

## RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *SALMONELLA AGONA* ORIUNDAS DE VÁRIAS REGIÕES DO BRASIL

CLAUDE ANDRÉ SOLARI, ELIANE MOURA FALAVINA DOS REIS,  
JOSÉ CAVALCANTE DE ALBUQUERQUE RIBEIRO DIAS & ERNESTO HOFER

*A investigação teve por objetivo a avaliação de resistência a drogas dessa importante salmonela de distribuição cosmopolita. Nesse sentido, analisou-se a resistência a antibióticos e quimioterápicos de 240 amostras de S. agona isoladas de diferentes fontes (humana, alimentar e ambiental) provenientes de cinco estados brasileiros (MG, SP, RJ, PE e RS). Paralelamente, determinou-se a presença de fatores R em 26 estirpes representativas da amostragem.*

Palavras-chave: *Salmonella agona* – resistência antimicrobiana – plasmídios R – epidemiologia

As salmoneloses ditas não tifóidicas têm apresentado uma incidência crescente, sendo uma das causas responsáveis pela elevada mortalidade infantil nos países em desenvolvimento, e por enormes prejuízos de ordem econômica, decorrentes do absentismo, da queda de produtividade e da hospitalização, nos países desenvolvidos. Estes aspectos salientados encontram respaldo nas estimativas apresentadas para os Estados Unidos por Weiner (1974), indicando a ocorrência de 100 mil a 2 milhões de casos humanos anuais representando um ônus entre 3,6 e 72 milhões de dólares.

A emergência de novos sorotipos no cenário mundial tem despertado certa preocupação e alguns estudos de caráter epidemiológico foram relatados, como no caso de *S. agona*.

Este sorotipo foi isolado primeiramente de material proveniente de bovino em Gana, caracterizado antigênicamente (4,12: fgs: –) por Guinée, Kampelmacher & Willems (1961). Após um período quase silente, sua incidência manifestou-se de forma explosiva no início da década de 70 nos Estados Unidos, Reino Unido, Holanda e Israel (Clark, Kaufmann & Gangarosa, 1973). O aparecimento súbito e multifocal sugeriu um mecanismo comum, recaindo a hipótese sobre a contaminação da farinha de peixe peruana utilizada como ingrediente das rações. Posteriormente, observou-se a veiculação, implantação e propagação de *S. agona* em diferentes espécies animais de abate, atingindo subseqüentemente o homem. De modo semelhante, difundiu-se internacionalmente, situando-se em posição de relevância em vários países (WHO, Wkly Epidem. Rec. nº 51/52, 1974b; nº 52, 1975; nº 27, 1977 CDC. Salmonella surveillance. Annual summary, 1979 e CDC MMWR vol. 30, nº 31, 1981), inclusive no Brasil (Ferreira, 1976; Pessoa et al., 1978; Miranda et al., 1978 e Martins, 1979).

A sua perfeita integração ambiental e adaptação ao homem culminou com o registro de inúmeros surtos hospitalares (WHO, Salmonella surveillance, 1974a; Bartolozzi et al., 1976; Popovici et al., 1979; WHO, Wkly Epidem. Rec. nº 27, 1977; nº 4, 1979 e Anusz, 1979).

Evidentemente, associa-se como fator agravante de risco o uso indiscriminado de substâncias antibióticas no homem e no animal, determinando, em conseqüência, um aumento de frequência da resistência antimicrobiana de *S. agona*.

Objetivando delinear-se o perfil de sensibilidade desta salmonela foram avaliadas cepas de origens e fontes diferentes, além de analisar-se a natureza dessa resistência (fatores R).

### MATERIAL E MÉTODOS

**Origem das amostras:** foram estudadas 240 amostras isoladas, no período de 1973 a 1980, em cinco estados brasileiros (Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Pernambuco e Rio Grande do Sul), distribuídas nas seguintes fontes de isolamento: humana (90), alimentar (73), água do mar (24), água de esgoto (47) e fômites (6) (Tabela I).

