pduA* knock-out mutant of *Salmonella* Typhimurium is not attenuated for mice (*Mus musculus*). **Brazilian Journal of Microbiology**, 55:4177–4182. Doi: [10.1007/s42770-024-01533-5](https://doi.org/10.1007/s42770-024-01533-5).

Fields PI, Swanson RV, Haidaris CG, Heffron F (1986) Mutants of *Salmonella* Typhimurium that cannot survive within the macrophage are avirulent. **Genetics**, 83: 5189-5193.

Food and Drug Administration (FDA) 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/food/foodborne-pathogens/salmonella-salmonellosis>: Acesso: 12 mai 2025.

Foley SL, Lynne AM, Nayak R (2009) Molecular typing methodologies for microbial source tracking and epidemiological investigations of Gram-negative bacterial foodborne pathogens. **Infection, Genetics and Evolution**, 9(4):30-440. Doi: [10.1016/j.meegid.2009.03.004](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.03.004).

Fortes TP, Fagundes MQ, Vasconcellos FA, Timm CD, Silva EF (2012) Ilhas de patogenicidade de *Salmonella enterica*: uma revisão. Revista do Instituto Adolfo Lutz, 71(2). Doi: 10.53393/rial.2012.v71.32418.

Fouladkhah AC, Thompson B, Camp JS (2019) Safety of Food and Water Supplies in the Landscape of Changing Climate. **Microorganisms**, 7:469. Doi: [10.3390/microorganisms7100469](https://doi.org/10.3390/microorganisms7100469).

Freitas Neto, OC; Penha Filho, RAC; Berchieri Junior, A (2020). Salmoneloses aviárias. In: Andreatti Filho RL, Berchieri Junior A, Silva EN, Back A, Di Fabio J, Zuanaze MAF (Eds.) **Doenças das aves**. Campinas: FACTA, p. 495-518..

Gerlach RG, Cláudio N, Rohde M, Jäckel D, Wagner C, Hensel M (2008) Cooperation of *Salmonella* pathogenicity islands 1 and 4 is required to breach epithelial barriers. **Cellular Microbiology**, 10: 2364–2376. Doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01218.x

Gordon MA (2008) *Salmonella* infections in immunocompromised adults. **Journal Infections**, 56: 413–422.

Grimont PAD, Grimont F, Bouvet P (2000) Taxonomy of the genus *Salmonella*. In: Wray C, Wray A (Eds.) **Salmonella in domestic animals**. Oxon: CABI Publishing, p. 1-17.

Grimont PAD, Weill FX (2007) **Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars**. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*. Paris: Institut Pasteur.

Guard-Petter J (2001) The chicken, the egg and *Salmonella enteritidis*. **Environmental Microbiology**, 3(7):421-430. Doi: [10.1046/j.1462-2920.2001.00213.x](https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2001.00213.x).

Harb A, Abraão S, Rusdi B, Laird T, O'Dea M, Habib I(2019) Molecular Detection and Epidemiological Features of Selected Bacterial, Viral, and Parasitic Enteropathogens in Stool Specimens from Children with Acute Diarrhea in Thi-Qar Governorate, Iraq. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 16:1573. Doi: [10.3390/ijerph16091573](https://doi.org/10.3390/ijerph16091573).

Herrero-Fresno A, Olsen JE (2018) *Salmonella* Typhimurium metabolism affects virulence in the host – A mini-review, **Food Microbiology**, 71: 98-110. Doi: 10.1016/j.fm.2017.04.016.

IBGE -Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Estatísticas Agropecuárias - Pesquisa Trimestral do Abate de Animais e Pesquisa da Produção de Ovos de Galinha. **Disponível em:** <https://www.ibge.gov.br/busca.html?searchword=aves>. Acesso em mai 2023.

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA. Nota técnica: Rejeições fronteiriças de produtos Agroalimentares do Brasil pela União Europeia, (2022). **Disponível em:** https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/11610/1/NT_60_Dinte_Rejeicoes.pdf. Acesso em: 23 fev 2025.

Issenhuth-Jeanjean S, Roggentin P, Mikoleit M, Guibourdenche M, De Pinna E, Nair S, Fields PI, Weill FX (2014) Supplement 2008-2010 (n. 48) to the White-Kauffann-Le Minor scheme. **Research in Microbiology**, 165:526-530. Doi: [10.1016/j.resmic.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004).

Jiménez M, Martinez-Urtaza J, Rodriguez-Alvarez MX, Leon-Felix J, Chaidez C (2014) Prevalence and genetic diversity of *Salmonella* spp. in a river in a tropical environment in Mexico. **Journal Water Health**, 12(4):874–884. Doi: [10.2166/wh.2014.051](https://doi.org/10.2166/wh.2014.051).

Jones MA, Wigley P, Page KL, Hulme SD, Barrow PA (2001) *Salmonella enterica* serovar Gallinarum requires the *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion system but not the *Salmonella* pathogenicity island 1 type III secretion system for virulence in chickens. **Infection and immunity**, 69(9):5471-5476.

