

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

Salmonella Heidelberg em Aves e na Saúde Pública

Arthur Sffair

PORTO ALEGRE

2018/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

Salmonella Heildelberg em Aves e na Saúde Pública

Autor: Arthur Sffair de Almeida

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária

Orientador: Vladimir Pinheiro do Nascimento

PORTO ALEGRE

2018/2

RESUMO

O Brasil é um dos países em destaque no mercado avícola internacional, uma vez que é o maior exportador e o segundo maior produtor de carne de frango. Com a expansão da avicultura, aumenta o risco de disseminação de doenças, especialmente aquelas que podem ser transmitidas ao homem através do consumo de produtos de origem animal. *Salmonella* spp. é um dos principais agentes causadores de doenças transmitidas por alimentos em todo o mundo, inclusive no Brasil. Apesar de ser um gênero que faz parte da flora normal de frangos, sua ocorrência nos mesmos varia conforme o manejo e a tecnologia de abate, podendo representar um grande risco ao consumidor e uma grande barreira a exportações. *S. Heidelberg* tem se destacado recentemente no cenário nacional como um dos principais sorovares isolados a partir de fontes avícolas, especialmente na região sul do Brasil. Neste trabalho é realizada uma revisão bibliográfica apanhando informações sobre este sorovar ascendente.

Palavras-chave: *Salmonella*; *S. Heidelberg*; DTA.

ABSTRACT

Brazil is one of the leading countries in the international poultry market, since it is the largest exporter and the second largest producer of chicken meat. With the expansion of poultry farming, it increases the risk of disease spread, especially those that can be transmitted to humans through the consumption of animal products. Salmonella spp. is one of the main agents responsible for foodborne diseases worldwide, including in Brazil. Although it is a genus that is part of the normal flora of chickens, its occurrence in them varies according to the management and the technology of slaughter, being able to represent a great risk to the consumer and a great barrier to exports. S. Heidelberg has recently stood out in the national scene as one of the main serovars isolated from poultry sources, especially in the southern region of Brazil. In this work a bibliographic review is carried out gathering information about this ascending serovar.

Keywords: Salmonella; S. Heidelberg; foodborne diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Modelo dos eventos envolvidos na patogênese da infecção de <i>Salmonella</i>	15
Figura 2 - A. Esquema do sistema de secreção tipo III	18

LISTA DE ABREVIATURAS

DTA – Doença transmissível por alimentos

IL-8 – Interleucina-8

Kb – Kilobases

LPS – Lipopolissacarídeo

PCR – Reação em cadeia da Polimerase

SPI – *Salmonella Patogenicity Island*

SSTT – Sistema de Secreção do tipo três

TSI – Ágar tríplice açúcar ferro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	<i>SALMONELLA spp.</i>	8
3	<i>SALMONELLA</i> Heidelberg.....	10
4	PATOGENESE.....	12
5	ILHAS DE PATOGENICIDADE.....	17
6	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

Alguns produtos de origem animal como carne, leite e ovos geralmente estão envolvidos em DTA's por apresentarem características favoráveis ao desenvolvimento de microrganismos (MALDONADO, 2008).

A Salmonelose humana é uma doença comum, sendo uma das maiores preocupações da saúde pública, pois mesmo em países bem desenvolvidos, gera-se um custo significativo para a sociedade (SHINOHARA, 2008).

De acordo com Gouvêa et al. (2012) desde a década de 70, que a salmonelose tem sido um grande problema para a saúde pública do Brasil e do mundo e os produtos avícolas, em especial a carne de frango, vinculou-se fortemente à doença

A Salmonella Heidelberg foi classificada como muito frequente a partir do ano de 1982 nos planteis avícolas de todo o país, caracterizando a importância do sorotipo. Entretanto, esse sorovar só foi ganhar notoriedade nos últimos anos devido ao grande aumento no número de isolamentos.

2 *SALMONELLA* sp.

Salmonella sp está amplamente dispersa na natureza, podendo ser encontrada em uma grande variedade de hospedeiros, dentre eles mamíferos e aves (RABSCH et al., 2002)

Salmonella é um bacilo Gram negativo, aeróbio facultativo e não formador de esporos que se comporta como patógeno intracelular facultativo. Divide-se em duas espécies *Salmonella bongori*, com 23 sorovares conhecidos, e *Salmonella enterica*, devido as suas características bioquímicas gerais. A espécie *enterica* dividi-se em seis subespécies: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *indica* e *hountae* (MCLELLAND et al., 2004). Aproximadamente 60% dos sorovares de *Salmonella* pertencem à subespécie *entérica*, 1547 sorovares conhecidos, e têm como hospedeiros mamíferos e aves (LIBBY et al., 2004; SILVA et al., 2007; GUIBOURDENCHE et al., 2010).

Segundo o esquema clássico de Kauffman-White, mais de 2500 sorovares de *Salmonella* estão classificados tendo por base seus antígenos H (flagelares), O (somático) e ocasionalmente. Vi (capsular), presente em alguns sorovares como Typhi, Dublin e Paratyphi C. (HIRSH, 2003; SILVA et al., 2007).

Destes mais de 2500 sorovares de *Salmonella* identificados, apenas 10% foram isolados em aves, uma vez que a distribuição dos sorovares de *Salmonella* de fontes avícolas é geograficamente variável e alterna-se com o passar dos anos (GAST et al., 2007). O sorovar Heidelberg é citado como o terceiro isolado mais frequente na avicultura no Canadá e o quarto em DTAs nos Estados Unidos (CHITTICK et al., 2006). Também no Canadá a *S. Heidelberg* é destaque em saúde pública e alterna com *S. Enteritidis* a posição de segundo ou terceiro sorovar mais isolado em humanos (DEMCZUK et al., 2003).

O isolamento de *Salmonella* a partir de várias fontes é requerido para diagnóstico de doenças ou fontes de contaminação dos animais. Na maioria dos casos as amostras contêm um grande número de outras bactérias, o que se torna difícil isolar colônias de *Salmonella* através do plaqueamento direto em ágar. Assim como é o uso de caldos de pré-enriquecimento, caldos de enriquecimento seletivo e ágaros seletivos para diferenciação das bactérias. Uma vez que foi isolada a colônia morfológicamente compatível, uma bateria de testes bioquímicos são feitos para confirmar o que é um isolamento de *Salmonella*. Os testes bioquímicos para

Salmonella são de reação indol negativa, produção de urease negativa, produção de gás sulfídrico positivo, Voges-Proskauer negativo e descarboxilação de lisina. A metodologia do PCR, identificando genes específicos de *Salmonella*, também é utilizado para a identificação dos gêneros ou mesmo detecção do patógeno (LIBBY et al.,2004), ou até mesmo identificar genes de virulência identificando como a bactéria específica poderia atuar.

Ainda, são microrganismos fermentadores de L-rhamnose, L-arabinose, D-sorbitol, D-manitol, D-manose, D-xilose, maltose e trehalose, porém, não fermentam lactose e sacarose. Produzem gás a partir da fermentação da glicose e a maioria produz ácido sulfídrico a partir da redução do enxofre em TSI (SILVA et al., 2007; GAST, 2008).