**Teste de sensibilidade aos antibióticos e quimioterápicos:** baseou-se no método de difusão por discos, recomendado pelo Food and Drug Administration dos EUA em 1981, originalmente, descrito por Bauer et al. em 1966. Foram utilizados os seguintes discos das marcas Difco e Cecon, cujos controles de qualidade foram realizados com a cepa padrão *E. coli* ATCC 25922: Ácido Nali-

díxico (AN); Amicacina (BB); Ampicilina (AM); Cefalotina (CR); Cefoxitina (FOX); Cloranfenicol (C); Estreptomicina (S); Gentamicina (GM); Canamicina (K); Nitrofurantoína (FD); Sisomicina (SIS); Sulfametoxazol + Trimetoprim (SXT); Tetraciclina (TE); Polimixina B (PB) e Fosfomicina (FO).

TABELA I

Distribuição das amostras de *S. agona*, segundo as fontes de isolamento

Estados	Material Humano		Alimentos		Água de Mar		Água de Esgoto		Fômites*		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Pernambuco (PE)	19	7,91	45	18,75	—	—	6	2,50	6	2,50	76
São Paulo (SP)	26	10,83	14	5,83	13	5,41	—	—	—	—	53
Minas Gerais (MG)	8	3,33	12	5,00	—	—	27	11,50	—	—	47
Rio de Janeiro (RJ)	19	7,91	2	0,83	11	4,58	14	5,83	—	—	46
Rio G. do Sul (RS)	18	7,50	—	—	—	—	—	—	—	—	18
Total	90	37,48	73	30,41	24	9,99	47	19,58	6	2,50	240

\*Fômites: equipamentos de matadouro.

**Determinação da presença de fatores R:** culturas em fase exponencial de crescimento de 26 amostras de *S. agona* (doadoras) e de *Escherichia coli* K12 Lac + Met – Pro-F-An<sup>r</sup> (originária do Departamento de Biologia Molecular da Universidade de Edinburgo, Escócia) foram misturadas na proporção de 1:10 (doadora: receptora) e incubadas a 37°C em banho-maria durante 60 a 90 minutos. Em seguida, inóculos de 0,1 ml das diluições de 10<sup>-1</sup> a 10<sup>-6</sup> foram semeados em placas contendo meio indicador para isolamento dos transconjugantes, representado pelo agar Mueller-Hinton acrescido de lactose (2g%) e azul de bromotimol (0,008g%), além da inclusão das drogas antimicrobianas em concentrações (por ml de meio), iguais àquelas utilizadas no antibiograma. Visando inibir o crescimento da possível amostra doadora e facilitar a distinção das colônias transconjugantes, incorporou-se ao meio 25 mcg/ml de Ácido Nalidíxico, uma vez que a cepa receptora apresenta este marco cromossômico de resistência.

O controle de qualidade desses meios foi efetuado com as cepas padrão de *Escherichia coli* K12 e ATCC 25922.

Após 48hs a 37°C, o crescimento de colônias fermentadoras da lactose caracteriza a transferência de marcos de resistência. Para assegurar a fidelidade desse resultado foram isoladas cinco a dez colônias transconjugantes para caldo Mueller-Hinton, submetendo-as a confirmação posterior pelo método de diluição em placa, com as concentrações adequadas dos antimicrobianos.

## RESULTADOS

A análise dos resultados auferidos sobre a resistência aos antimicrobianos nas 240 amostras de *S. agona* (Tabela II) demonstrou uma multirresistência naquelas de origem humana, partilhada em menor grau pelas demais fontes de isolamento. Dentro das particularidades anotadas no universo das amostras estudadas, observa-se uma elevada resistência à Fosfomicina (59,58%) e total sensibilidade à Cefoxitina e Polimixina B (Tabela II).

