LUANA CARVALHO SILVA

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR E CARACTERIZAÇÃO DE *Proteus mirabilis* ISOLADOS DE HORTALIÇAS E INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM LONDRINA-PR

Londrina
2026

LUANA CARVALHO SILVA

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR E CARACTERIZAÇÃO DE *Proteus mirabilis* ISOLADOS DE HORTALIÇAS E INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM LONDRINA-PR

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Microbiologia da Universidade Estadual de Londrina como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutora em Microbiologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Paulo Dejato da Rocha

LONDRINA

2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

L926e Silva, Luana Carvalho.
EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR E CARACTERIZAÇÃO DE Proteus mirabilis ISOLADOS DE HORTALIÇAS E INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM LONDRINA-PR / Luana Carvalho Silva. - Londrina, 2026.
97 f. : il.

Orientador: Sérgio Paulo Dejato da Rocha.
Tese (Doutorado em Microbiologia) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, 2026.
Inclui bibliografia.

1. Proteus mirabilis - Tese. 2. ST135 - Tese. 3. blaKPC-2 - Tese. 4. Patógeno Alimentar - Tese. I. Paulo Dejato da Rocha, Sérgio. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia. III. Título.

CDU 579

LUANA CARVALHO SILVA

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR E CARACTERIZAÇÃO DE *Proteus mirabilis* ISOLADOS DE HORTALIÇAS E INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM LONDRINA-PR

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Microbiologia da Universidade Estadual de Londrina como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutora em Microbiologia.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Sérgio Paulo Dejato da Rocha
Universidade Estadual de Londrina

_____

Profª Dra. Erika Kushikawa Saeki
Instituto Adolfo Lutz

_____

Profª Dra. Renata Katsuko Takayama Kobayashi
Universidade Estadual de Londrina

_____

Profª Dra. Eliana Carolina Vespero
Universidade Estadual de Londrina

_____

Prof. Dr Glauco Akelinghton Freire Vitiello
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 20 de fevereiro de 2026.

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, que me deu forças para lutar por todos os meus sonhos, aos meus pais, Rosangela e Robertson e ao amor da minha vida e parceiro, Eduardo.

Agradecimentos

Agradeço à **Deus**. Agradeço por me fortalecer diariamente e nunca me deixar perder a minha fé. Agradeço à Deus pela oportunidade de poder realizar meu grande sonho. Agradeço por nunca deixar que meus medos e inseguranças fossem maiores do que minha vontade de ser quem eu sempre almejei ser. Agradeço pelas pessoas que o Senhor colocou em meu caminho ao longo desse percurso, que me foram alicerce.

Para a **pequena Luaninha**, que desde sempre quis ser cientista. O caminho foi árduo, muita coisa aconteceu, nós sabemos. Mas você foi forte e contrariou a todos que não apostaram em você. Você, que com um giz e seu quadrinho viajava para tantos lugares dando aula para suas bonecas. Você que chorou escondida e passou noites sem dormir, por todos os pensamentos de autossabotagem. Você conseguiu! Você que escutou de quem mais admirava que nunca seria professora e não teria perfil para a pós-graduação, saiba que você conseguiu. Você que ouviu que não tinha didática e era tímida demais para isso. Você conseguiu! Hoje você é professora de graduação e pós-graduação, dá aulas no lugar onde se formou e ajuda tantos futuros biomédicos e microbiologistas em sua formação. Você não é fraca e conseguiu realizar todos os seus sonhos. Tenha orgulho do seu processo.

Ao **professor Sérgio**, meu "pai científico". Nem sei como agradecer ao senhor por todo carinho e ensinamentos durante esses 6 anos. O senhor nem imagina o privilégio de ter sido sua aluna e orientanda. Obrigada por ter me acolhido, por ser sempre gentil e topar todas as minhas ideias loucas, incluindo aprender a cultivar alfaces rsrs. Obrigada por tornar esses 6 anos leves e repletos de aprendizado. Obrigada por ter visto potencial onde ninguém mais via e por não ter desistido de mim, mesmo quando estive ausente por motivos de saúde (não foram poucos, mas virei enredo de aula não?). Saiba que sempre me esforcei para ser motivo de orgulho para o senhor!

Para minha amigona **Nathalia Santos**. Minha caloura da faculdade, que entrou de vez na minha vida no finalzinho do mestrado. Nath se tornou uma grande parceira de riso, de experimentos e da vida. Sempre atenta e dedicada, amante da microbiologia, doida por natureza. Atualmente, mesmo longe, se faz sempre presente na minha vida. Sei que posso contar com você a qualquer hora, seja para rir, chorar ou tomar um café chique e superfaturado das garotas. Obrigada por toda ajuda e parceria, sua amigona estará sempre aqui.

Para minhas pupilas da iniciação científica, que viraram grandes amigas e parceiras: **Bia Schoeps, Bianquinha (nene) e Bru Covezzi**. Poder acompanhar vocês e poder transmitir todo

meu conhecimento foi um grande privilégio. Acompanhar o crescimento de vocês me impulsionou a ser tanto uma cientista melhor, quanto uma professora melhor. Levo com muito carinho a nossa amizade que iniciou na microbiologia, mas transcendeu os limites do laboratório e hoje, carrego vocês no meu coração. Vocês são incríveis e tenham certeza, estarei na primeira fileira aplaudindo suas conquistas, sempre!

Ao meu amigo **(Dr.) Gustavo Guidone**. Nossa amizade nunca se abalou. Baseada sempre em muito respeito, se fortificou e criou raízes. Enraizou tanto que ganhou novos membros e trouxe até mim a **Jenny** também, assim como também levei o Duzão até vocês rsrs. Obrigada por ter sido um parceiro de laboratório maravilhoso, conselheiro e psicólogo nas horas vagas e ainda, por ter me dado dois sobrinhos peludos, Jack e Daniels. Conte sempre comigo, independentemente de onde estivermos.

Aos meus amigos e parceiros de laboratório: **Bruno Oliva e Arthur Bossi.** Como posso agradecer pelo tanto que me ensinaram? Bruno, um professor nato e Arthur, com sua seriedade, me ensinaram durante todos os dias em que estive no laboratório. Nunca esquecerei dos bons momentos que vivemos (inclusive, saudades Foz) e cafezinhos, que sempre rendiam altas risadas, desafios e ideias inovadoras. Ah, Brunão, obrigada por nos ter apresentado minha amiga **Gabi.** Levarei vocês no meu coração, por onde estiver (inclusive você e seu mau humor, Arthur).

Para a minha amiga **Luana** com K, Luana 2, Luana Ka…roliny. Ela que roubou meu título, até então exclusivo de "Luana do professor Sérgio", chegou tímida, mas não demorou muito tempo para se mostrar uma grande amiga. Obrigada pelas conversas, pelo ótimo trabalho em dupla e pelo carinho sempre. Sei da sua força, da sua garra e da profissional brilhante que está se tornando. O título antes dividido, se torna exclusivo outra vez. Cuida bem de tudo por aqui.

Aos **parceiros de laboratório**, que estiveram comigo durante esses 6 anos, ou mesmo que por um curto período. Levarei vocês em meu coração, sempre. Obrigada por tudo.

Agradeço à minha amiga **Anelise Franciosi** por todo o apoio desde a época da graduação, por todas as conversas e desabafos. Eu estarei sempre aqui para você, e você sabe disso! Te amo!

Agradeço aos **meus avós**, que mesmo com toda simplicidade, sempre me apoiaram a seguir estudando. A fé de vocês me edificou até aqui! Eu amo vocês e tenho certeza que sem vocês, nada disso seria possível.

Agradeço aos meus pais **Rosangela e Robertson**, que sempre apoiaram e fizeram todo o esforço do mundo pela minha vida acadêmica. Eles, que abdicaram momentos em família por conta de disciplinas, experimentos, estudos, projeto e escrita. Eles que sempre estiveram ali, segurando a minha mão. Eles que foram alicerce e me sustentaram, mesmo diante todas as dificuldades, estavam ali firmes. Eles que demonstravam interesse em cada um dos experimentos feitos. Ao meu pai, que não teve a mesma oportunidade que tive de dedicar a minha vida, até então ao estudo, saiba que conseguimos! Para minha mãe, que sempre foi a minha maior inspiração como professora, saiba que conseguimos. Pai, mãe, a filha de vocês será doutora! Nós conseguimos! Amo vocês!

Para a **Chica Maria**, minha cachorrinha. Sem você o meu mundo teria desabado há muito tempo. Você e sua "Cãopanhia" alegrava os dias tristes apenas com uma abanada de rabo ou um "lambeijo". Sua vitamina "C de cachorrinhos" tornou a vida muito melhor. Obrigada por ser a melhor ouvinte dos meus ensaios de aulas e apresentações. Você é a melhor do mundo todo!

Ao **Eduardo Mantovani**, meu noivo e futuro esposo (tá acabando o doutorado, bora marcar esse casamento hein?), que apareceu na minha vida quando eu achava que não precisava de ninguém. Mas eu precisava. E como eu precisava! Você foi abrigo, ouvinte, parceiro. Você foi riso em meio ao choro, sol em meio a tempestade. Você esteve ao meu lado quando mais precisei. Você me viu frágil, debilitada e permaneceu ali, forte, sendo meu auxílio. Você que aprendeu sobre microbiologia mesmos sem gostar. Você que ía aos finais de semana me ajudava com os experimentos mesmo não sendo sua obrigação. Você que me ajudou a contar colônias, colocar bactérias para crescer e até regou alfaces. Obrigada por ser meu maior incentivador. Você é como o cheiro de café passado exalando pela casa (e só quem me conhece sabe o quanto eu amo café haha). Obrigada a sua família que sempre me acolheu e apoiou. Eu te amo!

Aos meus amigos do trabalho, principalmente a **Ana, Pamella e Eliza**, pelo suporte emocional nos momentos de crise e apoio. Ao **Alberto** pelas nossas conversas. A **Juliana** que foi minha professora, mas se tornou uma grande amiga. Para a **Larissa** que sempre me ajudou com as aulas (e dale bater cocô rsrs) e a **Ariane**, que plantou a sementinha da microbiologia e segue regando e cuidando muito bem até hoje. A **Carol Ariza e Andressa** por terem confiado no meu trabalho, e ao **Thiago**, por ter me acompanhado desde o mestrado.

Agradeço à minha amiga **Ana Michalski**, que foi uma grande parceira durante esse percurso louco, não só para mim, mas toda a minha família. Acho que acabei ganhando uma irmã mais velha. Agradeço todos os dias pela sua vida! Amo você!

Agradeço aos **membros da banca** por terem aceitado o meu convite. Tenho uma grande admiração pelo trabalho dos senhores e para mim é uma honra poder contar com a colaboração de vocês para extrair o melhor do meu trabalho.

Agradeço à **CAPES** pelo fomento e apoio a pesquisa e **a coordenação do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia** por toda assistência necessária.

“É justo que muito custe o que muito vale”

Santa Teresa D'Ávila

SILVA, Luana Carvalho. **Epidemiologia molecular e caracterização de *Proteus mirabilis* isolados de hortaliças e infecções do trato urinário em Londrina-PR** 2025. 97p. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Universidade Estadual de Londrina, 2025

RESUMO

Proteus mirabilis é uma bactéria ubiquitária, pertencente à microbiota normal intestinal de humanos, animais homeotérmicos, répteis e ao meio ambiente. Entretanto, em indivíduos imunocomprometidos ou em sítios não convencionais, esta bactéria pode causar uma série de doenças, sobretudo as infecções do trato urinário (ITU). Além disso, *P. mirabilis* tem sido isolado de diversos tipos de alimentos, como carnes; no entanto, pouco se sabe sobre sua ocorrência em hortaliças, as quais são comumente consumidas *in natura* e inadequadamente higienizadas. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar um amplo isolamento de *P. mirabilis* oriundas de hortaliças cultivadas convencionalmente em solo e em sistemas hidropônicos, bem como de infecções do trato urinário adquiridas na comunidade na cidade de Londrina-PR, no sul do Brasil. Nosso estudo evidenciou a presença de diversos fatores de virulência e resistência bacteriana entre os isolados, além de relações clonais entre cepas provenientes de alimentos e de infecções humanas, sugerindo uma possível via de contaminação. Cepas multirresistentes aos antibacterianos foram identificadas, com maior prevalência em hortaliças hidropônicas (n=21/42%). A partir do sequenciamento do genoma total e a aplicação de *pipelines* de bioinformática, pode-se classificar e identificar *sequence types* (STs) compartilhados entre isolados de alimentos e de ITU-humano (ST773), a circulação de possíveis clones internacionais, como os ST135 e ST336 entre Brasil e China. Adicionalmente, foi detectado a presença de sequências de inserção adjacentes ao gene *bla*KPC-2, os quais podem favorecer sua mobilidade. Esses achados reforçam que isolados de *P. mirabilis* podem acumular múltiplos fatores de virulência e resistência aos antibacterianos Sob a perspectiva *One Health*, os resultados evidenciam a interconexão entre ambiente, alimentos e saúde humana na disseminação desse patógeno e da resistência aos antimicrobianos, indicando que sua presença em alimentos representa um risco emergente à saúde pública e não deve ser negligenciada.

Palavras-chave: ST135, *Morganellaceae*, *bla*KPC-2, Patógeno Alimentar, Clone Internacional

SILVA, Luana Carvalho. **Molecular Epidemiology and Characterization of *Proteus mirabilis* Isolated from Vegetables and Urinary Tract Infections in Londrina-PR.** 2025. 97p. Thesis (Doctorate in Microbiology) – State University of Londrina, 2025

ABSTRACT

Proteus mirabilis is a ubiquitous bacterium belonging to the normal intestinal microbiota of humans, homeothermic animals, reptiles, and the environment. However, in immunocompromised individuals or when present in non-conventional sites, this bacterium can cause a range of diseases, particularly urinary tract infections (UTIs). In addition, *P. mirabilis* has been isolated from various food matrices, such as meat; nevertheless, little is known about its occurrence in vegetables, which are commonly consumed in natura and inadequately sanitized. Thus, the aim of this study was to perform a comprehensive isolation of *P. mirabilis* from vegetables conventionally cultivated in soil and hydroponic systems, as well as from community-acquired urinary tract infections (CA-UTIs) in the city of Londrina, Paraná, southern Brazil. Our study revealed the presence of multiple virulence factors and antimicrobial resistance among the isolates, in addition to clonal relationships between strains originating from food sources and human infections, suggesting a possible route of contamination. Multidrug-resistant (MDR) strains were identified, with a higher prevalence among hydroponic vegetables (42%). Based on next-generation sequencing (NGS) and the application of bioinformatics pipelines, it was possible to classify and identify shared sequence types (STs) between food-derived and human UTI isolates, notably ST773, as well as the circulation of potential international clones, such as ST135 and ST336, shared between Brazil and China. Additionally, insertion sequences adjacent to the *bla*KPC-2 gene were detected, which may favor its mobility. These findings reinforce that *P. mirabilis* isolates can accumulate multiple virulence and antimicrobial resistance determinants. From a One Health perspective, the results highlight the interconnection between the environment, food, and human health in the dissemination of this pathogen and antimicrobial resistance, indicating that its presence in food represents an emerging public health risk and should not be neglected.

Keywords: ST135; Morganellaceae; *bla*KPC-2; Foodborne pathogen; International clone

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Motilidade de *P. mirabilis* em ágar, dando origem ao fenômeno *Swarming***-** Pág. 14

Figura 2- Fatores de virulência de *P. mirabilis*- Pág. 15

Figura 3- Hidrólise da ureia por *P. mirabilis***-** Pág. 21

Figura 4- Processo de formação de biofilme cristalino por *P. mirabilis***-** Pág. 21

Figura 5- Esquema demonstrativo da formação de biofilme bacteriano**-** Pág. 22

Figura 6- Diagrama representando a relação entre bactérias MDR, XDR e PDR- Pág. 24

Figura 7- Estrutura química dos Antimicrobianos β-lactâmicos Pág. 25

Figura 8- Representação ilustrativa exemplificando a primeira etapa do isolamento de *P. mirabilis*- incubação de 25 g da hortaliça em 225 mL de água peptonada**-** Pág. 40

Figura 9- Dendrograma de similaridade genética gerado a partir da realização da técnica de ERIC-PCR, permitindo a visualização de clusters e porcentagem de identidade entre as cepas relacionadas**-** Pág. 53

Figura 10- Rede Bayesiana**-** Pág. 64

Figura 11- Análise filogenética entre cepas de *P. mirabilis* de origem alimentar pertencentes ao ST135- Pág. 67

Figura 12- Análise filogenética baseada nas cepas sequenciadas neste estudo**-** Pág. 68

Figura 13- Gráfico de sintenia entre as cepas de *P. mirabilis* contendo *bla*KPC-2 isoladas de hortaliças- Pág. 69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Antimicrobianos humanos e veterinários utilizados no presente estudo para o teste fenotípico de genes de resistência aos antimicrobianos**-** Pág. 41

Tabela 2- Genes associados à virulência de *P. mirabilis* identificados por PCR- Pág. 44

Tabela 3- Cálculo da intensidade de Biofilme- Pág. 45

Tabela 4- Distribuição da análise genotípica de resistência aos antimicrobianos, por classe e fontes- Pág. 51

Tabela 5- Prevalência de genes de virulência (%) em *P. mirabilis* isolados do trato urinário e hortaliças**-** Pág. 52

Tabela 6- MLST de *P. mirabilis* isolados de alimentos**-** Pág. 66

Tabela 7- MLST de *P. mirabilis* isolados de ITU-humano**-** Pág. 66

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Resistência aos antimicrobianos em cepas de *P. mirabilis* isoladas de hortaliças de cultivo tradicional em solo- Pág. 58

Gráfico 2- Resistência aos antimicrobianos em cepas de *P. mirabilis* isoladas de hortaliças de cultivo hidropônico**-** Pág. 59

Gráfico 3- Perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *P. mirabilis* isoladas de ITU-CA**-** Pág. 59

Gráfico 4- Intensidade de formação de biofilme por cepas de *P. mirabilis***-** Pág. 73

LISTA DE ABREVIATURAS

AMC- Amoxicilina associada a Ácido clavulânico;

AMP- Ampicilina;

AmpC- Ampicillin class C β-lactamase;

ATM- Aztreonam;

BIC- Bayesian Information Criterion;

BLAST- Basic Local Alignment Search Tool;

BRCAST- Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

CARD- Comprehensive Antibiotic Resistance Database;

CAZ- Ceftazidima;

CFL- Cefalotina;

CFO- Cefoxitina;

CIP- Ciprofloxacino;

CLSI- Clinical and Laboratory Standards Institute;

CPM- Cefepime;

CRO: Ceftriaxona;

CTF-Ceftiofur;

CTX-M- Cefotaximase Monique

ENO- Enrofloxacino;

ERIC-PCR- Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus - Polymerase Chain Reaction;

ERT- Ertapenem;

ESBL- Extended-Spectrum β-Lactamase;

EUCAST- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

FDA- Food And Drug Administration;

FOS- Fosfomicina;

GEN- Gentamicina;

ITU- Infecções do trato urinário;

ITU-CA- Infecções do trato urinário adquiridas na comunidade;

KPC- *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase;

LEV- Levofloxacino;

MDR- Multidrug resistance;

MLST- Multilocus Sequence Typing;

MPE- Matriz Polimérica Extracelular;

NAL- Ácido Nalidíxico;

NCBI- National Center for Biotechnology Information;

NDM- New Delhi Metallo-β-lactamase;

NOR- Norfloxacino;

PCR- Reação em Cadeia da Polimerase;

PDR- Pandrug-Resistant;

pH- Potencial hidrogeniônico;

PTZ- Piperacilina associado a Tazobactam;

ST- Sequence Typing;

SUT- Sulfametoxazol;

XDR- Extensively Drug-Resistant.

Sumário

REVISÃO DA LITERATURA **22**

1. GÊNERO *PROTEUS* **22**

1.2.1 Fatores de virulência de *P. mirabilis* 24

1.2.2.1 Resistência aos antmicrobianos β-Lactâmicos 34

1.2.2.2 Resistência aos antmicrobianos não β-lactâmicos 36

1.2.2.2.4 Resistência a Fosfomicina 38

1.3 *P. mirabilis* um patógeno ubiquitário **39**

1.3.1 *P. mirabilis* em alimentos 39

1.4 *Proteus mirabilis* em humanos **44**

1.5 *One Health* **45**

1.6 Sequenciamento e análises bioinformáticas **46**

2. OBJETIVOS **48**

2.1 Objetivo geral **48**

2.2 Objetivos Específicos **48**

3.METODOLOGIA **48**

3.1 Isolamento bacteriano **48**

3.1.1 Isolamento de *P. mirabilis* de hortaliças 48

3.1.2 Isolamento de *P. mirabilis* de urina 50

3.2.1 Teste fenotípico de sensibilidade aos antimicrobianos **50**

3.2.2 Teste de aproximação de disco para produção de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) **51**

3.2.3 Teste de Hodge **51**

3.3 Teste genotípico de resistência aos antibacterianos **52**

3.4 Teste genotípico de virulência de *P. mirabilis* **52**

3.5 ERIC-PCR (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus - Polymerase Chain Reaction) **53**

3.6 Avaliação da capacidade da formação de biofilme pelo método de cristal violeta **54**

3.7 Análises estatísticas **55**

3.8 Sequenciamento do genoma bacteriano **55**

3.9 Análise de Bioinformática **55**

3.10 Depósito do Bioproject no site do NCBI **56**

RESULTADOS **57**

4.1 Isolamento bacteriano **57**

4.2.1 Teste de disco-difusão para a detecção de sensibilidade aos antimicrobianos **57**

4.2.2 Teste fenotípico de detecção da produção de beta-lactamase pela técnica de aproximação de disco **59**
4.2.3 Teste de Hodge e PCR para detecção de genes codificantes de carbapenemases **59**
4.3 Detecção genotípica de resistência aos antimicrobianos **59**
4.4 Detecção genotípica de genes de virulência de *P. mirabilis* **60**
4.5 ERIC-PCR **61**
4.6 Biofilme **72**
4.7 Bioestatística **73**
4.8 Sequenciamento do genoma total **74**
4.9. Análises de Bioinformática **74**
4.9.1 MLST 74
4.9.2 Análise flogenétca baseada em WGS 77
4.9.3 Busca de sequências de inserção dos genes *bla*KPC-2 de *P. mirabilis* isolados de hortaliças 77
5. DISCUSSÕES **78**
6. CONCLUSÕES **83**
7. REFERÊNCIAS **84**

INTRODUÇÃO

Proteus mirabilis é uma bactéria Gram-negativa, pertencente à família Morganellaceae, amplamente distribuída no ambiente e associada à microbiota de humanos, animais homeotérmicos, répteis e plantas. Clinicamente, destaca-se como um importante agentes etiológicos de infecções do trato urinário adquiridas na comunidade (ITU-CA). Simultaneamente, sua detecção em alimentos tem despertado um alerta para a saúde pública, pois já pode ser detectada em alimentos cárneos, frutas e fontes de água. Apesar de ser um microrganismo de pouca preocupação para a segurança alimentar, seu isolamento em alimentos evidencia uma rota evidencia uma rota alternativa de disseminação, com risco direto ao consumidor, atuando como reservatórios de genes de virulência e resistência aos mais diversos antimicrobianos.

Dentre os mecanismos de virulência de *P. mirabilis*, podemos listar a produção de uma potente urease, capacidade de formação de biofilmes de alta intensidade, motilidade do tipo *swarming* e expressão de proteínas adesivas, favorecem sua persistência em ambientes biológicos e abióticos, contribuindo para o estabelecimento de infecções. Além disso, o aumento na detecção de genes de resistência, como beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), carbapenemases, somados a mecanismos de resistência intrínseca, tem comprometido a eficácia de terapias antimicrobianas contra esta bactéria.

Nesse contexto, as análises genômicas, clonais e de bioinformática surgem como ferramentas essenciais para compreender e identificar relações epidemiológicas entre isolados de *P. mirabilis* de diferentes fontes. A caracterização fenotípica e genotípica permite elucidar sua virulência, resistência e adaptabilidade ambiental, fornecendo evidências robustas para inferir rotas de disseminação e possíveis origens comuns entre isolados clínicos e alimentares.

Diante desse contexto, o presente estudo propõe uma abordagem integrada para investigar isolados de *P. mirabilis* oriundos de infecções do trato urinário da comunidade (ITU-CA) e de hortaliças comercializadas na cidade de Londrina-PR. Por meio de análises fenotípicas, genotípicas e bioinformáticas, este estudo visa determinar a relação clonal entre os isolados, caracterizar seus perfis de resistência e virulência e compreender sua epidemiologia. Os achados deste estudo poderão fornecer informações úteis para o monitoramento epidemiológico, patogenicidade de *P. mirabilis*, segurança dos alimentos e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes na comunidade.

REVISÃO DA LITERATURA

1. GÊNERO *PROTEUS*

O gênero *Proteus* é composto atualmente por 9 espécies, sendo elas: *Proteus mirabilis, P. vulgaris* (Hauser, 1885)*, P. penneri* (Hickman et al., 1982)*, P. hauseri* (O'Hara et al., 2000)*, P. terrae* (Behrendt et al., 2015)*, P. columbae* (Dai et al., 2018)*, P. alimentorum* (Dai et al., 2018)*, P. faecis e P. cibi* (Dai et al., 2019)*,* sendo as três primeiras as mais prevalentes e relevantes como patógenos. Existem ainda outras duas espécies não nomeadas, sendo classificadas como *Proteus* genomosp. 4 e 6 (O'Hara et al., 2000). Apesar de bactérias pertencentes a esse gênero serem consideradas comensais, algumas espécies podem ser consideradas patógenos oportunistas.

1.2 *Proteus mirabilis*

Inicialmente descrito por Gustav Hauser em 1885 (Manos; Belas, 2006), *P. mirabilis* é uma bactéria bastonete pertencente à família Morganellaceae, juntamente com bactérias pertencentes aos gêneros *Morganella* e *Providencia* (Adeolu et al., 2016). Sua estrutura de parede é classificada como Gram-Negativa, é produtora de sulfeto de hidrogênio e uma potente urease, além de possuir metabolismo anaeróbio-facultativo (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Manos; Belas, 2006).

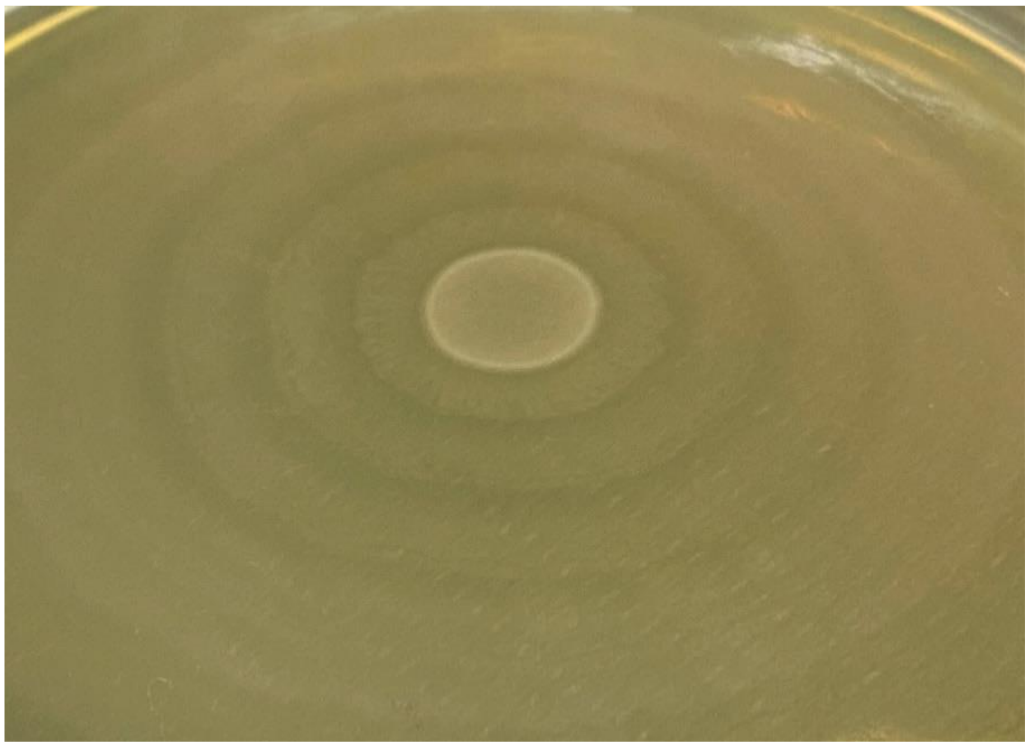
Por ser um patógeno ubiquitário, está presente na água, solo, na microbiota normal de animais homeotérmicos e répteis (Drzewiecka, 2016). Entretanto, possui capacidade de causar uma ampla variedade de doenças como sepse, prostatite, bacteremia e infecções do trato urinário, estando frequentemente associado com obstrução de cateteres urinários por formação de biofilme cristalino (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Drzewiecka, 2016; Kushwaha; Babu; Juneja, 2014; Manos; Belas, 2006).

P. mirabilis apresenta uma grande diversidade de fatores de virulência, incluindo fímbrias, sideróforos, hemolisinas, proteases, corroborando diretamente com a patogenicidade e sobrevivência bacteriana (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018). A presença desses fatores, podem estar associados, principalmente, com a capacidade de formação de biofilme, citotoxicidade e adesão (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Rocha et al., 2007). Além de fatores de virulência, é comprovado que *P. mirabilis* apresenta capacidade de acumular genes

de resistência aos antimicrobianos, com alta capacidade de disseminação (De Almeida et al., 2025; Sanches et al., 2023).

Outra propriedade importante de *P. mirabilis* é a capacidade de diferenciação de sua forma vegetativa. Essas células, quando cultivadas em meios líquidos, apresentam formato de bacilos mais curtos, pouco flagelados, sendo denominados *swimmer cell.* Entretanto, quando cultivadas em meios sólidos, essas células se tornam mais alongadas, altamente flageladas, dando origem à *swarmer cell.* Apesar da mudança de conformação, uma única célula *swarmer* não é capaz de produzir a motilidade do tipo *swarmming* (também conhecido como véu de *Proteus* spp.) (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Budding et al., 2009; Pearson et al., 2010). Para isso, faz-se necessária a presença de um grupo de células coordenadas, atingindo uma movimentação rápida em superfícies. Este processo de diferenciação e migração celular de *swimmer* e *swarmer* dá origem a um padrão de crescimento característico da espécie (Rather, 2005), o *swarming* de *P. mirabilis* (figura 1).

Figura 1- Motilidade de *P. mirabilis* em ágar Nutriente, dando origem ao fenômeno *Swarming*



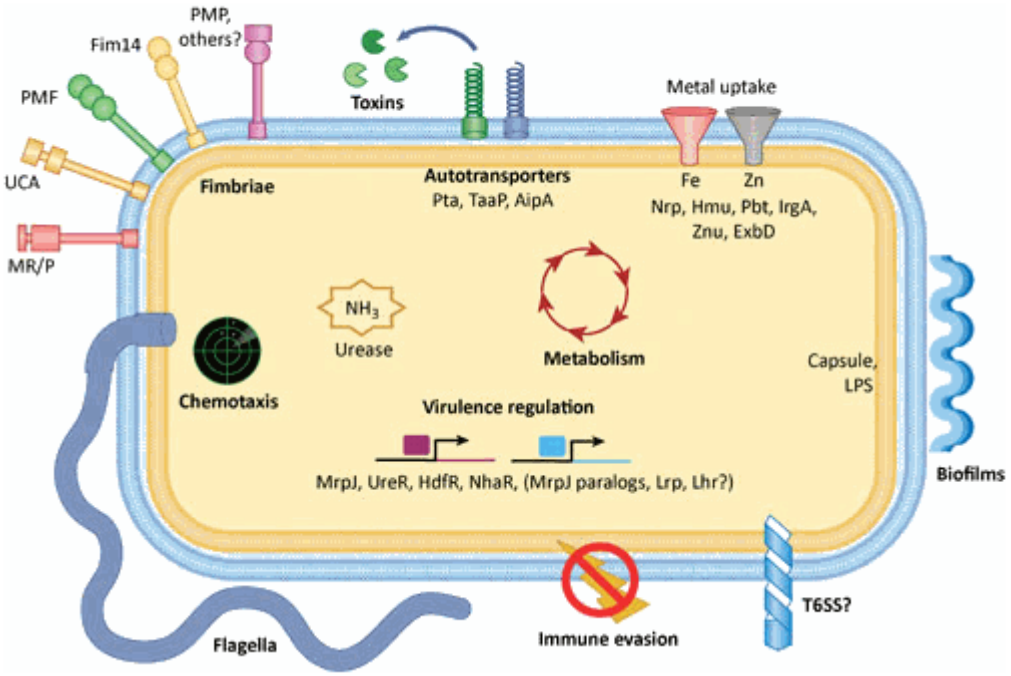
Motilidade em enxame (*swarming*) de *P. mirabilis* em ágar, evidenciada pela formação de zonas concêntricas características

Fonte: Os gêneros *Proteus, Morganella* e *Providencia*: importância e implicações das infecções bacterianas em humanos e animais. (Rocha et al., 2024)

1.2.1 Fatores de virulência de *P. mirabilis*

Fatores de virulência (Figura 2) são caracterizados como fatores de sobrevivência e patogenicidade bacteriana, que corroboram com o estabelecimento da doença (Brogden, 2000)**.** Devido a sua capacidade de expressar diversos destes fatores (Coker et al., 2000), como fímbrias, proteases, receptores de sideróforos e hemolisinas, *P. mirabilis* tem potencial para desencadear diversas infecções (Danilo De Oliveira et al., 2021; O'Hara et al., 2000; Sanches et al., 2021; Schaffer; Pearson, 2016), abrangendo desde feridas, infecções do sistema respiratório, ouvidos, pele, garganta, queimaduras, trato gastrointestinal, osteomielite e, sobretudo, trato urinário (ITU) (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Jacobsen et al., 2008; O'Hara et al., 2000; Schaffer; Pearson, 2016), mas sua presença em alimentos vem sendo frequentemente relatada na literatura (Li et al., 2023a; Sanches et al., 2021, 2023; Shoket et al., 2014).