A doença causada por *Salmonella* é genericamente chamada de salmonelose (DOYLE, 1990). Alguns sorotipos estão associados com maior frequência ou mais adaptados a determinados hospedeiros. *Salmonella* Cholerasuis causa septicemia, pneumonia, e enterocolite em suínos; *Salmonella* Dublin causa enterite mucohemorrágica, septicemia, pneumonia e mortalidade em bezerros; *Salmonella* Abortusequi causa aborto em equinos; *Salmonella* Abortovis causa aborto em ovinos; *Salmonella* causa tifo em galinhas, *Salmonella* Pullorum causa pulorose em galinhas e perus e *Salmonella* Enteritidis, Typhimurium, Hadar e Heidelberg, dentre outras, não são amplamente a hospedeiras específicas, porém podem causar salmonelose em uma ampla variedade de animais e no homem (POPPE, 1999).

Além da identificação antigênica, às vezes é necessário aprimorar a diferenciação dentro do sorotipo correspondente; para tanto são utilizadas diversas técnicas de subtipagem, podendo-se destacar dentre elas a fagotipagem, utilizada principalmente para cepas que causam epidemias (RABSCH et al., 2002).

Ainda de acordo com sua adaptação ao hospedeiro, o gênero pode ser classificado como salmonelas adaptadas ao homem, aos animais e zoonóticas, estas podendo causar doença tanto em homens quanto em animais (RODRIGUES, 2011).

3 *SALMONELLA HEIDELBERG*

No Brasil desde 1962, a *Salmonella* Heidelberg tem sido isolada de aves e produtos derivados. Amostras de *Salmonella* isoladas de aves provenientes de diversas regiões do país, durante o período de 1962 a 1991, foram caracterizadas antigenicamente. Nas 2123 culturas analisadas foram reconhecidos 90 sorovares, distribuídos em 14 sorogrupos com predominância dos grupos O:9 (40,0%), O:4 (33,3%), O:7 (10,6%) e O: 3,10 (6,7%). A maior diversidade de sorovares foi reconhecida no sorogrupo O:7 com 22 tipos distintos, secundado por O:4, O:3,10 e O:9, constituídos de 19, 15 e 10 sorotipos, respectivamente. No computo geral, foi determinada a média de 10,8 sorovares isolados por ano. Os sorovares classificados como muito frequentes nos três decênios, representando 65 a 67%, dos isolamentos, foram *S. Gallinarum*, *S. Pullorum*, *S. Typhimurium*, *S. Heidelberg*, *S. Enteritidis* e *S. Infantis*.(HOFER et., 1997)

A presença de *Salmonella* Heidelberg foi descrita por Nascimento et al (1996) que citam a prevalência de *Salmonella* em carcaças e partes de frango em 15,1% de positividade em carcaças e 26,1% de positividade total nas amostras de partes. Os principais sorovares identificados foram *S. Enteritidis* (51%) *S. Hadar* (26%) e *S. Heidelberg* (11%). Entretanto hoje é conhecido que na região sul o número de isolamentos de *S. Heidelberg* já ultrapassa o de *S. Hadar*.

Foi Avaliado o processo higiênico-sanitário de frangos em três diferentes matadouros no sul do Brasil. Dos lotes que chegaram a abate 26.7% foram detectados positivos para *Salmonella* e as carcaças analisadas antes e depois do *chiller* apresentaram respectivamente 31.7% e 20% respectivamente de positividade pelo método de microbiologia convencional. Os sorovares identificados na avaliação dos lotes de frango e carcaças foram: *S. Heidelberg* (63.9%), *S. Enteritidis*(31.9%), *S. Worthington* (2.1%) e *S. Tennessee* (2.1%) (DICKEL, 2004).

No estado de Goiás a ocorrência de *Salmonella* em forros de caixa de transporte e em órgãos de pintos de corte de um dia foi estudada por meio de cultura bacteriano convencional. Foi verificada a ocorrência de *Salmonella* em 55.6% dos lotes e a frequência de isolamento de *Salmonella* nos forros de caixa foi de 11.1% e nos órgãos de pingos de um dia, 3%, sendo encontrados os sorovares *S. Enteritidis* e *S. Heidelberg*(ROCHA et al., 2003)

A *Salmonella* é o agente bacteriano de DTAs em humanos mais comum nos Estados Unidos. Dentre os sorovares, a *S. Heidelberg* é o quarto sorovar mais comumente reportado em doenças em humanos. Estudos de casos realizados em vários lugares dos Estados Unidos com *S. Heidelberg* identificaram que o consumo de ovos preparados fora dos domicílios é um

significante fator de risco para doenças. Poucos casos de doenças em humanos associadas ao consumo de carne de frango foram reportadas nos Estados Unidos (CHITTICK et al., 2006).

A contaminação interna de ovos obtidos de poedeiras contaminadas com *S. Enteritidis* tem sido um ponto de preocupação proeminente na área de saúde pública a nível internacional desde a década de 80. Durante este período grandes recursos financeiros foram destinados, nos Estados Unidos, para controle e detecção deste sorovar em lotes de poedeiras comerciais. Os centros de controle e prevenção de enfermidades reportaram que há uma associação significativa entre ovos, alimentos que contem ovos e a infecção de *S. Heidelberg* em humanos (GAST et al., 2004)

Dentre as salmoneloses que causam infecção em humanos, a *S. Heidelberg* parece ser a mais invasiva e causar doenças com maior gravidade que outros sorovares paratíficos (PUBLIC et al., 2006).

Como a grande maioria das DTAs cursa sem a necessidade de hospitalização a o número de notificações e de estimativa da situação epidemiológica tem um viés muito grande. Ainda mais se formos considerar a identificação até sorovar. Mas de acordo com Sinan(2018) temos cerca de 9000 surtos por ano e destes 34% dos surtos com agentes identificados são causados por *Salmonella*

4 PATOGENESE

Patogenicidade é definida como a capacidade de um microrganismo causar doença, enquanto que virulência refere-se à gravidade dessa doença ocasionada pelo agente (BROOKS et al., 2009)

Os microrganismos patogênicos possuem e expressam genes que codificam fatores de virulência conferindo à bactéria habilidade de provocar doença (VIEIRA, 2009).

De acordo com o sorovar envolvido, da quantidade do inóculo, dos fatores de virulência expressos pelo agente e do estado imunológico do hospedeiro, *Salmonella* pode ocasionar desde uma infecção gastrointestinal branda até uma infecção sistêmica. No entanto, para ser capaz de desenvolver doença, é necessário que esta se encontre em ambiente adequado, para que possa se estabelecer, replicar e expressar seus fatores de virulência (OCHOA & RODRÍGUEZ, 2005).

A contaminação por *Salmonella* pode ocorrer através da pele lesionada, pelo trato digestivo, trato respiratório e pela conjuntiva, no entanto a via fecal-oral é considerada a principal via de transmissão (SCHWARTZ, 2000).

Após a contaminação por via oral, estas bactérias aderem-se e proliferam no intestino delgado, invadem a mucosa intestinal não somente pela destruição da camada epitelial, mediada por metabólitos bacterianos, mas também pelo transporte através do epitélio intacto. Na mucosa intestinal, vários tipos de células podem ser encontrados como as células Paneth, células M, enterócitos absortivos e as células crípticas. As células M, agrupadas sobre placas de Peyer e os enterócitos absortivos são considerados como as principais portas de entrada para o patógeno (VAN ASTEN et al., 2005).