Particularizando o comportamento das amostras isoladas nos Estados do Rio de Janeiro e São Paulo (Tabela III), nota-se grande resistência nas de origem humana que, entretanto, apresentaram sensibilidade total ao Cloranfenicol. No tocante àquelas originárias de Minas Gerais, Pernambuco e Rio Grande do Sul (Tabela IV), evidencia-se elevada sensibilidade, qualquer que seja a fonte de isolamento considerada.

Quanto à transferência de fatores R, pode-se analisar nas Tabelas V e VI, que o gene que confere resistência à Ampicilina foi transferido com maior frequência enquanto que, para os demais determinantes (Tabela VII), verificou-se taxas de R<sup>-</sup> em percentuais superiores a de R<sup>+</sup>.

## DISCUSSÃO

A utilização abusiva de drogas com propriedades antibióticas aplicadas em diversas circunstâncias no homem, animais e alimentos implica, através de pressão seletiva, na emergência de

cepas resistentes. Com base nessa premissa, a etapa inicial da investigação concentrou-se em analisar os perfis de sensibilidade e resistência a fármacos de uso comum em nosso meio.

Os resultados obtidos (Tabela II) demonstram uma sensibilidade absoluta das amostras em relação à Cefoxitina e Polimixina B, qualquer que seja a origem mencionada. Como uma tentativa de explicação para o fato, admite-se que a introdução recente de Cefoxitina no arsenal terapêutico ainda não possibilitou o exercício da pressão seletiva e quanto à Polimixina B, por se tratar de substância reconhecidamente tóxica, de uso parenteral, restringe-se às situações patológicas extra-intestinais.

TABELA II

Distribuição da resistência aos antimicrobianos das 240 amostras de *S. agona* segundo as fontes de isolamento

Drogas	Humana		Água de Esgoto		Água de Mar		Alimentos		Fômites		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
NA 30 mcg	7	2,91	—	—	—	—	—	—	—	—	7	2,91
BB 30 mcg	19	7,91	4	1,66	1	0,41	3	1,25	—	—	28	11,66
AM 10 mcg	43	17,91	3	1,25	2	0,83	6	2,50	—	—	53	22,08
CR 30 mcg	36	15,00	3	1,25	1	0,41	3	1,25	—	—	43	17,91
FOX 30 mcg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C 30 mcg	2	0,83	1	0,41	—	—	4	1,66	—	—	7	2,91
S 10 mcg	38	15,83	3	1,25	1	0,41	7	2,91	—	—	50	20,83
GM 10 mcg	33	13,75	3	1,25	1	0,41	2	0,83	—	—	39	16,25
K 30 mcg	41	17,08	3	1,25	1	0,41	3	1,25	—	—	46	19,16
FD 300 mcg	1	0,41	—	—	—	—	2	0,83	—	—	3	1,25
SIS 10 mcg	43	17,91	10	4,16	5	2,08	7	2,91	—	—	63	26,25
SXT 25 mcg	25	10,41	2	0,83	—	—	3	1,25	—	—	30	12,50
TE 30 mcg	33	13,75	10	4,16	4	1,66	22	9,16	3	1,25	71	29,58
PB 300 un.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FO 50 mcg	54	22,50	27	11,25	13	5,41	50	20,83	—	—	143	59,58

NA = Ácido Nalidíxico; BB = Amicacina; AM = Ampicilina; CR = Cefalotina; FOX = Cefoxitina; C = Cloranfenicol; S = Estreptomicina; GM = Gentamicina; K = Canamicina; FD = Nitrofurantoína; SIS = Sisomicina; SXT = Sulfametaxazol + Trimetoprim; TE = Tetraciclina; PB = Polimixina B; FO = Fosfomicina.

