

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

***SALMONELLA ENTERICA* NÃO-TIFOIDE: FATORES DE VIRULÊNCIA, RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS, EPIDEMIOLOGIA E SURTOS**

Trabalho submetido por
Márcia Sofia Ferras Da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas

dezembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

***SALMONELLA ENTERICA* NÃO-TIFOIDE: FATORES DE VIRULÊNCIA, RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS, EPIDEMIOLOGIA E SURTOS**

Trabalho submetido por
Márcia Sofia Ferras Da Silva
para a obtenção do grau de **Mestre** em Análises Clínicas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Lucinda Bessa

dezembro de 2025

Agradecimentos

Em primeiro lugar, expresso a minha sincera gratidão à Prof. Doutora Lucinda Bessa, minha orientadora, pela orientação científica, disponibilidade e incentivo constantes ao longo de todo este trabalho. A sua dedicação, rigor e apoio foram fundamentais para a realização desta monografia e para o meu crescimento académico e pessoal.

Agradeço profundamente à minha família, pelo amor incondicional, paciência e apoio em todos os momentos. Foram o meu alicerce e fonte de força, acreditando sempre em mim e motivando-me a persistir, mesmo nas fases mais desafiantes deste percurso.

Aos meus amigos, deixo um sentido agradecimento pela amizade, compreensão e pelas palavras de encorajamento que tornaram esta jornada mais leve e gratificante.

A todos os que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização deste trabalho, deixo o meu mais sincero reconhecimento.

Resumo

Salmonella enterica é uma bactéria patogénica que coloniza o trato gastrointestinal de aves e mamíferos e pode causar infeções em humanos. A espécie divide-se em várias subespécies e em mais de 2600 serotipos diferentes, agrupados em serotipos de *S. enterica* tifoide e não-tifoide. Em humanos, as infeções por *S. enterica* manifestam-se essencialmente sob três formas: salmonelose não-tifoide não invasiva, salmonelose não-tifoide invasiva e febre tifoide. A salmonelose não-tifoide é geralmente uma gastroenterite aguda, resultante da ingestão de alimentos malcozinhados e/ou contaminados. O período de incubação varia entre 12 e 72 horas, e a gravidade da doença depende de fatores como o número de bactérias ingeridas, o estado imunológico do indivíduo e o serotipo envolvido. Na União Europeia, a salmonelose é a segunda causa mais frequente de infeções gastrointestinais, logo após as provocadas por *Campylobacter*.

O objetivo desta revisão narrativa foi analisar os principais fatores de virulência, os mecanismos de resistência aos antibióticos, a epidemiologia e os surtos relevantes e/ou recentes associados a *S. enterica* não-tifoide (SNT). Esta revisão permitiu evidenciar que a patogenicidade de SNT resulta da interação de múltiplos fatores de virulência, como ilhas de patogenicidade, sistemas de secreção, fímbrias, flagelos e formação de biofilmes, que permitem à bactéria aderir, invadir e sobreviver no hospedeiro, escapando à resposta imunitária. A sua elevada plasticidade genética e capacidade de regulação epigenética reforçam o seu papel como agente zoonótico persistente e disseminável. Paralelamente, destacou-se a crescente preocupação com a resistência antimicrobiana, potenciada pela transferência horizontal de genes, pela formação de biofilmes e pelo uso excessivo de antibióticos, o que compromete a eficácia terapêutica e exige estratégias integradas de controlo e uso racional destes fármacos. Assim, este trabalho contribuirá para uma melhor compreensão da importância clínica e epidemiológica desta bactéria, reforçando a necessidade de estratégias eficazes de vigilância e prevenção em saúde pública.

Palavras-chave: *Salmonella enterica*; fatores de virulência; epidemiologia; resistência aos antibióticos.

Abstract

Salmonella enterica is a commensal bacterium found in the gastrointestinal tract of birds and mammals, capable of causing infections in humans. The species is divided into several subspecies and more than 2600 different serotypes, grouped into typhoidal and non-typhoidal *S. enterica* serotypes. In humans, infections caused by *S. enterica* mainly present in three forms: non-typhoidal non-invasive salmonellosis, invasive non-typhoidal salmonellosis, and typhoid fever. Non-typhoidal salmonellosis is typically an acute gastroenteritis resulting from the ingestion of undercooked and/or contaminated food. The incubation period ranges from 12 to 72 hours, and the severity of the disease depends on factors such as the bacterial load ingested, the individual's immune status, and the serotype involved. In the European Union, salmonellosis is the second most frequent cause of gastrointestinal infections, following those caused by *Campylobacter*.

The aim of this narrative review was to analyze the main virulence factors, mechanisms of antibiotic resistance, epidemiology, and relevant and/or recent outbreaks associated with non-typhoidal *S. enterica*. This review highlights that the pathogenicity of non-typhoidal *Salmonella* results from the interaction of multiple virulence factors, such as pathogenicity islands, secretion systems, fimbriae, flagella, and biofilm formation, which enable the bacterium to adhere to, invade, and survive within the host, evading the immune response. Its high genetic plasticity and capacity for epigenetic regulation further reinforce its role as a persistent and disseminating zoonotic agent. Additionally, growing concern has been noted regarding antimicrobial resistance, driven by horizontal gene transfer, biofilm formation, and the overuse of antibiotics, which compromise therapeutic efficacy and demand integrated control strategies and rational antibiotic use. Therefore, this work contributes to a better understanding of the clinical and epidemiological significance of this bacterium, emphasizing the need for effective surveillance and prevention strategies in public health.

Keywords: *Salmonella enterica*; virulence factors; epidemiology; antibiotic resistance.

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO.....	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. História da salmonelose.....	15
2. Etiologia do género <i>Salmonella</i>	16
2.1 Classificação e nomenclatura	16
2.2 Classificação antigénica	17
2.3 Características celulares, morfológicas (em cultura) e bioquímicas	19
3. Fatores de virulência de <i>Salmonella enterica</i>	23
3.1 Ilhas de patogenicidade	23
3.2 Toxinas	26
3.3 Flagelos.....	26
3.4 Fímbrias	26
3.5 Sistemas de secreção	27
3.6 Formação de biofilme	27
4. Patogénese	30
5. Transmissão	32
6. Aspetos clínicos das infeções por <i>Salmonella enterica</i> não-tifoide	34
6.1 Sinais e sintomas	34
6.1.1 Febre entérica	34
6.1.2 Bacteriemia	34
6.1.3 Doença focal localizada.....	34
6.2 Complicações pós-infeciosas.....	35
6.3 Diagnóstico de infeções por <i>Salmonella</i>	35
6.4 Tratamento.....	36
7. Epidemiologia das infeções por <i>Salmonella</i> não-tifoide	38

7.1 Epidemiologia na União Europeia.....	39
7.2 Epidemiologia em Portugal	42
8. Resistência aos antibióticos.....	44
8.1 Mecanismos de resistência a antibióticos	45
8.2 Reguladores transcricionais e o seu papel na resistência aos antibióticos	47
8.2.1 Família TetR	47
8.2.2 Família AraC/XylS	48
8.2.3 Sistemas de transdução de sinal de dois componentes	50
8.2.4 Família MerR.....	53
8.2.5 Família MarR.....	54
8.2.6 Família de Proteínas Tipo-Histona (H-NS).....	54
8.2.7 Família LysR	54
8.3 Epidemiologia da resistência antimicrobiana em <i>Salmonella</i>	58
9. Surtos e impacto na saúde pública.....	61
9.1 Surto de <i>Salmonella</i> Typhimurium em Illinois, EUA (1985)	62
9.2 Surto de <i>Salmonella</i> Typhimurium associado a chocolates Kinder (2022).....	62
9.3 Surto de <i>Salmonella</i> Mbandaka ST413 (2021–2024).....	63
9.4 Surto de <i>Salmonella</i> Enteritidis ST11 (2023).....	64
9.5 Surto de <i>Salmonella</i> Saintpaul associado ao consumo de melão cantaloupe, Reino Unido e Portugal (2023)	65
9.6 Surto de <i>Salmonella</i> Strathcona ST2559 associado ao consumo de tomate (2023–2025).....	66
10. Controlo e prevenção das infeções não-tifóides	67
III. CONCLUSÃO.....	69
IV. BIBLIOGRAFIA.....	71

Índice de Figuras

Figura 1. Classificação das espécies e subespécies de <i>Salmonella</i> (adaptado de Hurley <i>et al.</i> , 2014).....	16
Figura 2. Ilustração esquemática da estrutura de <i>Salmonella</i> (adaptado de Teklemariam <i>et al.</i> , 2023).....	19
Figura 3. Morfologia de <i>Salmonella</i> em meios seletivos (adaptado de Association of Public Health Laboratories, 2024).....	21
Figura 4. Representação esquemática dos mecanismos de infeção de <i>Salmonella</i> (adaptado de Teklemariam <i>et al.</i> , 2023).	30
Figura 5. Casos confirmados de salmonelose por 100 000 habitantes, por país, UE/EEA, 2022 (retirado de European Centre for Disease Prevention and Control, 2024).	40
Figura 6. Representação dos mecanismos de resistência a antibióticos em <i>Salmonella</i> spp. (adaptado de Teklemariam <i>et al.</i> , 2023).	45
Figura 7. Proporção de isolados de <i>Salmonella</i> em humanos que são completamente suscetíveis, resistentes a uma ou duas classes de antimicrobianos ou resistentes a múltiplos fármacos em 2023 (adaptado de EFSA & ECDC, 2025).	59
Figura 8. Tendências na resistência à AMP, CIP, CTX e TET em <i>Salmonella</i> spp. de humanos em 26 países notificantes, 2014-2023 (adaptado de EFSA & ECDC, 2025)..	60
Figura 9. Distribuição geográfica de casos relatados de surto de <i>Salmonella</i> Typhimurium (n=151) e países onde os produtos implicados foram distribuídos (n=113), a partir de 25 de abril de 2022 (adaptado de World Health Organization, 2022).	63
Figura 10. Curva epidémica dos casos confirmados de <i>Salmonella</i> Saintpaul (n = 98), no Reino Unido e em Portugal, de setembro a novembro de 2023 (adaptado de McGeoch <i>et al.</i> , 2024).	65

Índice de Tabelas

Tabela 1. Resumo das principais ilhas de patogenicidade de <i>Salmonella</i> e as suas funções.	25
Tabela 2. Casos confirmados de salmonelose e rácio por 100 000 habitantes, por país e ano, UE/EEE, 2018–2022 (retirado de European Centre for Disease Prevention and Control, 2024).....	41
Tabela 3. Resumo dos principais sistemas de dois componentes em <i>Salmonella</i> e as suas funções.....	53
Tabela 4. Resumo do papel das proteínas da família LysR na virulência de <i>Salmonella</i>	57
Tabela 5. Suscetibilidade completa e multirresistência em isolados humanos de <i>Salmonella</i> spp. em 2023 (EFSA & ECDC, 2025).....	58