Infecção causada por *Salmonella enterica* na maioria dos casos permanece localizada, dando origem apenas a uma patologia gastroentérica. Entretanto, dependendo da virulência do sorovar envolvido, o quadro pode generalizar-se. Neste caso, o patógeno ultrapassa a mucosa intestinal, invade fagócitos e ativa mecanismos de virulência que permitem sua sobrevivência e replicação no interior dos mesmos. A migração dos fagócitos infectados para órgãos do sistema reticulo-endotelial, como o baço e fígado, facilita a disseminação da bactéria, desenvolvendo septicemia e podendo levar à morte (OHL & MILLER, 2001).

A habilidade da salmonela de resistir aos mecanismos de defesa do hospedeiro, como por exemplo, pH estomacal, aumento de temperatura, baixa tensão de oxigênio, alta

osmolaridade, ação da bile, o peristaltismo, as lisozimas, as lactoferrinas, a microbiota local, baseia-se na sua capacidade de modular a expressão dos seus genes de virulência em resposta a estas condições (OCHOA & RODRÍGUEZ, 2005; BESSA, 2006).

Para melhor compreensão da atuação dos genes de virulência no mecanismo de patogenicidade é necessário conhecer as etapas que fazem parte do processo infeccioso. Estas etapas incluem a adesão, invasão, replicação, resistência aos mecanismos de defesa e dano ao hospedeiro (OCHOA & RODRÍGUEZ, 2005).

A adesão é essencial para a patogenicidade da bactéria, sendo este evento mediado por adesinas. Estas estruturas reconhecem receptores presentes nas células do hospedeiro, pelos quais possuem tropismo. Ainda, as adesinas possuem capacidade de ativar linfócitos B e neutrófilos, que resulta em uma variedade de respostas biológicas incluindo proliferação celular e secreção de citocinas (EDWARDS & PUENTE, 1998).

A interação do patógeno com a célula hospedeira provoca ativação de sinalizadores celulares, quer seja de forma direta por componentes bacterianos ou por estimulação de fatores ativadores do próprio hospedeiro, como as citocinas. Tais ativadores podem alterar a superfície da célula hospedeira, modificando os receptores celulares; por sua vez, o patógeno responde a esta modificação alternando o tipo de adesina apresentada. O receptor que uma adesina reconhece, determina sua especificidade por determinado tecido e a colonização ou a persistência bacteriana (OCHOA & RODRÍGUEZ, 2005).

De acordo com os autores acima citados, as adesinas podem ser classificadas em dois grandes grupos, adesinas fimbriais e não fimbriais. Em geral, as adesinas presentes em bactérias Gram negativas são as fímbrias, pili, flagelo, LPS e cápsula.

Salmonella spp. expressa ampla variedade de fímbrias que possuem tropismo por diferentes tipos e receptores celulares (TOWNSEND et al., 2001).

A fímbria é um importante fator de virulência apresentado pelo gênero em questão exercendo interação bactéria-hospedeiro. Além disso, as fímbrias têm um papel fundamental na adesão às superfícies, persistência ambiental e formação de biofilme (GIBSON, 2007). Cepas que possuem fímbrias se aderem melhor à mucosa intestinal de camundongos, quando comparada às cepas isogênicas sem fímbrias, demonstrando a importância das mesmas na ligação e colonização intestinal durante a fase inicial da patogênese (GOMES, 2008).

Inicialmente, a bactéria instala-se em células não fagocíticas, como as células epiteliais da superfície da camada mucosa. Presumivelmente, essa técnica de invasão garante um nicho protegido para replicar e persistir (OCHOA & RODRÍGUEZ, 2005).

Salmonella invade as células do hospedeiro por um mecanismo conhecido como disparo (trigger). O agente envia sinais às células epiteliais que induzem alteração do citoesqueleto, promovendo um aspecto franzido ou pregueado (ruffling), que resulta na internalização da bactéria no interior de uma vesícula endocítica. Esse processo é acompanhado por extenso rearranjo da actina próximo ao local de invasão. Após o engolfamento, a superfície celular e a organização da actina retornam ao normal. A internalização é mediada por um grupo de genes designados *inv* altamente conservados em *Salmonella*, ou seja, presente na maioria dos sorovares (DARWIN & MILLER, 1999; GOOSNEY et al., 1999).

A interação do agente com o epitélio, além da invasão, resulta também na produção de moléculas sinalizadoras pelas células epiteliais. A produção de IL-8 e do quimioatrator epitelial induzido por patógeno, pelas células epiteliais, estimula inflamação e migração de leucócitos, que por sua vez, produzem prostaglandinas induzindo aumento na atividade da adenilato ciclase nas células intestinais, inibindo absorção do sódio, aumentando secreção do cloro, promovendo diarreia, uma vez que a água é carregada juntamente ao cloro. No entanto, somente a invasão das células da mucosa não é suficiente para causar diarreia, possivelmente a produção de enterotoxinas também seja responsável ou contribua para o estabelecimento do quadro (DARWIN & MILLER, 1999).

Salmonella produz efeitos citotóxicos que resultam na destruição das células M e invasão de enterócitos adjacentes. Além das lesões e sinais relacionados ao trato gastrintestinal, também induz apoptose de macrófagos ativados e fagocitose induzida em macrófagos não ativados, sendo então transportados para o fígado e o baço, dando início a infecção sistêmica (MONACK et al., 2000)

O sorovar Typhimurium pode chegar ao fígado e ao baço por uma rota alternativa, que não requer a colonização intestinal ou invasão de células epiteliais intestinais. O patógeno possui afinidade por fagócitos que expressam a integrina CD 18; após sua internalização, é levado pelo fagócito diretamente ao lúmen intestinal para a circulação, baço e fígado (VÁZQUEZ et al., 1999).

No interior dos macrófagos, *Salmonella* inibe o processamento e a apresentação do antígeno, além de produzir enzimas que inativam radicais reativos de oxigênio e nitrogênio. A produção destas enzimas é induzida pelo fator sigma RPOs, que também é necessário para transcrição de genes envolvidos na adaptação a ambientes estressantes, como a acidez, limitação de nutrientes e estresse oxidativo (OCHO & RODRÍGUEZ, 2005).