TABELA III

Resistência aos antimicrobianos nas amostras de *S. agona* provenientes dos Estados do Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP), segundo as fontes de isolamento

Drogas	Rio de Janeiro								São Paulo					
	Humana		Água de Esgoto		Água de Mar		Alimentos		Humana		Água de Mar		Alimentos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
NA	6	31,57	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BB	17	89,47	3	21,42	1	9,09	—	—	2	7,69	—	—	—	—
AM	19	100	3	21,42	2	18,18	—	—	20	76,92	—	—	4	28,57
CR	16	84,21	3	21,42	1	9,09	—	—	20	76,92	—	—	2	14,28
FOX	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
S	18	94,73	3	21,42	1	9,09	—	—	11	42,30	—	—	2	14,28
GM	17	89,47	3	21,42	1	9,09	—	—	16	61,53	—	—	2	14,28
K	19	100	3	21,42	1	9,09	—	—	19	73,07	—	—	3	21,42
FD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
SIS	19	100	5	35,71	5	45,45	—	—	21	80,76	—	—	3	21,42
SXT	9	47,36	2	14,28	—	—	—	—	16	61,53	—	—	3	21,42
TE	3	15,78	4	28,57	3	27,27	1	50,00	20	76,92	1	7,69	4	28,57
PB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FO	9	47,36	9	64,28	9	81,81	1	50,00	24	92,30	4	30,76	10	71,42
Total	19	100	14	100	11	100	2	100	26	100	13	100	14	100



TABELA VII

Marcos de resistência nas 26 culturas de *S. agona*

Culturas	Determinantes de Resistência																			
	BB		AM		CR		S		GM		K		SIS		SXT		TE		FO	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Resistentes	7	100	10	100	11	100	11	100	9	100	11	100	12	100	7	100	11	100	22	100
R +	-	-	10	100	-	-	1	9,09	-	-	6	54,54	-	-	3	42,85	3	27,27	-	-
R -	7	100	-	-	11	100	10	90,90	9	100	5	45,45	12	100	4	57,14	8	72,72	22	100

A Fosfomicina, fármaco que apresenta efeitos paradoxais em concentrações subinibitórias e considerado antibiótico anormal (Enenkel, Camman & Stille, 1981) revelou acentuada resistência (59,58%). Este resultado é difícil de ser analisado e valorizado visto que o critério de leitura da prova *in vitro* foi alterado, aumentando-se o diâmetro de sensibilidade de 15 para 18mm (Rodríguez & Mata, 1974 e Tabela da CECOM, 1981); no entanto nossos achados coadunam-se com os de Marranzano, Cuccia & Palumbo (1980).

A resistência à Tetraciclina (29,58%) e Cefalotina (17,91%) parece ser decorrente do uso amplamente difundido, com inúmeras indicações terapêuticas, como sugerem os trabalhos de Cunha, Comer & Jonas (1982) e Quintiliani, French & Nightingale (1982).

No comportamento das amostras diante dos aminoglicosídeos, registrou-se um fato interessante evidenciado por uma maior resistência à Sisomicina (26,25%) em relação à Estreptomicina (20,83%), Canamicina (19,16%), Gentamicina (16,25%) e Amicacina (11,66%), fugindo ao padrão clássico da resistência cruzada entre os antibióticos deste grupo. Aliás, Soares & Trabulsi (1977), observaram esta particularidade em alguns membros da família *Enterobacteriaceae*, sem apresentar qualquer explicação.

Quanto ao Cloranfenicol, Ampicilina e à associação Sulfametoxazol-Trimetoprim, apontadas como as drogas eletivas no tratamento das salmoneloses (Smith & Sensakovic, 1982), os nossos achados não demonstram que estes agentes tenham tido alguma influência imediata de pressão seletiva, em razão dos baixos percentuais de resistência encontrados (2,91; 22,08 e 12,50).

Por fim, quanto ao Ácido Nalidíxico e Nitrofurantoína, verificaram-se percentuais extremamente baixos (2,91 e 1,25), explicáveis, talvez, pela discreta utilização, atualmente, no campo médico, em infecções dessa natureza.