Lista de Abreviaturas

AMP - Ampicilina

ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

CIP - Ciprofloxacina

CTX - Cefotaxima

DALYs - *Disability-Adjusted Life Years*

Dam - DNA adenina metiltransferase

ECDC - *European Centers for Disease Control and Prevention*

EFSA - *European Food Safety Authority*

EUA - Estados Unidos da América

GBD - *Global Burden of Disease*

H - Antígenos flagelares

H-NS - A Família de Proteínas Tipo-Histona

H₂S - Sulfeto de hidrogénio

HE - Hektoen Enteric

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HK - Histidina cinase

LPS - Lipopolissacarídeo

LTTR - *LysR-Type Transcriptional Regulator*

MDR - Multirresistente

NAS - N-acetilserina

O - Antígenos somáticos

OAS - O-acetilserina

ReA - Artrite reativa

ROS - Espécies reativas de oxigénio

RR - Regulador de resposta

S₄O₆²⁻ - Tetrionato

SCV - *Salmonella-containing vacuoles*

SNT - *Salmonella enterica* não-tifoide

SNTi - *Salmonella enterica* não-tifoide invasiva

SPIs - Ilhas de patogenicidade

SS - Salmonella-Shigella

ST - *Sequence type*

T3SS - Sistema de secreção do tipo III

T6SS - Sistema de secreção do tipo VI

TCS - Sistemas de transdução de dois componentes

TET - Tetraciclina

UE - União Europeia

Vi/K - Antígenos capsulares

WHO - *World Health Organization*

XLD - Xylose Lysine Deoxycholate

I. INTRODUÇÃO

Salmonella enterica não-tifoide (SNT) é uma das principais causas de gastroenterite em humanos, constituindo uma importante preocupação de saúde pública a nível mundial e com significativo impacto económico, devido aos custos associados à vigilância, investigação, tratamento e prevenção (Crump *et al.* 2004). Esta bactéria apresenta uma grande diversidade de serotipos, alguns adaptados a hospedeiros específicos, enquanto outros possuem um amplo espectro de hospedeiros. A infeção em humanos ocorre principalmente pela ingestão de alimentos contaminados, como carne, ovos, lacticínios, frutas e vegetais, podendo também resultar do contacto com animais. O vasto leque de hospedeiros e a presença generalizada da bactéria no ambiente tornam o seu controlo um desafio (CDC, 2024a; WHO, 2018).

A capacidade de SNT provocar doença depende de fatores de virulência específicos, que facilitam a colonização e invasão do hospedeiro. A emergência de estirpes multirresistentes, associada ao uso inadequado de antimicrobianos, acrescenta complexidade ao seu tratamento (EFSA & ECDC, 2025). Considerando que a maioria das infeções humanas decorre do consumo de alimentos de origem animal contaminados, a salmonelose não-tifoide mantém-se como uma ameaça relevante para a saúde pública (WHO, 2018).

A epidemiologia da bactéria é complexa, caracterizada pela ocorrência de surtos em diferentes regiões e pelo seu potencial zoonótico (WHO, 2018; Kuria, 2023). A resistência antimicrobiana crescente, aliada à ampla distribuição da bactéria na natureza e na cadeia alimentar, reforça a dificuldade de controlo da doença (EFSA & ECDC, 2025).

Esta monografia visa analisar os principais fatores de virulência, a resistência a antibióticos, a epidemiologia e os surtos de SNT, destacando a sua relevância para a saúde pública e as estratégias de prevenção e controlo. Para isso foi feita uma pesquisa bibliográfica em várias bases de dados, nomeadamente Pubmed, Scopus e Cochrane, usando as palavras-chave: “*Salmonella enterica*”, “virulence factors”, “epidemiology”, “antibiotic resistance”.

II. DESENVOLVIMENTO

1. História da salmonelose

A salmonelose acompanha a história há muitos séculos. Pensa-se que uma epidemia que devastou a cidade de Atenas por volta de 430 a.C., poderá ter sido provocada por uma variante de febre tifoide (Papagrigorakis *et al.*, 2006).

O nome do género *Salmonella* surgiu apenas no século XIX, em homenagem ao veterinário norte-americano Daniel E. Salmon. Nessa época, o investigador Theobald Smith, que trabalhava sob a supervisão de Salmon, isolou uma bactéria (posteriormente reconhecida como *Salmonella enterica* subespécie *enterica* serotipo Choleraesuis) de suínos (Eng *et al.*, 2015).

O estudo da bactéria em humanos teve início com o trabalho do patologista alemão Karl Joseph Eberth em 1880 que identificou um microrganismo associado a casos de febre tifoide. Mais tarde, em 1884, Georg Theodor August Gaffky confirmou essas observações, consolidando o conhecimento sobre o agente, hoje identificado como *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotipo Typhi (Gryglewski & Chlipała, 2020).

Registos históricos apontam que várias personalidades, incluindo o presidente dos Estados Unidos William Henry Harrison e Wilbur Wright, um dos irmãos pioneiros da aviação, terão sucumbido a infeções provocadas por *Salmonella* (McHugh & Mackowiak, 2014).

O impacto desta bactéria na saúde pública ficou também marcado pelo caso de Mary Mallon, em 1907, conhecida como “Typhoid Mary”, uma portadora assintomática de *Salmonella* Typhi, que infetou diversas famílias enquanto trabalhava como cozinheira. Mary ficou isolada em quarentena durante 26 anos na ilha de North Brother. Faleceu sozinha, encontrando conforto apenas na sua fé religiosa, à qual se manteve profundamente devota até ao fim da vida (Marineli *et al.*, 2013).

2. Etiologia do género *Salmonella*

2.1 Classificação e nomenclatura

O género *Salmonella* pertence à família Enterobacteriaceae, que inclui outros géneros de grande relevância clínica, como *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Yersinia* k. Estas bactérias estão amplamente distribuídas no ambiente e colonizam o trato gastrointestinal de animais domésticos, animais selvagens e do ser humano, o que contribui para a sua ampla disseminação e para a sua importância em saúde pública (WHO, 2018).

Atualmente, o género *Salmonella* está taxonomicamente dividido em duas espécies principais: *Salmonella bongori* e *Salmonella enterica* (Figura 1), cuja diferenciação se baseia em análises da sequenciação do gene 16S rRNA. A espécie *S. bongori* é menos comum e encontra-se maioritariamente associada a répteis e ambientes específicos. Por outro lado, *S. enterica* é a espécie de maior relevância clínica e epidemiológica, sendo responsável pela grande maioria das infeções em humanos e animais (Eng *et al.*, 2015).

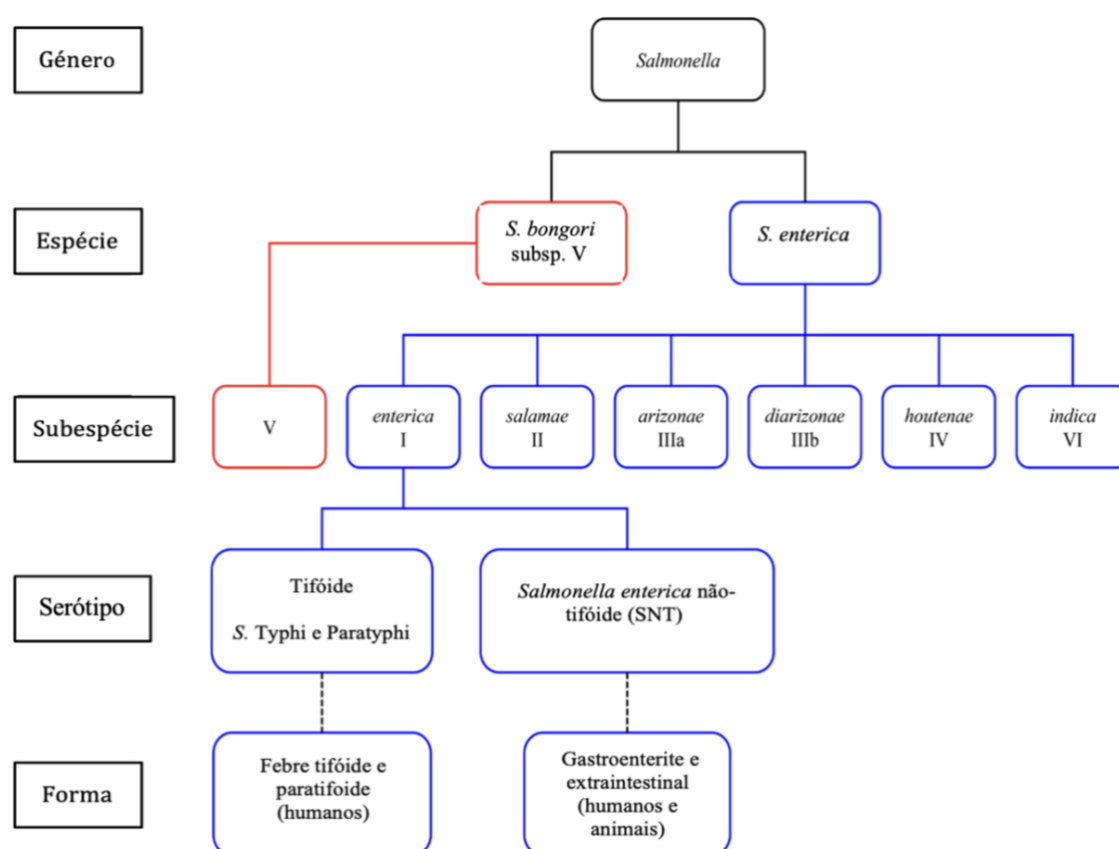


Figura 1. Classificação das espécies e subespécies de *Salmonella* (adaptado de Hurley *et al.*, 2014).

A espécie *S. enterica* é subdividida em seis subespécies (Hurley *et al.* 2014):

- *S. enterica* subsp. *enterica*
- *S. enterica* subsp. *salamae*
- *S. enterica* subsp. *arizonae*
- *S. enterica* subsp. *diarizonae*
- *S. enterica* subsp. *houstenae*
- *S. enterica* subsp. *indica*

Entre as diferentes subespécies de *Salmonella*, *S. enterica* subsp. *enterica* é a mais comum em mamíferos e é responsável por cerca de 99% das infecções em seres humanos e outros animais de sangue quente. Já as restantes cinco subespécies de *Salmonella*, assim como *S. bongori*, são encontradas principalmente em ambientes naturais e em animais de sangue-frio, sendo, portanto, pouco frequentes em infecções humanas (Brenner *et al.*, 2000).

Com o avanço das técnicas genómicas, a classificação de *Salmonella* passou a incorporar também métodos baseados em sequências de DNA, como a tipagem multilocus. Este método permite agrupar isolados de acordo com o seu perfil genético, atribuindo-lhes um identificador denominado *sequence type* (ST). Cada ST representa uma combinação única de alelos em genes de manutenção, o que facilita a comparação entre isolados e a vigilância epidemiológica global. De acordo com Deng *et al.* (2025), a integração da nomenclatura clássica de serotipos com os tipos de sequência derivados de dados genómicos oferece uma abordagem mais precisa e reprodutível para a caracterização de *Salmonella*.

2.2 Classificação antigénica

De acordo com o esquema de White-Kauffmann-Le Minor, já foram identificados cerca de 2659 serotipos de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (Issenhuth-Jeanjean *et al.*, 2014). Esses serotipos podem ser classificados em tifoídes e não-tifoídes (SNT) com base na sua patogenicidade em humanos e animais. Os serotipos tifoídes, *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi, são específicos do hospedeiro humano e causam doença sistémica significativa (alta morbilidade) e podem levar a complicações graves com risco de morte se não tratados (Issenhuth-Jeanjean *et al.*, 2014).