Figura 2- Fatores de virulência de *P. mirabilis*



Demonstração dos principais fatores de virulência de *P. mirabilis*: as fímbrias MR/P, UCA, PMF; produção de urease; capacidade de formação de biofilme, produção de toxinas como ptA, lipopolissacarídeo proveniente da membrana externa (LPS)

Fonte: Armbruster, Mobley, Person, 2018**.**

P. mirabilis apresenta uma excelente capacidade de adesão, favorecendo sua permanência no epitélio do hospedeiro e no ambiente (Rocha; Pelayo; Elias, 2007; Soto; Hultgren, 1999). Esta espécie apresenta um grande número de operons ligados à fímbrias, totalizando 17 já descritos, sendo o maior número de operons fimbriais já relatados e anotados em Enterobacterales (Schaffer; Pearson, 2016). Dentre as mais importantes já relatadas, estão as fímbrias *Proteus*-like manose resistente (MR/P), Fímbria *Proteus mirabilis* (PMF), Adesina Celular Uroepitelial (UCA) e Fímbria Temperatura Ambiente (ATF) (Danilo De Oliveira et al., 2021; Rocha; Pelayo; Elias, 2007; Sanches et al., 2021).

Outro aspecto importante na virulência de *P. mirabilis* é sua capacidade de causar danos às células hospedeiras por diversos fatores. Um exemplo é a aglutinina tóxica de *Proteus* (Pta), um autotransportador codificado pelos sistemas de secreção de proteínas do tipo V que funciona tanto como aglutinina bacteriana quanto como toxina para as células hospedeiras (Alamuri; Mobley, 2008a; Leyton; Rossiter; Henderson, 2012; Schaffer; Pearson, 2016).

Além disso, as proteases, como a mirabilisina ZapA, desempenham um papel crucial na sobrevivência bacteriana, degradando uma variedade de proteínas hospedeiras (Belas; Manos; Suvanasuthi, 2004; Schaffer; Pearson, 2016; Wassif; Cheek; Belas, 1995)[8, 19, 20]. Essa espécie também produz a hemolisina independente de cálcio (HpmA), capaz de lisar células nucleadas e eritrócitos, contribuindo assim para a patogenicidade do microrganismo (Cestari et al., 2013a; Swihart; Welch, 1990; Uphoff; Welch, 1990).

Quando estão em culturas líquidas, as células de *P. mirabilis* apresentam o formato de bastonetes curtos com alguns flagelos peritríquios, entretanto, em meios sólidos enriquecidos, as células se diferenciam para bastonetes mais alongados, polinucleados com centenas a milhares de flagelos. Essa diferenciação celular, dá origem ao swarmer, o qual permite a motilidade em swarming, um movimento organizado da população bacteriana, sob superfícies sólidas (Schaffer; Pearson, 2016).

Os sideróforos também são considerados importantes fatores de virulência em *P. mirabilis*, sobretudo em ambientes onde a escassez de ferro afeta o metabolismo microbiano (Sanches et al., 2021; Schaffer; Pearson, 2016). Mediante a falta deste componente, os sideróforos são capazes de sequestrá-lo do hospedeiro para sua própria utilização, como é o caso dos sideróforos codificados pelo gene *ire*A (Danilo De Oliveira et al., 2021; Sanches et al., 2021; Schaffer; Pearson, 2016).

De fato, a capacidade desta bactéria expressar diversos fatores de virulência e causar diversos tipos de patologias é algo que merece atenção e não pode ser negligenciado, pois, somado à sua capacidade de adquirir e disseminar fatores de resistência aos antimicrobianos, torna seu isolamento, principalmente em alimentos, ainda mais relevante.

1.2.1.1 Fímbrias

P. mirabilis apresenta uma grande diversidade de operons codificantes de fímbrias em seu genoma (Pearson et al., 2008; Rocha; Pelayo; Elias, 2007). Distribuídas de forma peritríquia ao redor da célula bacteriana, codificam elementos diferentes de flagelos, apresentando-se de forma mais numerosa e com um comprimento menor (Edwards; Puente, 1998).

Como processo inicial da colonização, as bactérias necessitam de um mecanismo de adesão ao epitélio do hospedeiro. Desta forma, as fímbrias de *P. mirabilis*, como a Manose-Resistente *Proteus* like (MR/P) (Adegbola; Old; Senior, 1983), Fímbria *P. mirabilis* (PMF) (Bahrani et al., 1993), Adesina de células Uroepiteliais (UCA), também denominada de Fímbria não aglutinante (NAF) (Tolson et al., 1995) e Fímbria Temperatura Ambiente (ATF) (Massad; Bahrani; Mobley, 1994), auxiliam no processo inicial da infecção (Rocha; Pelayo; Elias, 2007).

Além deste processo, sabe-se que as fímbrias também são estruturas extremamente importantes para um processo de adesão à outras células bacterianas, essencial para a formação estrutural de comunidades bacterianas, os denominados biofilmes (Chahales; Thanassi, 2016), que serão detalhados no decorrer deste trabalho.

1.2.1.1.1 Fímbria Manose Resistente Proteus-like (MR/P)

Classificada como uma fímbria do tipo 3, a fímbria MR/P tem como característica principal, não ser inibida mediante a presença do monossacarídeo D-manose (Sareneva; Holthöfer; Korhonen, 1990). Esta fímbria é codificada pelo operon *mrp*, o qual é constituído por 8 genes, onde *mrpA* constitui a subunidade principal estrutural, enquanto os genes *mrpB, mrpE, mrpF* e *mrpG* constituem as subunidades menores. Os genes *mrpD* e *mrpC* codificam uma chaperona periplasmática e a parte usher, respectivamente. O gene *mrpH* codifica a parte adesiva da fimbria, *mrpJ* é o gene responsável por codificar a repressão da transcrição (Bahrani; Mobley, 1994; Rocha; Pelayo; Elias, 2007) e mrpI codifica uma recombinase, capaz de suprimir ou permitir a transcrição deste operon (Rocha; Pelayo; Elias, 2007; Zhao et al., 1997).

Na literatura, é possível verificar a presença desta fímbria em diversas cepas, de maneira homogênea, independente da fonte de isolamento (Danilo De Oliveira et al., 2021; De Almeida et al., 2024; Sanches et al., 2021), demonstrando sua importância para a espécie bacteriana. Outros estudos ainda associam a ação desta fímbria com a capacidade de formação de biofilme de maior intensidade em comparação com cepas mutadas (Jansen et al., 2004) e associação com o padrão de adesão do tipo agregativa em células epiteliais do tipo HEp-2 (Rocha et al., 2007).

1.2.1.1.2 Fímbria Temperatura ambiente (ATF)

Esta fímbria recebe este nome devido a sua característica de ótima de expressão na temperatura de 23ºC e ausência de expressão em temperaturas maiores (42ºC), sugerindo que cepas ambientais poderiam expressar mais estas fímbrias, quando comparada com cepas colonizadoras de humanos (Massad; Bahrani; Mobley, 1994). Anos depois, foi comprovado que esta fímbria não desempenha papel importante na hemaglutinação (Zunino et al., 2000).

1.2.1.1.3 Fímbria Uroepithelial cell adhesin (UCA)

Com divergência de nomes na literatura, a fímbria UCA também pode ser denominada de *non-aglutinating fimbriae* (NAF). Descoberta no ano de 1986, a partir de um isolado de origem do trato urinário (Wray et al., 1986), esta fímbria está fortemente associada a adesão e progressão de infecções do trato urinário causadas por *P. mirabilis* (Pellegrino et al., 2013), além de favorecer a formação de biofilmes mais estáveis e funcionais (Scavone et al., 2016).

1.2.1.1.4 Fímbria Proteus mirabilis (PMF)

Codificada pelo operon *pmf*ACDEF, (Massad; Bahrani; Mobley, 1994) a fímbria PMF desempenha um importante papel na patogênese de *P. mirabilis,* com organização genética similar a da fímbria P de *E.coli* uropatogênica (UPEC) (Soto; Hultgren, 1999). Estudos com mutantes evidenciaram que cepas contendo o operon *pmf*ACDEF tentem a colonizar a bexiga urinária de uma maneira muito mais efetiva (cerca de 83 vezes mais), quando comparada com cepas mutantes, confirmando seu papel importante para a colonização do trato urinário.(Massad; Bahrani; Mobley, 1994; Rocha; Pelayo; Elias, 2007).

1.2.1.2 Receptor de sideróforo IreA

O gene IreA é responsável pela codificação um receptor de sideróforo férrico, um importante fator de virulência para *P. mirabilis*. Desta forma, o gene auxilia na captação de ferro do hospedeiro, sequestrando-o para o interior da bactéria, que o utiliza para a manutenção de seu próprio metabolismo (Schaffer; Pearson, 2015).

Em recente estudo com *P. mirabilis* provenientes de ITU-CA, Oliveira e seus colaboradores, em 2021, identificaram uma alta prevalência do gene *ireA* (Danilo De Oliveira et al., 2021), assim como no estudo mais recente, na mesma região (De Almeida et al., 2024) comprovando sua importância para um processo infeccioso eficaz. Corroborando com estes estudos, Sanches e seus colaboradores em 2021, também detectaram alta prevalência desse gene em isolados de ITU-CA ocasionados pela mesma espécie bacteriana, sugerindo que o gene *ireA* esteja altamente relacionado com ITU de *P. mirabilis* (Sanches et al., 2021).

1.2.1.3 Hemolisinas

Consistem em toxinas importantes para a virulência bacteriana, as quais apresentam capacidade de causar danos à membrana plasmática das células hospedeiras (Braun; Focareta, 1991).

A toxina hpmA, uma potente hemolisina de *P. mirabilis*, age formando poros na membrana de células nucleadas e eritrócitos, sendo expressa de forma efetiva na fase exponencial de crescimento bacteriano. (Alamuri et al., 2009; Braun; Focareta, 1991), o que corrobora com seu potencial hemolítico e patogênico (Cestari et al., 2013). Estudos ainda demonstram que inativação de hpmA reduz significativamente a citotoxicidade de *P. mirabilis* em estudos *in vitro*, com células epiteliais de bexiga (Alamuri; Mobley, 2008a).

Apesar da toxina HlyA estar associada a *P. mirabilis* (Alamuri; Mobley, 2008; Cestari et al., 2013), a maioria dos estudos disponíveis na literatura não detectam a sua presença, comprovando sua baixa relação com esta bactéria (Cestari et al., 2013; Danilo De Oliveira et al., 2021; De Almeida et al., 2024; Sanches et al., 2019).

1.2.1.4 Protease ZapA

Comumente expressa em cepas de *P. mirabilis* (Senior; Albrechtsen; Kerr, 1988) esta metaloprotease desempenha papel importante na degradação de IgA e IgG (Schaffer; Pearson, 2015) sendo de extrema importância para o estabelecimento de infecções, principalmente as do trato urinário (Belas; Manos; Suvanasuthi, 2004).

Sanches e seus colaboradores, em 2021, evidenciaram a presença do gene *zap*A em isolados de *P. mirabilis* provenientes de ITU-CA e carnes de frango, porco e boi. Os resultados revelaram que este gene está altamente relacionado com a patogenicidade de *P. mirabilis*, sendo encontrado em 100% dos isolados de ITU-CA e carne de porco e 99% dos isolados de carne de frango e boi (Sanches et al., 2021). Além disso, anos depois, De Almeida e seus colaboradores detectaram a presença deste gene em 100% dos isolados de *P. mirabilis*, antes e durante a pandemia de COVID-19. (De Almeida et al., 2024).

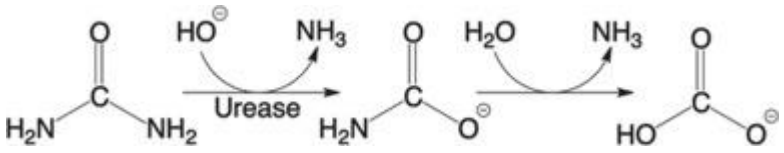
1.2.1.5 Aglutinina tóxica de P. mirabilis (PtA)

Consiste em uma protease alcalina, de ação eficaz em pH mais alcalino urinário (proveniente da ação da urease, que será relatada mais a frente nesta sessão) que também funciona como aglutinina (Alamuri; Mobley, 2008). O silenciamento deste gene acarretar em problemas na colonização de forma significativa nos rins, bexiga e baço, demonstrando seu importante papel no potencial patogênico desta bactéria.(Alamuri; Mobley, 2008; Armbruster; Mobley; Pearson, 2018). Sua prevalência é alta, independente da fonte (De Almeida et al., 2024; Sanches et al., 2019).

1.2.1.6 Produção de urease

Outro fator importante para a virulência de *P. mirabilis* é a sua potente urease (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Zhao et al., 1998). Fundamental para sua sobrevivência no trato urinário, esta enzima permite a hidrólise da ureia (Figura 3), produzindo amônia, elevando o pH urinário de forma rápida (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018).

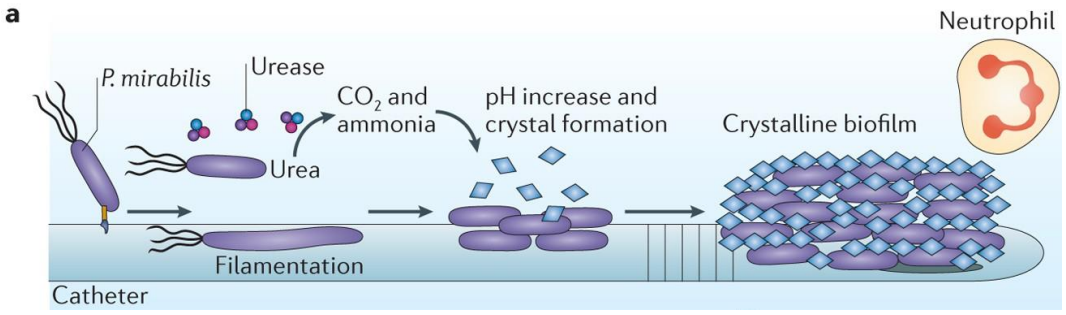
Figura 3- Hidrólise da ureia por *P. mirabilis*



Fonte: Milo et al, 2016.

Corroborando com seu processo de virulência, esta alcalinização da urina favorece a precipitação de cristais de Ca^{2+} e Mg^{2+}, dando origem a cristais de estruvita (fosfato de amônio e magnésio) e apatita (fosfato de cálcio) (Figura 4), que podem, por fim, originar biofilmes de característica cristalina (uma das maiores causas de obstrução de cateteres de longa permanência) (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018). Concomitantemente, o pH elevado da urina faz com que menos espécies bacterianas sobrevivam e coabitem o mesmo sítio (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Nicholson et al., 1993).

Figura 4- Processo de formação de biofilme cristalino por *P. mirabilis*



A ação da potente urease de *P. mirabilis* favorecendo a formação de biofilme cristalino pela precipitação de cristais de estruvita e apatita

Adaptado de: Flores-Mireles et al, 2015

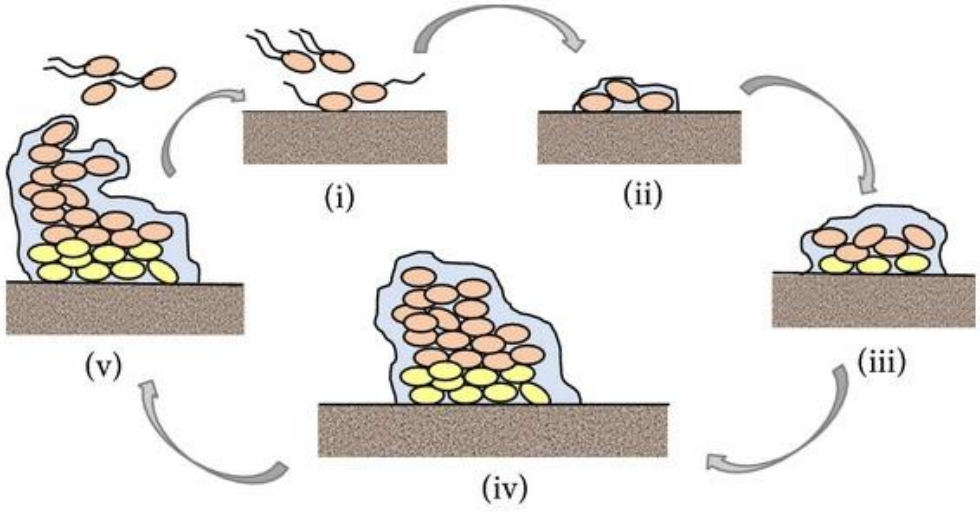
1.2.1.7 Capacidade de formação de biofilmes

Biofilmes são definidos como comunidades bacterianas, envoltas por matriz polimérica extracelular (MPE), composta por polissacarídeos, proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos (Costerton; Stewart, 2014; Flemming; Wingender, 2010; Soto, 2014), com capacidade de adesão sem superfícies bióticas ou abióticas, de característica multifuncional. Dentre elas, estão

principalmente a evasão do sistema imune do hospedeiro, proteção contra agentes antimicrobianos e dessecação (Liu; Prentice; Webber, 2024; Sauer et al., 2022).

A estrutura do biofilme é formada a partir de uma adesão bacteriana, ainda reversível, como pode ser observada na figura 5, de característica facilmente removível. Com o início da formação de MPE, essa estrutura tende a fixar-se de forma irreversível à superfície, em decorrência da perca de sua capacidade de locomoção (característica garantida pela perca de flagelos bacterianos). Com o aumento da formação de MPE, essa estrutura, agora maior, com característica tridimensional, inicia o seu processo de maturação. Uma vez maduro, esse biofilme tende a iniciar a dispersão de células superficiais, agora planctônicas novamente, com potencial para dar início a uma nova colônia de biofilme bacteriano (Sauer et al., 2022; Soto, 2014).

Figura 5- Esquema demonstrativo da formação de biofilme bacteriano



(i)- Adesão reversível; (ii)- adesão irreversível (iii)- secreção de MPE e início da maturação (iv)- biofilme maduro v- dispersão de células superficiais

Fonte: Soto, 2014

A capacidade de formação de biofilmes por *P. mirabilis* é uma característica bem conhecida na literatura, principalmente na formação de biofilmes cristalinos obstruindo cateteres (Flores-Mireles et al., 2015; Soto, 2014). Em associação com a capacidade de produzir urease, esse processo é essencial para a colonização da bexiga e dos rins e, pode até mesmo, promover a formação de cálculos urinários (Stickler, 2014). Em testes com *P. mirabilis* em

cateteres, os resultados comprovam a obstrução completa de cateteres em apenas 24 horas (Milo et al., 2016).

O bloqueio de cateter consiste em um sério problema na clínica, que acarreta em refluxo de urina contaminada para os rins, podendo ser uma potencial fonte de pielonefrite, formação de cálculos urinários, bacteremia e até início de uma urosepse (Jacobsen; Shirtliff, 2011; Stickler, 2014). Uma possível solução para esse problema, é o desenvolvimento de revestimentos com atividade antimicrobiana e antibiofilme em cateteres urinários, além de uma troca constante destes dispositivos (Saikawa et al., 2024).

Somado à capacidade de formar biofilme, *P. mirabilis* também é capaz de invadir células uroteliais para sobreviver intracelularmente (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Peerbooms; Verweij; MacLaren, 1984).

1.2.2 Mecanismos de resistência aos antibacterianos

Bactérias podem apresentar mecanismos de resistência aos antbacterianos intrínsecos ou adquiridos. A resistência intrínseca consiste na capacidade natural do gênero ou espécie bacteriana em resistir à atividade de alguns antimicrobianos de forma específica. Esse processo pode ocorrer devido a mecanismos como a presença de bombas de efluxo bacteriano, alterações de molécula alvo, produção de enzimas que atuam inativando esses antimicrobianos (como por exemplo as β-lactamases, carbapenemases), ou seja, mecanismos próprios de um gênero ou espécie para resistir aos antimicrobianos (Giedraitienė et al., 2011; Roca et al., 2015).

Quando falamos de resistência adquirida, podemos citar mecanismos como a resistência horizontal de genes, pressão seletiva e mutações. Neste caso, o microrganismo adquire do meio ou a partir de um outro microrganismo a capacidade de resistir a um antimicrobiano, no qual antes era sensível (Giedraitienė et al., 2011; Tenover, 2006).

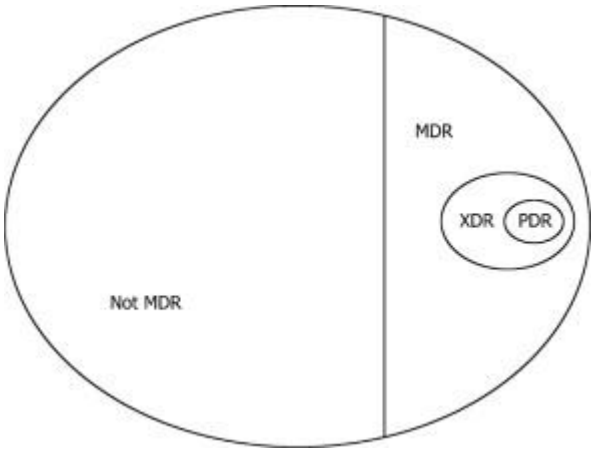
Segundo o Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI, 2024), *P. mirabilis* apresenta ampla resistência intrínseca a diversos antimicrobianos, sendo eles: tetraciclina, tigeciclina, nitrofurantoína, polimixina B, colistina, e sensibilidade reduzida a imipenem. Além disso, sabe-se que *P. mirabilis* apresenta capacidade de adquirir e disseminar diversos genes de resistência, o que torna seu isolamento ainda mais agravante (Danilo De Oliveira et al., 2021; Sanches et al., 2023).

Na literatura, há relatos de *P. mirabilis* associados a uma grande diversidade de genes de resistência aos antimicrobianos, de diversas classes como cefalosporinas, carbapenemases, quinolonas, aminoglicosídeos e sulfonamidas (De Almeida et al., 2024; Girlich et al., 2020; Sanches et al., 2023).

Bactérias multirresistentes aos antibacterianos (MDR)

Dentre os principais problemas da clínica, estão as bactérias MDR (Figura 6). De acordo com o conceito de Magiorakos e seus colaboradores, em 2012, são consideradas bactérias MDR aquelas resistentes a pelo menos um agente, em três ou mais classes de antimicrobianos, utilizando critérios estabelecidos pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), do Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) ou da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (Magiorakos et al., 2012).

Figura 6- Diagrama representando a relação entre bactérias MDR, XDR e PDR



Fonte: Magiorakos et al, 2012

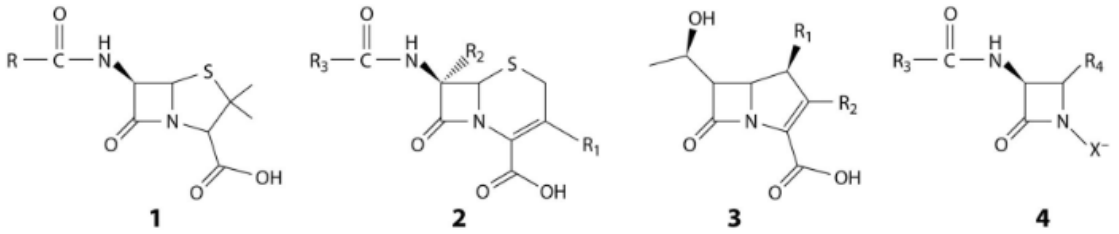
Ainda seguindo os critérios de Magiorakos e seus colaboradores, 2012, podemos ainda classificar bactérias como XDR (extensivamente resistente a medicamentos) e PDR (resistente a todos os agentes antimicrobianos), indicando uma grande ameaça para a saúde pública (Magiorakos et al., 2012).

1.2.2.1 Resistência aos antimicrobianos β-Lactâmicos

1.2.2.1.1 β-Lactamase de espectro estendido (ESBL)

Em definição, β-lactâmicos são os antimicrobianos que inibem a síntese da parede celular bacteriana. Dentre as classes pertencentes a este grupo, podemos citar as cefalosporinas, os monobactâmicos, as penicilinas e os carbapenêmicos (Figura 7) (Suárez; Gudiol, 2009). Entretanto, algumas bactérias podem produzir enzimas, denominadas β-lactamases, que agem como um importante mecanismo de resistência aos antimicrobianos (Bush; Jacoby, 2010; Silva; Lincopan, 2012).

Figura 7- Estrutura química dos Antimicrobianos β-lactâmicos



Representação das moléculas de antimicrobianos β-lactâmicos: 1) Penicilinas; 2) Cefalosporinas; 3) Carbapenêmicos 4) Monobactâmicos, respectivamente

Fonte: (Bush; Bradford, 2020)

A partir da ação destas enzimas, o anel β-lactâmico, presente nestes antimicrobianos é hidrolisado e o composto, antes funcional, agora se torna água e ácido penicilóico (Silva; Lincopan, 2012). Amplamente descritas na literatura desde a década de 80, o número de cepas produtoras de β-lactamases cresce exponencialmente, representando um grave problema de saúde pública (Hawkey et al., 2018).

Há disponíveis na literatura diversas propostas de classificação de enzimas β-lactamases (Ambler, 1980; Ambler; Meadway, 1969; Bush; Jacoby; Medeiros, 1995; Jacoby, 2006) e, até hoje, está em constante adaptação e tende a evoluir de acordo com a descoberta de novos mecanismos de resistência (Bush, 2023). No entanto, no ano de 2022, diversas autoridades na área se reuniram em busca de um consenso (Bradford et al., 2022) e adotaram a classificação proposta por Bush e Jacoby como a oficial (Bush; Jacoby, 2010).

Esta classificação prevê a organização em 3 grandes grupos, buscando uma homogeneidade entre as classificações anteriores, agrupando perfis de substrato e seus

inibidores: 1) Cefalosporinases (Classe C de Ambler), 2) β-lactamases e serina carbapenemases (Classes A e D de Ambler) e, por fim, 3) Metalo- β-lactamases (classe B de Ambler) (Bush; Jacoby, 2010).

As β-Lactamase de espectro estendido (ESBL) pertencem a classe 2 de Bush-Jacoby (subgrupo 2be) (Bush; Jacoby, 2010). Esse grupo é conhecido por apresentar atividade contra penicilinas, cefalosporinas iniciais como cefalotina (grupo 2b), além de hidrolisar um ou mais oxiimino-β-lactâmicos, como cefotaxima, ceftazidima e aztreonam. (Bush; Bradford, 2020; Bush; Jacoby, 2010). As enzinas CTX-M são consideradas as ESBLs mais comuns, com prevalência em todos os continentes. (Bush; Bradford, 2020), com mais 270 variantes descritas na literatura , de acordo com o The Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD), no ano de 2025 (McArthur et al., 2013).

Em uso desde a década de 70, antibióticos β-lactâmicos têm sido amplamente utilizados desde a sua descoberta, potencializando surgimento de uma abundância de β-lactamases inativadoras de antimicrobianos β-lactâmicos, representando um grave problema de saúde pública (Bush; Bradford, 2020), visto que na literatura já é possível verificar a grande incidência destes genes presentes em isolados de diversas fontes de *P. mirabilis* (De Almeida et al., 2024; Sanches et al., 2023).

1.2.2.1.2 β-Lactamase do tipo AmpC

Enzimas β-lactâmicos do tipo Cefalosporinases (Classe C de Ambler) apresentam resistência a penicilinas, cefalosporinas de 1ª e 2ª gerações, oxiiminocefalosporinas, como ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona, aos monobactamas e às cefamicinas, como a cefoxitina. Não sendo inibidas por inibidores clássicos de β-lactâmicos como o ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Mas, como alternativa terapêutica, podemos utilizar aztreonam, avibactam, relebactam e varbobactam. (Bradford et al., 2022; Bush; Freudenberger; Sykes, 1982).

Dentre essas principais enzimas pertencentes a esse grupo, podemos listar as β-lactamases AmpC mediadas por plasmídeos, representadas pelos genes MOX, FOX, ACC, DHA e CMY. Diante da facilidade de transmissão vertical de genes, através da conjugação, a presença destas enzimas em isolados bacterianos representa uma grande ameaça à resistência aos antimicrobianos. (Jacoby, 2009).

A presença de genes codificantes de β-lactamases AmpC mediadas por plasmídeos já é relatada em isolados de *P. mirabilis,* de forma isolada, ou ainda, acompanhado de outros genes codificantes de outras enzimas β-lactamases (CTX-M), inclusive em isolados provenientes de alimentos (Sanches et al., 2023).

1.2.2.1.3 Enzimas Carbapenemases

Enzimas Carbapenemases possuem a capacidade de inativar antimicrobianos β-lactâmicos, em geral. Amplamente utilizados para tratamento de infecções nosocomiais e bactérias Gram-negativas MDR. Sua presença simboliza uma grande ameaça. Os genes codificantes destas enzimas podem estar presente nos cromossomos bacterianos ou ainda, ser adquiridos por meio de plasmídeos (Bush, 2013).

Em 2008, ocorreu o primeiro relato de ocorrência de uma carbapenemase associada a *P. mirabilis* (Tibbetts et al., 2008), isolado de uma hemocultura, demonstrando resistência a imipenem, ertapenem e meropenem. Primeiramente isolada de *Klebsiella pneumoniae* (Yigit et al., 2001), essa carbapenemase demonstrou a possibilidade de transferência contínua entre diferentes espécies, instaurando uma nova ameaça para a resistência aos antimicrobianos. Antes, a resistência aos carbapenêmicos eram considerados achados isolados, de origem hospitalar, mas, atualmente, podemos encontrar a livre circulação desse gene, inclusive em alimentos, como hortaliças (Li et al., 2023).

As carbapenemases mais comuns são as serina carbapenemases do tipo KPC, mais prevalentes nas Américas e China, e a Metalo- β-lactamases New Deli Metalo-β-lactamases (NDM), mais prevalente na Índia e Europa Oriental (Bush; Bradford, 2020).

1.2.2.2 Resistência aos antimicrobianos não β-lactâmicos

1.2.2.2.1 Resistência a sulfonamidas

Descobertas na década de 60 e, em uso clínico desde 1968, as sulfonamidas são classificadas como antimicrobianos sintéticos, sendo os mais antigos ainda em uso. Com mecanismo de ação por competição enzimática, alteram a síntese de DNA, por apresentarem estrutura análogas ao ácido paraminobenzóico (PABA), essencial para o metabolismo bacteriano, inibindo competitivamente a enzima di-hidropteroato responsável pela incorporação do PABA em ácido di-hidrofólico (precursor do ácido fólico). Desta forma, com a queda na disponibilidade do ácido di-hidrofólico, a síntese do ácido tetraidrofólico fica

comprometida, pois esse composto atua como cofator essencial para a síntese de DNA bacteriano (Connor, 1998).

Na literatura, apenas 3 genes associados com a resistência a sulfonamidas são relatados: *sul1*, *sul2* e *sul3* (Ben et al., 2017). Esses genes podem estar inseridos no cromossomo bacteriano, ou ainda, presente em elementos genéticos móveis (Wu et al., 2010). Recente estudo realizado com *P. mirabilis* isolados de ITU-CA relatou a presença de genes *sul* em 50% dos isolados resistentes a sulfonamidas, demostrando sua alta incidência, na mesma região onde nosso estudo foi realizado (Danilo De Oliveira et al., 2021).