As etapas de patogênese de *Salmonella* podem ser visualizadas na Figura 1

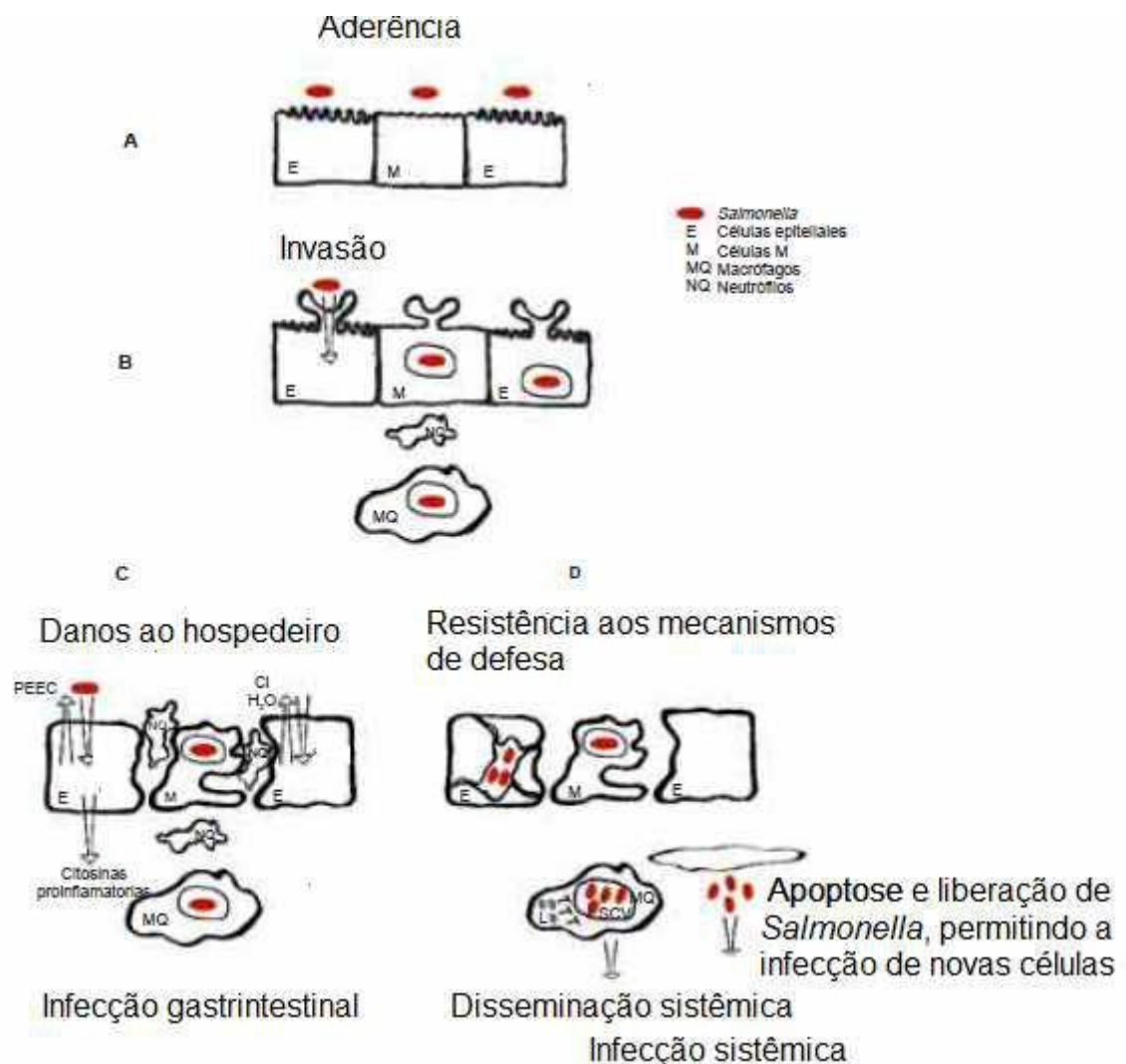


Figura 1 - Modelo dos eventos envolvidos na patogênese da infecção de *Salmonella*. A. Reconhecimento dos receptores na superfície da célula alvo por meio de adesinas na etapa de adesão. B. Modificação na parede da célula hospedeira e internalização do patógeno na etapa de invasão. C. Produção de PEEC e citosinas inflamatórias pela célula eucariótica, estimulada pela interação com a bactéria e aumento da secreção de cloro e água, causando diarreia na etapa de infecção gastrointestinal. D. Replicação no interior de macrófagos e indução de apoptose na etapa de infecção sistêmica. Fonte: OCHOA & RODRIGUES (2005).

O mecanismo de patogenicidade da *Salmonella* spp. inclui inúmeros fatores de virulência, entre eles os mais importantes são as adesinas, as invasinas e os fatores que inibem as defesas do hospedeiro (VIEIRA, 2009).

Os fatores de virulência são necessários aos microrganismos patogênicos para invadir, colonizar, sobreviver, multiplicar no interior das células do hospedeiro e causar doença. A supressão de qualquer um deles pode resultar em redução na virulência ou na sua perda. Alguns têm sido identificados nas espécies de *Salmonella* sp., atuando em diferentes estágios da infecção (SUZUKI, 1994).

Estes fatores são codificados por genes de virulência que podem estar presentes em elementos genéticos móveis, como transposons ou plasmídeos, assim como fazer parte de regiões específicas do cromossomo da bactéria, chamadas de ilhas de patogenicidade (VAN ASTEN & VAN DIJK, 2005).

5 ILHAS DE PATOGENICIDADE

As ilhas de patogenicidade de *Salmonella* sp. são grandes regiões do cromossomo (10 a mais de 100 Kb) que codificam vários fatores de virulência. Estas ilhas estão ausentes em estirpes não patogênicas da mesma espécie, apresentam conteúdo de guanidina e citosina (G+C) diferente do restante do cromossomo e frequentemente estão localizadas adjacentes a genes que codificam RNA transportador (GAL-MOR & FINLAY, 2006, VIEIRA, 2009).

Dentre as ilhas de patogenicidade SPI-1 é a melhor caracterizada. Trata-se de um segmento de 35-40 kb que contém 31 genes divididos entre genes que codificam produtos para o Sistema de Secreção do Tipo III e genes que codificam proteínas efetoras e suas chaperonas. Os genes relacionados ao SSTT são denominados *inv* e *spa*, sendo responsáveis pela síntese de proteínas que compõem a estrutura deste sistema de secreção. Este sistema possibilita a translocação de proteínas efetoras, codificadas por genes presentes nesta ilha e por genes adicionais localizados em outras regiões do cromossomo, para o interior do citoplasma da célula hospedeira (MARCUS et al., 2000; SCHMIDT & HENSEL, 2004; OCHOA & RODRIGUES, 2005).

O SSTT 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 deslocadas do citoplasma bacteriano para o interior da célula eucariótica (TEME et al., 2008).

Uma vez no interior da célula, as proteínas efetoras interagem com domínios de proteínas e por meio da fosforilação ou transferência de resíduos promovem uma série de reações, levando a modificações no citoesqueleto de actina da célula hospedeira, possibilitando sua entrada, escape de sistema de defesa no interior de fagossomos, morte e outras alterações celulares permitindo a proliferação intracelular de *Salmonella* sp. (VIEIRA, 2009).

A Figura 3 ilustra o Sistema de Secreção do Tipo III.