Por outro lado quando se analisam as taxas de resistência em relação às fontes de isolamento, percebe-se que, primordialmente, os maiores percentuais se concentram nas amostras de origem humana e em seqüência, nas dos alimentos. Em contraposição, aquelas oriundas do meio ambiente, paradoxalmente, apresentaram como resposta um elevado grau de sensibilidade, mesmo entre as provenientes de águas residuais ou cloacais.

A inexistência de trabalho sobre *S. agona* nos levou a estabelecer um confronto com *S. typhimurium*. Para tanto utilizamos os resultados obtidos por Hofer et al. (1979) em que se observou uma concordância da maior resistência das cepas de origem humana, secundada pelas amostras de água de esgoto, aspecto este que difere dos nossos achados.

Dentre as possíveis causas responsáveis pelo aparecimento destes resultados, emite-se e associa-se as hipóteses formuladas por Bennet (1980), de que a maior resistência das amostras humanas, decorra da utilização mais freqüente dos antibióticos nesta fonte de infecção, aliando-se ao problema da colonização destes microrganismos na área hospitalar, onde a indução seletiva, via de regra, atua de modo contínuo.

No que tange aos alimentos, não só o uso dessas drogas visando a sua preservação, mas também o seu emprego nas rações animais, com dupla finalidade, isto é, profilaxia de infecções e estímulo ao desenvolvimento e na terapêutica dos estados patológicos (OMS, Sér. Rapp. techn., 1963), desempenham, indubitavelmente, papel importante no aumento da resistência. Ainda nesta linha de raciocínio, é viável supor que as águas de esgoto e de mar, bem como os fômites, participem como simples depositários e, eventualmente, veiculadores transitórios dessas bactérias.

Quando se objetiva correlacionar o comportamento de *S. agona* frente às drogas segundo as fontes de isolamento, conforme as áreas geográficas de origem (Tabelas III e IV), torna-se oportuno esclarecer que a maior incidência de estirpes resistentes nos Estados do Rio de Janeiro e São Paulo (Tabela III) se concentra naquelas de origem humana e, especificamente, oriundas de áreas

hospitalares. Este aspecto revela a possível pressão seletiva exercida pelos antibióticos neste ambiente, fortalecido pela análise dos resultados constatados nas amostras provenientes de pessoas não hospitalizadas, em Minas Gerais, Pernambuco e Rio Grande do Sul (Tabela IV).

Ao se comparar, por região, a resistência das amostras originárias de água de esgoto com as de origem humana, verifica-se uma similaridade naquelas isoladas no Rio de Janeiro (Tabela III) e discrepância nas de Minas Gerais e Pernambuco (Tabela IV). É conveniente lembrar que a água de esgoto não está constituída apenas de excrementos de origens humana e animal, aos quais associam-se as águas pluviais, águas residuais de matadouros e de inúmeros outros veículos de contaminação. Esta situação pode ser bem ilustrada pela variação de resistência existente entre as culturas de origens humana e de esgoto nos Estados de Minas Gerais e Pernambuco (Tabela IV).

Quanto à água de mar (Tabela III), percebe-se uma distribuição maior de resistência entre as culturas advindas de isolamento do Rio de Janeiro do que naquelas do Estado de São Paulo. Provavelmente, pelo fato de que no Rio de Janeiro as amostras são oriundas de águas confinadas à Baía de Guanabara, com índice elevado de poluição, enquanto que em São Paulo originam-se de águas oceânicas da orla litorânea.

Em relação às cepas de *S. agona* provenientes dos diversos alimentos caracteriza-se uma distribuição de resistência relativamente homogênea nas áreas de São Paulo, Minas Gerais e Pernambuco (Tabelas III e IV), salientando-se os percentuais mais elevados em Fosfomicina e Tetraciclina, dado que desperta curiosidade se considerarmos as origens, natureza dos produtos e os períodos de isolamento distintos.