Os SNT destacam-se pela alta capacidade de adaptação, permitindo uma rápida disseminação, podem infetar tanto humanos como animais. Alguns apresentam

preferência por hospedeiros específicos, como *S. Typhimurium* (pombos), *S. Abortusovis* (ovelhas), *S. Typhisuis* (suínos), *S. Gallinarum* e *S. Pullorum* (aves), *S. Dublin* e *S. Choleraesuis* são mais comuns em gado e suínos (Lamichhane *et al.*, 2024; Saraf *et al.*, 2021). Entre os SNT mais prevalentes a nível mundial encontram-se *S. Enteritidis*, *S. Newport*, *S. Typhimurium* e *S. Javiana* (Shah *et al.*, 2024).

A gravidade da infeção por *Salmonella* depende de fatores como a carga bacteriana, a espécie, a idade e o estado imunológico do hospedeiro (Evangelopoulou *et al.* 2013). Por exemplo, *S. Choleraesuis* causa doenças mais graves em suínos do que em humanos. Já serotipos com um amplo espectro, como *S. Typhimurium*, podem infectar várias espécies, incluindo humanos, gado, cavalos, pombos, roedores e outras aves (Lamichhane *et al.*, 2024).

Os serotipos são classificados com base na estrutura dos antígenos somáticos (O), flagelares (H) e capsulares (Vi ou K) (Figura 2), de acordo com o esquema serológico de White-Kauffmann-Le Minor (Brenner *et al.*, 2000; Grimont & Weill, 2007). Este esquema assenta na tipificação antígenica da bactéria, utilizando três grupos principais de antígenos:

- Antígenos somáticos (O) - Fazem parte do lipopolissacarídeo (LPS) presente na membrana externa da célula bacteriana das bactérias Gram-negativas. Estes antígenos são termorresistentes e estão associados à especificidade do grupo (ou grupo antígeno), sendo essenciais na identificação primária do serotipo (Hu & Kopecko, 2003).
- Antígenos flagelares (H) - estão associados às proteínas estruturais que compõem os flagelos. *Salmonella enterica* pode expressar alternadamente dois tipos distintos de antígenos flagelares H (fase 1 e fase 2), um processo conhecido como variação de fase, que lhe permite escapar à resposta imunitária do hospedeiro. Esta capacidade de alternância antígenica é uma importante estratégia de virulência e persistência no hospedeiro (McQuiston *et al.*, 2011).
- Antígenos capsulares (Vi ou K) - Alguns serotipos de *Salmonella enterica*, como *S. Typhi*, produzem uma cápsula de polissacarídeos que expressa o chamado antígeno Vi. Este antígeno tem a capacidade de inibir a resposta da imunidade inata, reduzindo o reconhecimento pelo sistema complemento e facilitando a disseminação sistémica da bactéria.

O antígeno Vi é característico de estirpes associadas à febre tifoide e é utilizado como marcador adicional em certos testes de diagnóstico e vacinação (Parween *et al.*, 2019).

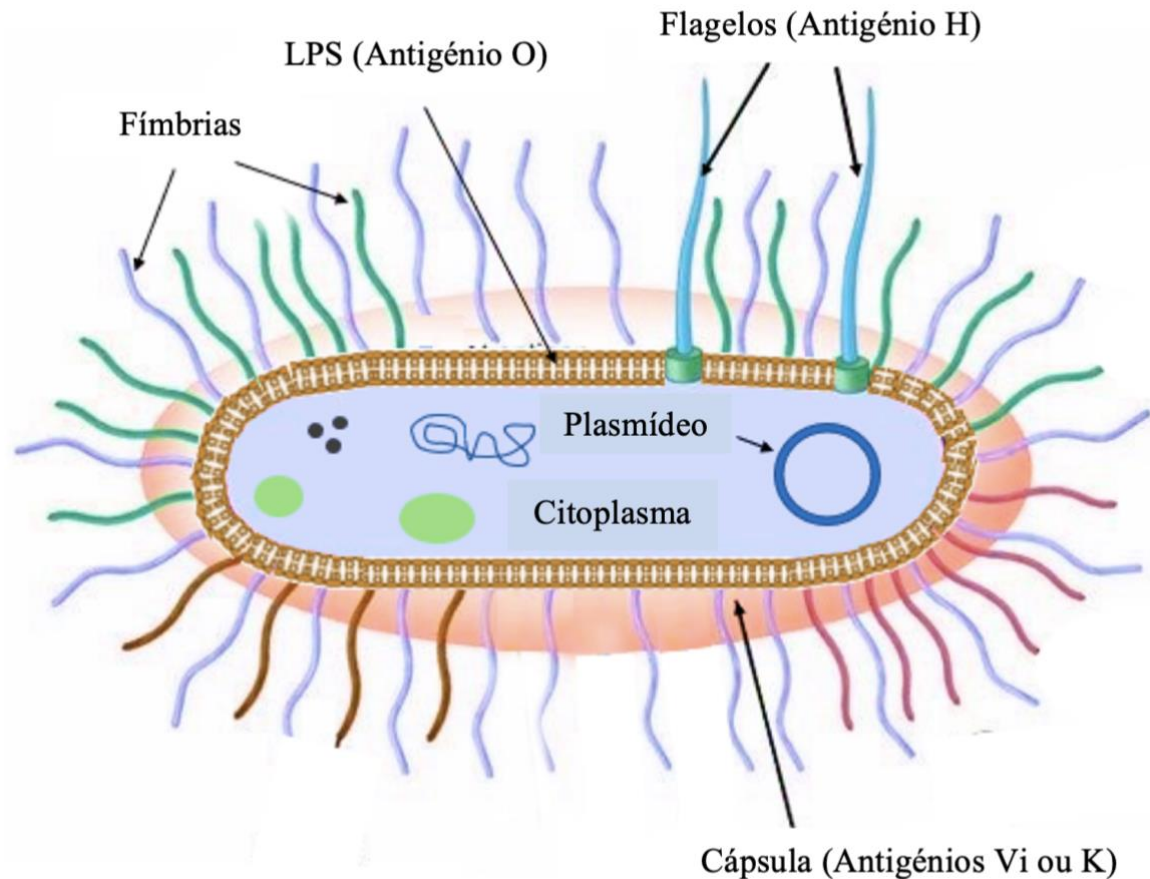


Figura 2. Ilustração esquemática da estrutura de *Salmonella* (adaptado de Teklemariam *et al.*, 2023).

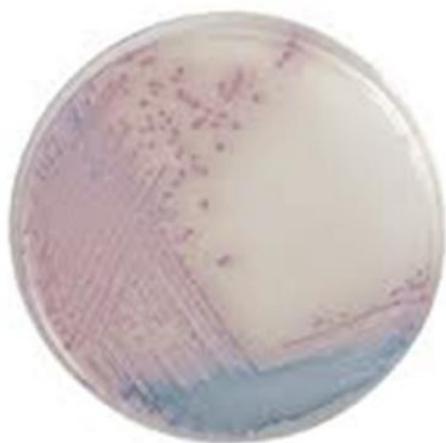
A combinação específica de antígenos O e H (e, quando aplicável, Vi/K) permite a definição de cada serotipo de forma única. Estes serotipos diferem nos seus perfis de virulência, espectros de hospedeiros e distribuições geográficas, o que os torna particularmente relevantes para o estudo da epidemiologia de surtos, bem como para o desenvolvimento de estratégias eficazes de vigilância, controlo e tratamento; permitindo traçar rotas de transmissão, identificar reservatórios e implementar medidas de prevenção eficazes (Eng *et al.*, 2015).

2.3 Características celulares, morfológicas (em cultura) e bioquímicas

As bactérias do género *Salmonella* são bacilos Gram-negativos com dimensões que variam entre 0,7 e 1,5 µm de largura e entre 2 e 5 µm de comprimento. Não formam esporos e, na maioria dos casos, apresentam mobilidade através de flagelos distribuídos

por toda a superfície celular, com exceção de algumas variantes, como *S. Gallinarum* e *S. Pullorum*, que são imóveis. A presença de cápsula é rara, observando-se apenas em determinados serotipos, como *S. Typhi* (Kuria, 2023).

Estas bactérias do género *Salmonella* são anaeróbias facultativas. Não são fastidiosas, o que permite o seu crescimento em meios de cultura simples. Para a sua deteção e diferenciação, são frequentemente utilizados meios seletivos, como por exemplo Hektoen Enteric (HE), Xylose Lysine Deoxycholate (XLD), *Salmonella* CHROMagar, *Salmonella*-*Shigella* (SS) ou XLT-4 (Park *et al.*, 2012). *Salmonella* spp. apresenta características distintas nos diferentes meios: no SS, forma colónias incolores com centro preto; no HE, colónias azul-esverdeadas claras com centro preto; no XLD, colónias do translúcido ao rosa/vermelho, também com centro preto; no *Salmonella* CHROMagar, colónias malva; e no XLT-4, colónias pretas ou vermelhas com centro preto (Figura 3).



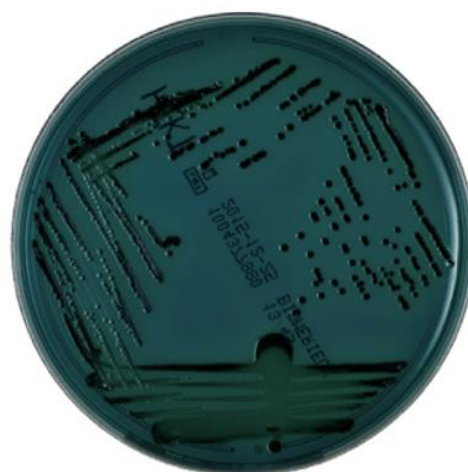
**Salmonella em Salmonella
CHROMagar**



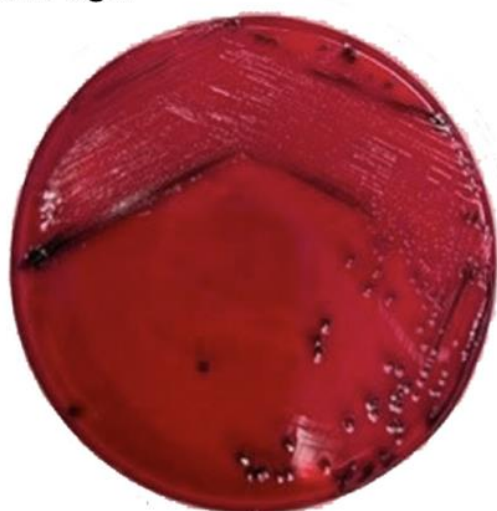
**Salmonella em Salmonella-Shigella
agar**



Salmonella em XLD agar



Salmonella em HE agar



Salmonella em XLT4 agar

Figura 3. Morfologia de *Salmonella* em meios seletivos (adaptado de Association of Public Health Laboratories, 2024).

Uma das suas vantagens competitivas é a capacidade de utilizar tetrionato ($\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$). O $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$ funciona como aceitador de elétrons alternativo, permitindo à *Salmonella* realizar respiração anaeróbia, o que facilita a sua sobrevivência em locais onde coexistem outras bactérias. Esta propriedade é, inclusive, aplicada em técnicas laboratoriais para enriquecer amostras e facilitar o seu isolamento (Price-Carter *et al.*, 2001).