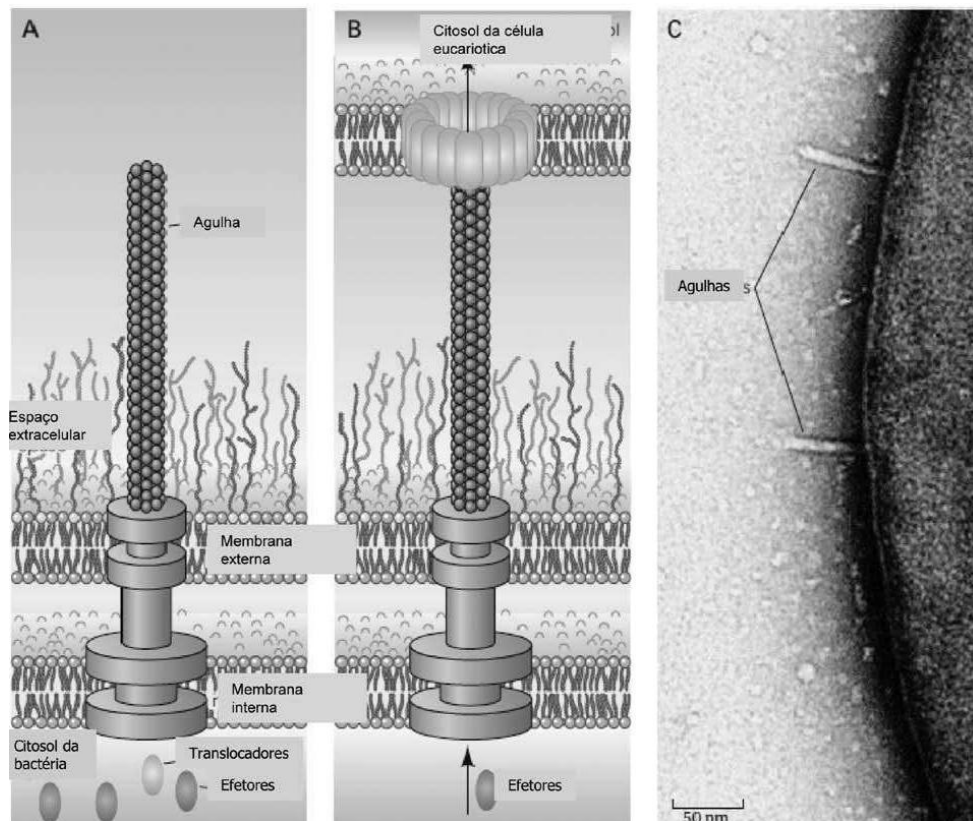


Figura 2 - A. Esquema do sistema de secreção tipo III, aqui apresentado com dois anéis atravessando a membrana e a agulha surgindo da superfície da bactéria. As proteínas efetoras e translocadoras estão estocadas. B. Esquema do SSTT em operação. As proteínas translocadoras formam um poro na membrana da célula alvo e as proteínas efetoras são translocadas para o citosol da célula alvo. C. Microscopia eletrônica da superfície da bactéria com agulhas do SSTT. Fonte: TROISFONTAINES & CORNELIS (2005)

O *operon Inv* (invasibility) presente na SPI-1 é composto de sete genes *invABCDEFG*. O gene *invA* é o primeiro no *operon*, desempenhando função importante na invasão de células epiteliais. Sorotipos de *Salmonella enterica* que não possuem o gene *invA* são incapazes de expressar os genes *invABC*, tornando-os impossibilitados de invadir células de mamíferos (GALÁN et al., 1992, PORTER & CURTISS, 1997).

GINOCCHIO et al., (1994) observaram que mutações nos genes *invG* e *invC* resultaram em microrganismos que falharam na agregação do SSTIII à célula alvo. Estes mutantes não foram capazes de penetrar nas células epiteliais cultivadas. Cepas mutantes para os genes *invA* e *invE* foram bem sucedidas na agregação, porém falharam ao recolher ou desprender o SSTT no momento da internalização da bactéria em células epiteliais.

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* presentes na ilha (SCHMIDT & HENSEL, 2004).

A capacidade de *Salmonella* em sobreviver no interior de fagócitos e de replicar dentro de vesículas de células eucarióticas é um processo complexo, requerendo o envolvimento de muitos genes, incluindo aqueles que auxiliam na sobrevivência a formas reativas de oxigênio, baixo pH e defensinas. A maioria destes genes esta localizado na SPI-2, essencial para habilidade de proliferar em tecido extra-intestinal e causar infecções sistêmicas (HENSEL et al., 1995, OCHMAN et al., 1996; SCHMIDT & HENSEL, 2004).

A SPI-2 está dividida em dois segmentos, uma porção menor de 14,5 kb, presente em *Salmonella bongori* e *Salmonella enterica* e uma porção maior de 25,3 kb, presente somente na *Salmonella enterica*. A porção menor de 14,5Kb contém cinco genes ttr envolvidos na redução do tetracionato e sete ORFs com função ainda desconhecida, não intervindo significativamente na infecção sistêmica. A capacidade de *Salmonella* spp.em reduzir tetracionato não é necessária para infecção sistêmica no modelo murino, mas permite a colonização de habitats anaeróbios. Na porção de 25,3 Kb estão presentes genes importantes para a virulência. Esta ilha de patogenicidade também codifica seu próprio SSTT que se ativa quando a bactéria se encontra em vacúolos dentro da célula do hospedeiro (MARCUS et al., 2000; HENSEL, 2004; SCHMIDT & HENSEL, 2004; OCHOA & RODRIGUES, 2005)

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 quando este se encontra em baixas concentrações. Este sistema de captação de magnésio é importante para adaptação a limitações nutricionais no interior do fagossomo. A função do *mgtC* ainda não está claro. Mutantes para estes genes são deficientes na proliferação intracelular e na infecção sistêmica (BLANC-POTARD & GROISMAN, 1997; MONCRIEF & MAGUIRE, 1998; BLANC-POTARD et al., 1999; GROISMAN & OCHMAN, 2000).

As SPI-4 esta relacionado com o funcionamento do Sistema de Secreção do Tipo Um e o SPI – 5 codifica as proteínas efetoras do SSTT(MARCUS et al., 2000, MORGAN, 2007; SCHMIDT & HENSEL, 2004)..

SPI-6 está presente o *operon* fimbrial *saf*. SPI-7 específico para os sorovares Typhi, Dublin e Paratyphi C, codifica o antígeno capsular Vi, a proteína efetora SpoE, importante para o processo de internalização da bactéria. SPI-8 está relacionado à produção de bacteriocinas, também está presente um gene que codifica uma integrase, indicando mobilidade desta ilha. SPI- 9 codifica um sistema de secreção do tipo I. Na SPI-10 estão presentes os genes responsáveis pela codificação da fímbria SEF (HENSEL, 2004, MORGAN, 2007).

A SPI- 11 está relacionada com a sobrevivência da *Salmonella* no interior do macrófago, contribuindo para a infecção sistêmica (GUNN et al., 1995; MORGAN, 2007). SPI- 12 codifica a proteína efetora SspH2, secretada pelo Sistema de Secreção Tipo Dois, contribuindo para a polimerização da actina no interior da célula infectada (MORGAN, 2007)

SPI-13 foi relatada como sendo importante para sobrevivência no interior de macrófagos. Mutantes para esta ilha apresentaram aumento na DL50, indicando importante papel na patogênese da infecção por *Salmonella* Gallinarum (McCLELLAND et al., 2001; SHAH et al., 2005).

A ilha de patogenicidade 14 e as ilhas 15, 16 e 17 foram descritas por SHAH et al. em 2005 e VERNIKOS & PARKHILL em 2006, respectivamente, no entanto suas funções ainda não estão bem esclarecidas.

6 CONCLUSÃO

São escassos os trabalhos sobre *Salmonella* Heidelberg no Brasil, mas provavelmente é uma questão de tempo considerando a crescente importância desse sorovar. *Salmonella* além de ser nocivo aos homens e animais é um criador de barreiras de importação, causando assim problemas econômicos. A partir dessa discussão, pode-se concluir que um sorovar que vem sendo isolado cada vez com maior frequência deve ser estudado com mais dedicação, tornando possível reduzir as complicações e impactos econômicos infligidos por ele.

REFERÊNCIAS

AMAVISIT, D.; LIGHTFOOT, D.; BROWNING, G.F.; MARKHAM, P.F. Variation between Pathogenic Serovars within Salmonella Pathogenicity Islands. **Journal Bacteriology** [online], v.185, n.12, p.3624-3635, 2003. Disponível em: <http://jb.asm.org/content/185/12/3624.full.pdf+html> Acesso em: 23 Jun. 2018.