No tocante às amostras de fômites isoladas de instrumentos utilizados num matadouro de Pernambuco (Tabela IV), reconheceu-se apenas resistência à Tetraciclina. Analisando-se este resultado de forma isolada nada se tem a acrescentar, principalmente, pelo número discreto de amostras trabalhadas, entretanto quando se correlaciona este dado com aqueles obtidos de alimentos (Tabela IV), oriundos do mesmo local, verifica-se uma certa identidade quanto à resistência à Tetraciclina. É admissível se supor que tal fenômeno tenha origem comum, exemplificando-se como elemento mais palpável, a utilização de rações contendo esse antibiótico.

Complementando-se o estudo da resistência às drogas antimicrobianas, pesquisou-se a natureza desta característica manifestada em algumas amostras de *S. agona*.

Como uma pequena retrospectiva do assunto, chama-se a atenção para os estudos pioneiros de pesquisadores japoneses Ochiai et al. (1959), Akiba et al. (1960) que esclareceram o mecanismo genético envolvido nesse fenômeno, bem como, caracterizaram-no como novo problema de Saúde Pública. A resistência quando determinada por genes plasmidiais (fatores R) pode ser transferida *in vitro* (Watanabe, 1963), ou *in vivo* (Smith, 1969), por meio de processos de conjugação, (Watanabe & Fukasawa, 1961a), e/ou transdução (Watanabe & Fukasawa, 1961b), até em bactérias pertencentes a gêneros distintos.

Considerando que o processo conjugativo de recombinação genética bacteriana apresenta maior importância tanto sob os prismas experimental quanto ambiental, fez-se a escolha desse processo para identificar a possível natureza da resistência.

A Tabela V expressa os resultados obtidos nas conjugações realizadas entre culturas de *S. agona* isoladas dos Estados do Rio de Janeiro e São Paulo e a estirpe padrão *Escherichia coli* K12. Verifica-se que nesta amostragem a transferência dos marcos (AM, K, SXT e TE) não se assemelha aos resultados consignados entre as culturas originárias dos outros Estados (Tabela VI), excetuando-se o determinante de resistência à S. No entanto, deve-se considerar que as culturas diferem em perfil de resistência embora, no primeiro caso, nem todos os marcos tenham sido transferidos e, no segundo grupo, esta transferência tenha sido quase ausente.

Ainda na Tabela V observa-se a transferência dos padrões de resistência: AM, K, SXT em cepas de origem humana e de esgoto no Rio de Janeiro e AM, K, TE, em estirpes provenientes de material humano de São Paulo. É interessante destacar, também, a transferência típica de SXT no Rio de Janeiro, e TE em São Paulo (Tabela V).

A Tabela VII relaciona os determinantes de resistência com a expressão das culturas resistentes. Assim, codificou-se como R<sup>+</sup> aquelas estirpes onde se evidenciou a transferência e, em sentido contrário, como R<sup>-</sup>. Constata-se o risco potencial de transferência, dos plasmídios mediadores de resistência à AM (100%), K (54,54%), SXT (42,85%), TE (27,27%) e S (9,09%).

Com embasamento nos resultados sobre o estudo genético da resistência bacteriana às drogas, como os de Mitsuhashi et al. (1969) e Rownd, Katamatsu & Mickel (1971) e estabelecendo-se um confronto com os presentes achados (Tabela V e VI), é importante, em primeiro lugar, reconhecer que a ausência de transferência não significa categoricamente que as bactérias sejam

desprovidas de plasmídios de resistência. Cabe a suposição de que tais plasmídios sejam defectivos em relação aos genes que determinam sua transferência. Além disso é possível, também, explicar pela eventualidade de certos marcos gênicos de resistência apresentarem *loci* no cromossomo bacteriano (resistência cromossomial).

Neste sentido há previsão de submeter a amostragem de estudo a outros experimentos visando, através da Genética Molecular, obter uma caracterização mais apurada acerca deste fenômeno de resistência a drogas.