Do ponto de vista bioquímico, as bactérias do género *Salmonella* são oxidase-negativo, catalase-positivo e nitrato-positivo. Fermentam a glicose, frequentemente com produção de gás. De forma geral, conseguem produzir sulfeto de hidrogénio (H_2S), com exceção de alguns serotipos como *Salmonella* Paratyphi A e *Salmonella* Choleraesuis. Estas bactérias também são capazes de utilizar citrato como única fonte de carbono, descarboxilar lisina e fermentar dulcitol. Por outro lado, são urease-negativo e indol-negativo, não realizam a desaminação de fenilalanina/triptofano e dão negativo na reação de Voges–Proskauer (Krieg *et al.*, 2010).

3. Fatores de virulência de *Salmonella enterica*

Salmonella enterica possui um conjunto complexo de fatores de virulência que lhe permitem colonizar, infetar, invadir e persistir no hospedeiro. Estes fatores incluem toxinas, sistemas de secreção, estruturas de adesão e mobilidade, bem como a formação de biofilmes (Teklemariam *et al.*, 2023).

3.1 Ilhas de patogenicidade

Até à data, foram identificadas 24 ilhas de patogenicidade (SPIs) em *Salmonella*, que correspondem a regiões genômicas adquiridas por transferência horizontal. Estas ilhas incluem diversos genes que codificam vários fatores de virulência, incluindo sistemas de secreção, formação de flagelos, fímbrias, cápsula, bem como mecanismos de colonização celular, evasão imunitária e adaptação ao hospedeiro (Fàbrega & Vila, 2013).

Cerca de 21 SPIs estão geralmente presentes em *Salmonella enterica*, sendo fundamentais para a sua capacidade de adaptação, sobrevivência intracelular e patogenicidade (Tomljenovic-Berube *et al.*, 2013; Fattinger *et al.*, 2021). Entre estas, destacam-se a SPI-1 e a SPI-2 (Fookes *et al.*, 2011). A SPI-1, comum a todas as espécies e subespécies de *Salmonella*, codifica um sistema de secreção do tipo III (T3SS) essencial para a introdução de proteínas efetoras na célula hospedeira, facilitando a invasão e colonização, induzindo respostas inflamatórias e contribuindo para a quebra da barreira epitelial da célula do hospedeiro, incluindo genes que codificam proteínas fundamentais na reorganização do citoesqueleto de actina, cuja expressão é estimulada por condições presentes no trato gastrointestinal, como baixa disponibilidade de oxigênio, elevada osmolaridade e pH neutro (Hurley *et al.*, 2014; Ilyas *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2019).

Por sua vez, a SPI-2, exclusiva de *S. enterica*, garante a sobrevivência e multiplicação da bactéria dentro dos macrófagos. Impede a fusão dos vacúolos com lisossomas e evita a acidificação do vacúolo — os chamados *Salmonella-containing vacuoles* (SCVs) —, além de codificar proteínas efetoras, chaperonas e proteínas de translocação. A sua expressão é regulada por estímulos específicos dos macrófagos, como baixa concentração de fosfato inorgânico, baixos níveis de íons Mg^{2+} e pH ligeiramente ácido (Hurley *et al.*, 2014; Song *et al.*, 2019). Tal como a SPI-1, a SPI-2 possui um T3SS capaz de translocar mais de 30 proteínas únicas para as células hospedeiras, modulando os vacúolos intracelulares e ajudando a bactéria a escapar à resposta imunitária (Jiang *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2019).

A SPI-3, por exemplo, codifica proteínas como MisL, que promovem a adesão às células hospedeiras e a colonização prolongada. A SPI-4 compreende um operão constituído pelos genes *siiA–siiF*, responsável pela produção da proteína adesiva SiiE, um importante determinante de virulência associado à adesão epitelial e à colonização intestinal (Song *et al.*, 2019). A SPI-5, semelhante à SPI-1, participa no “membrane ruffling” (processo em que a célula hospedeira forma projeções e ondulações na membrana plasmática, induzidas pela reorganização da actina, permitindo a entrada da bactéria na célula) e na ativação da resposta inflamatória (Hurley *et al.*, 2014; Ilyas *et al.*, 2017). A SPI-6, inclui genes como *Tar4*, *SciG* e *SciS*, está associada à resistência do hospedeiro à colonização bacteriana e à sobrevivência intracelular, desempenhando um papel relevante na infeção sistémica por *S. Typhimurium* (Sana *et al.*, 2016; Song *et al.*, 2019). Já a SPI-7 transporta o gene de biossíntese do antígeno capsular Vi, determinante na febre tifoide (Liaquat *et al.*, 2018).

Já as SPI-11, SPI-12 e SPI-13 incluem genes como *PagC*, *PagD*, *EnvE*, *EnvF*, *SspH2*, *STM3118* e *STM3119*, responsáveis pela sobrevivência intracelular e resistência a peptídeos antimicrobianos (Ilyas *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2019).

A SPI-14 codifica a proteína reguladora LoiA, que facilita a adesão ao epitélio intestinal e regula a expressão dos genes da SPI-1, enquanto a SPI-16, que contém o gene *STM0557*, está relacionada com a colonização prolongada do hospedeiro, podendo estar envolvida na manutenção de infeções crónicas (Ilyas *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2019).

Outras ilhas, como a SPI-8, SPI-9 e SPI-10, foram descritas em algumas subespécies, embora o seu papel na virulência ainda não esteja totalmente esclarecido (Ilyas *et al.*, 2017). Por fim, a SPI-19, presente em *S. Pullorum*, contém um sistema de secreção do tipo VI (T6SS), essencial para a sobrevivência em macrófagos e para a colonização inicial em aves (Xian *et al.*, 2020).

Em conjunto, estas ilhas de patogenicidade conferem a *Salmonella* uma notável capacidade de adaptação, permitindo-lhe invadir, sobreviver e disseminar-se nos tecidos do hospedeiro, o que explica a diversidade de manifestações clínicas associadas às infeções causadas por diferentes serotipos da espécie (Fàbrega & Vila, 2013; Wójcicki *et al.*, 2021).

As ilhas de patogenicidade contribuem para a invasão, adaptação e persistência da bactéria no hospedeiro. A Tabela 1 resume as SPIs mais relevantes, destacando as suas principais funções e algumas especificidades, permitindo uma visão geral concisa da complexidade da virulência desta espécie.

Tabela 1. Resumo das principais ilhas de patogenicidade de *Salmonella* e as suas funções (retirado de Wójcicki *et al.*, 2021).

SPI	Funções	Especificidades	Referências
SPI-1	Invasão de células epiteliais; “membrane ruffling”; indução de inflamação.	Ativada por baixos níveis de O ₂ ; elevada osmolaridade; pH neutro.	Hurley <i>et al.</i> , 2014 Ilyas <i>et al.</i> , 2017 Song <i>et al.</i> , 2019
SPI-2	Sobrevivência e multiplicação em macrófagos; modulação de SCVs.	Evita fusão com os lisossomas.	Hurley <i>et al.</i> , 2014 Song <i>et al.</i> , 2019 Jiang <i>et al.</i> , 2018
SPI-3	Facilita adesão às células hospedeiras.	Colonização prolongada.	Song <i>et al.</i> , 2019
SPI-4	Produção da proteína adesiva SiiE, adesão epitelial.	Contribui para colonização intestinal.	Song <i>et al.</i> , 2019
SPI-5	“membrane ruffling” e ativação da inflamação.	—	Hurley <i>et al.</i> , 2014 Ilyas <i>et al.</i> , 2017
SPI-6	Resistência do hospedeiro à colonização; sobrevivência intracelular.	—	Sana <i>et al.</i> , 2016 Song <i>et al.</i> , 2019
SPI-7	Biossíntese do antígeno capsular Vi.	Determinante da febre tifoide.	Liaquat <i>et al.</i> , 2018
SPI-8 SPI-9 SPI-10	Papel na virulência ainda não esclarecido.	—	Ilyas <i>et al.</i> , 2017
SPI-11 SPI-12 SPI-13	Sobrevivência intracelular; resistência a peptídeos antimicrobianos.	—	Ilyas <i>et al.</i> , 2017 Song <i>et al.</i> , 2019
SPI-14	Facilita adesão ao epitélio intestinal; regula a expressão dos genes da SPI-1	—	Ilyas <i>et al.</i> , 2017
SPI-16	Colonização prolongada do hospedeiro	Possível papel em infecções crônicas	Zhang <i>et al.</i> , 2019
SPI-19	Sobrevivência em macrófagos; colonização inicial em aves	Presente em <i>S. Pullorum</i>	Xian <i>et al.</i> , 2020

3.2 Toxinas

Salmonella pode produzir diversas exotoxinas, que são proteínas libertadas no meio extracelular e atuam diretamente sobre as células-alvo do hospedeiro. Uma das mais relevantes é a toxina tifoide, produzida por *S. Typhi*. Esta toxina tem um papel importante na patogênese, sendo capaz de interferir com a resposta imunitária e afetar células específicas, como as do sistema imunitário e do sistema nervoso (Galán, 2016).

Além disso, algumas estirpes de *S. Typhimurium*, como a DT-104, assim como outros serotipos de SNT, produzem a exotoxina ArtAB (Rodriguez-Rivera *et al.*, 2015). Essa toxina possui uma estrutura semelhante à da toxina produzida pela bactéria *Bordetella pertussis*, responsável pela tosse convulsa. A ArtAB é composta por duas subunidades com funções distintas: uma subunidade atua na ligação às células-alvo, enquanto a outra exerce ação enzimática (Tamamura *et al.*, 2017).

Diversos estudos indicam que vários serotipos de SNT produzem citotoxinas sensíveis à tripsina e ao calor. Em alguns casos, o efeito citotóxico está associado à membrana externa da bactéria (Cheng *et al.*, 2019).

3.3 Flagelos

Os flagelos são estruturas móveis constituídas principalmente por flagelina, codificada pelos genes *fliC*, *fljB* e *flpA* (Nedeljković *et al.*, 2021). A maioria de SNT possui de 5 a 10 flagelos distribuídos ao redor da célula (Nedeljković *et al.*, 2021). A bactéria pode alternar a expressão dos genes *fliC* e *fljB* por meio do mecanismo de variação de fase, que ajuda a escapar à resposta imune do hospedeiro (García-Pastor *et al.*, 2019; Yamaguchi *et al.*, 2020). Além de promover a motilidade em direção ao epitélio intestinal, os flagelos também funcionam como sensores ambientais, auxiliando na quimiotaxia para compostos presentes no intestino, como tetrationato e nitrato, que são moléculas frequentemente geradas durante processos inflamatórios no intestino (Hurley *et al.*, 2014).

3.4 Fímbrias

As fímbrias são apêndices proteicos que promovem a adesão e a fixação às células do hospedeiro (Shanmugasundarasamy *et al.*, 2022). Foram identificados pelo menos 39 operões distintos relacionados às fímbrias em *Salmonella*, sendo o operão *fim*, que codifica as fímbrias do tipo 1 (sensíveis à manose), amplamente conservado em todas as estirpes de *S. enterica* (Yue *et al.*, 2012). Muitos genes relacionados às fímbrias são

ativados durante infecções *in vivo*, refletindo o papel essencial dessas estruturas na adaptação ao hospedeiro. O genoma de *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium codifica 13 operões fimbriais (*agf*, *bcf*, *fim*, *lpf*, *pef*, *saf*, *stb*, *stc*, *std*, *stf*, *sth*, *sti* e *stj*). Utilizando a tecnologia de expressão *in vivo* foram identificados quatro operões (*agf*, *saf*, *sti* e *stc*) que são especificamente expressos no baço de camundongos infectados. Esses genes, normalmente silenciados *in vitro*, são induzidos por fatores do ambiente do hospedeiro e contribuem para a adesão, colonização e persistência bacteriana em tecidos sistêmicos. A exclusão individual de qualquer um desses operões não afetou significativamente a virulência, porém a deleção simultânea dos quatro resultou numa completa atenuação da bactéria, evidenciando que desempenham funções essenciais para a infecção. Além disso, estirpes vacinais modificadas para expressar de forma constitutiva os operões *saf* ou *stc* induziram respostas imunes humorais e celulares mais robustas, demonstrando que essas fimbrias participam não apenas da virulência, mas também da imunogenicidade da *Salmonella* (Łaniewski *et al.*, 2017).