ARBEIT, R. D. Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganism. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of clinical microbiology**. 7 ed. Washington, ASM Press, p.116-137, 1999.

BAÜMLER, A.J.; TSOLIS, R.M.; HEFFRON, F. The *lpf* fimbrial operon mediates adhesion of *Salmonella typhimurium* to murine Peyer's patches. **Proceedings of the National Academy of Sciences** [online], v.93, p.279-283, 1996a. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/93/1/279.full.pdf+html> Acesso em: 23 Jun. 2018.

BAÜMLER, A. J.; TSOLIS, R. M.; BOWE, F. A.; KUSTERS, J. G.; HOFFMANN, S.; HEFFRON, F. The *pef* fimbrial operon of *Salmonella typhimurium* mediates adhesion to murine small intestine and is necessary for fluid accumulation in the infant mouse. **Infection and Immunity** [online], v.64, n.1, p.61-68, 1996b. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC173728/pdf/640061.pdf> Acesso em: 19 Jun. 2018.

BESSA, M.C. **Caracterização fenotípica e genotípica de amostras de *Salmonella enterica* sorovar Typhimurium isoladas de suínos no Rio Grande do Sul**. 2006. 145f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias)- Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

BLANC-POTARD, A.B.; GROISMAN, E.A. The *Salmonella* *selC* locus contains a pathogenicity island mediating intramacrophage survival. **The EMBO Journal**. [online], v.16, n.17, p.5376-5385, 1997. Disponível em: <http://www.nature.com/emboj/journal/v16/n17/pdf/7590512a.pdf> Acesso em: 22 Jun. 2018.

BLANC-POTARD, A.B.; SOLOMON, F.; KAYSER, J.; GROISMAN, E.A. The SPI-3 pathogenicity of *Salmonella enterica*. **Journal Bacteriology** [online], v.181, n.3, p.998-1004, 1999. Disponível em: <http://jb.asm.org/content/181/3/998.full.pdf+html> Acesso em: 20 Jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa N° 70, 10 outubro de 2003. Dispõe sobre os PROGRAMA DE REDUÇÃO DE PATÓGENOS- MONITORAMENTO MICROBIOLÓGICO - CONTROLE DE *Salmonella* sp. EM CARCAÇAS DE FRANGOS E PERUS. **Diário Oficial da União**,

BROOKS, G. F.; CARROLL, K.C.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A.; **Jawetz, Melnick e Adelberg: Microbiologia Médica**. 24 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 820p, 2009. Brasília, 10 out. 2003 Seção 1, p. 9.

CIRILLO, D.M.; VALDIVIA, R.H.; MONACK, D.M.; FALKOW, S.; Macrophage dependent induction of the *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion system and its role in intracellular survival. **Molecular Microbiology** [online], v.30, n.1, p. 175-188, 1998. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2958.1998.01048.x/pdf> Acesso em: 20 jun. 2018.

DARWIN, K.H.; MILLER, V.L. Molecular Basis of the Interaction of *Salmonella* with the Intestinal Mucosa. **Clinical Microbiology Reviews** [online], v.12, n.3, p.405-428, 1999. Disponível em: <http://cmr.asm.org/content/12/3/405.full.pdf+html> Acesso em: 19 Jun. 2018.

EDWARDS, R.A.; PUENTE, J.L. Fimbrial expression in enteric bacteria: a critical step in intestinal pathogenesis. **Trends Microbiology** [online], v.6, n.7, p.282-287, 1998. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0966842X98012888/1-s2.0-S0966842X98012888-main.pdf?tid=f7292f83545e68f9c3e90732f6baab96&acdnat=1345814583_ff9c6c46ed6cee0e9f20e777c9412dc5 Acesso Em: 24 jun. 2018.

ERNEST, R.K.; DOMBROSKI, D.M.; MERRIK, J.M. Anaerobis type 1 fimbriae, and growth phase are factors that affect invasion of Hep-2 cells by *Salmonella* Typhimurium. **Infection and Immunity** [online], v. 58, n.6, p.2014-2016, 1990. Disponível em: <http://iai.asm.org/content/58/6/2014.full.pdf+html> Acesso em: 23 Jun. 2018.

FRIEDRICH, M.J.; KINSEY, N.E.; VILA, J.; KADNER, R.J. Nucleotide sequence of a 13,9kb segment of the 90kb virulence plasmid of *Salmonella* Typhimurium: the presence of fimbrial biosynthetic genes. **Molecular Microbiology**, v.8, n.3, p.543-558, 1993.

FU Y., GALAN J.E., The *Salmonella typhimurium* tyrosine phosphatase SptP is translocated into host cells and disrupts the actin cytoskeleton, **Molecular Microbiology** [online], v. 27, n.2, p. 359-368, 1998. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2958.1998.00684.x/pdf> Acesso em: 20 Jul. 2018.

GALÁN, J.E.; CURTIS III, R. Cloning and molecular characterization of genes whose products allow *Salmonella* Typhimurium to penetrate tissue culture cells. **Proceedings of National Academy of Science** [online], v.86, p.6383-6387, 1989. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/86/16/6383.full.pdf+html> Acesso em: 21 Jul.2018.

GALAN,J.E.; GINOCCHIO,C.; COSTEAS,P. Molecular and functional characterization of the *Salmonella* invasion gene *invA*: Homology of *InvA* to members of a new protein family. **Journal of Bacteriology** [online], v.174, n.13, p.4338-4349, 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC206218/pdf/jbacter00079-0160.pdf> Acesso em: 24 Jun. 2018.

GAL-MOR, O.; FINLAY, B.B. Pathogenicity islands: a molecular toolbox for bacterial virulence. **Célula Microbiology** [online], v.8, n.11, p.1707-1719, 2006. Disponível em: http://www.andrew-michaelson.com/Genetics/AdditionalPaperstoRead/Reading_List_mobile_elements_07/6.pdf Acesso em: 16 Jul. 2012.

GAST, R.K. *Salmonella* infections – Paratyphoid infections. In: **Disease of Poultry**. 12^aed. Iowa. p.636-665. 2008.

GIBSON, D.L.; WHITE, A.P.; RAJOTTE, C.M.; KAY, W.W. AgfC and AgfE facilitate extracellular thin aggregative fimbriae synthesis in *Salmonella* Enteritidis. **Microbiology** [online], v.153, p.1131-1140, 2007. Disponível em: <http://mic.sgmjournals.org/content/153/4/1131.full.pdf+html> Acesso em: 12 Jun. 2018.

GINOCCHIO, C.; OLMSTED, S. B.; GÁLAN, J. E. Contact with Epithelial Induces the Formation of Surface Appendages on *Salmonella* Typhimurium. **Cellular** [online], v. 76, p. 717-724, 1994. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/009286749490510X/1-s2.0-009286749490510Xmain.pdf?tid=7d76ec608aa9f255643292b77fa48b69&acdnat=1345815526_ab2bd27cfdc49cd999ccc9982a36beae Acesso em: 24 Jun. 2018.

GOMES, M. J. P. ENTEROBACTERIACEAS (*Salmonella* spp). BACTERIOLOGIA DA FAVET – UFRGS. Laboratorio de Analises clinicas veterinarias. Microbiologia Clinica, 2008. Disponível em: www.ufrgs.br/labacvet. Acessado em: 25 mai. 2018.