1.2.2.2.2 Resistência as Quinolonas e Fluorquinolonas

Assim como as sulfonamidas, as quinolonas também são classificadas como antimicrobianos sintéticos, descobertos na década de 60, com o desenvolvimento do Ácido Nalidíxico, um resíduo do medicamento Cloroquina (Andersson, 2003; Bisacchi, 2015). Com destaque no tratamento de infecções do trato urinário e respiratórias (Van Bambeke et al., 2005), esses compostos vêm sendo amplamente utilizados, principalmente em infecções comunitárias. Devido ao seu potencial de amplo espectro, seu uso disseminado corroborou para a o surgimento e seleção de cepas resistentes, garantindo resistência aos antimicrobianos devido a redução da ligação da girase ao DNA (Rodríguez-Martínez et al., 2016).

Atualmente, sabe-se que um importante mecanismo de disseminação destes genes é mediado por plasmídeos (PMQR). Genes como *Qnr* e *aac(6')-Ib-cr* podem corroborar com esse fenótipo (Rodríguez-Martínez et al., 2016). Diante disso, é possível encontrar na literatura, diversos estudos que avaliam a presença destes genes em isolados de diferentes alimentos contendo *P. mirabilis*, como carnes, por exemplo (Sanches et al., 2023; Wong; Wan; Chen, 2013).

1.2.2.2.3 Resistência aos Aminoglicosídeos

Amplamente utilizados no tratamento de infecções causadas por Gram-negativos, incluindo *P. mirabilis*, os aminoglicosídeos apresentam ação bactericida, através da inibição da síntese proteica, de custo reduzido quando comparados com outros antimicrobianos. Entre os antimicrobianos pertencentes a essa classe, podemos listar podemos listar a gentamicina, amicacina, canamicina e tobramicina (Jana; Deb, 2006).

A maioria das cepas resistentes a aminoglicosídeos adquire resistência devido a presença de enzimas. Com base na literatura, podemos afirmar que diversas famílias de enzimas estão

associadas a esses fenótipo, das quais podemos citar as aminoglicosídeo acetiltransferases (AAC), aminoglicosídeo nucleotidiltransferases (ANT) e aminoglicosídeo fosfotransferases (APH) (Jana; Deb, 2006).

1.2.2.2.4 Resistência a Fosfomicina

Utilizada como alternativa terapêutica para microrganismos MDR, a fosfomicina destaca-se devido a sua eficácia de amplo espectro. Descoberta em 1969, esse antimicrobiano pode ser produzido de maneira natural, a partir de *Streptomyces* spp., ou sintética (Falagas et al., 2016; Popovic et al., 2010).

É usada principalmente para o tratamento de doenças infecciosas em granjas, para o tratamento de frangos de corte e leitões. Com ação bactericida, esse antimicrobiano age na parede celular bacteriana, com capacidade de penetração inclusive em biofilmes (Falagas et al., 2016). Além disso, tem sido utilizada para o tratamento de ITU, principalmente complicadas, como ocasionadas por bactérias MDR (Sojo-Dorado et al., 2022; Zhanel; Zhanel; Karlowsky, 2020) e pacientes cateterizados (Cai et al., 2018).

Diante do retorno de sua utilização, sua resistência tem sido relatada na literatura. Através da presença de metaloenzimas transferida por via plasmidial em Enterobacterales (família FosA) (Bernat; Laughlin; Armstrong, 1997), pode até ser correlacionada com outros genes codificantes de enzimas de outras classes, como *bla*CMY, *bla* CTX-M, *bla*TEM, *bla*SHV, *aac(6')-Ib-cr, sul*1 e *sul*2, representando sérios problemas para a saúde pública. (Jiang et al., 2015). Sua presença já é associada a *P. mirabilis*, em estudos realizados na mesma região (Sanches et al., 2023).

1.3 *P. mirabilis* um patógeno ubiquitário

1.3.1 *P. mirabilis* em alimentos

Recentes relatos da literatura evidenciam *P. mirabilis* como um contaminante de diversos alimentos, como produtos cárneos de diferentes espécies, frutas, água e hortaliças, podendo ainda estar associado à deterioração de alimentos (Botschner et al., 2023; Gong et al., 2019; Li et al., 2023a; Sanches et al., 2021, 2023; Shoket et al., 2014; Wang et al., 2010). Embora infecções bacterianas provenientes de alimentos sejam normalmente autolimitadas e não ofereçam riscos à saúde, estes alimentos podem funcionar como carreadores destes microrganismos para o organismo ou ainda, favorecer a contaminação cruzada. Uma vez dentro do hospedeiro, pode interagir, por exemplo, com microrganismos presentes na microbiota intestinal e estar passível a transmissão horizontal de genes de resistência aos antimicrobianos (Flores-Mireles et al., 2015).

1.3.1.1 P. mirabilis em produtos cárneos

P. mirabilis tem sido frequentemente isolado de produtos cárneos de diversos tipos, como carne de frango (Barbour et al., 2012; Sanches et al., 2021, 2023; Wong; Wan; Chen, 2013; Yeh; Line; Hinton, 2018; Yu et al., 2021), porco (Ma et al., 2022; Sanches et al., 2021, 2023; Wang et al., 2010), boi (Sanches et al., 2021, 2023) e frutos do mar (Fernández-Delgado et al., 2007; Ma et al., 2022).

Sanches e seus colaboradores realizaram um grande isolamento de *P. mirabilis* de produtos cárneos, no Brasil (Sanches et al., 2021). Entre as proteínas analisadas estavam as carnes de frango, porco e boi. Interessantemente, a taxa de isolamento dessa bactéria em carnes de frango foi altíssima (presentes em 100% das amostras analisadas), acendendo um alerta para o consumo dessa proteína de forma mal-passada. Somado a essa problemática, além da presença de diversos fatores de virulência (como proteases, fímbrias, receptores de sideróforos e hemolisinas), esses isolados apresentaram capacidade de formar biofilme de alta intensidade, além de estarem relacionados geneticamente com cepas causadoras de ITU em humanos, através da técnica ERIC-PCR (Sanches et al., 2021).

Em outro estudo realizado com os mesmos isolados de Sanches et al., 2021), Sanches e seus colaboradores, em 2023, abordaram a resistência dos isolados de *P. mirabilis* de produtos cárneos. Os resultados evidenciaram que estes produtos continham *P. mirabilis* como portador de genes codificantes de enzimas ESBL e AmpC. Além da resistência aos Beta-lactâmicos, este

estudo demonstrou a presença de genes relacionados a outros grupos de antimicrobianos, como *qnr*D, *aac(6')-Ib-cr*, *sul*1 e 2, *fosA*3, *cml*A e *flo*R. Outro dado preocupante é que cerca de 75% dos isolados de carne de frango puderam ser classificados como MDR, enquanto apenas 6% dos isolados de carne bovina apresentaram esta característica, mais uma vez ressaltando que o consumo de carnes de aves podem ser grandes disseminadores de *P. mirabilis* para humanos (Sanches et al., 2023).

Kim et al. 2005, detectaram a presença de *P. mirabilis* em alimentos cárneos comercializados em varejo, nos Estados Unidos. Entre as proteínas pesquisadas estavam a carne de peru moída, carne de frango moída, carne de boi moída e carne de porco moída. Neste estudo, carnes de peru (taxa de isolamento de 93,3%) e frango (taxa de isolamento de 33,33%) foram as mais prevalentes no isolamento, elucidando a importância de aves, de uma forma geral, como grandes reservatórios da espécie (Kim; Wei; An, 2005).

Outro estudo de grande notoriedade quando se fala de isolamento de *P. mirabilis* de produtos cárneos é o de Wong; Wan; Chen, de 2013, o qual evidenciou a presença desta bactéria em 85% das amostras de carcaças de frango analisadas, em Hong Kong, na China. Neste estudo, além do alto índice de isolamento de *P. mirabilis*, os autores evidenciaram altas taxas de resistência a diversos antimicrobianos de classes diferentes, como penicilinas, quinolonas, cefalosporinas e sulfonamidas, apontando esta bactéria como uma possível ameaça à saúde pública.

Em estudo realizado na Venezuela, (Fernández-Delgado et al., 2007) evidenciaram a ocorrência de *P. mirabilis* associados a duas espécies de ostras originadas de uma área turística do país. Neste trabalho, além do isolamento e da identificação bacteriana realizada por meio do sequenciamento do gene 16S rRNA, o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos também foi traçado, ficando evidente a resistência a diversas classes de antimicrobianos, como penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas e tetraciclina. Entretanto, os isolados explorados neste estudo se mostraram suscetíveis a antimicrobianos da classe das quinolonas. De fato, a presença de bactérias patogênicas em alimentos como ostras, as quais são normalmente consumidas cruas e sem nenhum tipo de preparo, tornam o seu consumo ainda mais agravante, podendo ser considerado um grande problema de saúde pública para a transmissão de patógenos, como *P. mirabilis*.

De fato, a presença de *P. mirabilis* em produtos cárneos é motivo de preocupação, uma vez que essa bactéria pode apresentar potencial patogênico e estar associada a um amplo

espectro de infecções. Além disso, esse microrganismo pode carregar genes de resistência a antibacterianos, o que dificulta o tratamento das infecções e representa um risco adicional de transferência desses genes para a microbiota humana.

1.3.1.2 P. mirabilis em verduras, frutas e legumes

Em comparação com os produtos cárneos, o consumo de frutas e vegetais contaminados com *P. mirabilis* podem representar um risco de segurança alimentar ainda maior, visto que normalmente estes alimentos são consumidos mal higienizados ou não são preparados sob fontes de aquecimento, os quais poderiam inviabilizá-lo. Atualmente, sabe-se que hortaliças podem ser contaminadas com bactérias, por meio da fertilização orgânica, irrigação com água de fontes contaminadas, contaminação direta durante a produção, transporte e distribuição (Hölzel; Tetens; Schwaiger, 2018).

O isolamento de *P. mirabilis* em frutas já foi relatado, inclusive em estudo recente na China, *P. mirabilis* foi encontrado em 48% das amostras de frutas minimamente processados. Essa grande presença surpreendeu até mesmo os pesquisadores por se tratar de um patógeno oportunista, muitas vezes podendo carrear múltiplos genes de resistência (Yi et al., 2023).

Relatos de isolamento de *P mirabilis* em diversos tipos de vegetais frescos já ocorreram na Nigéria (Chrun et al., 2023), na China (Li et al., 2023) e na Índia (Shoket et al., 2014). Certas hipóteses sobre a presença deste microrganismo nesses alimentos incluem o uso de dejetos animais inadequadamente compostados como fertilizante (Shoket et al., 2014). Entretanto, não há muitos estudos buscando o isolamento exclusivo de *P. mirabilis*, justificando a redução dos relatos de isolamento. Desta forma, a presença de *P. mirabilis* em vegetais frescos podem ter sido subestimada (Li et al., 2023).

Além da presença de *P. mirabilis* em vegetais frescos ou prontos para o consumo (Uzeh; Alade; Bankole, 2009), estudos recentes relatam a presença de forma simultânea de *P. mirabilis* com *E. coli* portadora de genes de resistência como *bla*NDM e *mcr-1* (Li et al., 2023a). *P. mirabilis* apresenta uma grande capacidade de adquirir e disseminar ativamente genes de resistência aos antimicrobianos, sobretudo os isolados MDR, o que torna o co-isolamento de *P. mirabilis* e *E. coli* preocupante em relação a possibilidade de propagação de resistência entre diferentes microrganismos (Li et al., 2023).

1.3.1.3 Ocorrência de P. mirabilis em água

A disponibilidade de água potável é um direito universal e indispensável à vida. Entretanto, assim como os alimentos, este recurso natural está passível de sofrer contaminações por atividades humanas, como por exemplo, o despejo irregular de dejetos e esgoto (Nascimento Santos et al., 2023).

P. mirabilis tem sido relatado como um contaminante de fontes de água, como revela o estudo de Njova et al, 2022. Neste estudo, águas residuais hospitalares e do rio Mfoundi, em Camarões, abrigavam *P. mirabilis* altamente resistentes a β-lactâmicos e quinolonas, além de isolados caracterizados como MDR. Este fato sugere que os isolados de *P. mirabilis* são passíveis de acumular diversos fatores de resistência aos antimicrobianos e podem ter sido selecionados a partir do uso de forma intensiva, e despejo irregular, principalmente em ambiente hospitalar, representando um risco para a saúde humana e ambiental.

Em Ontario, no Canadá, Botschener et al, 2023, recuperaram 2 isolados de *P. mirabilis* de amostras de águas residuais em uma estação de tratamento, com o objetivo de rastrear patógenos de origem alimentar. Essas bactérias foram sequenciadas por Illumina MiSeq, obtendo 99,8% de similaridade genética entre si, onde ambas apresentaram genes de resistência para tetraciclina (resistência intrínseca da espécie) e cloranfenicol (*cat*A4). Os genomas foram montados, anotados e depositados no banco de dados do NCBI, estando disponíveis para análises genômicas comparativas.

Outro estudo realizado em Bangladesh, realizado por Chouduri e Wadud, 2013, avaliou a presença de *Enterobacterales* em 100 amostras de água de torneira. Os autores puderam confirmar que a água fornecida em Rajshahi apresentava diversas bactérias pertencentes a este grupo, sobretudo, *P. mirabilis*. Dois isolados de *P. mirabilis* foram identificados e sua resistência à cefalosporinas e a aminoglicosídeos foi detectada, o que enfatiza que *P. mirabilis* pode sim, ser veiculado também por água (Chouduri; Wadud, 2013).

Apesar de poucos relatos na literatura especificamente para a contaminação de águas pela presença de *P. mirabilis*, estima-se que possa haver uma subnotificação de casos, já que a maioria dos testes realizados para detecção de microrganismos na água seja destinado para *Escherichia coli* e coliformes totais (Nascimento Santos et al., 2023).

1.3.1.4 Importância na deterioração de alimentos por P. mirabilis

Guias microbiológicos de segurança alimentar recomendam considerar que frutas, vegetais, carnes não cozidas, ovos e leite crus estejam contaminados com bactérias do gênero *Proteus*. Além disso, sugerem que a presença de enzimas como proteinases, lipases, descarboxilases e aminotransferases poderia acarretar em um apodrecimento precoce de certos alimentos (Kushwaha; Babu; Juneja, 2014). Até o momento, acredita-se que por ser uma enterobactéria, *P. mirabilis* está associado a deterioração de alimentos, e que compostos mal-cheirosos como a putrescina, indol, sulfeto de hidrogênio possam estar ligados a distribuição mecânica dessa bactéria, devido a ação de insetos atraídos pelo odor, como moscas e baratas (Drzewiecka, 2016).

Apesar de *P. mirabilis* ser capaz de produzir esses compostos, e trabalhos comprovarem a presença da bactéria em vetores artrópodes (Gupta et al., 2012; Nazni et al., 2005; O'Hara et al., 2000; Tatfeng et al., 2005; Vazirianzadeh et al., 2014; Yi et al., 2023) pouquíssimos estudos demonstraram experimentalmente que *P. mirabilis* é realmente capaz de deteriorar alimentos. Ahmed e seus colaboradores, em 2019 mostrou que em atum enlatado, *P. mirabilis* produz compostos como histamina, cadaverina, tiramina, em concentrações suficientemente altas para causar intoxicações em humanos. Yi e seus colaboradores em 2023, comprovaram que um inóculo de *P. mirabilis* em melões cantaloupes recentemente fatiados pode acelerar a deterioração dessa fruta em temperatura ambiente. Este mesmo estudo relatou uma mudança significativa nos compostos voláteis liberados pela fruta. Esses resultados são indícios de que i: a deterioração de alimentos por *P. mirabilis* é possível, graças ao seu perfil bioquímico, e ii: essa degradação pode garantir alguma vantagem em sua disseminação. Mesmo com essas evidências, o papel exato de *P. mirabilis* na deterioração de alimentos é incerto, e mais estudos são necessários.

1.3.1.5 Casos de toxinfecção alimentares por P. mirabilis

O primeiro relato disponível na literatura envolvendo *P. mirabilis* ocasionando toxinfecção alimentar ocorreu em 1941 por (Cooper; Davies; Wiseman, 1941), no Reino Unido. Neste estudo, 8 dos 9 indivíduos contaminados apresentaram fortes dores abdominais, vômito e diarreia severa após o consumo de um embutido preparado à base de carne de porco. Embora os autores tenham estabelecido claramente que o surto deve ser atribuído às toxinas de *P. mirabilis*, mais informações e testes deveriam ter sido realizados para tal afirmação.

Em 1944, 29 militares da marinha foram contaminados e desenvolveram sintomas de gastroenterite como vômitos, diarreia e fortes dores abdominais, após o consumo de presunto defumado, servido na noite de Natal. Dentre os materiais analisados estão amostras de vômito, fezes e amostras das sobras da refeição servida para os militares da marinha dos Estados Unidos. Após as análises, foi constatado que *P. mirabilis* foi, possivelmente, o microrganismo associado como agente etiológico desta gastroenterite (Cherry; Lentz; Barnes, 1946).

Em um estudo realizado na China em 2010, Wang e seus colaboradores relataram um surto de intoxicação alimentar por *P. mirabilis* envolvendo 13 pessoas, no ano de 2008, após a ingestão de almôndegas de porco cozidas em molho. A partir da técnica de pulsed field gel electrophoresis (PFGE), pode-se concluir que o cozinheiro e os garçons do restaurante onde foram servidos o prato contaminado eram a fonte infecciosa, e os bolinhos de carne de porco cozidos em molho eram vetores de contaminação (Wang et al., 2010).

Embora poucos casos de intoxicação alimentar relacionados à presença de *P. mirabilis* e suas toxinas sejam relatados na literatura, há a possibilidade de que ocorra uma subnotificação destes episódios, devido principalmente, a quadros autolimitados de sintomas, falta de um diagnóstico específico, somado ainda à capacidade desta bactéria em expressar diversos fatores de virulência, sobretudo, potentes toxinas (Cestari et al., 2013; Sanches et al., 2021) e capacidade de causar patologias em diversos sítios do organismo (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Danilo De Oliveira et al., 2021; Manos; Belas, 2006; O'Hara et al., 2000; Sanches et al., 2021).

1.4 *Proteus mirabilis* em humanos

Apesar de pertencer à microbiota normal intestinal de diversos animais e humanos, *P. mirabilis* apresenta um amplo espectro infeccioso, causando desde infecções sanguíneas (Laupland; Edwards; Harris, 2024; Tumbarello et al., 2012), meningites (Costa Filho; Furlan; Avner, 2023), pneumonias (Ullah et al., 2023), osteomielite (Chiang et al., 2021), abcessos (Muddassir et al., 2020), destaca-se ocasionando principalmente, infecções do trato urinário (Danilo De Oliveira et al., 2021; Jacobsen; Shirtliff, 2011; Sanches et al., 2021, 2023).

Dependendo da localização geográfica, *P. mirabilis* pode ser considerado o segundo patógeno mais isolado de infecções do trato urinário, sobretudo em pacientes com cateteres urinários (Manos; Belas, 2006; Rocha; Pelayo; Elias, 2007; Schaffer; Pearson, 2016). *P.*

mirabilis apresenta diversos fatores de virulência que corroboram com o estabelecimento da infecção, como por exemplo, a expressão de diversos operons codificantes de fímbrias e uma potente enzima urease (Zunino et al., 2001). Entre os fatores de risco para o estabelecimento de ITU por *P. mirabilis*, podemos listar a anatomia feminina, histórico de ITU prévia, atividade sexual, infecções vaginais, diabetes, obesidade, anormalidades anatômicas do trato urinário e pacientes cateterizados (Foxman, 2014).

A forma mais comum de contaminação do trato urinário ocorre através da ascensão pela uretra, decorrente de uma colonização periuretral prévia. Colonizando a uretra, essa bactéria acessa a bexiga urinária e a expressão de diversos fatores de virulência, como adesinas, proteases e toxinas. favorece seu estabelecimento neste sítio (Flores-Mireles et al., 2015; Mancuso et al., 2023). Caso esta bactéria resista ao sistema imunológico do paciente, a colonização segue e atinge os ureteres e, finalmente, pode colonizar os rins, ocasionando uma pielonefrite. (Govindarajan; Kandaswamy, 2022; Mancuso et al., 2023). Pacientes que desenvolvem pielonefrite estão mais suscetíveis a quadros mais graves, como bacteremia e sepse (Flores-Mireles et al., 2015).

Em pacientes utilizando cateteres urinários, *P. mirabilis* utiliza, principalmente, a fímbria MRP para seu estabelecimento e colonização inicial. Sua potente urease eleva o pH urinário, induzindo a precipitação de cristais de estruvita e apatita, originando um biofilme de origem cristalina, obstruindo este cateter. Com a obstrução, a drenagem urinária deste paciente fica comprometida, o que contribui para casos mais graves da doença (Flores-Mireles et al., 2015).

1.5 *One Health*

Diante da variedade de locais de isolamento (desde infecções humanas a presença em alimentos), relato de cepas MDR e potencial zoonótico, o isolamento de *P. mirabilis* não pode ser negligenciado. Diante desta preocupação, a iniciativa *One Health* (Saúde Única), a qual consiste em um esforço integrado entre diferentes áreas da saúde para uma saúde única e ideal entre humanos, animais, plantas e meio ambiente, baseando-se em critérios de segurança alimentar, no combate a resistência aos antimicrobianos e controle de zoonoses (Collignon; McEwen, 2019; McEwen; Collignon, 2018), surge como um alicerce para este estudo.

Recentemente, estudos do nosso grupo de pesquisa tem relatado a presença de *P. mirabilis* virulentos e resistentes à múltiplos antimicrobianos em produtos cárneos, ressaltado

o risco zoonótico dessas cepas (Sanches et al., 2021, 2023), no entanto, não existe nenhum estudo que avalia o isolamento, prevalência, virulência, resistência aos antimicrobianos e similaridade genética, buscando uma relação clonal entre *P. mirabili*s isolados de hortaliças e infecção urinária na comunidade (ITU-CA). Assim, nós acreditamos que as hortaliças podem ser uma importante fonte de disseminação de *P. mirabilis*, para a comunidade.

1.6 Sequenciamento do genoma e análises de bioinformática

Com o avanço da tecnologia a favor do estudo de genomas bacterianos, sobretudo com finalidade epidemiológica, o sequenciamento de genoma de nova geração (NGS) surge como um grande aliado. Utilizada devido à sua alta precisão, custo relativamente baixo e capacidade de gerar grandes volumes de dados em um período relativamente curto de tempo, essa tecnologia permite avaliar a composição genética completa de um microrganismo. (Yoshinaga et al., 2018).

Dentre as tecnologias disponíveis, o sequenciamento do tipo leitura pequenas (*short reads*) permite, através de seu sequenciamento por síntese e leituras curtas de aproximadamente 250-300 pb, descrever com qualidade o genoma completo bacteriano (Illumina, 2012). A partir dos dados gerados, é possível realizar análises e investigações, podendo ser utilizados para verificação de resistência antibacteriana, virulência, MLST, presença de elementos genéticos móveis , além de depósito em grandes bancos de dados, para auxiliar novas pesquisas. (Yoshinaga et al., 2018).

O genoma de referência de *P. mirabilis* (cepa *P. mirabilis* HI4320) (Pearson et al., 2008) apresenta cromossomo circular, de tamanho aproximado de 4,1Mb, com o conteúdo de GC de 39%. Estudos recentes que utilizaram sequenciamento genômicode cepas de *P. mirabilis* permitiram evidenciar esta espécie como um importante reservatório de genes de resistência diversos, como ESBL, *bla*KPC-2 e *bla*NDM-1 (Li et al., 2023; Ma et al., 2022). Dentre os elementos genéticos móveis associados a esta capacidade, podemos citar os plasmídeos, ilhas genômicas de resistência e, sequências de inserção, atuando na aquisição e disseminação de resistência aos antimicrobianos intra e interespécie (Li et al., 2023).

O NGS permite ainda, explorar o genoma bacteriano em busca de uma variedade de genes associados a virulência, caracterizando importantes estratégias de evasão do sistema imune e permanência no ambiente. A busca e identificação pode ser realizada por meio de

749 ferramentas como Virulence Factor Database (VFDB) (Chen, 2004). Além dessas análises, o
750 NGS desempenha um papel fundamental em estudos focados em epidemiologia, comparando
751 isolados de diferentes origens, detectando linhagens emergentes, rastreando rotas de
752 disseminação e classificação em "*Sequence types*" (ST), como através da plataforma PubMLST,
753 recentemente incluído nos bancos de dados (Lian et al., 2025).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de isolamento, perfil genotípico e fenotípico dos fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos de *P. mirabilis* isolados de hortaliças cultivadas pelo método tradicional em solo, método hidropônico e ITU-CA, além de investigar o relacionamento clonal entre essas cepas a fim de identificar as hortaliças como potencial fonte de disseminação de *P. mirabilis* responsável por ocasionar ITU-CA.

2.2 Objetivos Específicos

- Isolar *P. mirabilis* de hortaliças de cultivo tradicional em solo e de hidroponia;
- Isolar *P. mirabilis* de ITU-CA;
- Detectar genes associados à virulência de *P. mirabilis*;
- Avaliar a capacidade de formação de biofilme dos isolados;
- Avaliar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos de uso clínico e veterinário;
- Detectar genes de resistência aos antimicrobianos ß-Lactâmicos, quinolonas, aminoglicosídeos, sulfonamidas, fosfomicina;
- Comparar o perfil genotípico e fenotípico de virulência e resistência aos antimicrobianos entre *P. mirabilis* isolados de hortaliças e ITUs;
- Analisar a filogenia molecular com o auxílio da técnica de ERIC-PCR;
- Sequenciar cepas isoladas de ITU e hortaliças com alta relação clonal, a partir de triagem pela técnica de ERIC-PCR;
- Analisar o genoma bacteriano através de ferramentas de bioinformática;
- Depositar o de Bioprojeto do genoma no site do NCBI;
- Realizar análises bioestatísticas e confecção de uma rede Bayesiana;

3.METODOLOGIA

3.1 Isolamento bacteriano

3.1.1 Isolamento de *P. mirabilis* de hortaliças

O isolamento de *P. mirabilis* de hortaliças foi realizado de acordo com Sanches e seus colaboradores, de 2021 (Sanches et al., 2021). Para isso, foram realizadas coletas de hortaliças folhosas (alface, rúcula, almeirão, couve, repolho, espinafre, agrião e acelga, n= 1280), de cultivo direto em solo (CD) e hidroponia (H), no período de maio/2022 a dezembro/2022, em

todas as regiões da cidade de Londrina- PR, em supermercados e feiras-livres. Desta forma, após as coletas, as amostras de hortaliças foram processadas no Laboratório de Bacteriologia (UEL) seguindo as etapas: 1) Incubação de 25 gramas da hortaliça em 225mL de água peptonada, em duplicata (parte inferior e superior da mesma hortaliça) por 24 horas à 37ºC (Figura 8); 2) uma alíquota de 1 mL desta água peptonada, contendo o crescimento microbiano, foi transferida juntamente com 9mL de caldo triptona de soja (TSB, Difco™) contendo o antimicrobiano Polimixina B, na concentração de 8mg/mL, a fim de facilitar o isolamento de *P. mirabilis*, sendo incubado por 24 horas à 37ºC em estufa; 3) Após 24 horas, os tubos foram homogeneizados e uma alçada de 10µL do crescimento foi semeado em ágar XLD (Xilose-lisina-desoxicolato, Difco™) e incubado por 24 horas à 37ºC em estufa; 4) Após o período de incubação, as placas que continham colônias características de *P. mirabilis* (colônias pretas, características de produção de H_2S) foram selecionadas para a triagem bioquímica com os meios EPM (Escola Paulista de Medicina), MILi (Motilidade-indol-lisina), Citrato de Simmons e fenilalanina; 5) após a identificação correta como *P. mirabilis*, as bactérias foram crescidas novamente em caldo TSB e estocadas com caldo infusão de cérebro e coração (BHI) estéril e glicerol, em uma concentração de 25%, em tubos criogênicos e, armazenadas a -20 e -80°C.

Figura 8- Representação ilustrativa exemplificando a primeira etapa do isolamento de *P. mirabilis*- incubação de 25 g da hortaliça em 225 mL de água peptonada



Fonte: a autora, 2025 (realizado no site Illustrae.co)

3.1.2 Isolamento de *P. mirabilis* de urina

O isolamento de *P. mirabilis* da urina de pacientes, com infecções urinárias da comunidade, atendidos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), da cidade de Londrina-PR (Laboratório Centrolab), também ocorreu no período de maio/2022 a janeiro/2023. Este isolados bacterianos foram identificados pelo sistema Vitek® 2 COMPACT system (BioMérieux, MarcyL'Etoile, France) e confirmados através da identificação bioquímica por EPM, MILi, Citrato de Simmons e Fenilalanina. Após a identificação como *P. mirabilis*, as bactérias foram cultivadas novamente em caldo TSB e estocadas com caldo BHI e glicerol, em uma concentração de 25%, em tubos criogênicos e, armazenadas a -20 e -80°C. As coletas das amostras humanas foram aprovadas pelo comitê de ética (CEP-UEL) nº 1.590.120.

3.2.1 Teste fenotípico de sensibilidade aos antimicrobianos

Pelo método de disco-difusão de Kirby-Bauer, foram testados 19 antibacterianos de diferentes classes, de uso clínico humano e veterinário. As informações estão dispostas na tabela abaixo (Tabela 1):

Tabela 1- Antibacterianos humanos e veterinários utilizados no presente estudo para o teste fenotípico de genes de resistência aos antimicrobianos

ANTIBACTERIANO	CLASSE
piperacilina + Tazobactam (PTZ)	Penicilina + inibidor da beta-lactamase
amoxicilina + Clavulanato (AMC)	
ampicilina (AMP)	Penicilina
cefalotina (CFL)	Cefalosporinas
cefoxitina (CFO)	
ceftazidima (CAZ)	
ceftriaxona (CRO)	
ceftiofur (CTF)	
cefepime (CPM)	
aztreonam (ATM)	Monobactâmico
ertapenem (ERT)	Carbapenêmico
enrofloxacino (ENO)	Quinolonas
ciprofloxacino (CIP)	
levofloxacino (LEV)	
ácido nalidíxico (NAL)	
norfloxacino (NOR)	
gentamicina (GEN)	Aminoglicosídeo
fosfomicina (FOS)	Fosfomicina
sulfametoxazol (SUT)	Sulfonamida

As cepas de *P. mirabilis* testadas foram semeadas em ágar Mueller Hinton e encubadas a 37ºC por 24 horas, no dia anterior ao teste. No dia do teste, um inóculo de cada cepa foi preparado em solução salina (NaCl) 0,9% de acordo com a escala de turbidez 0,5 de McFarland

(1,5 x 10^8 bactérias/mL). Uma placa de ágar Mueller Hinton foi semeada com auxílio de swab em 3 direções, a fim de formar um tapete de confluente de crescimento bacteriano. Após esta etapa, os discos de antimicrobianos foram dispostos, respeitando a distância necessária entre eles. As placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37ºC por 18 horas e os halos obtidos foram medidos, tabulados e comparados com os valores estabelecidos de acordo com o *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 34ª edição (M100) do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2024).

3.2.2 Teste de aproximação de disco para produção de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL)

Para verificar a verificação fenotípica de produção de enzimas do tipo ESBL, utilizamos a técnica de aproximação de disco. Para a realização deste teste, uma placa de ágar Mueller Hinton, foi plaqueada em 3 direções com um inóculo bacteriano seguindo a escala 0,5 de McFarland. O disco de amoxicilina associado a ácido clavulânico foi disposto ao centro, enquanto os discos de ceftriaxona, cefepime, aztreonam e ceftazidima em formato de cruz. A placa foi incubada em estufa bacteriológica a 37 °C por 24 horas. Após esse período, as placas foram avaliadas quanto à presença de deformidades nos halos, conhecida como "halo fantasma", segundo o CLSI, 2024.

3.2.3 Teste de Hodge

Para a verificação fenotípica de produção de carbapenemases, o teste de Hodge foi realizado. Para isso, uma placa de ágar Mueller Hinton foi plaqueada, em 3 direções com um inóculo previamente preparado seguindo a escala 0,5 de McFarland da bactéria *Escherichia coli* ATCC 25922. Ao centro da placa, com o auxílio de uma pinça, foi adicionado um disco de ertapenem. Riscos da bactéria a ser testada foram feitos em linha reta, saindo do disco (sem tocar). A placa foi encubada em estufa a 37 °C por 24 horas. Quando há a formação de deformidades no halo, devido à produção de enzimas do tipo carbapenemases (CLSI, 2024).