3.5 Sistemas de secreção

Foram identificados quatro sistemas de secreção de proteínas em *Salmonella*: T1SS, T3SS, T4SS e T6SS (Bao *et al.*, 2020). Esses sistemas desempenham papéis cruciais na patogênese, principalmente por mediar o transporte de proteínas efetoras. No interior das células, essas proteínas modulam processos essenciais, como a organização do citoesqueleto, a sinalização celular, o transporte de membrana e a expressão de citocinas (Azimi *et al.*, 2020). Os mais estudados são o T3SS-1 (invasão) e o T3SS-2 (sobrevivência intracelular). O T6SS também constitui uma vantagem competitiva da bactéria em relação à microbiota comensal do intestino (Bao *et al.*, 2020).

3.6 Formação de biofilme

Salmonella tem a capacidade de alternar entre uma forma planctônica, livre no meio ambiente, e uma forma sésil, formando biofilmes — comunidades bacterianas aderentes a superfícies e envolvidas por uma matriz extracelular auto-produzida (Bai *et al.*, 2021; Bhunia, 2021; Asma *et al.*, 2022). Esta estrutura multicelular confere elevada proteção contra agentes antimicrobianos, variações ambientais e mecanismos de defesa do hospedeiro (Bai *et al.*, 2021).

Os biofilmes de *Salmonella* são constituídos por uma matriz extracelular composta por proteínas, carboidratos e DNA extracelular (Maruzani *et al.*, 2019). A

composição desta matriz inclui: fibras proteicas curli, celulose e DNA, mas varia conforme a subespécie e as condições ambientais (Zogaj *et al.*, 2001; Römling, 2005; Wang *et al.*, 2014). Podem ainda incluir apêndices celulares, como flagelos ou fímbrias, proteínas de superfície como BapA e polissacarídeos como ácido colânico ou cápsula de antígeno O (Prouty *et al.*, 2002; Latasa *et al.*, 2005; Ledebøer & Jones, 2005; Crawford *et al.*, 2008; Ledebøer *et al.*, 2006; Dwyer *et al.*, 2011). Estes componentes permitem às células aderirem às superfícies e a outras células, reter humidade em ambientes secos e reduzir a difusão de moléculas nocivas como antibióticos e peptídeos antimicrobianos (Dijlts *et al.*, 2020).

A transição de células planctónicas para biofilme é influenciada por fatores ambientais, como variações de temperatura, disponibilidade de nutrientes e exposição a condições adversas (De Oliveira *et al.*, 2014; Paytubi *et al.*, 2017; González *et al.*, 2019). A formação do biofilme é um processo geneticamente complexo, controlado por vários mecanismos de regulação, incluindo reguladores transcricionais, sistemas de resposta e RNAs regulatórios. Entre eles, destaca-se o regulador CsgD, considerado o principal controlador da formação de biofilme em *Salmonella*. Esse regulador estimula a produção de curli e celulose, e também pode influenciar outros genes, como os que codificam para a proteína BapA e a cápsula do antígeno O.

Nos últimos anos, pesquisas mostraram que a formação de biofilme também é controlada por mecanismos epigenéticos, especialmente pela metilação do DNA. Esse processo é catalisado pela enzima DNA adenina metiltransferase (Dam), que adiciona grupos metil à adenina em sequências específicas do DNA (5'-GATC-3'), utilizando o cofator S-adenosil metionina (Keçeli Oğuz *et al.*, 2023).

Estudos recentes demonstraram que mutantes da enzima Dam em *Salmonella* Enteritidis apresentam redução significativa na formação de biofilme e menor expressão dos genes *csgA* e *csgD*, indicando que a metilação mediada por Dam afeta diretamente os principais reguladores desse processo. Além disso, a metilação das regiões promotoras de *csgD* em diferentes serotipos pode alterar os níveis da sua transcrição, influenciando assim a capacidade de formar biofilmes (Keçeli Oğuz *et al.*, 2023). Sugerem ainda que a Dam pode interagir com proteínas como SeqA, que tem um papel essencial no controlo da replicação do DNA e na regulação da expressão génica. A SeqA reconhece regiões do DNA recém-replicado que ainda não estão totalmente metiladas pela Dam e liga-se a elas, ajudando a controlar o momento certo em que a replicação deve ocorrer e influenciando

a ativação de genes relacionados à formação de biofilme. Essa interação entre Dam e SeqA funciona como um sistema de controle epigenético que coordena a atividade celular e contribui para a adaptação bacteriana. Além disso, mudanças na composição lipídica da membrana celular, possivelmente causadas pela metilação de genes que regulam a produção de lipídios, também podem alterar a estrutura e a estabilidade do biofilme (Keçeli Oğuz *et al.*, 2023).

Em conjunto, esses achados mostram que a formação de biofilme em *Salmonella* é controlada por uma rede integrada de fatores genéticos e epigenéticos, na qual a Dam e a proteína SeqA desempenham papéis centrais, porém ainda pouco explorados, com potencial impacto na patogênese e na persistência bacteriana (Keçeli Oğuz *et al.*, 2023).

Fora do hospedeiro, a formação de biofilme permite que as bactérias se fixem a superfícies vivas ou inanimadas, garantindo a sua sobrevivência em estado viável, embora relativamente dormente, até serem ingeridas por um novo hospedeiro (Harrell *et al.*, 2021). Os biofilmes de SNT são especialmente relevantes na indústria alimentar, pois podem contaminar os alimentos, aderir a superfícies utilizadas no processamento, como aço inoxidável, poliestireno e vidro, e apresentam uma resistência significativamente maior a desinfetantes e antimicrobianos do que as formas planctônicas (Lamas *et al.*, 2018; Giaouris *et al.*, 2012; Kim & Wei, 2009).

4. Patogênese

Após a ingestão de alimentos ou água contaminados, a bactéria alcança o lúmen intestinal e inicia o processo de colonização da mucosa. A translocação através da barreira epitelial intestinal pode ocorrer por diferentes vias: pela captura mediada por células dendríticas, pela passagem através das células M localizadas nas placas de Peyer (Figura 4B), ou ainda pela entrada direta em células epiteliais não-fagocíticas, por um mecanismo de internalização ativo (Dillon & Lo, 2019; Roche *et al.*, 2018). Este mecanismo, conhecido como mecanismo de ativação, é caracterizado pela indução de alterações no citoesqueleto da célula hospedeira, facilitando a entrada da bactéria. Este processo é mediado por um T3SS, que funciona como um canal transmembranar responsável por injetar proteínas efetoras no interior da célula do hospedeiro (Dos Santos *et al.*, 2020). Estas proteínas provocam a reorganização dos filamentos de actina, originando projeções da membrana celular que envolvem a bactéria e permitem a sua internalização (Takaya *et al.*, 2004) (Figura 4C).

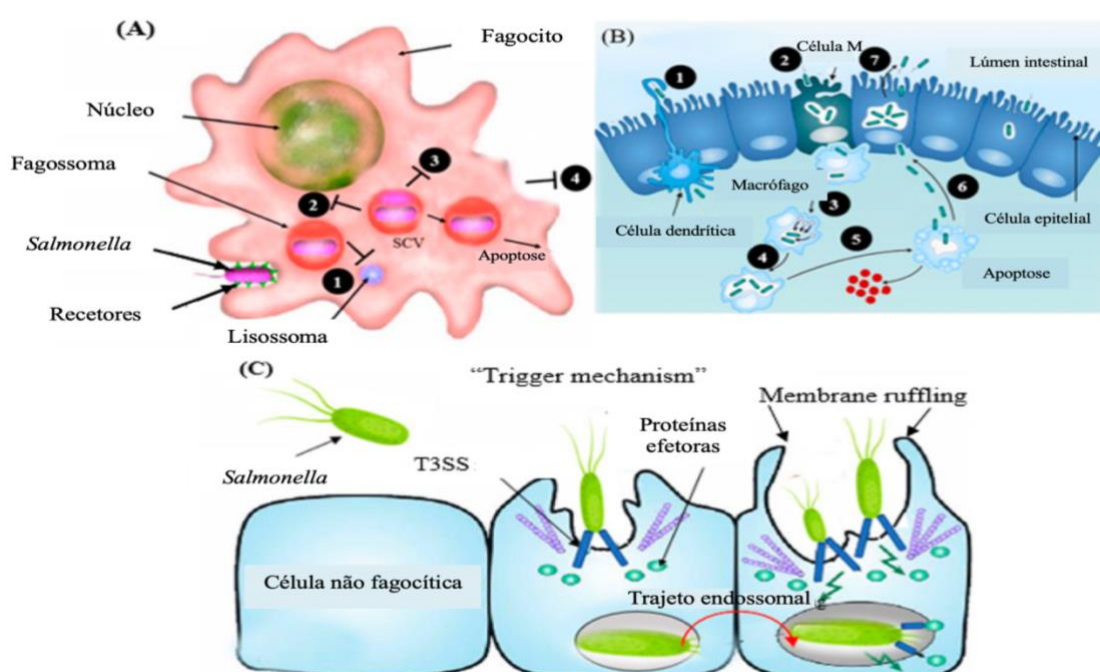


Figura 4. Representação esquemática dos mecanismos de infecção de *Salmonella*. (A) Mecanismo de resistência de *Salmonella* à destruição pelos fagócitos: 1. prevenção da fusão de fagolisossomos, 2. resistência ao stress oxidativo e nitrosativo, 3. resistência a peptídeos antimicrobianos, 4. inibição da resposta inflamatória mediada por macrófagos. (B) Mecanismos de internalização de *Salmonella*. Após atingir o lúmen intestinal, *Salmonella* pode atravessar a camada epitelial por diferentes vias por: (1) uma absorção passiva mediada por células dendríticas; (2) invasão através das células M; (3 e 4) replicação e sobrevivência bacteriana no interior das células; (5) secreção de citocinas, induzindo inflamação e/ou apoptose; (6 e 7) invasão basolateral, permitindo o retorno da bactéria ao lúmen intestinal, o que favorece a sua eliminação através das fezes. (C) Colonização de células hospedeiras não fagocíticas (fibroblastos, células endoteliais e epiteliais). SCV, vacúolo contendo *Salmonella* (adaptado de Teklemariam *et al.*, 2023).

Uma vez no interior da célula, a bactéria permanece envolvida num compartimento denominado SCV (vacúolo contendo *Salmonella*) (Figura 4A). Este vacúolo, derivado da membrana da célula hospedeira, evita a fusão com lisossomas, um passo essencial na destruição microbiana, graças à modificação estrutural induzida por proteínas efetoras libertadas pelo T3SS. Este mecanismo permite à bactéria sobreviver e replicar-se num ambiente intracelular protegido, escapando à ação direta de agentes antimicrobianos e da resposta imune (Villanueva *et al.*, 2022).