Kipper D, Carroll LM, Mascitti AK, Streck AF, Fonseca ASK, Ikuta N, Lunge VR (2020) Genomic Characterization of *Salmonella* Minnesota Clonal Lineages Associated with Poultry Production in Brazil. **Animals**, 10(2043):1-13. Doi: [10.3390/ani10112043](https://doi.org/10.3390/ani10112043).

Kisiela DI, Kramer JJ, Tchesnokova, V, Aprikian P, Yarov-Yarovoy V, Clegg S, Sokurenko E V (2011) Allosteric Catch Bond Properties of the FimH Adhesin from *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. **Journal of Biological Chemistry**, 286: 38136–38147. Doi: 10.1074/jbc.M111.237511.

Ledeboer NA, Frye JG, McClelland M, Jones BD (2006) *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**, 74: 3156–3169. Doi: 10.1128/IAI.01428-05.

Morgan E, Campbell JD, Rowe SC, Bispham J, Stevens MP, Bowen AJ, Barrow PA, Maskell DJ, Wallis TS(2004) Identification of host-specific colonization factors of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **Molecular Microbiology**, 54(4):994-1010. doi: 10.1111/j.1365-2958.2004.04323.x.

McClelland M, Sanderson KE et al. (2001) Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. **Nature**, 413:852-856.

McCracken DA (1954) Salmonella Minnesota infection in Northamptonshire. **The Royal Sanitary Institute Journal**, 74(12):1091-1094. Doi: [10.1177/146642405407401201](https://doi.org/10.1177/146642405407401201).

Melo RT, Resende AR, Mendonça EP, Nalevaiko PC, Monteiro GP, Buiatte ABG, Rossi DA (2020) *Salmonella* Minnesota de origem avícola apresenta fatores de virulência e risco potencial aos humanos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 72(4):1353-1362. Doi: [10.1590/1678-4162-10884](https://doi.org/10.1590/1678-4162-10884).

Mendonça EP, Melo RT, Lalevaiko PC, Monteiro GP, Fonseca BB, Galvão NN, Giombelli A (2019) Spread of the serotypes and antimicrobial resistance in strains of *Salmonella* spp. isolated from broiler. **Brazilian Journal of Microbiology**, 50:515-522. Doi: [10.1007/s42770-019-00054-w](https://doi.org/10.1007/s42770-019-00054-w).

Monte DFM, Lincopan N, Berman, H, Cerdeira L, Keelara S, Takur S, Fredorka-Cray PJ, Landgraf M (2019) “Genomic Features of High-Priority *Salmonella enterica* Serovars Circulating in the Food Production Chain, Brazil, 2000–2016.” **Scientific Reports**. 9:1 11058, 2019. Doi: 10.1038/s41598-019-45838-0.

Moreira JPFF, Monte DFM, Lima CA, Oliveira CJB, Martins NRS, Berchieri Júnior A, Freitas Neto OC (2022) Molecular genotyping reveals inter-regional relatedness among antimicrobial resistant *Salmonella* Minnesota strains isolated from poultry farm and humans, Brazil. **Brazilian Journals Microbiology**, 53:503–508. Doi: [10.1007/s42770-021-00666-1](https://doi.org/10.1007/s42770-021-00666-1)

Mori N, Szvalb AD, Adachi JÁ, Tarrand JJ, Mulanovich VE (2021) Clinical Presentation and Outcomes of Non-Typhoidal *Salmonella* Infections in Patients with Cancer. **Infectious Diseases**, 21. Doi: [10.1186/s12879-021-06710-7](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06710-7).

Moura Q, Fernandes MR, Cerdeira L, lenne S, Souza TA, Negrão FJ, Lincopan N (2017) Draft genome sequence of a multidrug-resistant CMY-2-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Minnesota ST3088 isolated from chicken meat. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, 8:67-69. Doi: 10.1016/j.jgar.2016.10.011.

Neill, J. O. "Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance." (2014). Available online: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

Parkhill J, Wren BW ET AL. (2000) The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. **Nature**,10:403(6770):665-8. Doi: 10.1038/35001088. PMID: 10688204.

Parkhill J, Dougan G et al. (2001) Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. **Nature** 413(6858):848–852.

Retamal P, Castillo-Ruiz M, Villagra NA, Morgado J, Mora GC (2010) Modified intracellular-associated phenotypes in a recombinant *Salmonella* Typhi expressing *S. typhimurium* SPI-3 sequences. **PLoS ONE**, 5(2). Doi: 10.1371/journal.pone.0009394.

Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, Leclerc JM, Daigle F (2010) So similar, yet so different: uncovering distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Typhi. **FEMS Microbiology letters** 305(1):1-13.

Salgueiro V, Manageiro V, Rosado T, Bandarra NM, Botelho MJ, Dias E, Caniça M (2023) Snapshot of Resistome, Virulome and Mobilome in Aquaculture. **Science of the Total Environment**, 905. Doi: [10.1016/j.scitotenv.2023.166351](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166351).

Saraiva MM, Moreira Filho AL, Freitas Neto OC, Silva NM, Givisiez PE, Gebreyes WA, Oliveira CJ (2018). Off-label use of ceftiofur in one-day chicks triggers a short-term increase of ESBL-producing *E. coli* in the gut. **PLoS ONE**, 13(9):e0203158.