3.3 Teste genotípico de resistência aos antimicrobianos

Para realizar pesquisas sobre genes de resistência aos antimicrobianos, foi verificada a presença dos seguintes genes por meio da reação de PCR convencional: *bla*CTX-M-1, 2, 8, 9 e 25 (Woodford; Fagan; Ellington, 2006); *bla*TEM e *bla*SHV (Arlet; Philippon, 1991); *bla*KPC-2 e *bla*NDM-1 (Mlynarcik; Roderova; Kolar, 2016), *bla*DHA, *bla*ACC, *bla*MOX, *bla*FOX e *bla*CMY-2 (Pérez-Pérez; Hanson, 2002); *aac'(6)-lb-cr* (Chen et al., 2012); *sul* 1, *sul* 2 (Li; Sherwood; Logue, 2007); *qnr* A, *qnr* B, *qnr* S (Cattoir et al., 2007); *qnr* D (Wang et al., 2009) e *fos* A3 (Sato et al., 2013). Para esta reação, utilizamos: 12,5 µL do mix (contendo 2 mM $MgCl_2$ - Invitrogen, 2,5 mM de tampão 10X- Invitrogen®, 0,2 mM de dNTPs (10 mM) - Invitrogen™) , 1 µL (20 pMol) de Primers ERIC 1 e 2 (Forward e Reverse) (IDT™), 0,2 µL (1U) de Taq DNA polimerase (Invitrogen™), 2,0 µL do lisado bacteriano e 8,3 µL de água ultrapura, totalizando um volume final de 25 µL para cada reação (Silva et al., 2023).

3.4 Teste genotípico de virulência de *P. mirabilis*

A presença de oito genes associados à virulência de *P. mirabilis* foi investigada através da técnica de reação em cadeia da polimerase convencional (PCR), conforme estabelecido por Sanches e seus colaboradores (Sanches et al., 2021). Os genes selecionados incluíram *pt*A (protease) , *zap*A (protease), *pmf*A , *uca*A (fímbria), *ire*A (receptor de sideróforo) (Sanches et al., 2019), *hpm*A (hemolisina) (Cestari et al., 2013) , *mrp*A (fímbria) (Rocha et al., 2007) e *aft*A (fímbria) (Zunino et al., 2000). Para esta reação, utilizamos: 12,5 µL do mix (contendo 2 mM $MgCl_2$ - Invitrogen, 2,5 mM de tampão 10X- Invitrogen®, 0,2 mM de dNTPs (10 mM) - Invitrogen™) , 1 µL (20 pMol) de Primers ERIC 1 e 2 (Forward e Reverse) (IDT™), 0,2 µL (1U) de Taq DNA polimerase (Invitrogen™), 2,0 µL do lisado bacteriano e 8,3 µL de água ultrapura, totalizando um volume final de 25 µL para cada reação. As sequências e temperaturas de hibridização estão dispostos na tabela abaixo (Tabela 2)

885 **Tabela 2-** Genes associados à virulência de *P. mirabilis* identificados por PCR

GENES	SEQUÊNCIA DE PRIMERS (5'-3')	pb	TºC DE HIBRIDIZAÇÃO	REFERÊNCIAS
ireA	(F) ACTACGATAACGAGCGCCAG (R) GCCCTAACTGGGGGAATACG	681	60°C	Sanches et al, 2019
mrpA	(F) GAGCCATTCAATTAGGAATAATCCA (R) AGCTCTGTACTTCCTTGTACAGA	648	58°C	Rocha et al, 2007
ucaA	(F) GCTTTTACATCCCCAGCGGT (R) GCTGCATTTGCTGGCTCATC	476	60°C	Sanches et al, 2019
pmfA	(F) CAAATTAATCTAGAACCACTC (R) ATTATAGAGGATCCCTTGAAGGTA	617	54°C	Sanches et al, 2019
atfA	(F) CATAATTTCTAGACCTGCCCTAGCA (R) CTGCTTGGATCCGTAATTTTTAACG	382	50°C	Zunino et al, 2000
ptA	(F) CCACTGCGATTATCCGCTCT (R) ATCGGCAGAAGTGACAAGCA	686	60°C	Sanches et al, 2019
zapA	(F) TATCGTCTCCTTCGCCTCCA (R) TGGCGCAAATACGACTACCA	332	59°C	Sanches et al, 2019
hpmA	(F) GTTGAGGGGCGTTATCAAGAGTC (R) GATACTGTTTTGCCCTTTTGTGC	702	55°C	Cestari et al, 2013

886 pb: pares de bases

887 **3.5 ERIC-PCR (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus - Polymerase Chain**
888 **Reaction)**

889 Os isolados bacterianos foram testados de acordo com sua similaridade genética através
890 da técnica de ERIC-PCR (Versalovic; Koeuth; Lupski, 1991). Primers específicos foram
891 utilizados: ERIC-1 (5'-ATGTAAGCTCCTGGGGATTCAC-3') e ERIC-2 (5'-
892 AAGTAAGTGACTGGGGTGAGCG-3') e servem como um bom padrão discriminativo para
893 enterobactérias, pois estão presentes em regiões intergênicas de seu DNA. Para esta reação,
894 utilizamos: 12,5 µL do mix (contendo 2 mM $MgCl_2$ - Invitrogen, 2,5 mM de tampão 10X-
895 Invitrogen®, 0,2 mM de dNTPs (10 mM) - Invitrogen™) , 1 µL (20 pMol) de Primers ERIC 1
896 e 2 (Forward e Reverse) (IDT™), 0,2 µL (1U) de Taq DNA polimerase (Invitrogen™), 2,0 µL
897 do lisado bacteriano e 8,3 µL de água ultrapura. Após a corrida em gel de agarose (2%), por 4
898 horas, os géis foram corados em brometo de etídio e fotodocumentados. Os produtos deste
899 experimento foram avaliados e o dendrograma de similaridade genética foi construído através
900 do software Gel J 2.0 (HERAS et al., 2015), utilizando o método de grupo de pares não
901 ponderados com média aritmética (UPGMA) e o coeficiente de similaridade de dados para a
902 análise dos clusters (Jaccard), com índice de tolerância de 1.5. Para a determinação dos clusters,
903 utilizamos 85% de similaridade como ponto de corte.

904

3.6 Avaliação da capacidade da formação de biofilme pelo método de cristal violeta

Com base no protocolo estabelecido por Kwiecinska-Piróg, e seus colaboradores em 2014 (Kwiecinska-Piróg et al., 2014) com modificações, o ensaio foi realizado para a avaliação da capacidade de formação de biofilme de *P. mirabilis* isolados de hortaliças e de ITUs, em placas de 96 poços de poliestireno. As bactérias foram previamente cultivadas em TSB (Difco ™), por 24 horas à 37°C. Posteriormente, as amostras foram centrifugadas a 4000 rpm por 15 min, seu sobrenadante foi descartado e o material sedimentado lavado em solução salina tamponada com fosfato (PBS). A suspensão bacteriana foi centrifugada novamente a 4000rpm por 10 min e o material sedimentado, utilizado para realizar a suspensão na escala 0,5 MacFarland em caldo TSB (Difco™). Em cada poço da placa, adicionamos 20 µL da suspensão bacteriana e 180 µL de TSB estéril, em quadruplicata, para cada isolado. Para os controles negativos, utilizamos 200 µL de TSB estéril e, para o controle positivo, utilizamos a cepa de *E. coli* EAEC 042, produtora de biofilme (Nataro et al., 1995) A placa foi acondicionada em estufa à 37°C por 24 horas. Após este período, os poços foram lavados com água destilada e fixadas com 200 µL de metanol em cada poço da placa. Ao fim deste processo, o metanol foi removido e a placa foi levada para secagem à 37ºC, por 20 minutos. Após esse procedimento, adicionamos 200 µL de cristal violeta à 0,01% em cada poço um dos poços, por 20 minutos. Posteriormente, a placa foi lavada com água destilada, até que os poços se tornassem incolores. As placas foram novamente levadas para secagem. Para a solubilização, foram adicionados 200 µL de metanol em cada um dos poços. Após todo o processo, a placa foi levada ao espectrofotômetro para leitura da absorbância, em 570 nm. O biofilme pode ser classificado como ausente, fraco, moderado, forte ou muito forte, com base no valor obtido para a média aritmética dos controles negativos e um valor triplo do seu desvio padrão (T = Xnc + 3δ), como observado na tabela abaixo (Tabela 3)

Tabela 3- Cálculo da intensidade de Biofilme

VALOR DA ABSORBÂNCIA	INTENSIDADE DE BIOFILME
A≤T	Ausente
T <A ≤ 2T	Fraco
2T< A ≤ 4T	Moderado
4T < A ≤ 8T	Forte
> 8T	Muito Forte

A: Valor da Absorbância; T: média aritmética dos controles negativos e um valor triplo do seu desvio padrão

Fonte: Adaptado de Kwiecinska-Piróg et al., 2014

3.7 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R, versão 4.4.2. Inicialmente, foi empregada a regressão logística para investigar a associação entre variáveis independentes e um desfecho binário de interesse, permitindo estimar a probabilidade de o evento ocorrer em função das variáveis explicativas. Essa etapa teve como objetivo identificar quais variáveis apresentavam associação estatisticamente significativa com o desfecho, servindo como critério para seleção das variáveis que seriam incluídas no modelo subsequente.

Posteriormente, foi construída uma rede bayesiana para modelar as relações probabilísticas e condicionais entre as variáveis selecionadas, utilizando o *bnlearn* v5.1. A estrutura da rede bayesiana foi inferida por meio do algoritmo de hill climbing, utilizando um critério de ajuste estatístico, como o critério de informação de Bayesiano (BIC). O hill climbing consiste em realizar alterações na estrutura da rede para maximizar a pontuação do modelo, possibilitando a identificação de relações causais e condicionais entre as variáveis de forma eficiente.

Dessa forma, a combinação da regressão logística com a rede bayesiana proporcionou uma análise robusta e abrangente das associações e interdependências presentes nos dados.

3.8 Sequenciamento do genoma bacteriano

O sequenciamento do genoma bacteriano foi realizado no Instituto de Pesquisa Genômica (IPEC), Guarapuava (PR), utilizando a plataforma Illumina MiSeq. O DNA genômico foi previamente extraído, quantificado e avaliado quanto à pureza, sendo posteriormente submetido ao preparo de bibliotecas genômicas com kit comercial, conforme protocolos padronizados do fabricante. O sequenciamento foi realizado pelo método de síntese, adequados para análises genômicas subsequentes.

3.9 Análises de Bioinformática

As análises dos dados obtidos por meio do sequenciamento genômico foram realizadas com o auxílio de diferentes softwares. A anotação dos genomas foi conduzida utilizando os programas BPGA (Chaudhari, Gupta e Dutta, 2016), PROKKA (Seemann, 2014) e RAST (Aziz et al., 2008). A identificação de genes associados à resistência aos antibacterianos foi realizada por meio do banco de dados CARD (McArthur et al., 2013), enquanto os genes de virulência foram investigados utilizando o VFDB (Chen, 2004). A montagem dos genomas foi realizada com o pipeline TORMES (Quijada et al., 2019). Para a análise de plasmídeos, empregou-se o

PlasmidFinder (Carattoli e Hasman, 2020), e a determinação do perfil de MLST foi feita por meio da plataforma PubMLST (Jolley, Bray e Maiden, 2018). Por fim, o alinhamento e a análise das sequências, bem como a construção de gráficos de sintenia, foram realizados utilizando o software Clinker (Gilchrist e Chooi, 2021).

Além da realização de classificação em MLST em nossas cepas, aplicamos ainda a técnica para todo o banco de dados de *P. mirabilis* de origem alimentar, disponível no site do NCBI. Posteriormente, para análises filogenéticas utilizamos o Ictree (Polasek et al., 2021), e posterior montagem pelo ITool (Letunic; Bork, 2024) e ANI (Arahal, 2014).

3.10 Depósito do Bioproject no site do NCBI

As sequências obtidas neste estudo foram depositadas no National Center for Biotechnology Information (NCBI), no repositório BioProject, que organiza informações biológicas relacionadas a um mesmo projeto de pesquisa.

O depósito do Bioproject foi realizado em outubro de 2024, por meio da plataforma Submission Portal (https://submit.ncbi.nlm.nih.gov/), seguindo as diretrizes recomendadas pelo NCBI. Cada conjunto de dados foi associado a um BioProject e a BioSamples, garantindo o vínculo com metadados experimentais relevantes. Os dados encontram-se disponíveis publicamente no NCBI sob o número de acesso: BioProject Accession: PRJNA1168124 ID: 1168124, (Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/1168124).

RESULTADOS

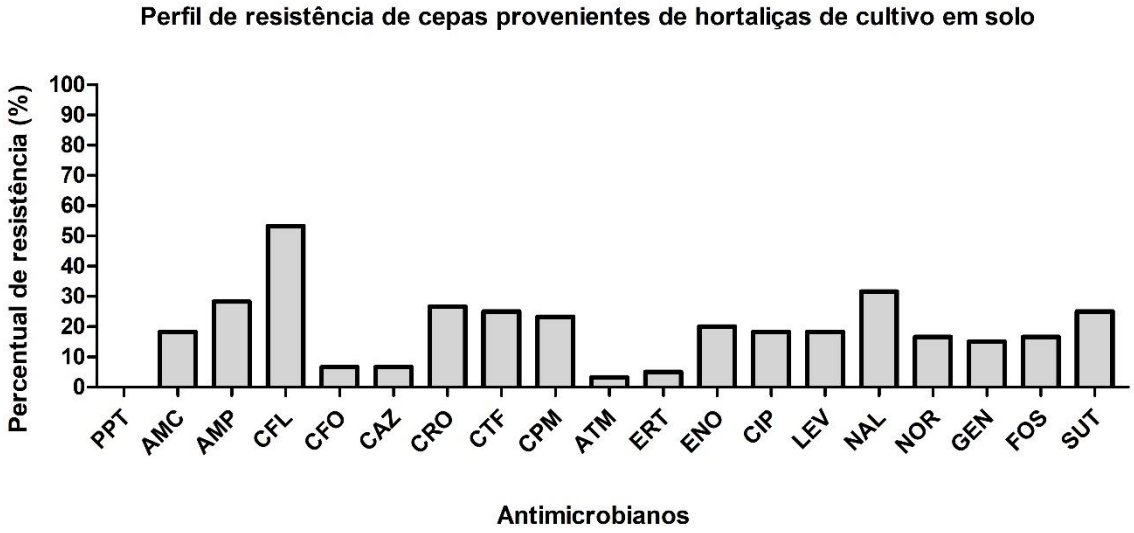
4.1 Isolamento bacteriano

Durante o período de isolamento (n=1280), evidenciamos o isolamento de 60 cepas a partir de hortaliças de cultivo direto em solo, 50 de hortaliças de cultivo hidropônico e 200 provenientes de infecções do trato urinário na comunidade (ITU-CA), por *P. mirabilis*.

4.2.1 Teste de disco-difusão para a detecção de sensibilidade aos antibacterianos

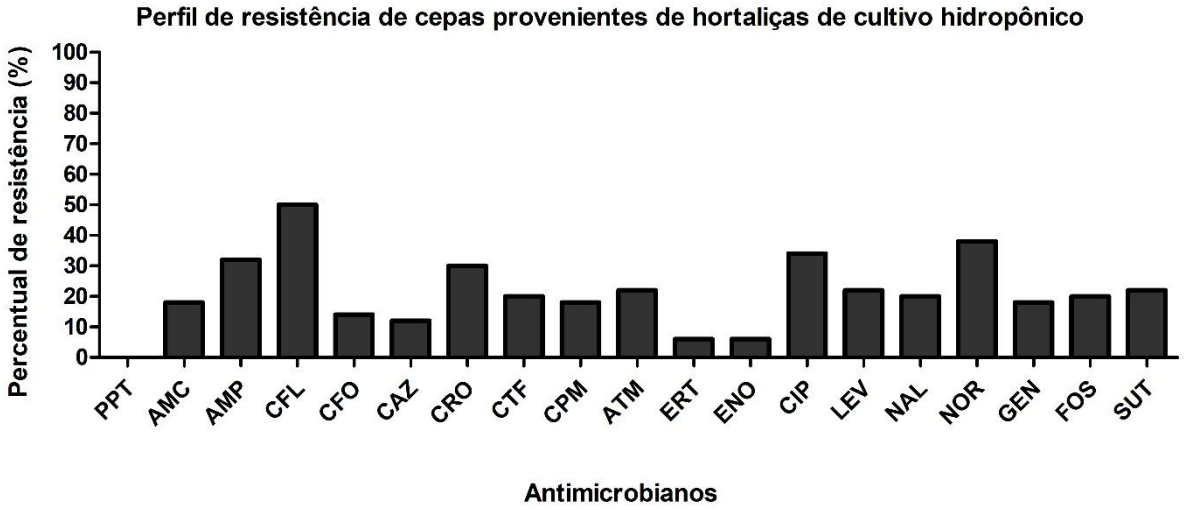
A análise do perfil fenotípico de resistência revelou padrões distintos de sensibilidade entre as diversas cepas avaliadas, diante dos 19 antimicrobianos testados. Os gráficos 1, 2 e 3 sintetizam esses achados.

Gráfico 1- Resistência aos antimicrobianos em cepas de *P. mirabilis* isoladas de hortaliças de cultivo tradicional em solo



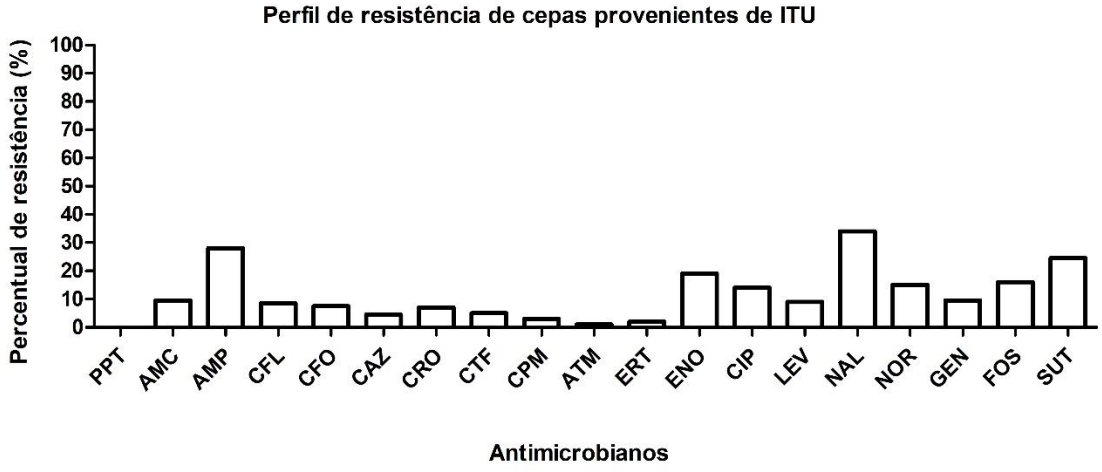
Legenda: PPT- piperacilina + tazobactam; AMC- amoxicilina + ácido clavulânico; AMP- ampicilina; CFL- cefalotina; CFO- cefoxitina; CAZ- ceftazidima; CRO- ceftriaxona; CTF- ceftiofur; CPM- cefepime; ATM- aztreonam; ERT- ertapenem; ENO- enrofloxacino; CIP- ciprofloxacino; LEV- levofloxacino; NAL- ácido nalidíxico; NOR- norfloxacino; GEN- gentamicina; FOS- fosfomicina; SUT- sulfametoxazol

Gráfico 2- Resistência aos antimicrobianos em cepas de *P. mirabilis* isoladas de hortaliças de cultivo hidropônico



Legenda: PPT- piperacilina + tazobactam; AMC- amoxicilina + ácido clavulânico; AMP- ampicilina; CFL- cefalotina; CFO- cefoxitina; CAZ- ceftazidima; CRO- ceftriaxona; CTF- ceftiofur; CPM- cefepime; ATM- aztreonam; ERT- ertapenem; ENO- enrofloxacino; CIP- ciprofloxacino; LEV- levofloxacino; NAL- ácido nalidíxico; NOR- norfloxacino; GEN- gentamicina; FOS- fosfomicina; SUT- sulfametoxazol

Gráfico 3- Perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *P. mirabilis* isoladas de ITU-CA



Legenda: PPT- piperacilina + tazobactam; AMC- amoxicilina + ácido clavulânico; AMP- ampicilina; CFL- cefalotina; CFO- cefoxitina; CAZ- ceftazidima; CRO- ceftriaxona; CTF- ceftiofur; CPM- cefepime; ATM- aztreonam; ERT- ertapenem; ENO- enrofloxacino; CIP- ciprofloxacino; LEV- levofloxacino; NAL- ácido nalidíxico; NOR- norfloxacino; GEN- gentamicina; FOS- fosfomicina; SUT- sulfametoxazol

Nossos resultados demonstram que nenhuma das cepas testadas apresentaram resistência ao antimicrobiano Piperacilina associado à Tazobactam, demonstrando-se uma ótima alternativa terapêutica para infecções ocasionadas por *P. mirabilis.*

Além disso, este estudo sugere que cepas resistentes a ceftazidima (CAZ) apresentam mais chances de ser resistente também a aztreonam (ATM) (OR: 47,36 IC: 9,75- 635,26; p< 0,05), independente da fonte de isolamento. Cepas resistentes a cefoxitina, apresentam 8,11 mais chances de também serem resistentes a Amoxicilina associado à ácido clavulânico (IC: 3,2-20,03; p<0,05).

Diante dos resultados obtidos, o número de cepas classificadas como MDR, seguindo os critérios estabelecidos por Magiorakos et al., 2012, foram de 22 (36,66%) cepas de cultivo em solo, 21 (42%) cepas de hortaliças hidropônicas e 32 (16%) cepas de ITU-CA.

4.2.2 Teste fenotípico de detecção da produção de beta-lactamase pela técnica de aproximação de disco

Os fenótipos de ESBL foram confirmados a partir da técnica de aproximação de disco em 15 (25%) cepas isoladas de cultivo direto em solo, 16 (32%) de hortaliças hidropônicas e 29 (14,5%) provenientes de ITU-CA.

4.2.3 Teste de Hodge e PCR para detecção de genes codificantes de carbapenemases

Duas cepas, uma isolada de hortaliças de cultivo direto em solo (LBUEL-PMV49) e a outra, de hortaliça hidropônica (LBUEL-PMV103) foram triadas pelo teste de Hodge, confirmando sua característica fenotípica de produtora de carbapenemase. Após este procedimento, as cepas foram submetidas a testes de PCR para os principais genes de carbapenemase onde confirmamos a presença do gene *bla*KPC-2 em ambos os isolados.

4.3 Detecção genotípica de resistência aos antimicrobianos

Os resultados dos genes de resistência presentes em nossas cepas de estudo estão demonstrados na tabela abaixo (Tabela 4):

Tabela 4- Distribuição da análise genotípica de resistência aos antimicrobianos, por classe e fontes.

GENES PESQUISADOS	CULTIVO EM SOLO	CULTIVO HIDROPÔNICO	ITU-CA
B-lactâmicos	**CTX-M-2:** 6 (30%) **CTX-M-8:**1 (5%) **CTX-M-9:** 10 (50%) ***bla*KPC-2:** 1 (33,33%)	**CTX-M-2:** 8 (50%) **CTX-M-9**: 8 (50%) ***bla*KPC-2:** 1 (33,33%)	**CTX-M-1:** 2 (6,89%) **CTX-M-2** 8 (27,58%) **CTX-M-8:** 1 (3,44%) **CTX-M-9:** 19 (65,51%)
***bla*AmpC**	**CMY-2:** 16 (26,66%)	**CMY-2:** 5 (10%)	**CMY-2:** 4 (13,79%)
Sulfonamidas	***sul*1:** 7 (46,66%) ***sul*2:** 10 (66,00%)	***sul*1:** 4 (36,36%) ***sul*2:** 8 (72,72%)	***sul*1:** 19 (38,77%) ***sul*2:** 32 (65,30%)
Fosfomicinas	***fos*A3:** 10 (100%)	***fos*A3:** 8 (88,88%)	***fos*A3:** 29 (90,62%)
Quinolonas	***qnr*D:** 12 (80,00%)	***qnr*D:** 15 (78,94%)	***qnr*D**: 51 (75,00%)
Quinolonas/ Aminoglicosídeos	***aac (6')-Ib-cr:*** 10 (52,63%)	***aac (6')-Ib-cr:*** 9 (40,90%)	***aac (6')-Ib-cr:*** 16 (23,52%)

Desta forma, não obtivemos resultados positivos para os genes *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*NDM, *bla*CTX-M-25 (B-lactâmicos); DHA, ACC, MOX, FOX (*bla*AmpC); e *qnr*A, B e S (Quinolonas), independentemente da fonte de isolamento.

4.4 Detecção genotípica de genes de virulência de *P. mirabilis*

Todos os isolados deste estudo apresentaram fatores de virulência previamente descritos em ITU e produtos cárneos contaminados por *P. mirabilis*. As diferenças de prevalência de acordo com a fonte estão representadas na tabela abaixo (Tabela 5).

Tabela 5- Prevalência de genes de virulência (%) em *P. mirabilis* isolados do trato urinário e hortaliças

Genes de virulência	Hortaliças de cultivo direto em solo	Hortaliças hidropônicas	ITU-CA
***mrp*A**	60 (100%)	50 (100%)	200 (100%)
***atf*A**	60 (100%)	48 (96%)	200 (100%)
***pmf*A**	60 (100%)	50 (100%)	200(100%)
***uca*A**	36 (56,66%)	30 (60%)	182 (91%)
***ire*A**	59 (98,33%)	49 (98%)	200 (100%)
***hmp*A**	53 (88,33%)	43 (86%)	199 (99,5%)
***zap*A**	60 (100%)	49(98%)	200 (100%)
***pt*A**	55 (91,66%)	43 (86%)	194 (97%)

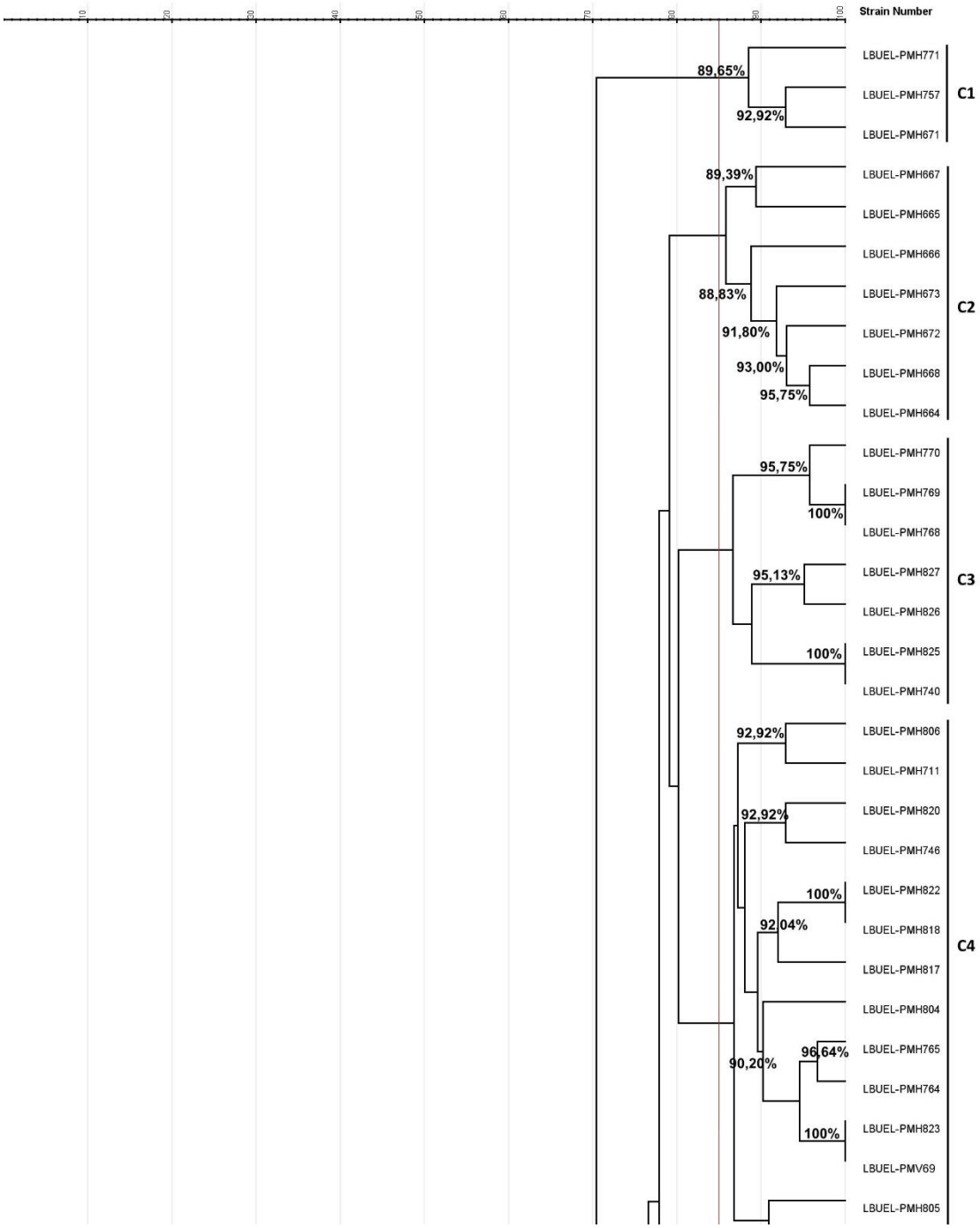
Vale notar que, independentemente da fonte, alguns genes são bem preservados na espécie, como genes codificantes das fímbrias *mrp*A, *atf*A, *pmf*A, o gene codificante de sideróforo *ire*A, e a protease *zap*A. O gene menos prevalente evidenciado em nosso estudo foi o codificante da fímbria *ucaA*.

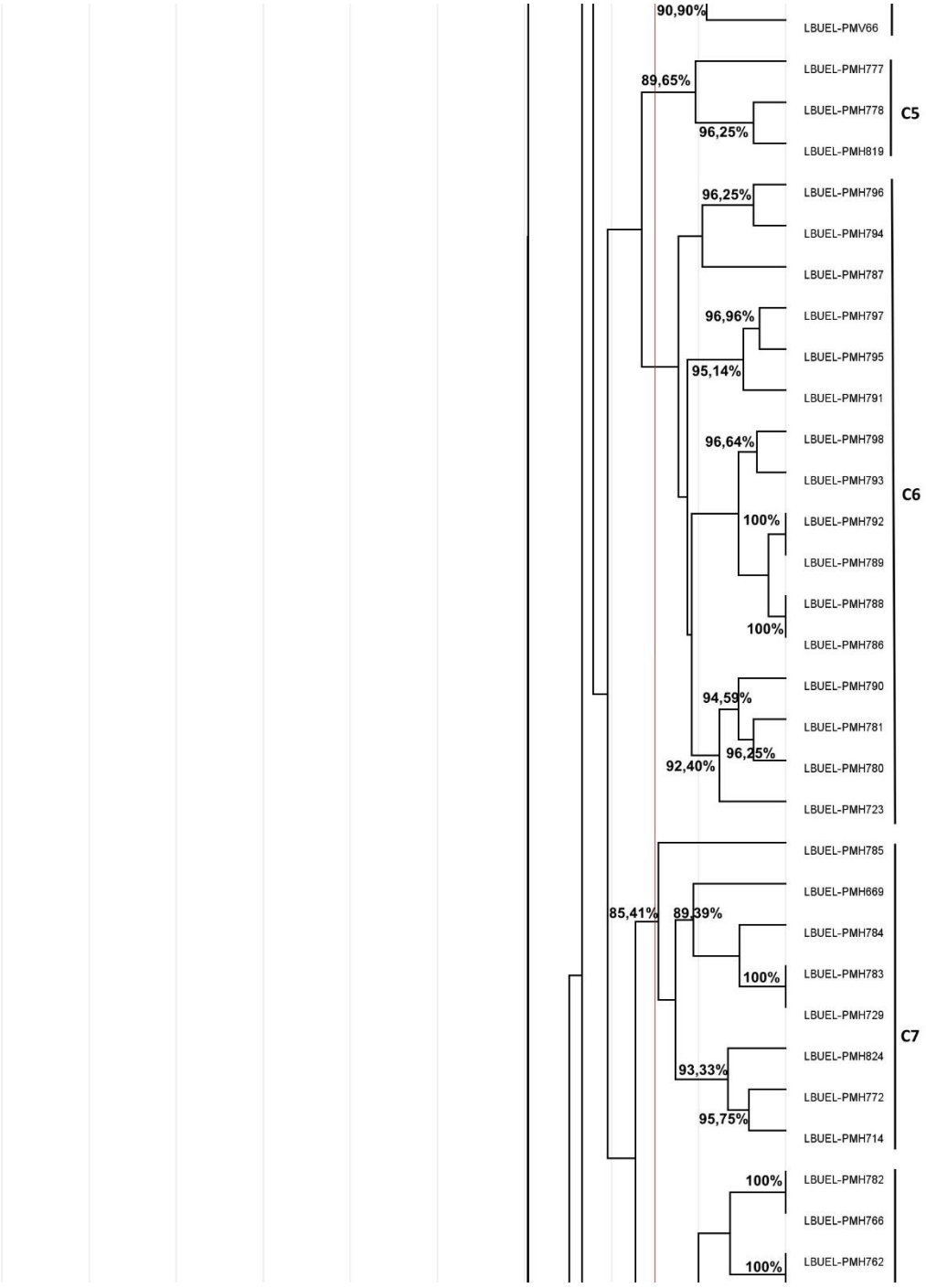
4.5 ERIC-PCR

A partir da montagem e análise dos dendrogramas com as 310 cepas deste estudo, com similaridade acima de 85%, podemos observar a formação de 41 clusters. Dos 41 clusters formados, 17 clusters apresentam apenas isolados humanos de ITU (C1, C2, C3, C5, C6, C7, C13, C19, C20, C21, C22, C26, C27, C28, C30, C35 e C36), 2 clusters apenas com cepas isoladas de hortaliças cultivadas diretamente em solo (C39 e C41). Em contrapartida, as cepas isoladas de hortaliças hidropônicas formaram clusters somente com isolados deste grupo. Quatro clusters abrigando ao mesmo tempo isolados de ITU e hortaliças de cultivo direto em solo e hidropônicas também foram formados, sendo eles: C14, C15, C16, C25.