Adicionalmente, a bactéria apresenta resistência a diversos mecanismos de defesa do hospedeiro, como o stress induzido por espécies reativas de oxigénio e óxido nítrico, e a ação de peptídeos antimicrobianos (Fabrega & Vila, 2013; Hurley *et al.*, 2014). Também é capaz de modular a resposta inflamatória local, limitando a ativação de macrófagos e a produção de citocinas pró-inflamatórias (Hurley *et al.*, 2014). Esta capacidade de evasão permite à bactéria circular pelo sistema reticuloendotelial, atingindo órgãos como o fígado, baço e gânglios linfáticos, promovendo assim a disseminação sistémica da infeção em casos mais graves (Fabrega & Vila, 2013; Li, 2022).

5. Transmissão

A contaminação por *Salmonella* pode ocorrer em diversas fases da cadeia alimentar, desde a produção até ao consumo. Esta bactéria apresenta uma resistência elevada a diferentes condições ambientais, incluindo variações de temperatura, humidade e acidez, o que lhe permite persistir por longos períodos em superfícies e alimentos (Barrow & Methner, 2013). A transmissão está frequentemente associada ao consumo de alimentos de origem animal mal preparados, como carne de aves, ovos e leite, bem como a outros produtos contaminados, incluindo chocolate e manteiga de amendoim (Ehuwa *et al.*, 2021). Para além da ingestão direta de produtos contaminados, o contacto com utensílios, superfícies ou mãos mal higienizadas constitui um fator adicional de transmissão, tornando as boas práticas de higiene alimentar essenciais para a prevenção da infeção (Pignatelli *et al.*, 2014).

Nos ambientes de produção agrícola, a bactéria pode propagar-se através de pragas, como moscas, ratos, ratazanas e baratas, contribuindo para a disseminação entre diferentes unidades de produção (Marín *et al.*, 2011; Gole *et al.*, 2017). Roedores assintomáticos também funcionam como reservatórios e vetores da infeção, mantendo a bactéria no ambiente e favorecendo a contaminação cruzada (Jahan *et al.*, 2021). A fauna selvagem, incluindo aves silvestres, desempenha igualmente um papel relevante como reservatório natural desta bactéria (Aung *et al.*, 2020).

O estado de portador crónico de *Salmonella*, sobretudo de *S. Typhi*, é caracterizado pela eliminação contínua ou intermitente da bactéria nas fezes por pelo menos 12 meses após a fase aguda da infeção (Gunn *et al.*, 2014). A colonização da vesícula biliar e a excreção através da bÍlis constituem as principais fontes de eliminação fecal, embora a bactéria possa persistir em outros sítios do trato biliar ou urinário (Hoffman *et al.*, 2023).

No caso das infeções por SNT, o estado de portador assintomático é relativamente raro, mas apresenta variação significativa entre regiões geográficas. Um estudo recente realizado em três locais no Quénia mostrou que a prevalência de portadores fecais de SNT foi mais alta em Kilifi, com 13,1%, enquanto em Nairobi e Siaya a prevalência foi baixa, com 0,4% e 0,9%, respetivamente. Dos isolados identificados, a maioria correspondia a *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium*, sendo todos sensíveis aos antibióticos testados (ampicilina, cloranfenicol, ciprofloxacino e co-trimoxazol) (Muthumbi *et al.*, 2023).

Os serotipos de SNT são classificados como zoonóticos, dado que podem infectar uma ampla variedade de hospedeiros animais, incluindo aves, suínos, bovinos, répteis e pequenos mamíferos. Entre estes, as aves, especialmente galinhas poedeiras e frangos de produção, desempenham um papel central na disseminação, sendo reconhecidas como reservatórios importantes para infecção humana, sobretudo através da cadeia alimentar (Foley *et al.*, 2011).

6. Aspectos clínicos das infecções por *Salmonella enterica* não-tifoide

6.1 Sinais e sintomas

As infecções por SNT apresentam-se, na maioria dos casos, como gastroenterites autolimitadas, com início entre 12 e 72 horas após a ingestão de alimentos ou água contaminados. Os sintomas mais comuns incluem diarreia aquosa, náuseas, vômitos, dor abdominal e febre (ASAE, 2025).

No entanto, em indivíduos vulneráveis — como crianças, idosos, pessoas imunocomprometidas ou com doenças crônicas — a infecção pode evoluir para formas invasivas (SNTi), caracterizadas por bacteriemia e disseminação sistêmica, estando associadas a um prognóstico menos favorável (Ao *et al.*, 2015).

Em grupos de maior risco, a bactéria pode transpor a barreira intestinal e atingir a corrente sanguínea, provocando bacteriemia, que, em situações mais graves, pode evoluir para septicemia, um quadro inflamatório sistêmico com risco de falência orgânica (CDC, 2024a).

6.1.1 Febre entérica

Embora o termo seja tradicionalmente associado à febre tifoide, causada por *Salmonella Typhi*, também pode referir-se a formas invasivas de infecção por subespécies SNT. Nestes casos, o quadro clínico é dominado por febre elevada, prostração, mal-estar e sinais de septicemia, frequentemente sem sintomas gastrointestinais evidentes (Sears *et al.*, 2023).

6.1.2 Bacteriemia

A bacteremia é relativamente rara na população em geral com gastroenterite, mas ocorre com mais frequência em lactentes, idosos e indivíduos imunodeprimidos (CDC, 2024a). Os sintomas podem incluir febre prolongada, cefaleia, mal-estar geral e calafrios. A bacteriemia persistente pode indicar infecções endovasculares, como endocardite ou infecção de aneurismas (Cheng *et al.*, 2016; Marchello *et al.*, 2022).

6.1.3 Doença focal localizada

A infecção pode localizar-se em órgãos ou tecidos específicos, mesmo na ausência de bacteriemia ativa. As localizações mais comuns incluem:

- Ossos e articulações (osteomielite, artrite infecciosa);

- Trato urinário;
- Pulmões (pneumonia);
- Sistema nervoso central (meningite);
- Trato biliar ou cardíaco (colangite, endocardite).

Estas formas clínicas são mais frequentes em doentes com doenças de base, como anemia falciforme, portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outras causas de imunodepressão (Marchello *et al.*, 2022; CDC, 2024a).

6.2 Complicações pós-infeciosas

A artrite reativa (ReA) é uma inflamação das articulações que pode surgir dias ou semanas após uma infecção gastrointestinal por *Salmonella* (Tuompo *et al.*, 2013). A ocorrência varia entre 0% e 15%, dependendo do serotipo da bactéria e de fatores individuais do paciente (Cheeti *et al.*, 2023). Os principais sintomas incluem inflamação, dor e limitação funcional nas articulações, sobretudo dos quadris, joelhos e tendões (Tuompo *et al.*, 2013; Cheeti *et al.*, 2023). Na maioria dos casos, a ReA é autolimitada, com resolução dos sintomas em 3 a 5 meses, embora alguns pacientes possam apresentar sintomas por mais tempo. A ReA é mais frequente em homens jovens adultos, pacientes com imunossupressão ou com infecção por HIV podendo apresentar formas mais graves da doença (Cheeti *et al.*, 2023; CDC, 2024b).

Mesmo após a recuperação clínica da infecção por SNT, a bactéria pode continuar a ser eliminada pelas fezes durante várias semanas. Esse período, conhecido como fase de portador convalescente, refere-se a indivíduos que já não apresentam sintomas da doença, mas que ainda excretam a bactéria, representando assim um risco de transmissão fecal-oral. Este risco é particularmente relevante em locais com condições de higiene precárias ou em ambientes que envolvem crianças, como creches e escolas, onde a disseminação da bactéria pode ocorrer com maior facilidade (Pignatelli *et al.*, 2014).

6.3 Diagnóstico de infecções por *Salmonella*

O diagnóstico das infecções causadas por *Salmonella* baseia-se na integração da avaliação clínica, da análise dos dados epidemiológicos e da utilização de métodos laboratoriais específicos. Do ponto de vista clínico, a suspeita surge perante sintomas gastrointestinais típicos, como diarreia, febre, dor abdominal, náuseas e, ocasionalmente, vômitos.

A realização de uma anamnese detalhada é essencial para identificar fatores de risco associados, incluindo o consumo recente de alimentos potencialmente contaminados, como ovos, carnes malcozinadas ou produtos lácteos não pasteurizados, bem como viagens a regiões endêmicas (ASAE, 2025; CDC, 2024a).

A coprocultura é o método padrão no diagnóstico de infecções por *Salmonella enterica*. Este método permite não só confirmar a presença do agente patogénico nas fezes, como também realizar testes adicionais, como o antibiograma e a sequenciação genómica completa, que são cruciais para caracterizar a estirpe de forma detalhada e apoiar estratégias de vigilância epidemiológica e controlo de surtos (CDC, 2024b; Andrews *et al.*, 2024).

A amostra de fezes deve ser colhida no próprio dia, em recipiente estéril e, sempre que possível, acondicionada em meio de transporte adequado, como o Cary-Blair. Zaragatoas retais colocadas neste meio ou fezes sem meio de transporte também podem ser aceites, desde que o tempo até à chegada ao laboratório não ultrapasse o limite definido. As amostras devem chegar ao laboratório o mais rapidamente possível, de modo a não comprometer a viabilidade da amostra, que diminui com o tempo. Recomenda-se iniciar a cultura imediatamente após a receção da amostra (CDC, 2024c; Andrews *et al.*, 2024).

A amostra deve ser inoculada num meio de enriquecimento, como o caldo de selenito (SEL) ou de tetrionato (TET), a fim de aumentar a sensibilidade da cultura. A partir do meio de enriquecimento, procede-se à inoculação em dois meios seletivos, escolhidos entre HE (Hektoen Enteric), XLD (Xylose Lysine Deoxycholate), CHROMagar™ *Salmonella*, SS (Salmonella-Shigella) ou XLT-4. Segue-se a seleção das colónias suspeitas para a realização de testes bioquímicos e/ou identificação por MALDI-TOF (Andrews *et al.*, 2024). Quando necessário, a subtipagem ou caracterização adicional, realiza-se por meio de análises bioquímicas complementares ou sequenciação (Andrews *et al.*, 2024).

6.4 Tratamento

Em pessoas saudáveis, trata-se geralmente de uma infeção autolimitada, com resolução espontânea em 4 a 7 dias. Nestes casos, a abordagem terapêutica consiste apenas em hidratação oral e controlo dos sintomas, não sendo recomendada a administração de antibióticos de forma rotineira. O uso indevido de antibióticos pode

prolongar o estado de portador fecal e contribuir para o aumento da resistência antimicrobiana (Pignatelli *et al.*, 2014; CDC, 2024a).

Por outro lado, em doentes com risco acrescido, a infecção pode evoluir para quadros mais graves. Nestes casos, o tratamento deve incluir antibioterapia sistêmica, iniciada o mais precocemente possível (Pignatelli *et al.*, 2014).