Saraiva MMS, Alves LBR, Monte DFM, Ferreira TS, Benevides VP, Barbosa FO, Freitas Neto OC, Almeida AM, Barrow PA, Berchieri Jr A (2021): Deciphering the role of *ttrA* and *pduA* genes for *Salmonella enterica* serovars in a chicken infection model, **Avian Pathology**. Doi: 10.1080/03079457.2021.1909703

Saraiva MMS, Benevides VP et al. (2022) Genomic and Evolutionary Analysis of *Salmonella enterica* Serovar Kentucky Sequence Type 198 Isolated from Livestock in East Africa. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 12, 772829. Doi: 10.3389/fcimb.2022.772829.

Sharma D, Misba L, Khan AU (2019) “Antibiotics versus biofilm: An emerging battleground in microbial communities,” **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, 8:76. doi: 10.1186/s13756-019-0533-3.

Silva AJH, Anjos CP, Nogueira LS, Ribeiro ACR, Fraga EGS (2019) *Salmonella* spp. um agente patogênico veiculado em alimentos. **Encontro De Extensão, Docência E Iniciação Científica (EEDIC)**. v. 5:1. ISSN 2446-6042. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/eedic/article/view/3146>>. Acesso em: 2 mai. 2025.

Silva C, Calva E, Maloy S (2014) One Health and Food-Borne Disease: *Salmonella* Transmission between Humans, Animals, and Plants. **Microbiology Spectrum**, 2:1. Doi: 10.1128/microbiolspec.oh-0020-2013.

Silveira L, Nunes A, Pista A, Isidro J, Correia CB, Saraiva M, Batista R, Castanheira I, Machado J, Gomes JP (2021) Characterization of Multidrug-Resistant Isolates of *Salmonella enterica* Serovars Heidelberg and Minnesota from Fresh Poultry Meat Imported to Portugal. **Microbial Drug Resistance**, 27(1):87-89. Doi: [10.1089/mdr.2019.0384](https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0384).

Souza AIS, Saraiva MMS, Casas MRT, Oliveira GM, Cardozo MV, Benevides VP, Barbosa FO, Freitas Neto OC, Almeida AM, Berchieri Junior A (2020) High occurrence of β -lactamase-producing *Salmonella* Heidelberg from poultry origin. **Plos One** 15(3): e0230676.

Tian SF, Chu YZ, Chen B, Niana H, Shang H (2011) ISEcp1 element in association with *bla*_{CTX-M} genes of *E. coli* that produce extended-spectrum-lactamase among the elderly in community settings. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 20(10):731-734. Doi: doi:10.1016/j.eimc.2011.07.011.

Townsend SM, Kramer NE, Edwards R, Baker S, Hamlin N, Simmonds M, Stevens K, Maloy S, Parkhill J, Dougan G, Bäumler A J (2001) *Salmonella enterica* Serovar Typhi Possesses a Unique Repertoire of Fimbrial Gene Sequences. **Infection and Immunity**, 69:5 2894–2901. Doi: 10.1128/IAI.69.5.2894-2901.2001.

Voss-Rech D, Vaz CSL, Alves L, Coldebella A, Leão JA, Rodrigues DP, Back A (2015) A temporal study of *Salmonella enterica* serotypes from broiler farms in Brazil. **Poultry Science**, 94(3):433-441. Doi: [10.3382/ps/peu081](https://doi.org/10.3382/ps/peu081).

Yue M, Rankin SC, Blanchet RT, Nulton JD, Edwards RA, Schifferli DM (2012) Diversificação da *Salmonella* Fimbriae: Um Modelo de Macro e Microevolução. **PLoS ONE**, 7(6): e38596. Doi: 10.1371/journal.pone.0038596.

Wang H, Hoffmann M, Laasri A, Jacobson AP, Melka D, Curry PE, Hammack TS, Zheng J (2017) Complete Genome Sequence of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Minnesota strain. **Genome Biology**, 9(10):2727-2731. Doi: [10.1093/gbe/evx209](https://doi.org/10.1093/gbe/evx209).

Weening EH, Barker JD, Laarakker MC, Humphries AD, Tsolis RM, Bäumler AJ (2005) The *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium *lpf*, *bcf*, *stb*, *stc*, *std*, and *sth* Fimbrial Operons are Required for Intestinal Persistence in Mice. **Infection and Immunity**, 76:6 3358–3366. Doi: 10.1128/IAI.73.6.3358–3366.2005.

Wendling CC, Refardt D, Hall AR (2021) Fitness benefits to bacteria of carrying prophages and prophage-encoded antibiotic-resistance genes peak in different environments, **Evolution**, 75(2): 515–528. Doi:10.1111/evo.14153.

Zaninelli RL, Gobetti STC, Oliveira KMB, Campanha JET (2019) Salmoneloses na produção avícola – revisão bibliográfica. **Ciência Veterinária UniFil**, 1(3):154-163. ISSN 2595-7791. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/revista-vet/article/view/992>. Acesso em: 03 dez. 2022.