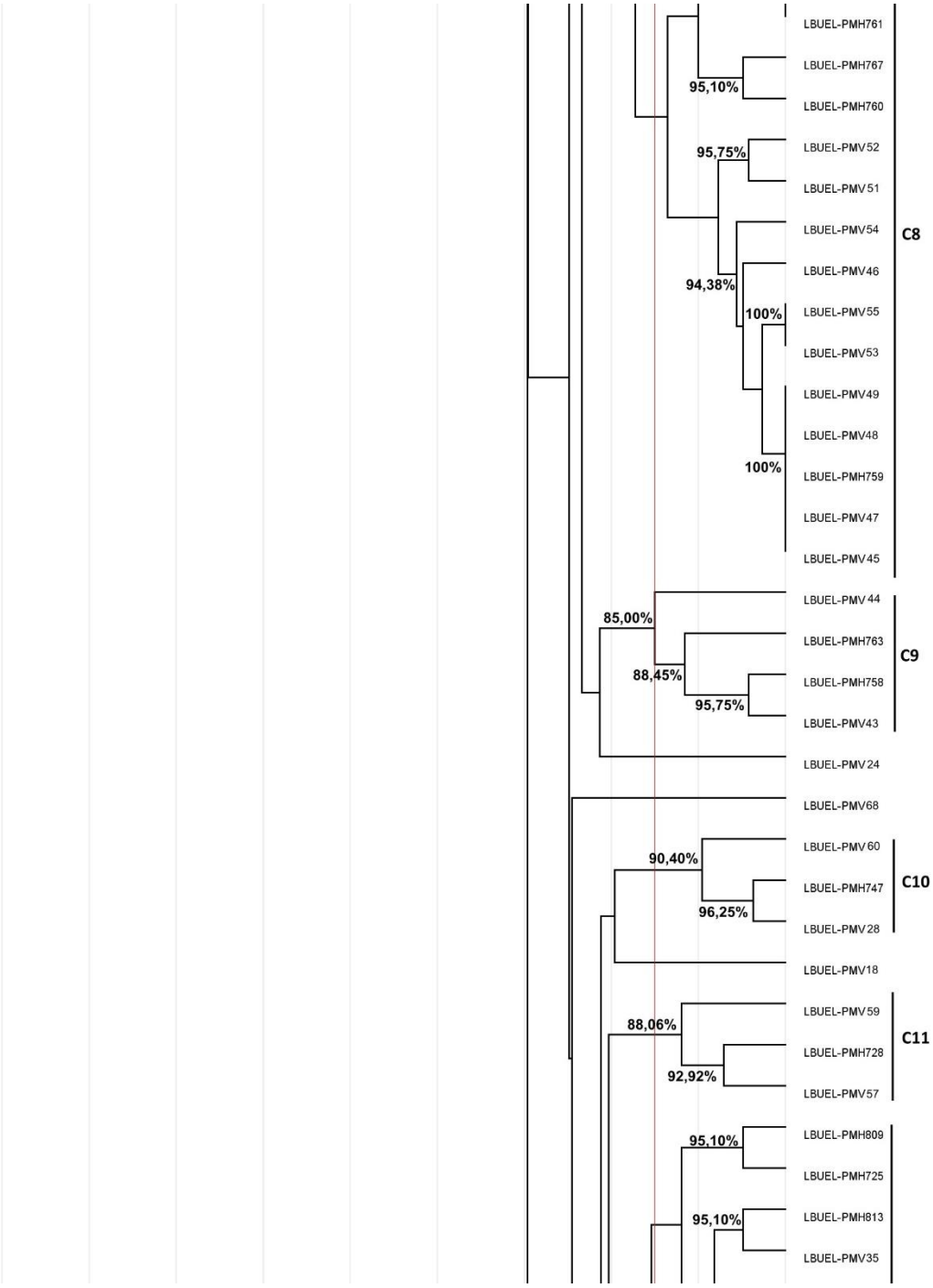
Apesar da grande quantidade de clusters formados, 8 das 310 cepas não estavam relacionadas a nenhum deles (LBUEL-PMV10, LBUEL-PMV18, LBUEL-PMV23, LBUEL-PMV24, LBUEL-PMV65, LBUEL-PMV68, LBUEL-PMH643 e LBUEL-PMH807), como pode ser observado nas imagens do dendrograma abaixo (Figura 9).

Figura 9- Dendrograma de similaridade genética gerado a partir da realização da técnica de ERIC-PCR, permitindo a visualização de clusters e porcentagem de identidade entre as cepas relacionadas

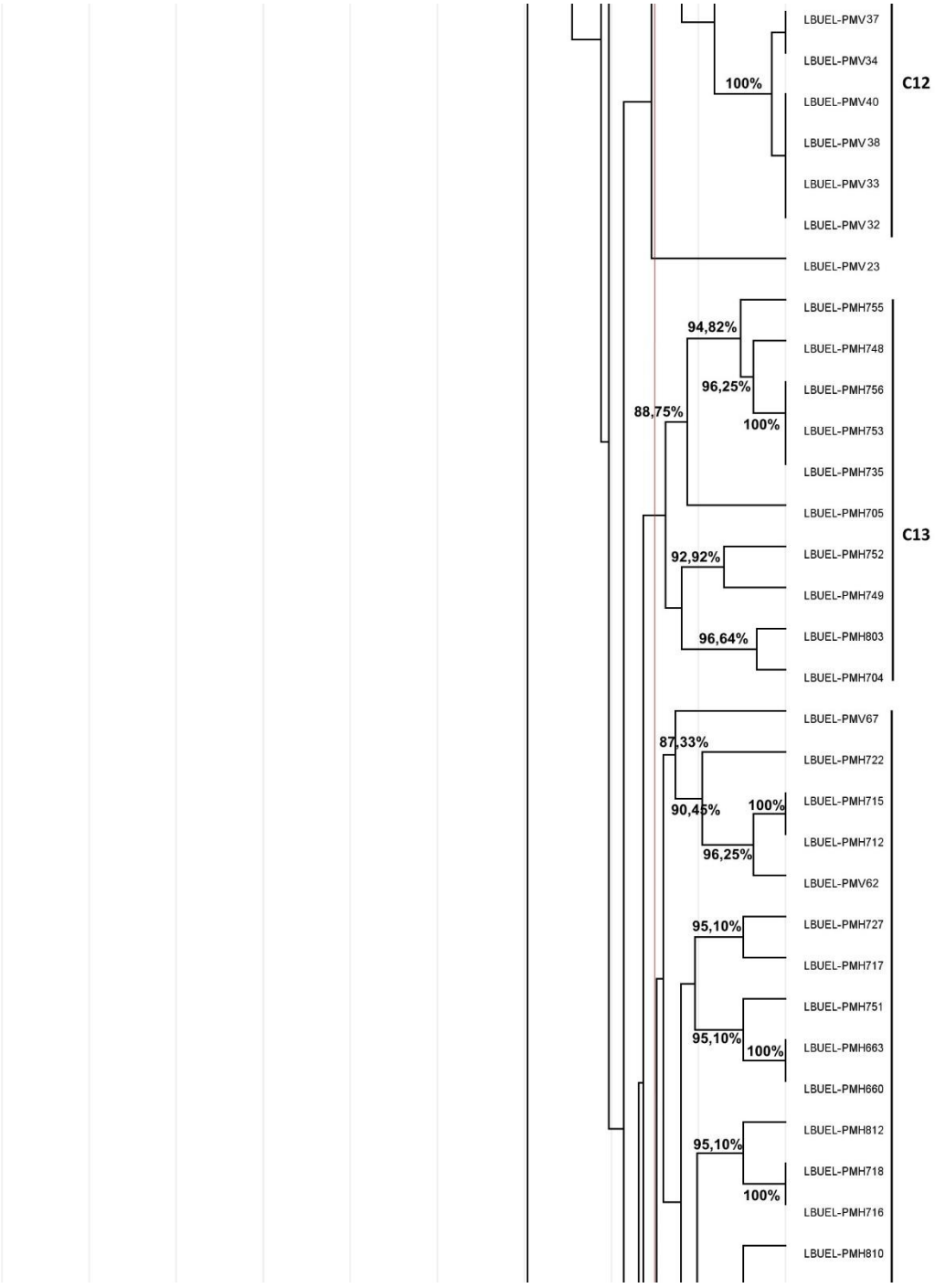



90,90%
LBUEL-PMV66
89,65%
LBUEL-PMH777
LBUEL-PMH778
C5
96,25%
LBUEL-PMH819
96,25%
LBUEL-PMH796
LBUEL-PMH794
LBUEL-PMH787
96,96%
LBUEL-PMH797
LBUEL-PMH795
95,14%
LBUEL-PMH791
96,64%
LBUEL-PMH798
LBUEL-PMH793
C6
100%
LBUEL-PMH792
LBUEL-PMH789
LBUEL-PMH788
100%
LBUEL-PMH786
LBUEL-PMH790
94,59%
LBUEL-PMH781
96,25%
92,40%
LBUEL-PMH780
LBUEL-PMH723
LBUEL-PMH785
LBUEL-PMH669
85,41%
89,39%
LBUEL-PMH784
100%
LBUEL-PMH783
LBUEL-PMH729
C7
LBUEL-PMH824
93,33%
LBUEL-PMH772
95,75%
LBUEL-PMH714
100%
LBUEL-PMH782
LBUEL-PMH766
100%
LBUEL-PMH762

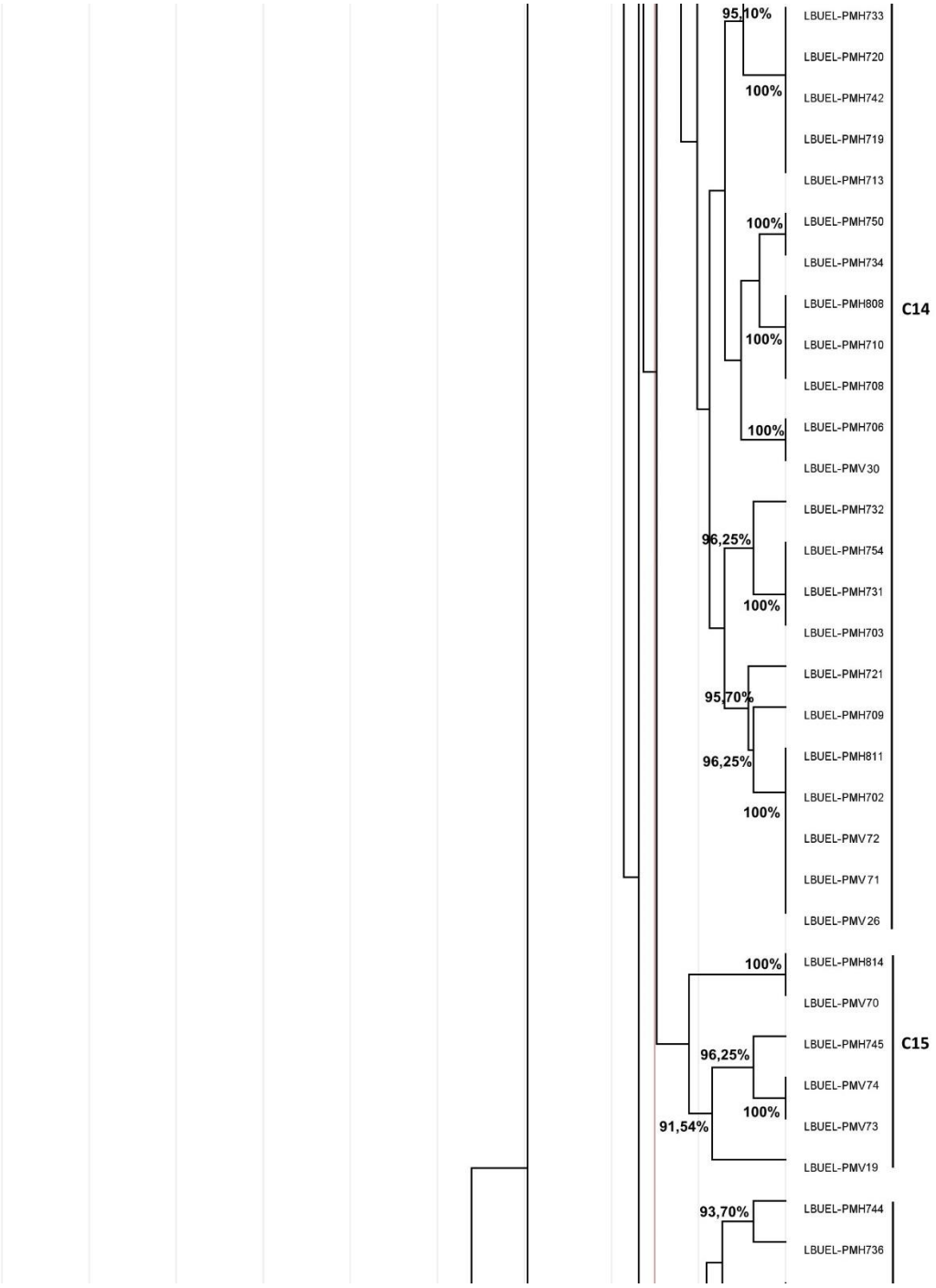
1099


LBUEL-PMH761
LBUEL-PMH767
95,10%
LBUEL-PMH760
95,75%
LBUEL-PMV52
LBUEL-PMV51
LBUEL-PMV54
C8
LBUEL-PMV46
94,38%
100%
LBUEL-PMV55
LBUEL-PMV53
LBUEL-PMV49
LBUEL-PMV48
100%
LBUEL-PMH759
LBUEL-PMV47
LBUEL-PMV45
LBUEL-PMV44
85,00%
LBUEL-PMH763
C9
88,45%
LBUEL-PMH758
95,75%
LBUEL-PMV43
LBUEL-PMV24
LBUEL-PMV68
LBUEL-PMV60
90,40%
C10
LBUEL-PMH747
96,25%
LBUEL-PMV28
LBUEL-PMV18
LBUEL-PMV59
88,06%
C11
LBUEL-PMH728
92,92%
LBUEL-PMV57
LBUEL-PMH809
95,10%
LBUEL-PMH725
LBUEL-PMH813
95,10%
LBUEL-PMV35

1100

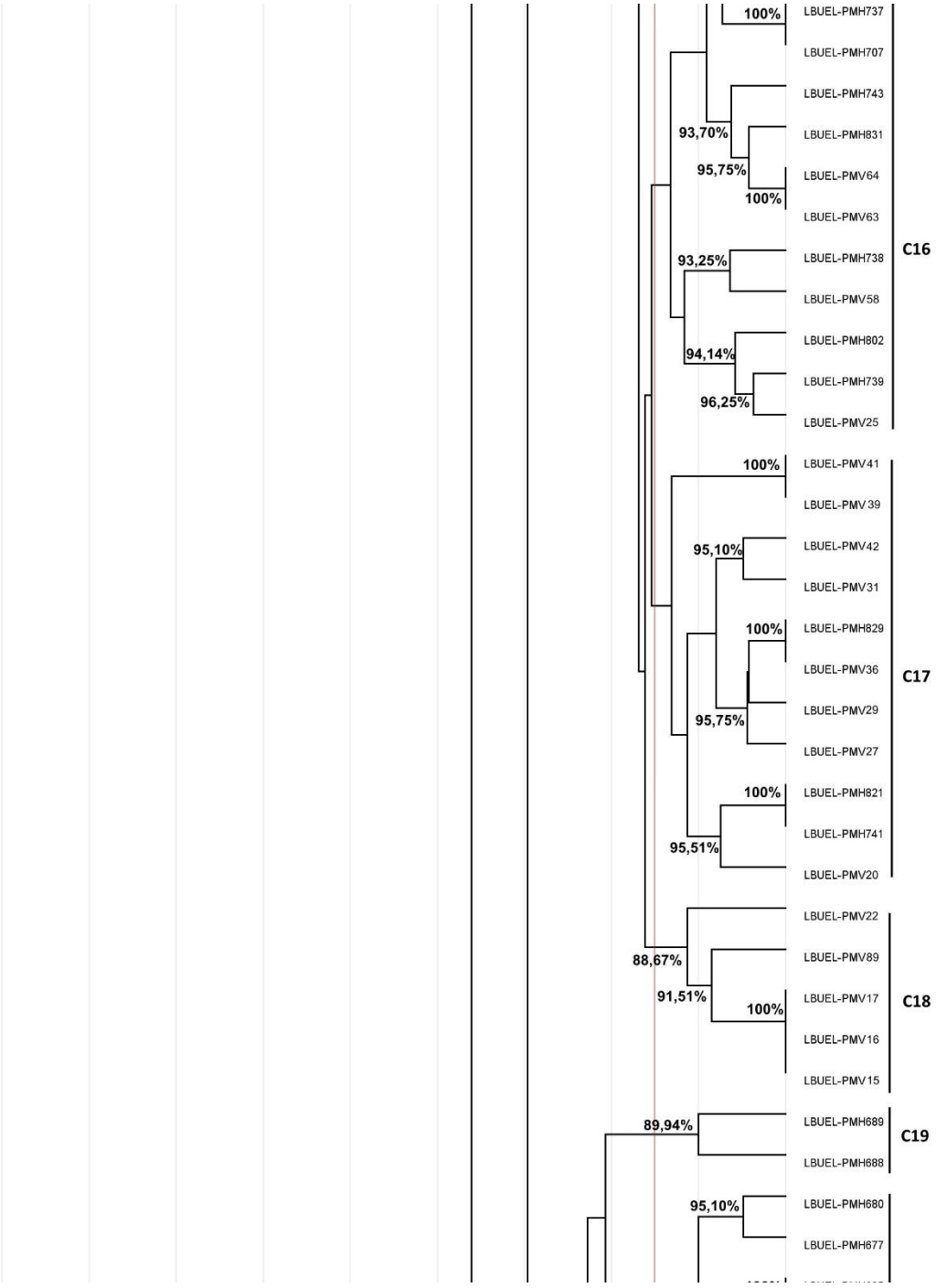

LBUEL-PMV37
LBUEL-PMV34
100%
C12
LBUEL-PMV40
LBUEL-PMV38
LBUEL-PMV33
LBUEL-PMV32
LBUEL-PMV23
LBUEL-PMH755
94,82%
LBUEL-PMH748
96,25%
LBUEL-PMH756
88,75%
100%
LBUEL-PMH753
LBUEL-PMH735
LBUEL-PMH705
C13
92,92%
LBUEL-PMH752
LBUEL-PMH749
96,64%
LBUEL-PMH803
LBUEL-PMH704
LBUEL-PMV67
87,33%
LBUEL-PMH722
90,45%
100%
LBUEL-PMH715
96,25%
LBUEL-PMH712
LBUEL-PMV62
95,10%
LBUEL-PMH727
LBUEL-PMH717
LBUEL-PMH751
95,10%
100%
LBUEL-PMH663
LBUEL-PMH660
LBUEL-PMH812
95,10%
LBUEL-PMH718
100%
LBUEL-PMH716
LBUEL-PMH810

1101

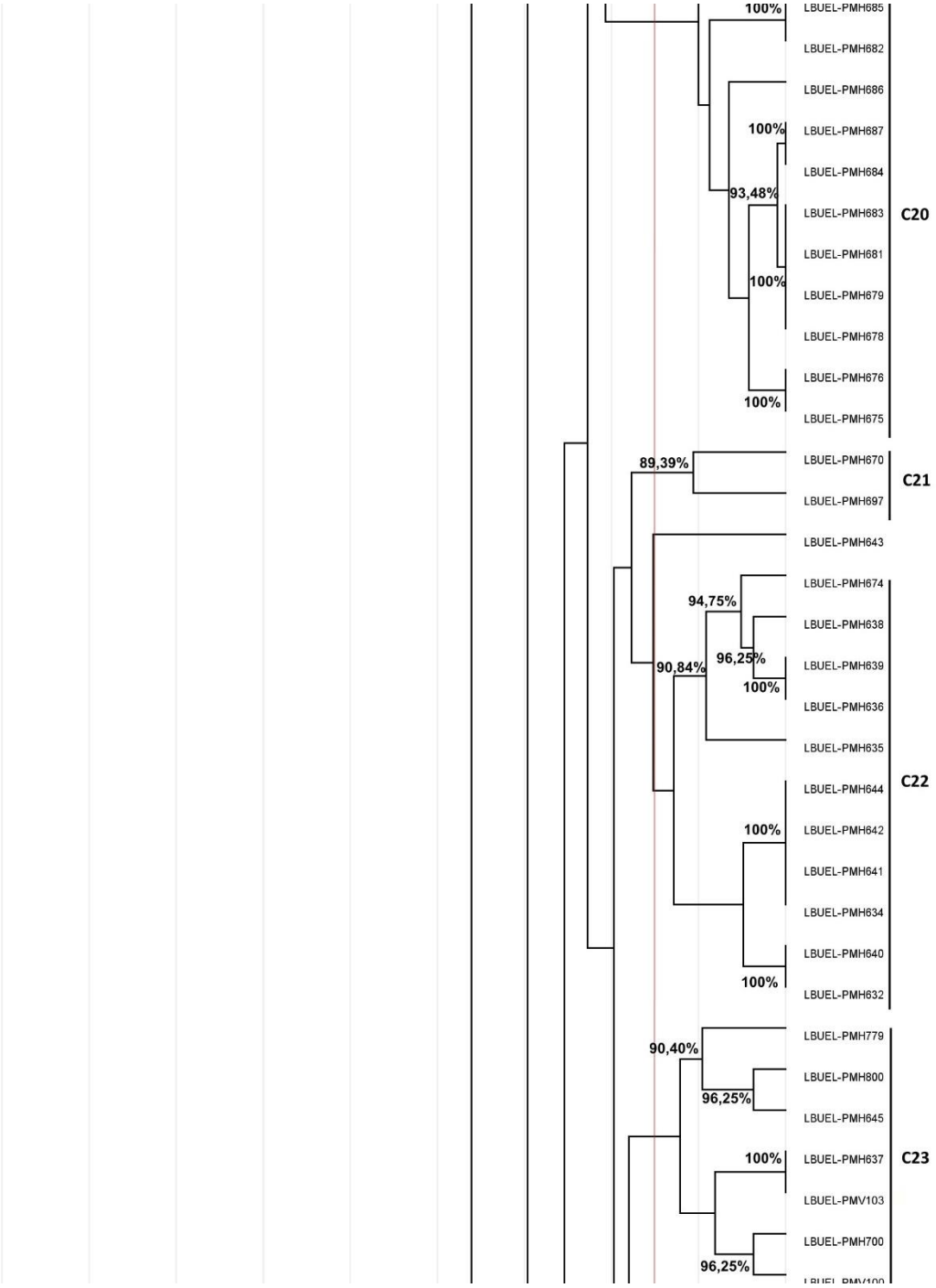

95,10%
100%
100%
100%
100%
96,25%
100%
95,70%
96,25%
100%
100%
96,25%
100%
91,54%
93,70%
LBUEL-PMH733
LBUEL-PMH720
LBUEL-PMH742
LBUEL-PMH719
LBUEL-PMH713
LBUEL-PMH750
LBUEL-PMH734
LBUEL-PMH808
LBUEL-PMH710
LBUEL-PMH708
LBUEL-PMH706
LBUEL-PMV30
LBUEL-PMH732
LBUEL-PMH754
LBUEL-PMH731
LBUEL-PMH703
LBUEL-PMH721
LBUEL-PMH709
LBUEL-PMH811
LBUEL-PMH702
LBUEL-PMV72
LBUEL-PMV71
LBUEL-PMV26
LBUEL-PMH814
LBUEL-PMV70
LBUEL-PMH745
LBUEL-PMV74
LBUEL-PMV73
LBUEL-PMV19
LBUEL-PMH744
LBUEL-PMH736
C14
C15

1102

1103


100%
LBUEL-PMH737
LBUEL-PMH707
LBUEL-PMH743
93,70%
LBUEL-PMH831
95,75%
LBUEL-PMV64
100%
LBUEL-PMV63
93,25%
LBUEL-PMH738
C16
LBUEL-PMV58
LBUEL-PMH802
94,14%
LBUEL-PMH739
96,25%
LBUEL-PMV25
100%
LBUEL-PMV41
LBUEL-PMV39
95,10%
LBUEL-PMV42
LBUEL-PMV31
100%
LBUEL-PMH829
LBUEL-PMV36
C17
LBUEL-PMV29
95,75%
LBUEL-PMV27
100%
LBUEL-PMH821
LBUEL-PMH741
95,51%
LBUEL-PMV20
LBUEL-PMV22
88,67%
LBUEL-PMV89
91,51%
LBUEL-PMV17
C18
100%
LBUEL-PMV16
LBUEL-PMV15
89,94%
LBUEL-PMH689
C19
LBUEL-PMH688
95,10%
LBUEL-PMH680
LBUEL-PMH677