GOOSNEY D.L.; KNOECHEL, D.G.; FINLAY, B.B. Enteropathogenic *E. coli*, *Salmonella* and *Shigella*: Master of host cell cytoskeletal exploitation. **Emerging Infectious Diseases** [online], v.5, n.2, p.216-223,1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640686/pdf/10221873.pdf> Acesso em: 20 jun. 2018.

GROISMAN E.A.; OCHMAN, H. The path to *Salmonella*. **Features** [online], v.66, p.21-27, 2000. Disponível em: <http://newsarchive.asm.org/jan00/images/f3.pdf> Acesso: 22 Jun. 2018.

GUIBOURDENCHE, M.; ROGGENTIN, P.; MIKOLEIT, M.; FIELDS, P. I.; BOCKEÜHL, J.; GRIMONT, P. A. D.; WEILL, F. X. Supplement 2003 – 2007 (No.47 the White-Kauffmann –Le Minor scheme. **Research in Microbiology**. [online],v.161,p.26-29,2010.Disponível em:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923250809001818> Acesso em: 21 Jun. 2018

GULIG, P. A.; CURTISS III, R. Plasmid-Associated Virulence of *Salmonella typhimurium*. **Infection and Immunity** [online], v. 55, n12, p. 2891-2901, 1987. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC260003/pdf/iai00096-0035.pdf> Acesso em: 12 Jun. 2018.

GULIG, P. A.; DANBARA, H.; GUINEY, D. G.; LAX, A. J.; NOREL, F.; RHEN, M. Molecular analysis of *spv* virulence genes of the salmonella virulence plasmids. **Molecular Microbiology** [online], v. 7, n.6, p. 825-830, 1993. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01172.x/pdf> Acesso em: 22 Jun. 2018.

GUNN, J.S.; HOHMAM, E.L.; MILLER, S.I. Transcriptional regulation of *Salmonella* virulence: A PhoQ periplasmic domain mutation results in increased net phosphotransfer to PhoP. **Journal Bacteriology** [online], v.178, n.21, p.6369-6373, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC178515/pdf/1786369.pdf> Acesso em: 10 Jun. 2018.

HENSEL, M., J.; SHEA, E.; GLEESON, C.; JONES, M. D.; DALTON, E.; HOLDEN, D. W. Simultaneous identification of bacterial virulence genes by negative selection. **Science**, v.269, p.400–403, 1995.

HENSEL, M.; SHEA, J.E.; WATERMAN, S.R.; MUNDY, R.; NIKOLAUS, T.; BANKS, G.; VAZQUEZ-TORRES, A.; GLEESON, C.; FANQ, F.C.; HOLDEN, D.W. Genes encoding putative effector proteins of the type III secretion system of *Salmonella* pathogenicity island 2 are required for bacterial virulence and proliferation in macrophages. . **Molecular Microbiology** [online], v.30, n.1, p. 163-174, 1998.

Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2958.1998.01047.x/pdf>
Acesso em: 02 Jun. 2018.

HENSEL, M. Evolution of pathogenicity islands of *Salmonella enterica*. **International Journal Medical Microbiology**[online], v.294, p.95-102, 2004. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422104000566> Acesso em: 15 Jun. 2018.

HERSH, D.; MONACK, D. M.; SMITH, M. R.; GHORI, N.; FALKOW, S.; ZYCHLINSKY, A. The Salmonella invasin SipB induces macrophage apoptosis by binding to caspase-1. **Proceedings of the National Academy of Sciences** [online], v. 96, n.5, p.2396–2401, 1999. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/96/5/2396.abstract> Acesso em: 21 Jun. 2018.

HUR, J.; KIM, J.H.; PARK, J.H.; LEE, Y.; LEE, J.H. Molecular and virulence characteristics of multi-drug resistant Salmonella Enteritidis strains isolated from poultry. **The Veterinary Journal** [online], v.189, p.306-311, 2011. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S1090023310002728/1-s2.0-S1090023310002728-main.pdf?_tid=6b00ac841424103478bed33481136a7d&acdnat=1345815970_3e63a2350ce468d9e51c66e6ddc18e09 Acesso em: 05 Jun. 2018.

JAIN, R.; RIVERA, M.C.; MOORE, J.E.; LAKE, J.A. Horizontal gene transfer in microbial genome evolution. **Theoretical Population Biology** [online], v.61, n.4, p.489-495, 2002. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0040580902915960/1-s2.0-S0040580902915960main.pdf?_tid=48fbbd0263a790c8cde24e97eb4f0795&acdnat=1345816258_e912031928c78b1bf9a54cd6aeb5c8e4 Acesso em: 01 Jun. 2018.

KANIGA K., URALIL J., BLISKA J.B., GALAN J.E. A secreted protein tyrosine phosphatase with modular effector domains in the bacterial pathogen *Salmonella typhimurium*. **Molecular Microbiology**,v.21, n.3, p.633-641, 1996.

KARASOVA, D.; HAVLICKOVA, H.; SISAK, F.; RYCHLIK, I. Deletion of sodCI and spvBC in Salmonella enterica serovar Enteritidis reduced its virulence to the natural virulence of serovars Agona, Hadar and Infantis for mice but not for chickens early after infection. **Veterinary Microbiologist** [online], v. 139, p.304-309, 2009. Disponível em:http://ac.els-cdn.com/S0378113509003071/1-s2.0-S0378113509003071-main.pdf?_tid=7610e073a2caec15bc244b9ab614acd4&acdnat=1345816350_766a8b780a5eb288f720fb4a29e37a70 Acesso em: 14 Jun. 2018.

KARASOVA, D.; SEBKOVA, A.; HAVLICKOVA, H.; SISAK, F.; VOLF, J.; FALDYNA, M.; ONDRACKOVA, P.; KUMMER, V.; RYCHLIK, I. Influence of 5 major Salmonella pathogenicity islands on NK cell depletion in mice infected with Salmonella enterica serovar Enteritidis. **BMC Microbiology** [online], v.10, n.72, p.1-11, 2010. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2180-10-75.pdf> Acesso em: 20 Jun. 2018.

KLEIN, J.R.; JONES, B.D. *Salmonella* pathogenicity island 2- encoded proteins SseC and SseD are essential for virulence and are substrates of the type III secretion system. **Infection and Immunity** [online], v.69, n.2, p.737-743, 2001. Disponível em: <http://iai.asm.org/content/69/2/737.full.pdf+html> Acesso em: 21 Jun 2018.

LEDEBOER, N.A.; FRYE, J.G.; McCLELLAND, M.; JONES, B.D. Salmonella enteric 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** [online], v. 74, n.6, p.3156-3169, 2006. Disponível em: : <http://iai.asm.org/content/74/6/3156.full.pdf+html> Acesso em: 06 Jun. 2018.

MARCUS, S. L.; BRUMELL, J. H.; PFEIFER, C.G.; FINLAY, B.B.; *Salmonella* Pathogenicity islands: big virulence in small packages. **Microbes and Infection** [online], n. 2, 145–156, 2000. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6VPN-409V6FY-6-1&_cdi=6211&_user=686368&_pii=S1286457900002732&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=02%2F29%2F2000&_sk=999979997&_wchp=dGLzVzzzSkWb&_md5=6bee7e1cc397067bc2b7f0b7971f6a53&_ie=/sdarticle.pdf Acesso em: 19 Jun. 2018.