7. Epidemiologia das infecções por *Salmonella* não-tifoide

SNT representa uma causa importante de morbilidade, mortalidade e custos económicos a nível global (Balasubramanian *et al.*, 2019; Stanaway *et al.*, 2019). Na maioria dos casos, a infeção manifesta-se como uma enterocolite diarreica autolimitada. Contudo, fatores de risco como desnutrição, idades inferiores a 5 anos e superiores ou igual a 70 anos, HIV, malária e anemia falciforme aumentam a probabilidade de evolução para formas invasivas (Sheen *et al.*, 2022; Stanaway *et al.*, 2019). Estima-se que cerca de 6% das infeções entéricas progridam para bacteriemia, condição associada a taxas de letalidade elevadas, sobretudo na África Subsariana (Crump *et al.*, 2015; Gilchrist & MacLennan, 2019; Stanaway *et al.*, 2019; Uche *et al.*, 2017).

Em 2006, estima-se que SNT tenha causado 93,8 milhões de casos de gastroenterite e cerca de 155 000 mortes em todo o mundo (Majowicz *et al.*, 2010). Em 2010, o *Global Burden of Disease* (GBD) atribuiu à infeção 4,84 milhões de *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) e 81 300 óbitos (Lozano *et al.*, 2012; Murray *et al.*, 2012). Os DALYs constituem uma medida do peso global da doença, resultante da soma dos anos de vida perdidos devido a morte precoce com os anos vividos com incapacidade, refletindo assim o total de anos de vida saudável comprometidos numa população.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, entre 2007 e 2015, SNT e a forma invasiva foram responsáveis por 4,38 e 3,9 milhões de DALYs, respetivamente, sendo das principais causas de perda de saúde no grupo das doenças entéricas de origem alimentar (WHO, 2015). Em 2019, o GBD estimou 594 000 casos de SNTi, resultando em 79 000 mortes e 6,11 milhões de DALYs (World Bank, 2020). Em crianças com menos de 5 anos, SNT e SNTi representaram, respetivamente, 36% e 45% das mortes, valores significativamente superiores aos registados para a febre tifoide (17%) e a febre paratifoide (2%) (World Bank, 2020).

A taxa global de letalidade de SNTi situa-se em cerca de 14,5% (Marchello *et al.*, 2022; Stanaway *et al.*, 2019). Apesar dos avanços em higiene e saneamento, as infeções por SNT mantêm-se com elevada incidência, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (Stanaway *et al.*, 2019; Tack *et al.*, 2022). Para além da transmissão através de alimentos contaminados, animais domésticos e selvagens funcionam como reservatórios naturais da bactéria, podendo transmiti-la através da contaminação de

alimentos ou água com os seus excrementos, ou pelo contacto direto com humanos (van den Brom *et al.*, 2020; Drózdź *et al.*, 2021).

Em África, as infeções por SNT são endémicas e representam uma das principais causas de bacteriemia, afetando sobretudo crianças, causando cerca de 4 100 mortes anuais (Majowicz *et al.*, 2010). A prevalência é mais elevada em regiões com maior incidência de desnutrição, malária e infeção por HIV. Quase 85,8% das mortes globais por SNTi ocorreram na África Subariana (Stanaway *et al.*, 2019). Os serotipos predominantes são Enteritidis e Typhimurium (Pulford *et al.*, 2021).

Relatórios recentes, como o da Jordânia, indicam que a incidência de SNT tem aumentado em alguns países do Médio Oriente, sugerindo uma tendência preocupante na região (Ministry of Health Jordan, 2023; Fardsanei *et al.*, 2018). No Líbano, a incidência estimada foi de 13,34 casos por 100 000 habitantes, afetando principalmente indivíduos com idades entre os 20 e 39 anos (Malaeb *et al.*, 2016).

No norte de África a prevalência média ronda os 6,6%, com valores mais elevados em Marrocos, Tunísia e Sudão predominando *S. Enteritidis* (Al-Rifai *et al.*, 2019; Fardsanei *et al.*, 2018; Rezaei *et al.*, 2022). No Irão, 94% dos isolados de *Salmonella* foram obtidos em pacientes com menos de 5 anos de idade, 99% pertenciam a SNT, predominando *S. Enteritidis* (41%) (Rezaei *et al.*, 2022). Uma revisão de 2025 focada em cadeias alimentares nos países do Norte de África ressalta que há “lacunas substanciais” em vigilância humana e que os estudos “são limitados” para traçar uma tendência clara de aumento ou de queda nos casos de SNT humanos nessa região (ECDC & EFSA, 2015; Mohamed *et al.*, 2025).

Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que haja cerca de 1,35 milhões de infeções anuais, 26 500 hospitalizações e 420 mortes, com custos diretos de cerca de 400 milhões de dólares (Kuehn, 2019).

7.1 Epidemiologia na União Europeia

A salmonelose continua a ser a segunda doença zoonótica mais comum a afetar humanos na União Europeia (UE). Nos últimos anos, a incidência tem diminuído de forma consistente (ECDC & EFSA, 2023a).

Em 2014, foram reportados 88 175 casos confirmados, resultando em 9 830 hospitalizações e 65 óbitos (ECDC & EFSA, 2023a).

A incidência manteve-se estável entre 2015 e 2019. Em 2020, o número de casos registou uma diminuição acentuada, principalmente devido à pandemia de COVID-19. Esta redução refletiu fatores como a evitação de hospitais ou clínicas para sintomas ligeiros, visitas limitadas a restaurantes, maior higienização das mãos e restrições de deslocação e contactos pessoais (EFSA, 2021).

Em 2022, 30 países da UE/EEE reportaram 65 967 casos de salmonelose. Este número representou um aumento de 5,4% em relação a 2021, mas continuou inferior ao registado em 2019 (ECDC, 2024). O relatório indica que cerca de 44,5% resultaram em hospitalização e foram reportados 81 óbitos associados à infeção (EFSA & ECDC, 2023a; ECDC & EFSA, 2023b).

A taxa de incidência de casos confirmados foi de 15,5 por 100 000 habitantes. As taxas mais elevadas de notificação foram registadas na República Checa (71,9 casos/100 000 habitantes) e na Eslováquia (67,5), seguidas de Malta (38,2), Hungria (33,5), Croácia (27,1) e Espanha (25,5). As taxas mais baixas ocorreram em Portugal (4,0), Bulgária (4,5) e Letónia (4,8) (Figura 5) (Tabela 2) (ECDC, 2024).

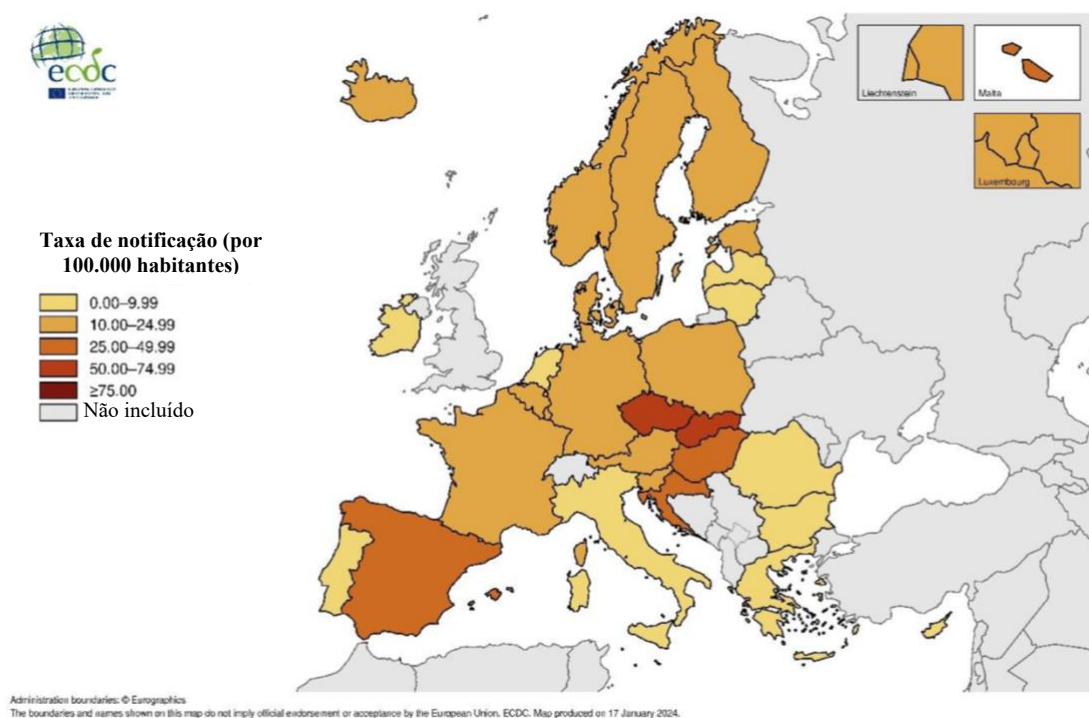


Figura 5. Casos confirmados de salmonelose por 100 000 habitantes, por país, UE/EEA, 2022 (retirado de European Centre for Disease Prevention and Control, 2024).

II. DESENVOLVIMENTO

Tabela 2. Casos confirmados de salmonelose e rácio por 100 000 habitantes, por país e ano, UE/EEE, 2018–2022 (retirado de European Centre for Disease Prevention and Control, 2024).

País	2018		2019		2020		2021		2022	
	Número	Rácio	Número	Rácio	Número	Rácio	Número	Rácio	Número	Rácio
Áustria	1 538	17,4	1 866	21,1	817	9,2	993	11,1	1 192	13,3
Bélgica	2 958	26,0	2 527	22,1	1 595	13,8	2 084	18,0	2 375	24,1
Bulgária	586	8,3	594	8,5	187	2,7	241	3,5	310	4,5
Croácia	1 323	32,2	1 308	32,1	786	19,4	593	14,7	1 047	27,1
Chipre	44	5,1	62	7,1	70	7,9	41	4,6	66	7,3
República Checa	10 901	102,7	13 009	122,2	10 516	98,3	9 894	92,5	7 563	71,9
Dinamarca	1 168	20,2	1 119	19,3	614	10,5	692	11,8	898	15,3
Estónia	314	23,8	150	11,3	91	6,8	112	8,4	134	10,1
Finlândia	1 431	26,0	1 175	21,3	516	9,3	474	8,6	666	12,0
França	8 936	27,8	8 935	27,7	7 071	21,9	9 315	28,7	11 162	16,4
Alemanha	13 293	16,1	13 494	16,3	8 664	10,4	8 144	9,8	9 064	10,9
Grécia	640	6,0	643	6,0	381	3,6	284	2,7	640	6,1
Hungria	4 161	42,6	4 452	45,6	2 964	30,3	3 298	33,9	3 249	33,5
Islândia	63	18,1	50	14,0	32	8,8	53	14,4	42	11,2
Irlanda	352	7,3	347	7,1	214	4,3	173	3,5	340	6,7
Itália	3 635	6,0	3 256	5,4	2 713	4,5	3 768	6,4	3 302	5,6
Letónia	409	21,1	438	22,8	296	15,5	218	11,5	90	4,8
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	7	17,9	5	12,7
Lituânia	779	27,7	736	26,3	419	15,0	281	10,1	234	8,3
Luxemburgo	135	22,4	131	21,3	93	14,9	133	21,0	161	24,9
Malta	116	24,4	131	26,5	176	34,2	249	48,2	199	38,2
Países Baixos	1 061	9,6	1 197	10,8	695	6,2	862	7,7	1 027	9,1
Noruega	961	18,1	1 092	20,5	441	8,2	389	7,2	712	13,1
Polónia	9 064	23,9	8 373	22,0	5 192	13,7	7 708	20,4	6 054	16,1
Portugal	302	2,9	432	4,2	262	2,5	361	3,5	412	4,0
Roménia	1 410	7,2	1 383	7,1	408	2,1	518	2,7	1 01	5,3
Eslováquia	6 791	124,8	4 992	91,6	3 385	62,0	4 439	81,3	3 669	67,5
Eslovénia	274	13,3	362	17,4	214	10,2	185	8,8	384	18,2
Espanha	8 730	-	5 087	-	3 526	-	6 168	17,8	8 832	25,5
Suécia	2 041	20,2	1 990	19,5	825	8,0	933	9,0	1 128	10,8
UE/EEE (30 países)	83 416	21,0	79 331	20,9	53 163	14,2	62 61	16,7	65 967	15,5
Reino Unido	9 466	14,3	9 718	14,6	-	-	-	-	-	-
UE/EEE (31 países)	92 882	20,0	89 049	20,0	53 163	14,2	-	-	-	-

7.2 Epidemiologia em Portugal

Em Portugal, a salmonelose continua a ser uma preocupação de saúde pública, embora o país apresente consistentemente taxas de notificação mais baixas do que a média europeia. Um estudo realizado no Hospital de São João, Unidade Local de Saúde de São João, no norte do país, entre 2010 e 2020, analisou aspetos clínicos e epidemiológicos das infeções por SNT e por *Campylobacter* spp., identificando 392 casos de SNT, dos quais 21,4% apresentaram doença invasiva. Cerca de 37,8% dos isolados mostraram resistência a múltiplos antimicrobianos refletindo um problema relevante de saúde pública e um potencial desafio terapêutico crescente (Matos *et al.*, 2025).