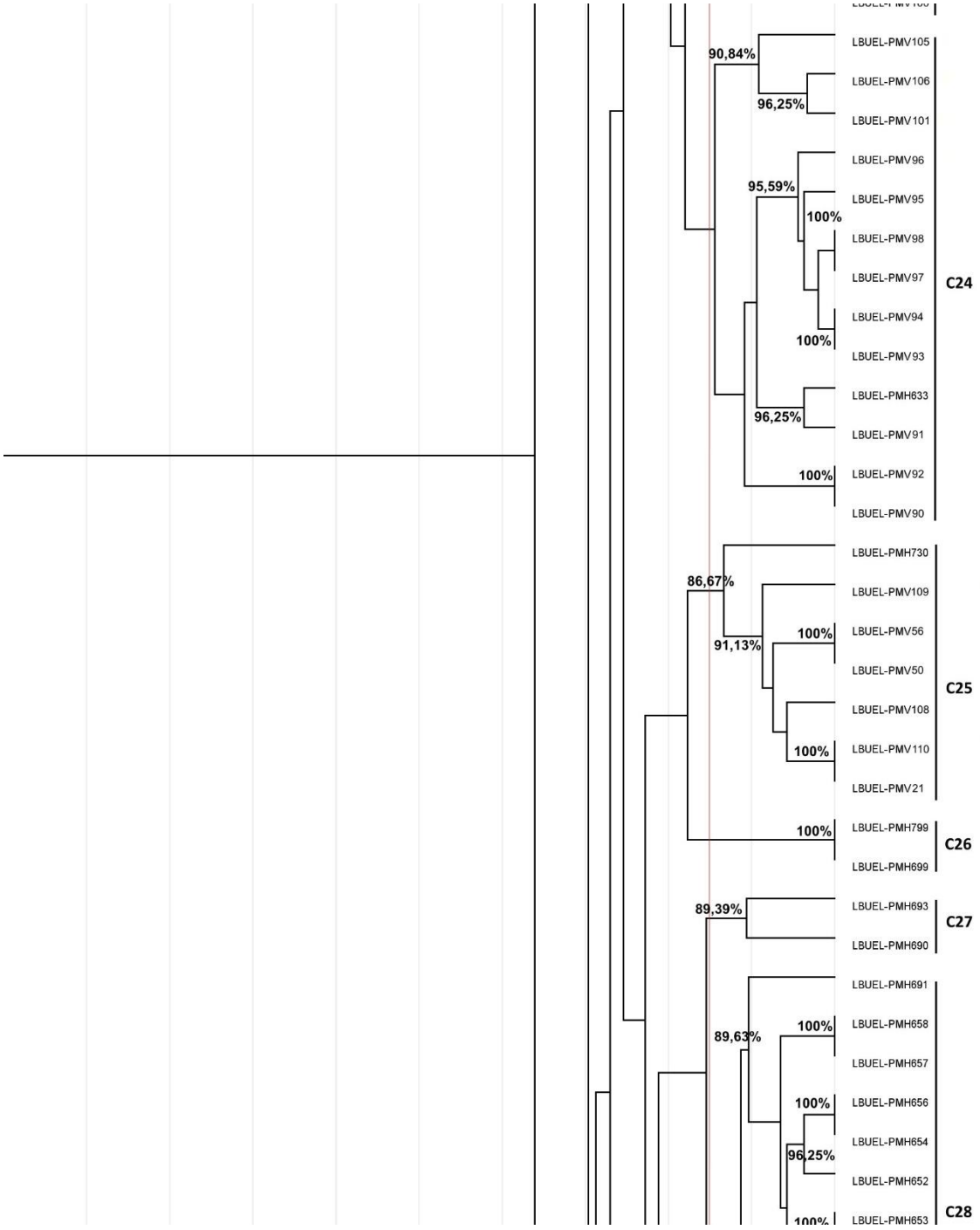
1104



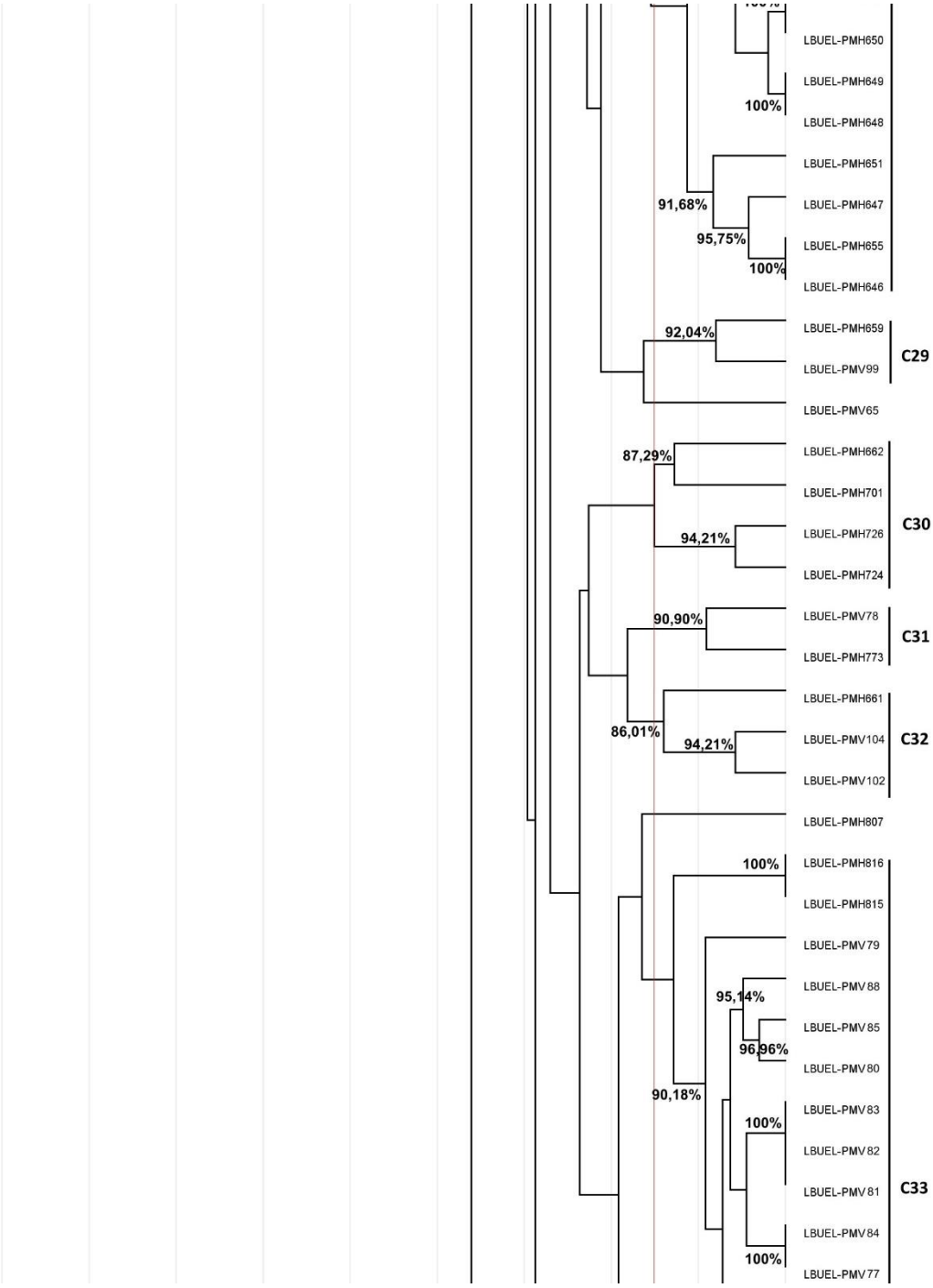
1105

1106

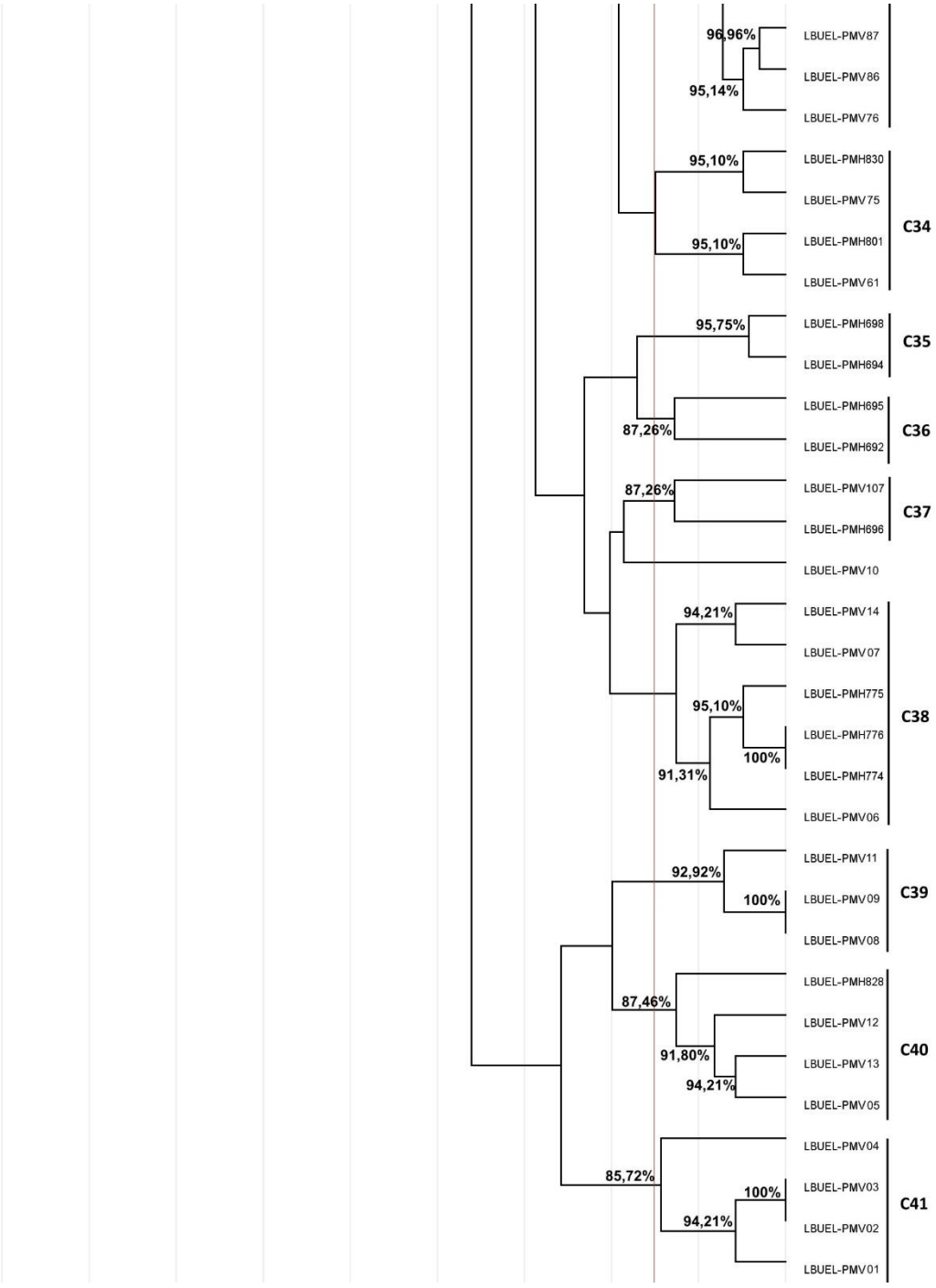
1107


LBUEL-PMV105
LBUEL-PMV106
LBUEL-PMV101
LBUEL-PMV96
LBUEL-PMV95
LBUEL-PMV98
LBUEL-PMV97
LBUEL-PMV94
LBUEL-PMV93
LBUEL-PMH633
LBUEL-PMV91
LBUEL-PMV92
LBUEL-PMV90
LBUEL-PMH730
LBUEL-PMV109
LBUEL-PMV56
LBUEL-PMV50
LBUEL-PMV108
LBUEL-PMV110
LBUEL-PMV21
LBUEL-PMH799
LBUEL-PMH699
LBUEL-PMH693
LBUEL-PMH690
LBUEL-PMH691
LBUEL-PMH658
LBUEL-PMH657
LBUEL-PMH656
LBUEL-PMH654
LBUEL-PMH652
LBUEL-PMH653
90,84%
96,25%
95,59%
100%
100%
96,25%
100%
86,67%
91,13%
100%
100%
100%
89,39%
89,63%
100%
100%
96,25%
100%
C24
C25
C26
C27
C28

1108


LBUEL-PMH650
LBUEL-PMH649
100%
LBUEL-PMH648
LBUEL-PMH651
91,68%
LBUEL-PMH647
95,75%
LBUEL-PMH655
100%
LBUEL-PMH646
92,04%
LBUEL-PMH659
C29
LBUEL-PMV99
LBUEL-PMV65
87,29%
LBUEL-PMH662
LBUEL-PMH701
C30
94,21%
LBUEL-PMH726
LBUEL-PMH724
90,90%
LBUEL-PMV78
C31
LBUEL-PMH773
LBUEL-PMH661
86,01%
LBUEL-PMV104
C32
94,21%
LBUEL-PMV102
LBUEL-PMH807
100%
LBUEL-PMH816
LBUEL-PMH815
LBUEL-PMV79
95,14%
LBUEL-PMV88
LBUEL-PMV85
96,96%
LBUEL-PMV80
90,18%
LBUEL-PMV83
100%
LBUEL-PMV82
LBUEL-PMV81
C33
LBUEL-PMV84
100%
LBUEL-PMV77

1109



A partir da realização desta técnica, podemos verificar a identificação de clones com 100% de identidade entre cepas humanas e isoladas de hortaliças. Esses clones estão dispostos nos clusters C4 (LBUEL-PMH823 e LBUEL-PMV69), C8 (LBUEL-PMV45, LBUEL-PMV47, LBUEL-PMV48, LBUEL-PM49 e LBUEL-PMH759), C14 (LBUEL-PMH706, LBUEL-PMV30 e LBUEL-PMV26, LBUEL-PMV71, LBUEL-PMV72, LBUEL-PMH702, LBUEL-PMH811), C15 (LBUEL-PMV70 e LBUEL-PMH814), C17 (LBUEL-PMV36 E

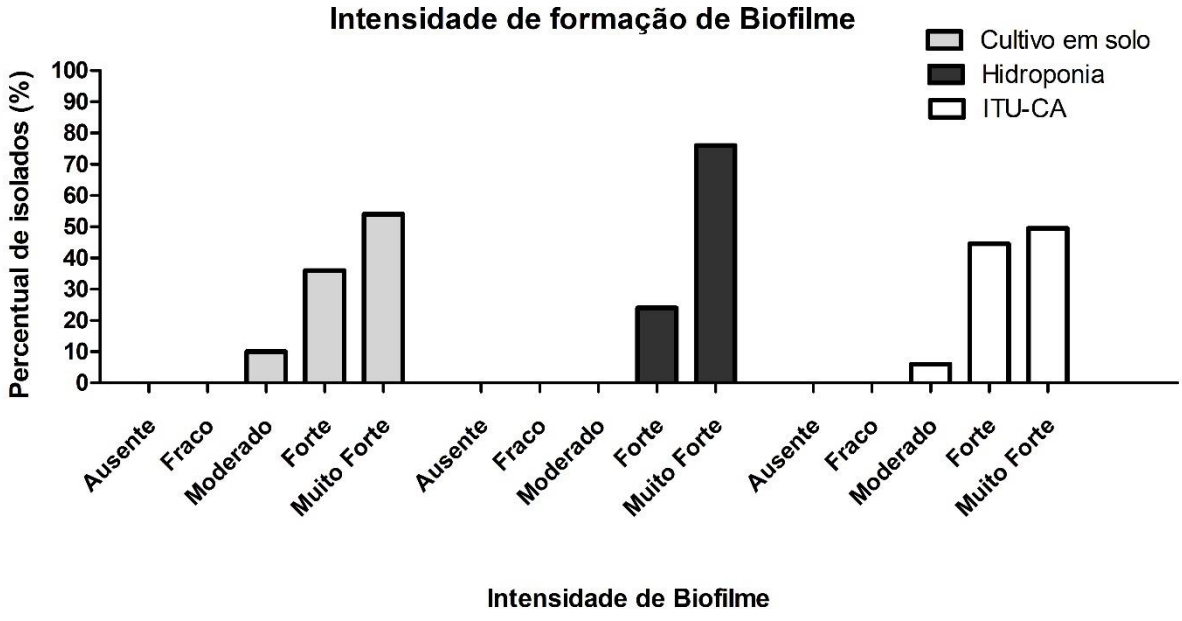
LBUEL-PMH829) e C23 (LBUEL-PMV103 e LBUEL-PMH637). A associação destas cepas com similaridade em 100% permitiu sua triagem e seleção para a realização do sequenciamento do genoma total, através da plataforma Illumina MiSeq.

Outros dendrogramas de similaridade genética também foram confeccionados, dentre eles, os de similaridade entre cepas da mesma fonte de isolamento e suas combinações com os outros grupos de isolamento. Esses dendrogramas estão dispostos como figuras suplementares a este trabalho.

4.6 Biofilme

Todos os isolados deste estudo apresentaram capacidade de formação de biofilme. Dentre os 60 isolados de hortaliças de cultivo direito em solo, 6 (10%) formaram biofilme de característica moderada, 22 (36%) biofilme forte e 32 (54%) biofilme muito forte. Dos 50 isolados de hortaliças hidropônicas, 12 (24%) apresentaram biofilme forte e 38 (76%) biofilme de característica muito forte. Dos 200 isolados provenientes de ITU-CA, apenas 12 (6%) apresentaram biofilme de característica moderada, 89 (44,5%) expressaram biofilme forte e, 99 (49,5%), biofilme muito forte, como evidenciado no gráfico 4.

Gráfico 4- Intensidade de formação de biofilme por cepas de *P. mirabilis*



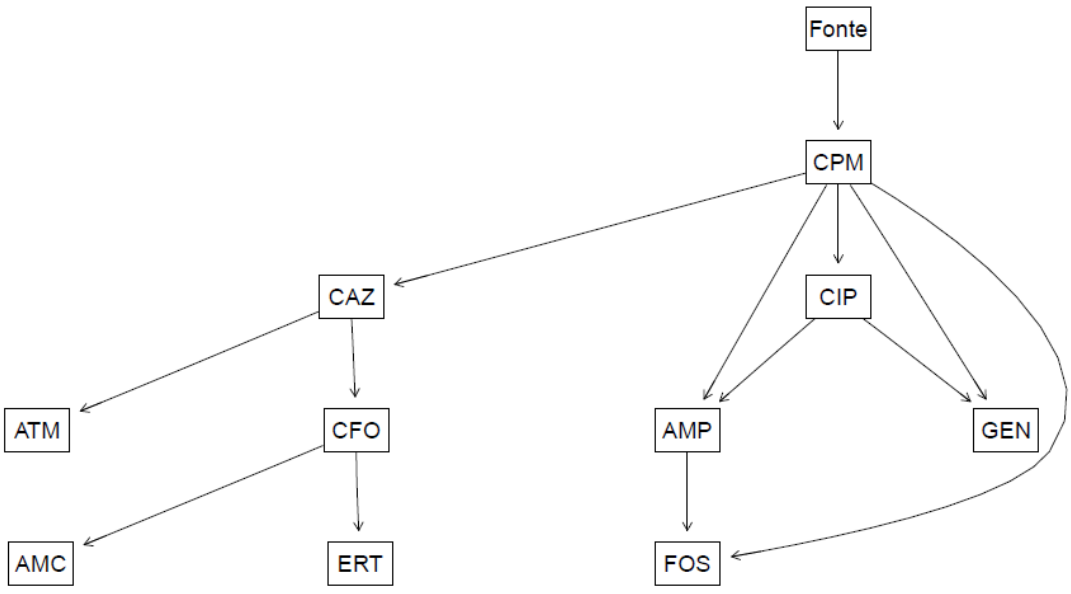
Desta forma, podemos observar que cepas isoladas de hortaliças do tipo hidropônica tendem a expressar um biofilme mais forte, em relação a outras fontes.

4.7 Análise Estatística

Através da rede Bayesiana, é possível definir um modelo probabilístico gráfico de relações e dependência entre as variáveis estudadas. Neste caso, optamos por definir as melhores relações associadas a resistência aos antimicrobianos, através da técnica de Hill Climbing (testadas 100.000 vezes), gerando nossa rede Bayesiana, de forma extremamente confiável, demonstrada na Figura 10.

A partir das análises estatísticas, obtivemos as seguintes relações: cefoxitina (CFO) está altamente associado a cefalotina, ceftazidima está relacionado com ceftriaxona; ceftiofur está associado com cefepime; ciprofloxacino está relacionado com enrofloxacino, levofloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino e sulfametoxazol. O antimicrobiano piperacilina associado a tazobactam foi excluído destas análises, pois nenhum isolado deste estudo apresentou resistência a esse antimicrobiano. Desta forma, essas informações estão embutidas também nas associações geradas pela rede Bayesiana criada.

Figura 10- Rede Bayesiana



As relações demonstradas na rede Bayesiana formada indicam associações probabilísticas entre as variáveis apresentadas

Fonte: a autora, 2025

A partir da interpretação dos dados, foi possível ainda calcular o Odds Ratio de cada uma dessas associações. Desta forma, evidenciamos que quando a cepa é resistente a cefepime, ela apresenta 18,26 vezes mais chances de ser resistente a ceftazidima (IC= 6,51-58,27, p< 0,05), em relação a cepas sensíveis. Cepas resistentes a cefoxitina apresentam 8,5 vezes mais chances de serem resistentes à Ertapenem, em relação a cepas sensíveis (p < 0,05). Também podemos observar que cepas resistentes a cefepime apresentam 14,83 vezes mais chances de serem resistentes a Ciprofloxacino, em relação a cepas sensíveis (IC= 6,72-38,19, p< 0,05).

Em relação à fonte de isolamento, cepas provenientes de ITU-CA tendem a ter 8,97 vezes mais chances de serem resistentes a cefepime (IC= 3,32-32,64, p< 0,05), em relação a cepas isoladas de hortaliças hidropônicas, enquanto cepas de ITU-CA tendem a apresentar 9,66 vezes mais chances de serem resistentes ao mesmo antimicrobiano, em relação a cepas isoladas de cultivo diretamente em solo (IC= 3,8-34; p<0,05).

4.8 Sequenciamento do genoma total

No total, foram sequenciadas 22 cepas triadas previamente a partir a relação clonal, obtida a partir da técnica de ERIC-PCR. Como critério, foram selecionadas cepas que compartilhavam relação clonal em 100% de similaridade em *clusters* contendo isolados de ITU-CA e hortaliças. Os dados encontram-se disponíveis publicamente no NCBI sob o número de acesso: BioProject Accession: PRJNA1168124 ID: 1168124, disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/1168124.

4.9. Análises de Bioinformática

4.9.1 MLST

Com base nos dados obtidos pelo sequenciamento, foi possível classificar as cepas deste estudo através da plataforma PubMLST e verificar se há a presença de um ST epidemiologicamente relevante. Os dados encontrados a partir destas análises estão disponíveis nas tabelas 6 e 7. Além disso, os STs de todo o banco de dados de *P. mirabilis* de alimentos disponíveis no site do NCBI estão disponíveis como material suplementar deste trabalho (Material suplementar).

Tabela 6- MLST de *P. mirabilis* isolados de alimentos

BIOSAMPLE NCBI	ID. CEPA	FONTE DE ISOLAMENTO	ST
SAMN44026669	LB UEL PM V14	ALFACE	589
SAMN44026670	LB UEL PM V15	ALFACE	589
SAMN44026671	LB UEL PM V26	RÚCULA	336
SAMN44026672	LB UEL PM V30	ALFACE	93
SAMN44026673	LB UEL PM V36	AGRIÃO	462
SAMN44026674	LB UEL PM V45	ALFACE	135
SAMN44026676	LB UEL PM V48	RÚCULA	462
SAMN44026677	LB UEL PM V49	ALFACE	773
SAMN44026678	LB UEL PM V69	ALFACE	344
SAMN44026679	LB UEL PM V70	ALFACE	344
SAMN44026680	LB UEL PM V71	RÚCULA	344
SAMN44026681	LB UEL PM V72	ALFACE	267
SAMN44026682	LB UEL PM V103	ALFACE	773

Legenda: ST- sequence type

Tabela 7- MLST de *P. mirabilis* isolados de ITU-humano

BIOSAMPLE NCBI	ID. CEPA	FONTE DE ISOLAMENTO	ST
SAMN44026661	LB UEL PM H637	ITU- HUMANO	300
SAMN44026662	LB UEL PM H702	ITU- HUMANO	779
SAMN44026663	LB UEL PM H706	ITU- HUMANO	96
SAMN44026664	LB UEL PM H759	ITU- HUMANO	96
SAMN44026665	LB UEL PM H811	ITU- HUMANO	721
SAMN44026666	LB UEL PM H814	ITU- HUMANO	750
SAMN44026667	LB UEL PM H823	ITU- HUMANO	130
SAMN44026668	LB UEL PM H829	ITU- HUMANO	773

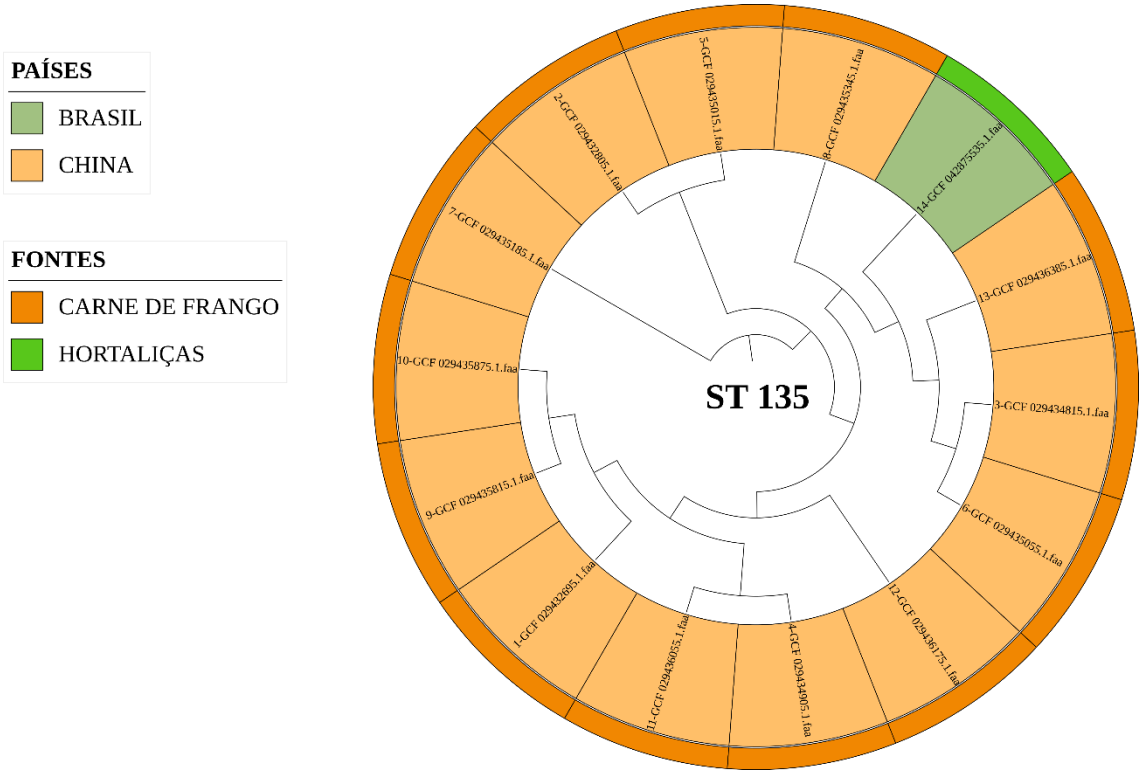
Legenda: ST- sequence type

A partir das análises, evidenciamos ainda, a presença do ST135 e ST336 compartilhados entre as cepas deste estudo e cepas originárias de carnes (frango e porco), na China, como pode ser observado no material suplementar.

Entre as cepas contidas no ST336, foi realizada uma comparação através do Average Nucleotide Identity (ANI), onde obtiveram 99,81% de similaridade, ressaltando a possibilidade de um ST de característica internacional entre Brasil e a China.

Os resultados das análises filogenéticas entre essas cepas do ST135 podem ser observados na figura abaixo (Figura 11).

Figura 11- Análise filogenética entre cepas de *P. mirabilis* de origem alimentar pertencentes ao ST135.

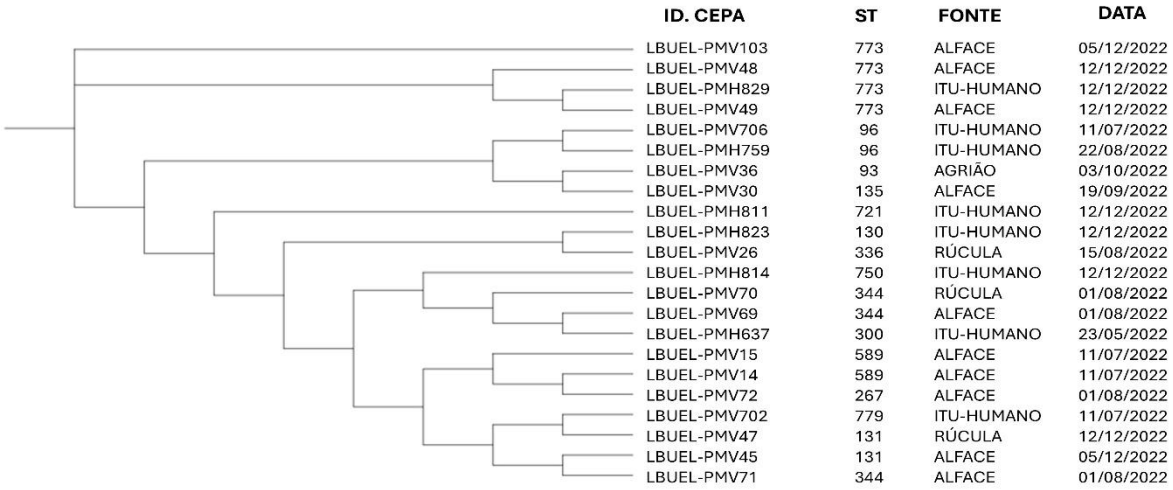


Fonte: a autora, 2025

4.9.2 Análise filogenética baseada em WGS

Por meio das análises filogenéticas é possível observar a formação de relações, principalmente associadas aos STs obtidos a partir da técnica de MLST. Pode-se ainda observar a presença de isolados de origem de ITU humana e hortaliças, agrupados no mesmo ST (ST773), com alta similaridade genética (Figura 12).

Figura 12- Análise filogenética baseada nas cepas sequenciadas neste estudo

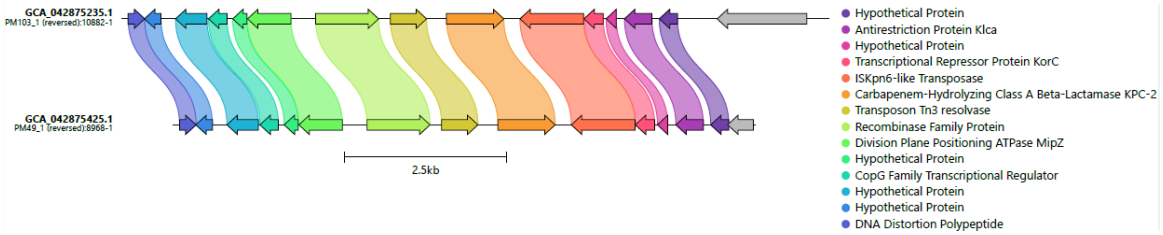


Legenda: ST- sequence type; ID.CEPA: identificação da cepa

4.9.3 Busca de sequências de inserção dos genes *bla*KPC-2 de *P. mirabilis* isolados de hortaliças

Através da análise das regiões de 5.000 pares de bases (pb) a montante e a jusante do gene *bla*KPC-2, permitiu a visualização de arranjos gênicos conservados, através de uma visualização interativa a partir de gráficos de sintenia observados abaixo (Figura 13).

Figura 13- Gráfico de sintenia entre as cepas de *P. mirabilis* contendo *bla*KPC-2 isoladas de hortaliças



Através da ferramenta BLAST, disponível no site do NCBI, nossos resultados revelaram a presença do gene *bla*KPC-2 flanqueado por elementos móveis distintos, como ISKpn6 e o transposon Tn3, permitindo a visualização da conservação do arranjo ISKpn6–*bla*KPC-2-Tn3 entre os dois isolados.

5. DISCUSSÕES

Este estudo possibilitou o isolamento de *P. mirabilis* em diferentes tipos de hortaliças e ITU, possuindo diversos fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos, que podem favorecer a sua patogenicidade. A presença desta bactéria em alimentos torna-se agravante, mediante a possibilidade destes alimentos serem possíveis focos de contaminação cruzada, ou ainda, serem consumidos crus e mal higienizados, camuflando um grande perigo.

Em nosso estudo, avaliamos a presença destes genes de virulência nos diferentes grupos. Dentre os pesquisados, estão genes codificantes de fímbrias, receptores de sideróforos, hemolisinas e proteases, importantes para o processo inicial da infecção e estabelecimento da doença (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018). Com base em recentes estudos com *P. mirabilis* realizados na mesma região em que este estudo (Danilo De Oliveira et al., 2021; De Almeida et al., 2024; Sanches et al., 2019, 2021), o perfil de virulência revela que a maioria destes genes de virulência são bem conservados em *P. mirabilis*, independente da fonte de isolamento, estando em concordância com nossos resultados.

A detecção mais baixa de hemolisinas em cepas isoladas de hortaliças em comparação com cepas isoladas de ITU-CA em nosso estudo, sugere que *P. mirabilis* pode modular a frequência deste gene, de acordo com a fonte de isolamento. Hemolisinas são úteis no processo de aquisição de nutrientes para o metabolismo bacteriano e fundamentais para o estabelecimento da doença (Cestari et al., 2013), entretanto, devido à ausência de eritrócitos

(alvos de hemolisinas), não há a necessidade destas cepas expressarem esses genes, gerando economia metabólica e justificando uma taxa mais baixa de detecção em cepas provenientes de hortaliças, em relação das cepas de infecções do trato urinário.

Da mesma forma, a detecção da fímbria UCA apresentou-se reduzida em isolados ambientais comparadas com isolados provenientes de ITU, reforçando sua importância no processo de estabelecimento de infecções relacionadas ao trato urinário (Pellegrino et al., 2013; Rocha; Pelayo; Elias, 2007). Resultados semelhantes aos nossos puderam ser observados no estudo de Sanches e seus colaboradores, de 2021, onde cerca de 50% os isolados provenientes de carnes de frango, porco e boi evidenciaram a presença deste gene, demonstrando que fora do ambiente urinário, sua detecção é reduzida (Sanches et al., 2021), estando em concordância com nossos resultados.

As fímbrias são um dos fatores de virulência mais estudados em *P. mirabilis* (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Bahrani; Mobley, 1994; Pellegrino et al., 2013; Rocha et al., 2007; Rocha; Pelayo; Elias, 2007; Zunino et al., 2000, 2001), atuando na instalação e sua permanência no hospedeiro. Por favorecer a adesão, participam ativamente na formação de biofilmes, principalmente de característica cristalina, em isolados de ITU (Armbruster; Mobley; Pearson, 2018; Kwiecinska-Piróg et al., 2014; Rocha et al., 2007). Nosso estudo revelou que todas as 310 cepas investigadas demonstraram capacidade de produzir biofilme, de intensidade forte e muito forte, predominantemente, independentemente do local de isolamento. De Oliveira e seus colaboradores, em estudo realizado em 2021 com cepas de ITU-CA, evidenciam que 98,1% das cepas produziram biofilme forte ou muito forte (Danilo De Oliveira et al., 2021), estando em concordância com nosso estudo, que evidenciou 94,19% das cepas produzindo biofilme de característica forte ou muito forte.

Em estudo realizado em 2021, De Oliveira e seus colaboradores, com *P. mirabilis* isolados de ITU-CA, evidenciaram apenas 1 isolado (183 no total) produzindo enzimas do tipo ESBL, sendo caracterizado como produtor de CTX-M-9 (Danilo De Oliveira et al., 2021). Em contrapartida, nosso estudo evidenciou um número maior de isolados produtores de enzimas beta-lactamases, onde 25% dos isolados de cultivo direto em solo, 32% dos isolados hidropônicos e 14,5% em isolados de ITU-CA eram produtores destas enzimas, com destaque para a circulação de CTX-M-2 e CTX-M-9 na mesma região do estudo de Oliveira e seus colaboradores, demonstrando que a resistência nesta região, em um curto período, se agravou.

Corroborando os achados do presente estudo, a elevada prevalência do gene *bla*CTX-M-9 em *P. mirabilis* tem sido amplamente descrita na literatura (Bedenić et al., 2025; Hassuna et al., 2025; Sanches et al., 2023). Em estudo recente, publicado em 2025, Hassuna e seus colaboradores analisaram cepas de *P. mirabilis* isoladas de infecções do trato urinário no Egito e observaram a predominância dessa variante em 100% dos isolados produtores de ESBL, reforçando a relevância clínica do grupo CTX-M-9 nesse patógeno (Hassuna et al., 2025). Esses resultados evidenciam a persistência e a ampla disseminação desse gene de resistência em diferentes contextos geográficos, sugerindo que *P. mirabilis* pode atuar como um importante reservatório de β-lactamases de espectro estendido.

Com enfoque na resistência de *P. mirabilis* hospitalares antes e durante a pandemia de COVID-19, De Almeida e seus colaboradores, viram a porcentagem de cepas MDR saltar de 27,3% para 69,4%, do período pré-pandemia para o período pandêmico, respectivamente (De Almeida et al., 2024). Com isolados de 2019, em período pré-pandêmico, De Oliveira e seus colaboradores evidenciaram 7,1% das cepas caracterizadas como MDR. Em nosso estudo, a presença de cepas MDR foi de 36% em isolados de cultivo em solo, 42% em isolados de hortaliças hidropônicas e 16% em isolados de ITU-CA, mostrando notável aumento da resistência, podendo ser indicativo de reflexo do uso exacerbado de antimicrobianos de forma profilática e empírica durante a pandemia de COVID-19 (De Almeida et al., 2024; Langford et al., 2023; Wise et al., 2024).

Diferentemente de outras espécies bacterianas, como *E. coli* (Dantas et al., 2025), por exemplo*, P. mirabilis* não apresenta muitos estudos evidenciando a pesquisa de ST em busca de clones emergentes, de característica epidemiológica relevante (Lian et al., 2025). Como verificado na tabela suplementar 1, existe uma grande variedade de STs disponíveis provenientes de *P. mirabilis* isolados de alimentos. Entretanto, evidenciamos que os ST336 e ST135 já foram identificados em outros isolados, identificados na China, isolados de carnes de frango (ST135) e carne de porco (ST336) (Ma et al., 2022), destacando a possível circulação de um clone entre esses países. Sabe-se ainda, que o Brasil é um dos maiores exportadores de carne para a China, reforçando a teoria de um suposto clone circulante entre esses países (ABPA, 2024).