McCLELLAND, M.; SANDERSON, K.E.; SPIETH, J.; CLIFTON, S.W.; LATREILLE, P.; COURTNEY, L.; PORWOLLIK, S.; ALI, J.; DANTE, M.; DU, F.; HOU, S.; LAYMAN, D.; LEONARD, S.; NGUYEN, C.; SCOTT, K.; HOLMES, A.; GREWAL, N.; MULVANEY, E.; RYAN, E.; DOM, H.; FLOREA, L.; MILLER, W.; STONEKING, T.; NHAN, M.; WATERSTON, R.; WILSON, R.K. Complete genome sequence of Salmonella enterica serovar Typhimurium LT2. **Letters to Nature** [online], v.413, p.852–856, 2001. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v413/n6858/pdf/413852a0.pdf> Acesso em: 20 Jun. 2012.

MORGAN, E.; Salmonella pathogenicity islands. In: RHEN, M.; MASKELL, B.; MAESTROENI, P.; THRELFALL, J. **Salmonella molecular biology and pathogenesis**. Norfolk: Horizon Bioscience, 2007. cap.4, p.67-88.

NASCIMENTO, V. P. Salmoneloses aviárias: uma revisão. In: SIMPÓSIO DE PRODUÇÃO DE MATRIZES DE CORTE,1. **Anais**, Chapecó, p. 51-61. 1995.

NAUGHTON, P.J.; GRANT, G.; SOJKA, M. BARDOCZ, S.; THORNS, C.J.; PUSZTAI, A. Survival and Distribution of cell-free SEF 21 of Salmonella enterica serovar Enteritidis in the stomach and various compartments of the rat gastrointestinal tract in vivo. **Journal of Medical Microbiology** [online], v.50, p.1049-1054, 2001. Disponível em: <http://jmm.sgmjournals.org/content/50/12/1049.full.pdf+html> Acesso em: 21 Ago. 2012.

- NORRIS, F.A.; WILSON, M.P.; WALLIS, T.S.; GALYOV, E.E.; MAJERUS, P.W. SopB, a protein required for virulence of *Salmonella* Dublin, is an inositol phosphate phosphatase. **Proceedings of the National Academy of Sciences** [online], v.95, p.14057-14059, 1998. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/95/24/14057.full.pdf+html> Acesso em: 30 Ago. 2012.
- OCHMAN, H.; SONCINI, F. C.; SOLOMON, F.; GROISMAN, E. A. Identification of a pathogenicity island required for *Salmonella* survival in host cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences** [online], v.93, p.7800-7804, 1996. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/93/15/7800.full.pdf+html> Acesso em: 30 Ago. 2012.
- OCHOA, I.M.F.; RODRIGUEZ, A.V. Mecanismos moleculares de patogenicidad de *Salmonella* sp. **Review Article** [online], v.47, n.1-2, p.25-42, 2005. Disponível em: http://www.medigraphic.com/pdfs/lamicro/mi-2005/mi05-1_2e.pdf Acesso em: 13 Jun. 2018.
- OHL, M.E.; MILLER, S.I. *Salmonella*: a model for bacterial pathogenesis. **Annual Review Medical**[online], v.52, p.259-274, 2001. Disponível em: http://www.vmf.uni-leipzig.de/ik/wimmunologie/Lehre/SS06/SS06-1-10-Salmonella_Bacterial_pathogenesis.pdf Acesso em: 23 Jun. 2018.
- PORTER, S.B.; CURTISS, R. Effect of *inv* mutations on *Salmonella* virulence and colonization in 1-day-old White Leghorn chicks. **Aviária Diseases**[online], v.41, n.1, p.45-57, 1997. Disponível em: <http://www.jstor.org/discover/10.2307/1592442?uid=37506&uid=3737664&uid=2129&uid=5909624&uid=2&uid=70&uid=3&uid=37505&uid=67&uid=62&sid=21101181494547> Acesso em: 14 Jul. 2018.
- RODRIGUES, D.P. Perspectivas atuais e falhas no diagnóstico antigênico de *Salmonella* spp.: importância no reconhecimento dos sorovares circulantes, emergentes e exóticos. In: Simpósio Internacional sobre Salmonelose Aviária., 2011, São Paulo. **Anais...** São Paulo: UBABEF, 2011.
- ROTGER, R.; CASADÉUS, J. The virulence plasmids of *Salmonella*. **International Microbiology** [online], v.2, n.3, p.177-184, 1999. Disponível em: <http://revistes.iec.cat/index.php/IM/article/viewFile/4c457c0251b1f.002/9208> Acesso em: 18 Jun. 2018.
- SCHMIDT, H.; HENSEL, M. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. **Clinical Microbiology Reviews.** [online], v.19, n.1, p.14-56, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC321463/pdf/0038.pdf> Acesso em: 23 Jun. 2018.
- SCHWARTZ, K.J. Salmonellosis in: STRAW, B.E.; D'ALLAIRES, S.; MENGELING, W.L.; TAYLOR, D.J. **Disease Swine.** 8th ed. Ames: Iowa University Press, 2000.
- VAN ASTEN, A.J.A.M.; KONINKX, J.F.J.G.; VAN DIJK, J.E. *Salmonella* entry: M cells versus absorptive enterocytes. **Veterinary Microbiology** [online], v.108, p.149-152, 2005.

Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0378113505001215/1-s2.0-S0378113505001215-main.pdf?_tid=d71b3ffa-f2d411e18cb700000aacb362&acdnat=1346353355_216bd01f7f721e2fbbf39459bfee9741
Acesso em: 10 Jun. 2018.

VAN ASTEN, A.J.A.M.; VAN DIJK, J.E. Distribution of "classic" virulence factors among *Salmonella* spp. **Fems Immunology and Medical Microbiology** [online], v.44, n.3, 251-259, 2005. Disponível em:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T2T4FKXFJY-1-1&_cdi=4927&_user=686368&_pii=S0928824405000465&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=06%2F01%2F2005&_sk=999559996&wchp=dGLbVzzzSkzV&md5=79d91259b7b31b8adaca3e0ac5da8fcc&ie=/sdarticle.pdf. Acesso em 17 jun. 2018.

VAN DER VELDEN, A.W.M.; BAÜMLER, A.J.; TSOLIS, R.M. ; HEFFREN, F. Multiple fimbrial adhesions are required for full virulence of *Salmonella* Typhimurium in mice. **Infection and Immunity** [online], v.66, n.6, p.2803-2808, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC108273/pdf/ii002803.pdf> Acesso em: 20 Jun. 2018.

VÁZQUEZ-TORRES, A.; JONES-CARSON, J.; BAÜMLER, A.J. ; FALKOW, S.; VALVIDIA, R.; BROWN, W.; LE, M.; BERGGREN, R.; PARKS, W.T.; FANG, F.C. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD18-expressing phagocytes.

Nature[online], v.401, p.804-808, 1999. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v401/n6755/pdf/401804a0.pdf> Acesso em: 10 Jun. 2018.

VERNIKOS, G.S.; PARKHILL, J. Interpolated variable order motifs for identification of horizontally acquired DNA: revisiting the *Salmonella* pathogenicity islands.

BIOINFORMATICS ORIGINAL PAPER [online], v.22, n.18, p.2196-2203, 2006. Disponível em: <http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/22/18/2196.full.pdf+html> Acesso em: 12 Jun. 2018.

VIEIRA, M.A. Ilhas de patogenicidade. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v.33, n.4, p.406-414, 2009.