## SUMMARY

The object of the investigation was the evaluation of the susceptibility to antibiotic and chemotherapeutic agents of 240 strains of *Salmonella agona* isolated from different sources (human, food and environment) obtained from five Brazilian states (Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Pernambuco and Rio Grande do Sul). The presence of R factors in 26 representative strains of the sample was also determined.

Key words: *Salmonella agona* – epidemiology – antimicrobial resistance

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIBA, T.; KOYAMA, K.; ISHIKI, Y.; KIMURA, S. & FUKUSHIMA, T., 1960. On mechanism of development of multiple drug-resistant clones of *Shigella*. *Japan. J. Microbiol.*, 4 :219-227.
- ANUSZ, Z., 1979. *Salmonella* hospital infections in Poland in the years 1972-1977. *Przegl. Epidemiol.*, 33 (1) :9-27.
- BARTOLOZZI, G.; CIAMPOLINI, M.; BERNINI, G.; BOCCADORO, S. & CAROLI, G., 1976. Su un'epidemia di nuovo tipo di *Salmonella* (*S. agona*). *Minerva Pediatrica*, 28 (40) :2455-2470.
- BAUER, A.W.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS, J.C. & TURCK, M., 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Path.*, 45 :493-496.
- BENNET, J.V., 1980. Antibiotic use in animals and human salmonellosis. *J. Infect. Dis.*, 142 (4) :631-632.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1979. *Salmonella* surveillance. Annual summary.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1981. *Morbidity and Mortality Weekly Rep.*, 30 (31) :377-379.
- CLARK, G.M.; KAUFMANN, A.F. & GANGAROSA, E.J., 1973. Epidemiology of an international outbreak of *Salmonella agona*. *Lancet*, II (7827) :490-493.
- CUNHA, B.A.; COMER, J.B. & JONAS, M., 1982. The tetracyclines. Symposium on antimicrobial therapy. *Med. Clin. North America*, 66 (1) :293-302.
- ENENKEL, S.; CAMMAN, V. & STILLE, W., 1981. Paradoxical effects in the subinhibitory activity of Fosfomicin. Current Chemotherapy and Immunotherapy Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy. Florence, Italy, 85-86.
- FERREIRA, M.D., 1976. Pesquisa de *Salmonella* em águas superficiais de Belo Horizonte. Tese apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da U.F.M.G.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1981. Code of federal regulations. Antibiotic drugs intended for use in laboratory diagnosis of disease. 21:721-726.
- GUINÉE, P.A.M.; KAMPELMACHER, E.H. & WILLEMS, H.M.C.C., 1961. Six new *Salmonella* types isolated in Ghana (*S. volta*, *S. agona*, *S. wa*, *S. techimani*, *S. mampong* and *S. tafo*). *J. Microbiol. Serol. Antonie Van Leeuwenöek*, 27 (4) :469-472.
- HOFER, E.; ANDERSON, E.S.; MACHADO, J.D.C.; DIAS, J.C.A.R.; RODRIGUES, D.P. & SOLARI, C.A., 1979. Considerações ecológicas e epidemiológicas sobre a subdivisão de *Salmonella typhimurium* em lisotipos e biotipos. Resumos X Congresso Brasileiro de Microbiologia, Rio de Janeiro.
- MARRANZANO, M.; CUCCIA, I. & PALUMBO, C., 1980. Sensibilità *in vitro* alla fosfomicina di Salmonelle di recente isolamento. *Giorn. Mal. Inf. Parass.*, 32 (10) :857-860.
- MARTINS, M.T., 1979. *Salmonella* no ambiente aquático: significado sanitário. Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da U.S.P.
- MIRANDA, J.B.N.; PESSOA, G.V.A.; IRINO, K. & CALZADA, C.T., 1978. Ocorrência de *Salmonella* em farinhas utilizadas como matéria-prima na composição de rações de animais. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 38 (2) :157-160.
- MITSUHASHI, S.; KAMEDA, M.; HARADA, K. & SUZUKI, M., 1969. Formation of recombinants between non-transmissible drug-resistance determinants and transfers-factors. *J. Bacteriol.*, 97 :1520-1521.
- OCHIAI, K.; YAMANAKA, T.; KIMURA, K. & SAWADA, O. Studies on inheritance of drug-resistance between *Shigella* strains and *Escherichia coli* strains. *Nippon Iji Shimpo.*, 1961 :34-46, 1959 (in Japanese) apud WATANABE, T., 1963. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bact. Rev.*, 27 :87-115.
- ORGANIZATION MONDIAL DE LA SANTÉ, 1963. Questions de Santé Publique posées par l'introduction d'antibiotiques dans les aliments de l'homme et des animaux domestiques. *Sér. Rapp. tech.*, (260) :5-33.