Outro fato importante que podemos evidenciar é que dentre os nossos isolados de hortaliças, cepas que pertenciam ao mesmo cluster encontrado no ERIC-PCR compartilham o mesmo ST, reforçando sua relação clonal. O ST773 é o mais prevalente entre nossos isolados, sendo compartilhado entre uma todas as fontes de isolamento deste trabalho (ITU humano,

hortaliças de cultivo direto e hidropônico), mais uma vez reforçando a probabilidade de um clone circulante na região, onde o consumo de hortaliças contaminadas pode favorecer a colonização da microbiota intestinal e perianal e consequentemente, ascender pela uretra e causar ITUs (Flores-Mireles et al., 2015).

Também podemos observar, a partir da confecção de uma árvore filogenética elaborada com todas as cepas de *P. mirabilis*, de origem alimentar, pertencentes ao ST135 (Figura 11), que há alta relação clonal entre a cepa de nosso estudo, com cepas provenientes da China, mais uma vez reforçando a teoria de um possível clone internacional de *P. mirabilis*. Visto que a classificação desta bactéria por MLST é recente (Lian et al., 2025), pode haver de fato, uma subnotificação sobre a circulação de outros STs de importância epidemiológica e zoonótica.

Atualmente, sabemos que alguns animais atuam como reservatórios significativos de *P. mirabilis*, um dado preocupante tanto para a saúde animal quanto para a segurança alimentar (Liu; Wu; Yu, 2025). Sanches e seus colaboradores, realizaram um grande isolamento desta bactéria em carnes de frango, porco e boi, além de ITU-CA. Esse isolamento foi surpreendente, pois em 100% das amostras de carne de frango utilizadas neste estudo a taxa de isolamento foi de 100%, associando esta bactéria (Sanches et al., 2021), sugerindo que a contaminação desta carne ocorra, provavelmente, durante a evisceração das carcaças em frigoríficos (Liu; Wu; Yu, 2025; Sanches et al., 2021).

Como sabemos, fezes de animais de criação são amplamente utilizadas na fertilização de hortaliças, podendo introduzir sua presença nestes alimentos, pois sua microbiota normal é considerada reservatórios da espécie (Hölzel; Tetens; Schwaiger, 2018). *P. mirabilis* pode contaminar diretamente esses alimentos, ou ainda, penetrar no solo, contaminando lençóis freáticos e fontes de água utilizados para a irrigação e cultivo do tipo hidropônico, podendo chegar ao consumidor final por mais uma via (Li et al., 2023; Liu; Wu; Yu, 2025). Recentes estudos revelam a presença desta bactéria em hortaliças (Li et al., 2023) coabitando vegetais ao mesmo tempo que *E. coli*, carreando genes importantes codificantes de carbapenemases, assim como detectado em nosso estudo.

De acordo com a OMS, em sua atualização de 2024, Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos, grupo no qual pertence *P. mirabilis* pertence, continuam sendo considerados como prioridade crítica à saúde pública (OMS, 2024), estando presente na Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários (Wise et al, 2024). O primeiro relato de *P. mirabilis* contendo o gene *bla*KPC-2 ocorreu em 2008, nos Estados Unidos (Tibbetts et al., 2008). No Brasil, o primeiro

isolamento de *P. mirabilis* carreando o gene *bla*KPC-2, aconteceu em 2012, em um hospital terciário no Recife-PE (Cabral et al., 2015). Desde o primeiro relato, sua disseminação se estendeu por todo o território (Beltrão et al., 2022; Firmo et al., 2020; Martins et al., 2023), mas em nosso estudo, foi isolado pela primeira vez de hortaliças, acendendo um alerta.

Os genes *bla*KPC-2 encontrados em nosso estudo demonstraram-se uma estrutura de fácil disseminação, estando inseridos em estruturas móveis de característica híbrida e funcional, podem facilitar sua propagação entre diferentes espécies bacterianas e contextos genéticos. Essas informações corroboram para a disseminação horizontal da resistência aos carbapenêmicos, em ambientes clínicos e possivelmente ambientais, visto que a fonte de isolamento bacteriano foram hortaliças. Somatizado a essa problemática, o consumo de hortaliças, consumidas *in natura* e, muitas vezes mal higienizadas, e ainda, com a possibilidade de contaminação cruzada, representa um importante fator de risco para a disseminação de microrganismos patogênicos contendo genes, como *bla*KPC-2, no ambiente doméstico.

ISKpn6, uma sequência de inserção frequentemente associada a *Klebsiella pneumoniae*, codifica uma transposase que pode atuar na mobilização do gene de resistência, enquanto o Tn3, um transposon clássico contendo genes de transposase e resolvase (*tnp*A e *tnp*R), reforça sua versatilidade e o potencial de disseminação horizontal do gene, principalmente por ter sido encontrada em outra espécie bacteriana (Boettger et al., 2023; Shen et al., 2009).

Evidências crescentes apontam para a relação clonal entre isolados de *P. mirabilis* provenientes de infecções em humanos e animais, confirmando a importância desse patógeno no contexto das zoonoses (Hu et al., 2025; Marques et al., 2019; Sanches et al., 2021; Yu et al., 2021). Em 2019, Marques e seus colaboradores, através da técnica de PFGE, demonstraram que cerca de 50% dos clusters formados a partir da confecção dos dendrogramas, apresentavam isolados de ITU em humanos e animais de companhia (Marques et al., 2019), com resultado semelhante ao nosso, onde 51,21% dos nossos clusters apresentavam isolados de hortaliças e de ITU humano.

O conhecimento acerca da resistência cruzada aos antimicrobianos tem avançado significativamente, entretanto, o papel das fontes alimentares na disseminação desses perfis ainda é limitada (Cherny et al., 2021; Cherny; Chowers; Obolski, 2023). Assim como na literatura, em nosso estudo é possível identificar associações consolidadas, como a presença de resistência a AMP associada com GEN, AMC associada com CAZ e GEN associada com CIP (Cherny; Chowers; Obolski, 2023). Entretanto, apesar de reafirmar relações robustas entre a

resistência a antibióticos de diferentes classes já conhecidas, nosso estudo revela novas associações que merecem atenção, como a associação entre STX com GEN e, CPM com FOS.

6. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo apresentam um alerta para a segurança dos alimentos, pois o isolamento de *P. mirabilis* em hortaliças, demonstraram alta relação clonal com isolados de ITU-CA, compartilhando também genes de virulência e resistência aos antibacterianos , indicando ainda, um possível risco zoonótico. Desta forma, medidas de higienização adequadas de hortaliças devem ser implementadas pelos consumidores, garantindo a segurança dos alimentos pois o consumo de alimentos *in natura* colonizados por *P. mirabilis* pode favorecer a colonização do trato gastrointestinal e como consequência, o trato urinário, com sucesso.

7. REFERÊNCIAS

ADEGBOLA, R. A.; OLD, D. C.; SENIOR, B. W. The adhesins and fimbriae of *Proteus mirabilis* strains associated with high and low affinity for the urinary tract. **Journal of Medical Microbiology**, v. 16, n. 4, p. 427–431, 1 nov. 1983.

ADEOLU, Mobolaji *et al.* Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 66, n. 12, p. 5575–5599, 1 dez. 2016.

ALAMURI, Praveen *et al.* Vaccination with *Proteus* Toxic Agglutinin, a Hemolysin-Independent Cytotoxin In Vivo, Protects against *Proteus mirabilis* Urinary Tract Infection. **Infection and Immunity**, v. 77, n. 2, p. 632–641, fev. 2009.

ALAMURI, Praveen; MOBLEY, Harry L. T. A novel autotransporter of uropathogenic *Proteus mirabilis* is both a cytotoxin and an agglutinin. **Molecular Microbiology**, v. 68, n. 4, p. 997–1017, maio 2008.

AMBLER, R. P. The structure of β-lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321–331, 16 maio 1980.

AMBLER, R. P.; MEADWAY, R. J. Chemical Structure of Bacterial Penicillinases. **Nature**, v. 222, n. 5188, p. 24–26, abr. 1969.

ANDERSSON, M. I. Development of the quinolones. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 90001, p. 1–11, 1 maio 2003.

ARAHAL, David R. Whole-Genome Analyses. *In*: **Methods in Microbiology**. *[S.l.]*: Elsevier, 2014. v. 41 p. 103–122.

ARLET, G.; PHILIPPON, A. Construction by polymerase chain reaction and intragenic DNA probes for three main types of transferable Î²-lactamases (TEM, SHV, CARB). **FEMS Microbiology Letters**, v. 82, n. 1, p. 19–25, jul. 1991.

ARMBRUSTER, Chelsie E.; MOBLEY, Harry L. T.; PEARSON, Melanie M. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. **EcoSal Plus**, v. 8, n. 1, p. ecosalplus.ESP-0009-2017, 8 fev. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL. *Annual report*. 2024. Disponível em: https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2024/05/abpa_relatorio_anual_2024_portugues_web.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

AZIZ, Ramy K. *et al.* The RAST Server: Rapid Annotations using Subsystems Technology. **BMC Genomics**, v. 9, n. 1, p. 75, dez. 2008.

BAHRANI, F. K. *et al. Proteus mirabilis* fimbriae: N-terminal amino acid sequence of a major fimbrial subunit and nucleotide sequences of the genes from two strains. **Infection and Immunity**, v. 61, n. 3, p. 884–891, mar. 1993.

BAHRANI, F. K.; MOBLEY, H. L. *Proteus mirabilis* MR/P fimbrial operon: genetic organization, nucleotide sequence, and conditions for expression. **Journal of Bacteriology**, v. 176, n. 11, p. 3412–3419, jun. 1994.

BARBOUR, Elie K. *et al.* Comparison of phenotypic and virulence genes characteristics in human and chicken isolates of *Proteus mirabilis*. **Pathogens and Global Health**, v. 106, n. 6, p. 352–357, out. 2012.

BEDENIĆ, Branka *et al.* First Report of CTX-M-32 and CTX-M-101 in *Proteus mirabilis* from Zagreb, Croatia. **Antibiotics**, v. 14, n. 5, p. 462, 30 abr. 2025.

BEHRENDT, Undine *et al.* Taxonomic characterisation of *Proteus terrae* sp. nov., a N2O-producing, nitrate-ammonifying soil bacterium. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 108, n. 6, p. 1457–1468, dez. 2015.

BELAS, Robert; MANOS, Jim; SUVANASUTHI, Rooge. *Proteus mirabilis* ZapA Metalloprotease Degrades a Broad Spectrum of Substrates, Including Antimicrobial Peptides. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 9, p. 5159–5167, set. 2004.

BELTRÃO, Elizabeth Maria Bispo *et al.* Virulence factors of *Proteus mirabilis* clinical isolates carrying blaKPC-2 and blaNDM-1 and first report blaOXA-10 in Brazil. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 28, n. 3, p. 363–372, mar. 2022.

BEN, Weiwei *et al.* Dissemination of antibiotic resistance genes and their potential removal by on-farm treatment processes in nine swine feedlots in Shandong Province, China. **Chemosphere**, v. 167, p. 262–268, jan. 2017.

BERNAT, Bryan A.; LAUGHLIN, L. Timothy; ARMSTRONG, Richard N. Fosfomycin Resistance Protein (FosA) Is a Manganese Metalloglutathione Transferase Related to Glyoxalase I and the Extradiol Dioxygenases. **Biochemistry**, v. 36, n. 11, p. 3050–3055, 1 mar. 1997.

BISACCHI, Gregory S. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story". **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 12, p. 4874–4882, 25 jun. 2015.

BOETTGER, Bruno C. *et al.* Co-carriage of Plasmid NDM and Chromosomal KPC in *Klebsiella pneumoniae* ST255 Human Wound Isolate in Brazil. **Current Microbiology**, v. 80, n. 12, p. 394, dez. 2023.

BOTSCHNER, William *et al.* Draft genome sequences of two *Proteus mirabilis* isolates recovered from a municipal wastewater treatment plant in Ontario, Canada. **Microbiology Resource Announcements**, v. 12, n. 10, p. e00559-23, 19 out. 2023.

BRADFORD, Patricia A. *et al.* Consensus on β-Lactamase Nomenclature. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 4, p. e00333-22, 19 abr. 2022.

BRAUN, Volkmar; FOCARETA, Tony. Pore-Forming Bacterial Protein Hemolysins (Cytolysins). **Critical Reviews in Microbiology**, v. 18, n. 2, p. 115–158, jan. 1991.

BROGDEN, Kim Alan. Bacterial Evasion of Host-Derived Antimicrobial Peptides on Mucosal Surfaces. *In*: BROGDEN, Kim A. *et al.* (Orgs.). **Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens**. 1. ed. *[S.l.]*: Wiley, 2000. p. 19–40.

BUDDING, A. E. *et al.* The Dienes Phenomenon: Competition and Territoriality in Swarming *Proteus mirabilis*. **Journal of Bacteriology**, v. 191, n. 12, p. 3892–3900, 15 jun. 2009.

BUSH, K.; FREUDENBERGER, J. S.; SYKES, R. B. Interaction of azthreonam and related monobactams with beta-lactamases from gram-negative bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 22, n. 3, p. 414–420, set. 1982.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 6, p. 1211–1233, jun. 1995.

BUSH, Karen. Carbapenemases: Partners in crime. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 1, n. 1, p. 7–16, mar. 2013.

BUSH, Karen. Classification for β-lactamases: historical perspectives. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 21, n. 5, p. 513–522, 4 maio 2023.

BUSH, Karen; BRADFORD, Patricia A. Epidemiology of β-Lactamase-Producing Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. e00047-19, 18 mar. 2020.

BUSH, Karen; JACOBY, George A. Updated Functional Classification of β-Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, mar. 2010.

CABRAL, Adriane Borges *et al.* Detection of bla KPC-2 in *Proteus mirabilis* in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 94–95, fev. 2015.

CAI, Tommaso *et al.* The use of oral fosfomycin-trometamol in patients with catheter-associated urinary tract infections (CAUTI): new indications for an old antibiotic? **Journal of Chemotherapy**, v. 30, n. 5, p. 290–295, 4 jul. 2018.

CARATTOLI, Alessandra; HASMAN, Henrik. PlasmidFinder and In Silico pMLST: Identification and Typing of Plasmid Replicons in Whole-Genome Sequencing (WGS). *In*: DE LA CRUZ, Fernando (Org.). **Horizontal Gene Transfer**. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer US, 2020. v. 2075 p. 285–294.

CATTOIR, Vincent *et al.* Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 60, n. 2, p. 394–397, 1 ago. 2007.

CESTARI, Silvia Emanoele *et al.* Molecular Detection of HpmA and HlyA Hemolysin of Uropathogenic *Proteus mirabilis*. **Current Microbiology**, v. 67, n. 6, p. 703–707, dez. 2013a.

CESTARI, Silvia Emanoele *et al.* Molecular Detection of HpmA and HlyA Hemolysin of Uropathogenic *Proteus mirabilis*. **Current Microbiology**, v. 67, n. 6, p. 703–707, dez. 2013b.

CHAHALES, Peter; THANASSI, David G. Structure, Function, and Assembly of Adhesive Organelles by Uropathogenic Bacteria. *In*: MULVEY, Matthew A.; KLUMPP, David J.; STAPLETON, Ann E. (Orgs.). **Urinary Tract Infections**. Washington, DC, USA: ASM Press, 2016. p. 277–329.

CHAUDHARI, Narendrakumar M.; GUPTA, Vinod Kumar; DUTTA, Chitra. BPGA- an ultra-fast pan-genome analysis pipeline. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 24373, 13 abr. 2016.

1523 CHEN, L. VFDB: a reference database for bacterial virulence factors. **Nucleic Acids Research**,
1524 v. 33, n. Database issue, p. D325–D328, 17 dez. 2004.

1525 CHEN, Xiang *et al.* Prevalence of *qnr* , *aac(6 ')-Ib-cr* , *qepA* , and *oqxAB* in *Escherichia coli*
1526 Isolates from Humans, Animals, and the Environment. **Antimicrobial Agents and**
1527 **Chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 3423–3427, jun. 2012.

1528 CHERNY, Stacey S. *et al.* Revealing antibiotic cross-resistance patterns in hospitalized patients
1529 through Bayesian network modelling. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 1,
1530 p. 239–248, 1 jan. 2021.

1531 CHERNY, Stacey S.; CHOWERS, Michal; OBOLSKI, Uri. Bayesian network modeling of
1532 patterns of antibiotic cross-resistance by bacterial sample source. **Communications Medicine**,
1533 v. 3, n. 1, p. 61, 2 maio 2023.

1534 CHERRY, W. B.; LENTZ, P. L.; BARNES, L. A. Implication of *Proteus mirabilis* in an
1535 Outbreak of Gastroenteritis. **American Journal of Public Health and the Nation's Health**, v.
1536 36, n. 5, p. 484–488, maio 1946.

1537 CHIANG, Ming-Hsiu *et al. Proteus mirabilis* thoracic vertebral osteomyelitis: a case report.
1538 **Journal of Medical Case Reports**, v. 15, n. 1, p. 274, dez. 2021.

1539 CHOUDURI, Aktar Uzzaman; WADUD, Abdul. Strong cephalosporin resistant uropathogen,
1540 Proteus mirabilis, in urban tap water harbors a risk to public health, Bangladesh. 2013.

1541 CHRUN, Rithy *et al.* Assessing Prevalence and Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* and
1542 Other Enterobacteriaceae Isolated from Cambodian Fermented Fish and Vegetables. **Japan**
1543 **Agricultural Research Quarterly: JARQ**, v. 57, n. 4, p. 311–320, 1 out. 2023.

1544 CLSI. **CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34th ed.**
1545 **CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024.** , 2024.

1546 COKER, Christopher *et al.* Pathogenesis of urinary tract infection. **Microbes and Infection**, v.
1547 2, n. 12, p. 1497–1505, out. 2000.

1548 COLLIGNON, Peter J.; MCEWEN, Scott A. One Health—Its Importance in Helping to Better
1549 Control Antimicrobial Resistance. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 4, n. 1, p. 22,
1550 29 jan. 2019.

1551 CONNOR, Erin E. Sulfonamide antibiotics. **Primary Care Update for OB/GYNS**, v. 5, n. 1,
1552 p. 32–35, jan. 1998.

1553 COOPER, K. E.; DAVIES, Joan; WISEMAN, Jean. An investigation of an outbreak of food
1554 poisoning associated with organisms of the *Proteus* group. **The Journal of Pathology and**
1555 **Bacteriology**, v. 52, n. 1, p. 91–98, jan. 1941.

1556 COSTA FILHO, Francisco F.; FURLAN, Alan; AVNER, Benjamin S. Spontaneous *Proteus*
1557 *mirabilis* Meningitis in Adults Requiring an Extended Antibiotic Course: Case Report and
1558 Literature Review. **Cureus**, 19 maio 2023.

COSTERTON, J. William; STEWART, Philip S. Biofilms and Device-Related Infections. *In*: NATARO, James P.; BLASER, Martin J.; CUNNINGHAM-RUNDLES, Susanna (Orgs.). **Persistent Bacterial Infections**. Washington, DC, USA: ASM Press, 2014. p. 423–439.

DAI, Hang *et al. Proteus columbae* sp. nov., isolated from a pigeon in Ma'anshan, China. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 68, n. 2, p. 552–557, 1 fev. 2018a.

DAI, Hang *et al. Proteus alimentorum* sp. nov., isolated from pork and lobster in Ma'anshan city, China. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 68, n. 4, p. 1390–1395, 1 abr. 2018b.

DAI, Hang *et al. Proteus faecis* sp. nov., and *Proteus cibi* sp. nov., two new species isolated from food and clinical samples in China. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 69, n. 3, p. 852–858, 1 mar. 2019.

DANILO DE OLIVEIRA, Wellington *et al.* Virulence, resistance and clonality of *Proteus mirabilis* isolated from patients with community-acquired urinary tract infection (CA-UTI) in Brazil. **Microbial Pathogenesis**, v. 152, p. 104642, mar. 2021.

DANTAS, Karine *et al.* Emergent *Escherichia coli* of the highly virulent B2-ST1193 clone producing KPC-2 carbapenemase in ready-to-eat vegetables. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 41, p. 105–110, mar. 2025.

DE ALMEIDA, Luana Karolyne Salomão *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance of *Proteus mirabilis* in a Brazilian hospital. **Brazilian Journal of Microbiology**, 4 dez. 2024.

DRZEWIECKA, Dominika. Significance and Roles of *Proteus* spp. Bacteria in Natural Environments. **Microbial Ecology**, v. 72, n. 4, p. 741–758, nov. 2016.

EDWARDS, Robert A.; PUENTE, José Luis. Fimbrial expression in enteric bacteria: a critical step in intestinal pathogenesis. **Trends in Microbiology**, v. 6, n. 7, p. 282–287, jul. 1998.

FALAGAS, Matthew E. *et al.* Fosfomycin. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 2, p. 321–347, abr. 2016.

FERNÁNDEZ-DELGADO, Milagro *et al.* Occurrence of *Proteus mirabilis* associated with two species of venezuelan oysters. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 49, n. 6, p. 355–359, dez. 2007.

FIRMO, Elza Ferreira *et al.* Association of blaNDM-1 with blaKPC-2 and aminoglycoside-modifying enzyme genes among *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis and Serratia marcescens* clinical isolates in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 21, p. 255–261, jun. 2020.

FLEMMING, Hans-Curt; WINGENDER, Jost. The biofilm matrix. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 9, p. 623–633, set. 2010.

FLORES-MIRELES, Ana L. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 269–284, maio 2015.

FOXMAN, Betsy. Urinary Tract Infection Syndromes. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 1–13, mar. 2014.

GIEDRAITIENĖ, Agnė *et al.* Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. **Medicina**, v. 47, n. 3, p. 19, 22 mar. 2011.

GILCHRIST, Cameron L. M.; CHOOI, Yit-Heng. clinker & clustermap.js: automatic generation of gene cluster comparison figures. **Bioinformatics**, v. 37, n. 16, p. 2473–2475, 25 ago. 2021.

GIRLICH, Delphine *et al.* Genetics of Acquired Antibiotic Resistance Genes in *Proteus* spp. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 256, 21 fev. 2020.

GONG, Zelong *et al.* Characterization of a Novel Diarrheagenic Strain of *Proteus mirabilis* Associated With Food Poisoning in China. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 2810, 12 dez. 2019.

GOVINDARAJAN, Deenadayalan Karaiyagowder; KANDASWAMY, Kumaravel. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. **The Cell Surface**, v. 8, p. 100075, dez. 2022.

GUPTA, Arvind K. *et al.* Phylogenetic characterization of bacteria in the gut of house flies (*Musca domestica L.)*. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 79, n. 3, p. 581–593, mar. 2012.

HASSUNA, Noha A. *et al.* Characterization of antimicrobial resistance among *Proteus mirabilis* isolates from catheter-associated urinary tract infections and non-catheter-associated urinary tract infections in Egypt. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 767, 27 maio 2025.

Hauser, G. **Über Fäulnissbacterien und deren Beziehungen zur Septicämie: Ein Beitrag zur Morphologie der Spaltpilze . FCW Vogel.** 1885.

HAWKEY, Peter M. *et al.* Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. suppl_3, p. iii2–iii78, 1 mar. 2018.

HICKMAN, F. W. *et al.* Identification of *Proteus penneri* sp. nov., formerly known as *Proteus vulgaris* indole negative or as Proteus vulgaris biogroup 1. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 15, n. 6, p. 1097–1102, jun. 1982.

HÖLZEL, Christina Susanne; TETENS, Julia Louisa; SCHWAIGER, Karin. Unraveling the Role of Vegetables in Spreading Antimicrobial-Resistant Bacteria: A Need for Quantitative Risk Assessment. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 15, n. 11, p. 671–688, nov. 2018.

HU, Haibin *et al.* Whole Genome Analysis of *Proteus mirabilis* in a Poultry Breeder Farm Reveals the Dissemination of blaNDM and blaCTX-M Mediated by Diverse Mobile Genetic Elements. **Agriculture**, v. 15, n. 5, p. 555, 5 mar. 2025.

ILLUMINA. *MiSeq sequencing platform*. 2012. Disponível em: https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/miseq.html. Acesso em: 12 out. 2025.

1636 JACOBSEN, S. M. *et al.* Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to
1637 *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 1, p. 26–59,
1638 jan. 2008.

1639 JACOBSEN, Sandra M.; SHIRTLIFF, Mark E. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-
1640 associated urinary tract infections. **Virulence**, v. 2, n. 5, p. 460–465, set. 2011.

1641 JACOBY, George A. β-Lactamase Nomenclature. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**,
1642 v. 50, n. 4, p. 1123–1129, abr. 2006.

1643 JACOBY, George A. AmpC β-Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 1, p. 161–
1644 182, jan. 2009.

1645 JANA, S.; DEB, J. K. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance.
1646 **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 70, n. 2, p. 140–150, mar. 2006.

1647 JANSEN, Angela M. *et al.* Mannose-Resistant *Proteus* -Like Fimbriae Are Produced by Most
1648 *Proteus mirabilis* Strains Infecting the Urinary Tract, Dictate the In Vivo Localization of
1649 Bacteria, and Contribute to Biofilm Formation. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 12, p. 7294–
1650 7305, dez. 2004.

1651 JIANG, Yan *et al.* Dissemination of a clone carrying a fosA3-harbouring plasmid mediates high
1652 fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. **International**
1653 **Journal of Antimicrobial Agents**, v. 45, n. 1, p. 66–70, jan. 2015.

1654 JOLLEY, Keith A.; BRAY, James E.; MAIDEN, Martin C. J. Open-access bacterial population
1655 genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. **Wellcome**
1656 **Open Research**, v. 3, p. 124, 2018.

1657 KIM, Shin-Hee; WEI, Cheng-I.; AN, Haejung. Molecular Characterization of Multidrug-
1658 Resistant *Proteus mirabilis* Isolates from Retail Meat Products. **Journal of Food Protection**,
1659 v. 68, n. 7, p. 1408–1413, jul. 2005.

1660 KUSHWAHA, K.; BABU, D.; JUNEJA, V. K. Proteus. *In*: **Encyclopedia of Food**
1661 **Microbiology**. *[S.l.]*: Elsevier, 2014. p. 238–243.

1662 KWIECINSKA-PIRÓG, Joanna *et al. Proteus mirabilis* biofilm - Qualitative and quantitative
1663 colorimetric methods-based evaluation. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 45, n. 4, p.
1664 1423–1431, dez. 2014.

1665 LANGFORD, Bradley J. *et al.* Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic:
1666 a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 29, n. 3, p.
1667 302–309, mar. 2023.

1668 LAUPLAND, Kevin B.; EDWARDS, Felicity; HARRIS, Patrick N. A. *Proteus* species
1669 bloodstream infections: Comparative epidemiology of three species. **Diagnostic Microbiology**
1670 **and Infectious Disease**, v. 109, n. 2, p. 116286, jun. 2024.

1671 LETUNIC, Ivica; BORK, Peer. Interactive Tree of Life (iTOL) v6: recent updates to the
1672 phylogenetic tree display and annotation tool. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. W1, p. W78–
1673 W82, 5 jul. 2024.

LEYTON, Denisse L.; ROSSITER, Amanda E.; HENDERSON, Ian R. From self sufficiency to dependence: mechanisms and factors important for autotransporter biogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 3, p. 213–225, mar. 2012.

LI, Chang-An *et al.* Whole-Genome Analysis of blaNDM-Bearing *Proteus mirabilis* Isolates and mcr-1-Positive Escherichia coli Isolates Carrying blaNDM from the Same Fresh Vegetables in China. **Foods**, v. 12, n. 3, p. 492, 20 jan. 2023a.

LI, Q.; SHERWOOD, J. S.; LOGUE, C. M. Characterization of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from processed bison carcasses: Antimicrobial resistant E. coli in bison. **Journal of Applied Microbiology**, v. 103, n. 6, p. 2361–2369, 5 jul. 2007.

LI, Ying *et al.* Genetic analysis of resistance and virulence characteristics of clinical multidrug-resistant *Proteus mirabilis* isolates. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1229194, 11 ago. 2023b.

LIAN, Shitao *et al.* Genomic insights on cgMLST markers, drug resistance, and urease cluster of *Proteus mirabilis* strains. **Microbiology Spectrum**, v. 13, n. 1, p. e00992-24, 7 jan. 2025.

LIU, Ho Yu; PRENTICE, Emma L.; WEBBER, Mark A. Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms. **npj Antimicrobials and Resistance**, v. 2, n. 1, p. 27, 1 out. 2024.

LIU, Xiao-Li; WU, Si-Yi; YU, Zhongjia. Zoonotic Risks of *Proteus mirabilis:* Detection, Pathogenicity, and Antibiotic Resistance in Animals and Animal-Derived Foods. **Microorganisms**, v. 13, n. 9, p. 2060, 4 set. 2025.

MA, Wan-Qing *et al.* Contamination of *Proteus mirabilis* harbouring various clinically important antimicrobial resistance genes in retail meat and aquatic products from food markets in China. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1086800, 16 dez. 2022.

MAGIORAKOS, A. P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, mar. 2012.

MANCUSO, Giuseppe *et al.* Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. **Pathogens**, v. 12, n. 4, p. 623, 20 abr. 2023.

MANOS, Jim; BELAS, Robert. The Genera *Proteus, Providencia, and Morganella*. *In*: DWORKIN, Martin *et al.* (Orgs.). **The Prokaryotes**. New York, NY: Springer New York, 2006. p. 245–269.

MARQUES, Cátia *et al.* Clonal relatedness of Proteus mirabilis strains causing urinary tract infections in companion animals and humans. **Veterinary Microbiology**, v. 228, p. 77–82, jan. 2019.

MARTINS, Lamartine Rodrigues *et al.* Genes de resistência aos carbapenêmicos em isolados clínicos de diferentes espécies da ordem Enterobacterales provenientes de pacientes de um hospital de Recife-PE. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, p. 103368, out. 2023.

MASSAD, G.; BAHRANI, F. K.; MOBLEY, H. L. *Proteus mirabilis* fimbriae: identification, isolation, and characterization of a new ambient-temperature fimbria. **Infection and Immunity**, v. 62, n. 5, p. 1989–1994, maio 1994.

MCARTHUR, Andrew G. *et al.* The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 7, p. 3348–3357, jul. 2013.

MCEWEN, Scott A.; COLLIGNON, Peter J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *In*: SCHWARZ, Stefan; CAVACO, Lina Maria; SHEN, Jianzhong (Orgs.). **Antimicrobial Resistance in Bacteria from Livestock and Companion Animals**. Washington, DC, USA: ASM Press, 2018. p. 521–547.

MILO, Scarlet *et al.* An in-situ infection detection sensor coating for urinary catheters. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 81, p. 166–172, jul. 2016.

MLYNARCIK, Patrik; RODEROVA, Magdalena; KOLAR, Milan. Primer Evaluation for PCR and its Application for Detection of Carbapenemases in Enterobacteriaceae. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 9, n. 1, 2 jan. 2016.

MUDDASSIR, Rabia *et al.* Intracranial Abscess and *Proteus mirabilis*: A Case Report and Literature Review. **Cureus**, 27 dez. 2020.

NASCIMENTO SANTOS, Nathalia Geovana *et al.* Water quality monitoring in southern Brazil and the assessment of risk factors related to contamination by coliforms and *Escherichia coli*. **Journal of Water and Health**, v. 21, n. 10, p. 1550–1561, 1 out. 2023.

NATARO, J. P. *et al.* Heterogeneity of Enteroaggregative *Escherichia coli* Virulence Demonstrated. **Journal of Infectious Diseases**, v. 171, n. 2, p. 465–468, 1 fev. 1995.

NAZNI, W. A. *et al.* Bacteria fauna from the house fly, *Musca domestica* (L.). **Tropical Biomedicine**, v. 22, n. 2, p. 225–231, dez. 2005.

NICHOLSON, E. B. *et al.* Proteus mirabilis urease: transcriptional regulation by UreR. **Journal of Bacteriology**, v. 175, n. 2, p. 465–473, jan. 1993.

O'HARA, C. M. *et al.* Classification of Proteus vulgaris biogroup 3 with recognition of Proteus hauseri sp. nov., nom. rev. and unnamed Proteus genomospecies 4, 5 and 6. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 50, n. 5, p. 1869–1875, 1 set. 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *GLASS – Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*. Disponível em: https://www.who.int/initiatives/glass. Acesso em: 28 set. 2025.

PEARSON, Melanie M. *et al.* Complete Genome Sequence of Uropathogenic *Proteus mirabilis* , a Master of both Adherence and Motility. **Journal of Bacteriology**, v. 190, n. 11, p. 4027–4037, jun. 2008.

PEARSON, Melanie M. *et al.* Transcriptome of Swarming *Proteus mirabilis*. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 6, p. 2834–2845, jun. 2010.

PEERBOOMS, P. G.; VERWEIJ, A. M.; MACLAREN, D. M. Vero cell invasiveness of *Proteus mirabilis.* **Infection and Immunity**, v. 43, n. 3, p. 1068–1071, mar. 1984.

PELLEGRINO, Rafael *et al. Proteus mirabilis* uroepithelial cell adhesin (UCA) fimbria plays a role in the colonization of the urinary tract. **Pathogens and Disease**, v. 67, n. 2, p. 104–107, mar. 2013.

PÉREZ-PÉREZ, F. Javier; HANSON, Nancy D. Detection of Plasmid-Mediated AmpC β-Lactamase Genes in Clinical Isolates by Using Multiplex PCR. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 6, p. 2153–2162, jun. 2002.

POLASEK, Tomas *et al.* ICTree: automatic perceptual metrics for tree models. **ACM Transactions on Graphics**, v. 40, n. 6, p. 1–15, dez. 2021.

POPOVIC, M. *et al.* Fosfomycin: an old, new friend? **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 29, n. 2, p. 127–142, fev. 2010.

QUIJADA, Narciso M. *et al.* TORMES: an automated pipeline for whole bacterial genome analysis. **Bioinformatics**, v. 35, n. 21, p. 4207–4212, 1 nov. 2019.

RATHER, Philip N. Swarmer cell differentiation in *Proteus mirabilis*. **Environmental Microbiology**, v. 7, n. 8, p. 1065–1073, ago. 2005.

ROCA, I. *et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. **New Microbes and New Infections**, v. 6, p. 22–29, jul. 2015.

ROCHA, SÃ©rgio P. D. *et al.* Aggregative adherence of uropathogenic *Proteus mirabilis* to cultured epithelial cells. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 51, n. 2, p. 319–326, nov. 2007.

ROCHA, SÃ©rgio P. D.; PELAYO, Jacinta S.; ELIAS, Waldir P. Fimbriae of uropathogenic *Proteus mirabilis*. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 51, n. 1, p. 1–7, out. 2007.

ROCHA, Sergio Paulo Dejato *et al.* Os gêneros *Proteus, Morganella e Providencia*: importância e implicações das infecções bacterianas em humanos e animais. *In*: ALMEIDA-BEZERRA, José Weverton; SANTOS, Marcos Aurélio Figueirêdo Dos (Eds.). **Saúde pública e saúde coletiva: contribuições para o bem-estar da comunidade 3**. 1. ed. *[S.l.]*: Atena Editora, 2024. p. 59–83.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, José Manuel *et al.* Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. **Drug Resistance Updates**, v. 29, p. 13–29, nov. 2016.

SAIKAWA, Gustavo Issamu Asai *et al.* Green-Synthesized Silver Nanoparticles in the Prevention of Multidrug-Resistant *Proteus mirabilis* Infection and Incrustation of Urinary Catheters BioAgNPs Against P. mirabilis Infection. **Current Microbiology**, v. 81, n. 4, p. 100, abr. 2024.

SANCHES, Matheus Silva *et al.* Genotypic and phenotypic profiles of virulence factors and antimicrobial resistance of Proteus mirabilis isolated from chicken carcasses: potential zoonotic risk. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 50, n. 3, p. 685–694, jul. 2019.

SANCHES, Matheus Silva *et al. Proteus mirabilis* from community-acquired urinary tract infections (UTI-CA) shares genetic similarity and virulence factors with isolates from chicken, beef and pork meat. **Microbial Pathogenesis**, v. 158, p. 105098, set. 2021.

SANCHES, Matheus Silva *et al.* Prevalence of Antimicrobial Resistance and Clonal Relationship in ESBL/AmpC-Producing Proteus mirabilis Isolated from Meat Products and Community-Acquired Urinary Tract Infection (UTI-CA) in Southern Brazil. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 370, 10 fev. 2023.

SARENEVA, T.; HOLTHÖFER, H.; KORHONEN, T. K. Tissue-binding affinity of *Proteus mirabilis* fimbriae in the human urinary tract. **Infection and Immunity**, v. 58, n. 10, p. 3330–3336, out. 1990.

SATO, Natsumi *et al.* First Detection of Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* in CTX-M-Producing *Escherichia coli* Isolates from Healthy Individuals in Japan. **Microbial Drug Resistance**, v. 19, n. 6, p. 477–482, dez. 2013.

SAUER, Karin *et al.* The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 10, p. 608–620, out. 2022.

SCAVONE, Paola *et al.* Fimbriae have distinguishable roles in *Proteus mirabilis* biofilm formation. **Pathogens and Disease**, v. 74, n. 5, p. ftw033, jul. 2016.

SCHAFFER, Jessica N.; PEARSON, Melanie M. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. **Microbiology Spectrum**, v. 3, n. 5, p. 3.5.10, 4 set. 2015.

SCHAFFER, Jessica N.; PEARSON, Melanie M. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *In*: MULVEY, Matthew A.; KLUMPP, David J.; STAPLETON, Ann E. (Orgs.). **Urinary Tract Infections**. Washington, DC, USA: ASM Press, 2016. p. 383–433.

SEEMANN, Torsten. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. **Bioinformatics**, v. 30, n. 14, p. 2068–2069, 15 jul. 2014.

SENIOR, B. W.; ALBRECHTSEN, M.; KERR, M. A. A survey of IgA protease production among clinical isolates of Proteeae. **Journal of Medical Microbiology**, v. 25, n. 1, p. 27–31, 1 jan. 1988.

SHEN, Ping *et al.* Novel Genetic Environment of the Carbapenem-Hydrolyzing β-Lactamase KPC-2 among *Enterobacteriaceae* in China. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 10, p. 4333–4338, out. 2009.

SHOKET, Heena *et al.* Occurrence of Proteus mirabilis associated with vegetable samples in Dehradun, Uttarakhand, India. **Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci**, v. 3, n. 7, p. 958–961, 2014.

SILVA, Ketrin Cristina Da; LINCOPAN, Nilton. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 2, p. 91–99, abr. 2012.

SILVA, Luana Carvalho *et al.* Clonal relationship, virulence genes, and antimicrobial resistance of *Morganella morganii* isolated from community-acquired infections and hospitalized patients: a neglected opportunistic pathogen. **International Microbiology**, 21 jul. 2023.

SOJO-DORADO, Jesús *et al.* Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 1, p. e2137277, 13 jan. 2022.

SOTO, Gabriel E.; HULTGREN, Scott J. Bacterial Adhesins: Common Themes and Variations in Architecture and Assembly. **Journal of Bacteriology**, v. 181, n. 4, p. 1059–1071, 15 fev. 1999.

SOTO, Sara M. Importance of Biofilms in Urinary Tract Infections: New Therapeutic Approaches. **Advances in Biology**, v. 2014, p. 1–13, 2 jul. 2014.

STICKLER, D. J. Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: something needs to be done. **Journal of Internal Medicine**, v. 276, n. 2, p. 120–129, ago. 2014.

SUÁREZ, Cristina; GUDIOL, Francesc. Antibióticos betalactámicos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 27, n. 2, p. 116–129, fev. 2009.

SWIHART, K. G.; WELCH, R. A. Cytotoxic activity of the *Proteus* hemolysin HpmA. **Infection and Immunity**, v. 58, n. 6, p. 1861–1869, jun. 1990.

TATFENG, YM *et al.* Mechanical transmission of pathogenic organisms: the role of cockroaches. **Journal of vector borne diseases**, v. 42, n. 4, p. 129, 2005.

TENOVER, Fred C. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. **The American Journal of Medicine**, v. 119, n. 6, p. S3–S10, jun. 2006.

TIBBETTS, R. *et al.* Detection of KPC-2 in a Clinical Isolate of *Proteus mirabilis* and First Reported Description of Carbapenemase Resistance Caused by a KPC β-Lactamase in *P. mirabilis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 9, p. 3080–3083, set. 2008.

TOLSON, D. L. *et al.* Expression of a nonagglutinating fimbria by *Proteus mirabilis.* **Infection and Immunity**, v. 63, n. 3, p. 1127–1129, mar. 1995.

TUMBARELLO, Mario *et al.* Multidrug-Resistant *Proteus mirabilis* Bloodstream Infections: Risk Factors and Outcomes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 3224–3231, jun. 2012.

ULLAH, Saif *et al. Proteus mirabilis:* A rare cause of pneumonia, radiologically mimicking malignancy of the lung. **Clinical Case Reports**, v. 11, n. 9, p. e7937, set. 2023.

UPHOFF, T. S.; WELCH, R. A. Nucleotide sequencing of the *Proteus mirabilis* calcium-independent hemolysin genes (hpmA and hpmB) reveals sequence similarity with the *Serratia marcescens* hemolysin genes (shlA and shlB). **Journal of Bacteriology**, v. 172, n. 3, p. 1206–1216, mar. 1990.

UZEH, RE; ALADE, FA; BANKOLE, M. The microbial quality of pre-packed mixed vegetable salad in some retail outlets in Lagos, Nigeria. **African Journal of Food Science**, v. 3, n. 9, p. 270–272, 2009.

VAN BAMBEKE, F. *et al.* Quinolones in 2005: an update. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 11, n. 4, p. 256–280, abr. 2005.

VAZIRIANZADEH, Babak *et al.* The First Report of Drug Resistant Bacteria Isolated from the Brown-Banded Cockroach, Supella longipalpa, in Ahvaz, South-western Iran. **Journal of Arthropod-Borne Diseases**, v. 8, n. 1, p. 53–59, 2014.

VERSALOVIC, James; KOEUTH, Thearith; LUPSKI, R. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to finerpriting of bacterial enomes. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 24, p. 6823–6831, 1991.

WANG, Minghua *et al.* New Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Gene, *qnrC* , Found in a Clinical Isolate of *Proteus mirabilis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 5, p. 1892–1897, maio 2009.

WANG, Yong *et al.* An outbreak of *Proteus mirabilis* food poisoning associated with eating stewed pork balls in brown sauce, Beijing. **Food Control**, v. 21, n. 3, p. 302–305, mar. 2010.

WASSIF, C.; CHEEK, D.; BELAS, R. Molecular analysis of a metalloprotease from *Proteus mirabilis.* **Journal of Bacteriology**, v. 177, n. 20, p. 5790–5798, out. 1995.

WISE, Mark G. *et al.* Global trends in carbapenem- and difficult-to-treat-resistance among World Health Organization priority bacterial pathogens: ATLAS surveillance program 2018–2022. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 37, p. 168–175, jun. 2024.

WONG, Marcus Ho Yin; WAN, Hoi Ying; CHEN, Sheng. Characterization of Multidrug-Resistant *Proteus mirabilis* Isolated from Chicken Carcasses. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 10, n. 2, p. 177–181, fev. 2013.

WOODFORD, Neil; FAGAN, Elizabeth J.; ELLINGTON, Matthew J. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum β-lactamases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 1, p. 154–155, 1 jan. 2006.

WRAY, S. K. *et al.* Identification and characterization of a uroepithelial cell adhesin from a uropathogenic isolate of Proteus mirabilis. **Infection and Immunity**, v. 54, n. 1, p. 43–49, out. 1986.

WU, Shuyu *et al.* Prevalence and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among *Escherichia col*i from pigs, pig carcasses and human. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 52, n. 1, p. 47, dez. 2010.

YEH, Hung-Yueh; LINE, John E.; HINTON, Arthur. Molecular Analysis, Biochemical Characterization, Antimicrobial Activity, and Immunological Analysis of *Proteus mirabilis* Isolated from Broilers. **Journal of Food Science**, v. 83, n. 3, p. 770–779, mar. 2018.

YI, Lanhua *et al.* High virulence *Proteus mirabilis* strains cause acceleration of decay of fresh-cut fruits. **LWT**, v. 182, p. 114820, jun. 2023.

YIGIT, Hesna *et al.* Novel Carbapenem-Hydrolyzing β-Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 4, p. 1151–1161, abr. 2001.

YOSHINAGA, Yuko *et al.* Genome Sequencing. *In*: DE VRIES, Ronald P.; TSANG, Adrian; GRIGORIEV, Igor V. (Orgs.). **Fungal Genomics**. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York, 2018. v. 1775 p. 37–52.

YU, Zhongjia *et al.* Isolation, characterization and antibiotic resistance of *Proteus mirabilis* from Belgian broiler carcasses at retail and human stool. **Food Microbiology**, v. 96, p. 103724, jun. 2021.

ZHANEL, George G.; ZHANEL, Michael A.; KARLOWSKY, James A. Oral and Intravenous Fosfomycin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 2020, p. 1–11, 28 mar. 2020.

ZHAO, Hui *et al. In vivo* phase variation of MR/P fimbrial gene expression in *Proteus mirabilis* infecting the urinary tract. **Molecular Microbiology**, v. 23, n. 5, p. 1009–1019, mar. 1997.

ZHAO, Hui *et al.* Use of Green Fluorescent Protein To Assess Urease Gene Expression by Uropathogenic *Proteus mirabilis* during Experimental Ascending Urinary Tract Infection. **Infection and Immunity**, v. 66, n. 1, p. 330–335, jan. 1998.

ZUNINO, Pablo *et al.* Virulence of a *Proteus mirabilis* ATF isogenic mutant is not impaired in a mouse model of ascending urinary tract infection. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 29, n. 2, p. 137–143, out. 2000.

ZUNINO, Pablo *et al.* New aspects of the role of MR/P fimbriae in *Proteus mirabilis* urinary tract infection. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 31, n. 2, p. 113–120, ago. 2001.

8- APÊNDICE

1) **Artigo como primeira autora**

- **Clonal relationship, virulence genes, and antimicrobial resistance of *Morganella morganii* isolated from community-acquired infections and hospitalized patients: a neglected opportunistic pathogen** – International Microbiology (2023)

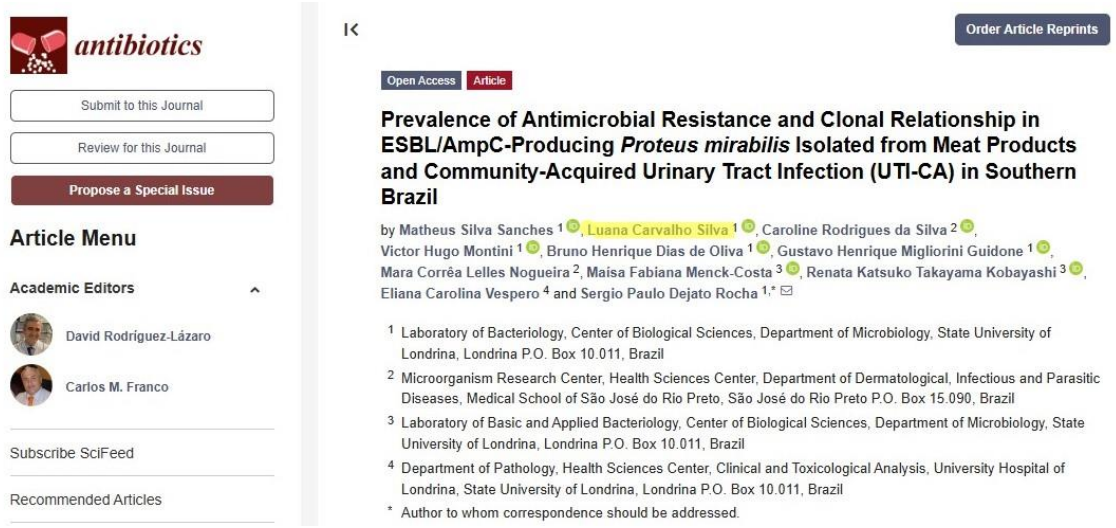
  Fator de impacto: 2,3



2) **Artigos como coautora**

- **Prevalence of Antimicrobial Resistance and Clonal Relationship in ESBL/AmpC-Producing *Proteus mirabilis* Isolated from Meat Products and Community-Acquired Urinary Tract Infection (UTI-CA) in Southern Brazil** – Antibiotics (2023)

  Fator de impacto: 4,6



antibiotics

Submit to this Journal

Review for this Journal

Propose a Special Issue

Article Menu

Academic Editors

David Rodríguez-Lázaro

Carlos M. Franco

Subscribe SciFeed

Recommended Articles

Order Article Reprints

Open Access Article

Prevalence of Antimicrobial Resistance and Clonal Relationship in ESBL/AmpC-Producing *Proteus mirabilis* Isolated from Meat Products and Community-Acquired Urinary Tract Infection (UTI-CA) in Southern Brazil

by Matheus Silva Sanches [1], Luana Carvalho Silva [1], Caroline Rodrigues da Silva [2], Victor Hugo Montini [1], Bruno Henrique Dias de Oliva [1], Gustavo Henrique Migliorini Guidone [1], Mara Corrêa Lelles Nogueira [2], Maisa Fabiana Menck-Costa [3], Renata Katsuko Takayama Kobayashi [3], Eliana Carolina Vespero [4] and Sergio Paulo Dejato Rocha [1,*]

[1] Laboratory of Bacteriology, Center of Biological Sciences, Department of Microbiology, State University of Londrina, Londrina P.O. Box 10.011, Brazil

[2] Microorganism Research Center, Health Sciences Center, Department of Dermatological, Infectious and Parasitic Diseases, Medical School of São José do Rio Preto, São José do Rio Preto P.O. Box 15.090, Brazil

[3] Laboratory of Basic and Applied Bacteriology, Center of Biological Sciences, Department of Microbiology, State University of Londrina, Londrina P.O. Box 10.011, Brazil

[4] Department of Pathology, Health Sciences Center, Clinical and Toxicological Analysis, University Hospital of Londrina, State University of Londrina, Londrina P.O. Box 10.011, Brazil

* Author to whom correspondence should be addressed.

- **Water quality monitoring in southern Brazil and the assessment of risk factors related to contamination by coliforms and *Escherichia coli*** – Journal of Water and Health (2023)

  Fator de impacto: 2,5



Water & Health

ISSUES JOURNAL INFORMATION LIBRARIANS BOOKS ABOUT

Volume 21, Issue 10

1 October 2023

RESEARCH ARTICLE | SEPTEMBER 26 2023

Water quality monitoring in southern Brazil and the assessment of risk factors related to contamination by coliforms and *Escherichia coli*

Nathalia Geovana Nascimento Santos; Luana Carvalho Silva; Gustavo Henrique Migliorini Guidone; Victor Hugo Montini; Bruno Henrique Dias Oliva; Arthur Bossi Nascimento; Diana Nara Ribeiro de Sousa; Emília Kiyomi Kuroda; Sergio Paulo Dejato Rocha

Check for updates

J Water Health (2023) 21 (10): 1550–1561.

https://doi.org/10.2166/wh.2023.182 Article history

- **Epidemiology and characterization of *Providencia stuartii* isolated from hospitalized patients in southern Brazil: a possible emerging pathogen** - Access Microbiology – (Microbiology Society / PUBMed)

Sem fator de impacto



ACCESS MICROBIOLOGY
an open research platform

Volume 5, Issue 10

Research Article | Open Access

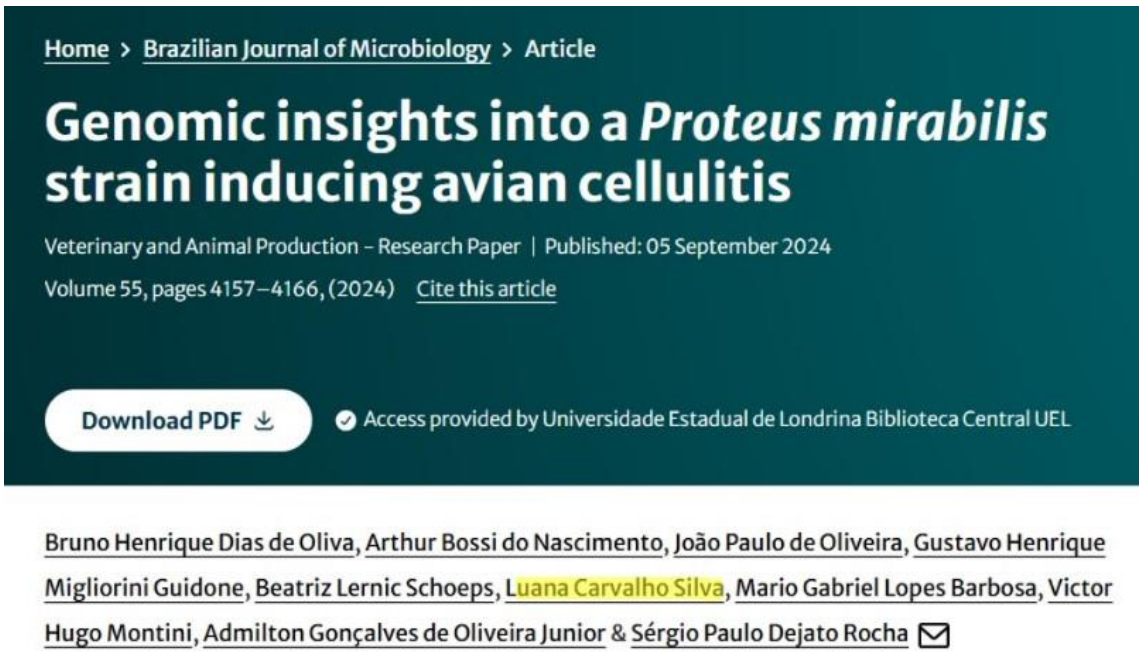
Epidemiology and characterization of *Providencia stuartii* isolated from hospitalized patients in southern Brazil: a possible emerging pathogen

Gustavo Henrique Migliorini Guidone[1], Jennifer Germiniani Cardozo[2], Luana Carvalho Silva[1], Matheus Silva Sanches[1], Ligia Carla Faccin Galhardi[3], Renata Katsuko Takayama Kobayashi[2], Eliana Carolina Vespero[4] and Sergio Paulo Dejato Rocha[1]

View Affiliations

- **Genomic insights into a *Proteus mirabilis* strain inducing avian cellulitis** -Brazilian Journal of Microbiology (2024)

Fator de Impacto: 2,1



Home > Brazilian Journal of Microbiology > Article

Genomic insights into a *Proteus mirabilis* strain inducing avian cellulitis

Veterinary and Animal Production – Research Paper | Published: 05 September 2024

Volume 55, pages 4157–4166, (2024) Cite this article

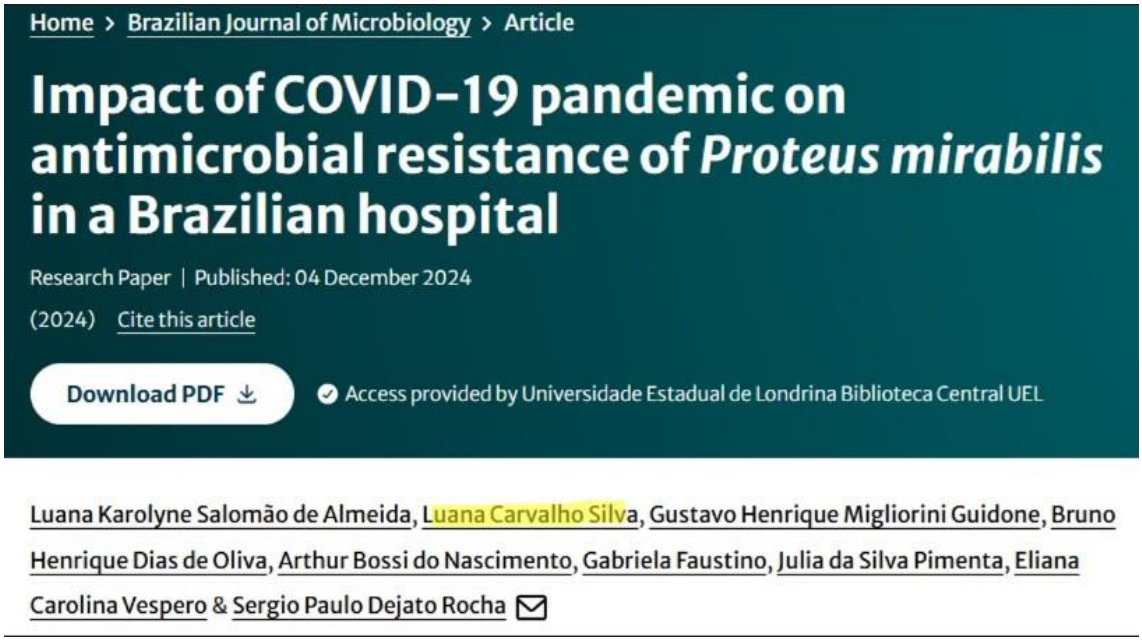
Download PDF

Access provided by Universidade Estadual de Londrina Biblioteca Central UEL

Bruno Henrique Dias de Oliva, Arthur Bossi do Nascimento, João Paulo de Oliveira, Gustavo Henrique Migliorini Guidone, Beatriz Lernic Schoeps, Luana Carvalho Silva, Mario Gabriel Lopes Barbosa, Victor Hugo Montini, Admilton Gonçalves de Oliveira Junior & Sérgio Paulo Dejato Rocha

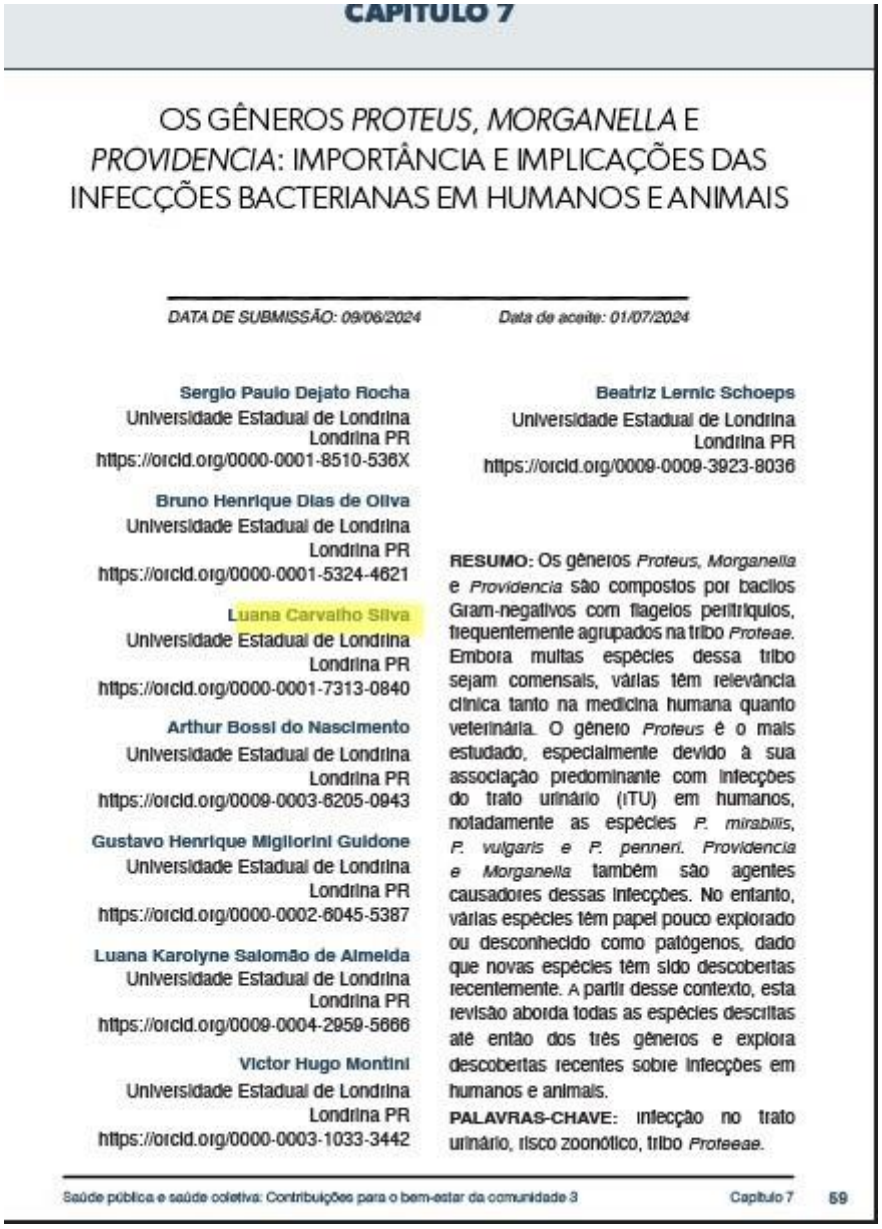
- **Impact of COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance of *Proteus mirabilis* in a Brazilian hospital** -Brazilian Journal of Microbiology (2024)

  Fator de Impacto: 2,1



3) Capítulos de livro

- **Os gêneros *Proteus, Morganella e Providencia*: importância e implicações das infecções bacterianas em humanos e animais (2024).**
  DOI: 10.22533/at.ed.0662415077



CAPÍTULO 7

OS GÊNEROS *PROTEUS*, *MORGANELLA* E *PROVIDENCIA*: IMPORTÂNCIA E IMPLICAÇÕES DAS INFECÇÕES BACTERIANAS EM HUMANOS E ANIMAIS

DATA DE SUBMISSÃO: 09/06/2024 *Data de aceite: 01/07/2024*

Sergio Paulo Dejato Rocha
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0000-0001-8510-536X

Bruno Henrique Dias de Oliva
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0000-0001-5324-4621

Luana Carvalho Silva
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0000-0001-7313-0840

Arthur Bossi do Nascimento
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0009-0003-6205-0943

Gustavo Henrique Migliorini Guidone
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0000-0002-6045-5387

Luana Karolyne Salomão de Almeida
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0009-0004-2959-5666

Victor Hugo Montini
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0000-0003-1033-3442

Beatriz Lernic Schoeps
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
https://orcid.org/0009-0009-3923-8036

RESUMO: Os gêneros *Proteus*, *Morganella* e *Providencia* são compostos por bacilos Gram-negativos com flagelos peritríquios, frequentemente agrupados na tribo *Proteae*. Embora muitas espécies dessa tribo sejam comensais, várias têm relevância clínica tanto na medicina humana quanto veterinária. O gênero *Proteus* é o mais estudado, especialmente devido à sua associação predominante com infecções do trato urinário (ITU) em humanos, notadamente as espécies *P. mirabilis*, *P. vulgaris* e *P. penneri*. *Providencia* e *Morganella* também são agentes causadores dessas infecções. No entanto, várias espécies têm papel pouco explorado ou desconhecido como patógenos, dado que novas espécies têm sido descobertas recentemente. A partir desse contexto, esta revisão aborda todas as espécies descritas até então dos três gêneros e explora descobertas recentes sobre infecções em humanos e animais.

PALAVRAS-CHAVE: infecção no trato urinário, risco zoonótico, tribo *Proteeae*.

- **Qualidade da água: um enfoque na avaliação microbiológica e físico-química para a saúde pública (2024). DOI: 10.22533/at.ed.26124090810**



QUALIDADE DA ÁGUA: UM ENFOQUE NA AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA E FÍSICO-QUÍMICA PARA A SAÚDE PÚBLICA

Data de submissão: 05/06/2024 *Data de aceite: 01/08/2024*

Sergio Paulo Dejato Rocha
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
ORCID: 0000-0001-8510-536X

Arthur Bossi do Nascimento
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
ORCID: 0009-0003-6205-0943

Gustavo Henrique Migliorini Guidone
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
ORCID: 0000-0002-6045-5387

Bruno Henrique Dias de Oliva
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
ORCID:0000-0001-5324-4621

Luana Carvalho Silva
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
ORCID: 0000-0001-7313-0840

Luana Karolyne Salomão de Almeida
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
0009-0004-2959-5666

Ana Paula dos Santos Alves
Universidade Estadual de Londrina
Londrina PR
ORCID 0009-0003-2066-5675

RESUMO: A água é um recurso vital para a vida na Terra, desempenhando um papel essencial em diversos aspectos, desde a manutenção da saúde humana até o suporte aos ecossistemas. Sua importância é inquestionável, pois é necessária para a sobrevivência de todas as formas de vida conhecidas. A qualidade da água pode ser afetada por fatores físico-químicos, (como temperatura, pH, turbidez, cloro e fluoretos), e microbiológicos (como presença de coliformes e *Escherichia coli*). No entanto, a qualidade microbiológica da água é de particular preocupação, pois a presença de microrganismos patogênicos pode representar uma ameaça significativa à saúde pública. A análise microbiológica da água é uma ferramenta fundamental para avaliar a qualidade microbiológica e garantir que a água seja segura para consumo. Existem métodos tradicionais e métodos rápidos que desempenham um papel crucial nesse processo. Os métodos tradicionais de análise microbiológica da água, como a técnica de filtração por membrana e a técnica de tubos múltiplos, envolvem a cultura de microrganismos em meios de cultura específicos. Embora esses métodos sejam confiáveis, geralmente são demorados e requerem dias para fornecer