- PESSOA, G.V.A.; IRINO, K.; CALZADA, C.T.; MELLES, C.E.A.; KANO, E., 1978. Ocorrência de bactérias enteropatogênicas em São Paulo no septênio 1970-76. I - Sorotipos de *Salmonella* isolados e identificados. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 38 (2) :87-105.
- POPOVICI, M.; SZEGLI, L.; SOARES, L.; NEGUT, M.; CALIN, C.; FLORESCU, N. & MANOLACHE, D., 1979. Modifications in the epidemiological evolution of some serotypes of *Salmonella*. *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.*, 35 (3) :181-186.
- QUINTILIANI, R.; FRENCH, M. & NIGHTINGALE, C.H., 1982. First and second generation cephalosporins. Symposium on antimicrobial therapy. *Med. Clin. North America*, 66 (1) :183-197.
- RODRIGUEZ, A. & MATA, J.M., 1974. La fosfomicina, un nuevo antibiótico bactericida. *La Vie Medicale*, 46.
- ROWND, R.; KASAMATSU, H. & MICKEL, S. The molecular nature and replication of drug resistance factors of Enterobacteriaceae, 1971. Apud DULANEY, E.L. & LASKIN, A.I., 1971. The problems of drug resistance pathogenic bacteria. *Ann. N.Y. Acad. Science*, 182 :188-206.
- SMITH, D.H., 1969. Transfer of antibiotic resistance from animal and human strains of *E. coli* to resident *E. coli* in the alimentary tract of man. *Lancet*, I (7607) :1174-1179.
- SMITH, L.G. & SENSÁKOVIC, J., 1982. Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Symposium on antimicrobial therapy. *Med. Clin. North America*, 66 (1) :143-156.
- SOARES, L.A. & TRABULSI, L.R., 1977. Atividade *in vitro* da sisomicina contra amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias e de outras espécies bacterianas resistentes e sensíveis à gentamicina. *Rev. Microbiol.*, (São Paulo) 8 :24-29.
- WATANABE, T., 1963. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bact. Rev.*, 28 :87-115.
- WATANABE, T. & FUKASAWA, T., 1961a. Episome mediated transfer of drug resistance in *Enterobacteriaceae*. I - Transfer of resistance factors by conjugation. *J. Bacteriol.*, 81 :669-678.
- WATANABE, T. & FUKUSAWA, T., 1961b. Episome mediated transfer of drug resistance in *Enterobacteriaceae*. III - Transduction of resistance factors. *J. Bacteriol.*, 82 :202-209.
- WEINER, H., 1974. The origins of Salmonellosis. Monograph published by the Animal Health Institute, Washington.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1974a. *Salmonella* surveillance. Reports received from Centers participating in the WHO Programme. *Annex I* :10.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1974b. *Salmonella* surveillance. *Wkly Epidem. Rec.*, (51/52) :421-436.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1975. *Salmonella* surveillance. *Wkly Epidem. Rec.*, (52) :437-443.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1977. *Salmonella* surveillance. *Wkly Epidem. Rec.*, (27) :226.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979. *Salmonella* surveillance. *Wkly Epidem. Rec.*, (4) :29.