O estudo evidenciou ainda uma subnotificação significativa no sistema nacional de vigilância, com apenas 32,8% dos casos oficialmente reportados, sugerindo que os números nacionais possam subestimar a verdadeira incidência da salmonelose, especialmente em casos menos graves ou tratados fora dos grandes centros hospitalares (Matos *et al.*, 2025). A análise demográfica revelou maior incidência em indivíduos do sexo masculino e em crianças pequenas, com um pico sazonal entre agosto e outubro, coincidindo com períodos de maior consumo de alimentos suscetíveis à contaminação, como ovos e produtos de aves. A probabilidade de notificação foi maior em casos com hospitalização, ausência de imunossupressão e infeções por estirpes não multirresistentes (Matos *et al.*, 2025).

Segundo o relatório *Salmonellosis – Annual Epidemiological Report 2022* do ECDC (2024), entre 2018 e 2022, Portugal registou uma variação moderada no número de casos notificados, mantendo-se entre os países da União Europeia com menor incidência. Foram reportados 302 casos em 2018, aumentando para 432 casos em 2019, o valor mais elevado do período. Em 2020, durante a pandemia de COVID-19, verificou-se uma redução acentuada para 262 casos, possivelmente relacionada com restrições de mobilidade, encerramento de estabelecimentos e alterações no comportamento alimentar (ECDC, 2024).

Nos anos seguintes, observou-se um aumento gradual, com 361 casos em 2021 e 412 casos em 2022, sugerindo um retorno às tendências pré-pandemia. Apesar do crescimento, a taxa de incidência portuguesa continua bastante inferior à média da União Europeia, o que pode refletir boas práticas de controlo alimentar, mas também eventuais limitações na vigilância e notificação.

De forma geral, estes dados reforçam que a baixa taxa de notificação de salmonelose em Portugal pode ser mais indicativa de subnotificação e lacunas nos sistemas de vigilância do que de uma baixa incidência real. Os estudos sublinham a necessidade de reforçar a monitorização, melhorar a comunicação entre instituições de saúde e investir na investigação laboratorial para otimizar a resposta nacional às infeções zoonóticas transmitidas por alimentos e mitigar o impacto da resistência antimicrobiana (Matos *et al.*, 2025; ECDC, 2024).

8. Resistência aos antibióticos

Os agentes antimicrobianos são amplamente utilizados em humanos e em animais de produção, sobretudo para tratamento e prevenção de doenças infecciosas. Embora, no passado, alguns antibióticos tenham sido usados como promotores de crescimento em animais de produção, esse uso está proibido na União Europeia desde 2006 e, nos Estados Unidos, desde 2017 para antibióticos considerados de importância médica humana (Castanon, 2007; U.S. Food and Drug Administration, 2024). Grande parte dos antibióticos é aplicada na produção animal, e esse consumo cresce juntamente com a procura global por carne (Van Boeckel *et al.*, 2019). Atualmente, os animais consomem aproximadamente três vezes mais antimicrobianos do que os humanos (Van Boeckel *et al.*, 2019). O uso excessivo e inadequado desses medicamentos tem acelerado o surgimento de resistências antimicrobianas, tornando algumas bactérias cada vez mais difíceis de combater. Essa resistência não se limita aos animais, propagando-se ao longo de toda a cadeia alimentar, conferindo um risco aumentado para a saúde pública (Van Boeckel *et al.*, 2019; Huber *et al.*, 2021).

Diante desse panorama, torna-se evidente que o aumento da resistência em animais não apenas compromete a sua saúde, mas também constitui uma ameaça potencial para a saúde humana, reforçando a necessidade de estratégias de vigilância e gestão mais eficientes (Van Boeckel *et al.*, 2019).

A presença de microrganismos resistentes na cadeia alimentar humana, transmitidos pelo consumo de alimentos contaminados, é um desafio crescente para a saúde pública. Um exemplo relevante é *Salmonella enterica*, frequentemente associada a produtos derivados de carne de frango. Nos Estados Unidos, os impactos económicos de SNT ultrapassam os 14 mil milhões de dólares anuais, considerando custos com tratamentos e perdas económicas (Cosby *et al.*, 2015).

O primeiro registo de resistência de *Salmonella* a um antibiótico, especificamente ao cloranfenicol, ocorreu no início da década de 1960. Desde então, países como o Reino Unido, os Estados Unidos e a Arábia Saudita têm observado um aumento significativo no número de estirpes resistentes a um ou mais medicamentos, o que torna o controlo e a prevenção dessas infeções ainda mais desafiador (Al-Ansari *et al.*, 2021; Yoke-Kqueen *et al.*, 2008).

Os antibióticos de primeira linha para o tratamento de infecções por *Salmonella* incluem fluoroquinolonas, azitromicina e cefalosporinas de 3ª geração. No entanto, algumas estirpes tornaram-se resistentes, apresentando resistência a múltiplos fármacos, diminuindo a eficácia desses tratamentos. Ao longo do tempo, tem-se observado um aumento considerável de isolados de *Salmonella* multirresistente, incluindo a antibióticos de grande importância clínica, como as cefalosporinas de terceira geração e às fluoroquinolonas (Singh & Bhunia, 2019).

Entre 2018 e 2022, na Europa verificou-se um aumento da resistência às fluoroquinolonas, enquanto a resistência às cefalosporinas de terceira geração manteve-se baixa e estável (ECDC, 2024).

8.1 Mecanismos de resistência a antibióticos

Salmonella dispõe de diferentes estratégias que lhe permitem resistir a diversos agentes antimicrobianos (Figura 6) (Chaudhari *et al.*, 2022; Hooper & Jacoby, 2015; Munita & Arias, 2016; Wójcicki *et al.*, 2021).

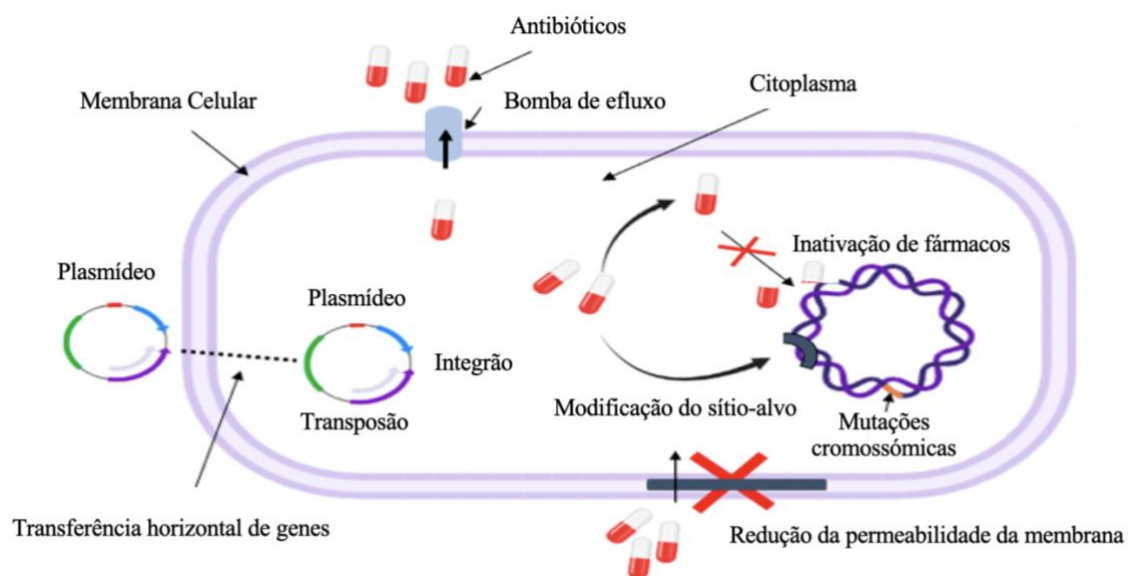


Figura 6. Representação dos mecanismos de resistência a antibióticos em *Salmonella* spp (adaptado de Teklemariam *et al.*, 2023).

Uma das principais barreiras iniciais está associada a modificações na membrana celular, que reduzem a entrada de antibióticos através das porinas e, simultaneamente, aumentam a sua expulsão por transportadores de membrana específicos, as bombas de efluxo (Opperman & Nguyen, 2015; Du *et al.*, 2018). Alterações no lípido A dos lipopolissacáridos também contribuem para este processo, reduzindo a carga negativa da

membrana e, conseqüentemente, a afinidade pela polimixina, o que confere resistência a este antibiótico (Olaitan *et al.*, 2014).

Outro mecanismo amplamente utilizado é a eliminação ativa dos fármacos antes de atingirem os seus alvos intracelulares. Este processo é realizado por bombas de efluxo capazes de expulsar diferentes classes de antibióticos, incluindo β -lactâmicos, fluoroquinolonas e carbapenemos (Munita & Arias, 2016). Os genes que codificam estas bombas (como *qepA* e *oqxAB*) encontram-se frequentemente em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, o que favorece a sua disseminação entre diferentes estirpes bacterianas (Correia *et al.*, 2017).

Além disso, *Salmonella* pode recorrer à obstrução ou alteração do local de ação dos antibióticos, seja em estruturas celulares ou em enzimas-alvo. Neste contexto, destaca-se a proteína Qnr, codificada por plasmídeos, que compete com a DNA girase e a topoisomerase IV pelos respetivos locais de ligação (Munita & Arias, 2016). Esta competição reduz a probabilidade de as quinolonas se fixarem à girase, protegendo a bactéria dos seus efeitos bactericidas (Hooper & Jacoby, 2016). Outro exemplo é a resistência à rifampicina, geralmente associada a mutações pontuais no gene *rpoB*, que originam substituições de aminoácidos capazes de modificar o sítio de ligação do antibiótico, diminuindo a sua afinidade pela DNA polimerase e permitindo que a transcrição prossiga normalmente (Munita & Arias, 2016). Mutações nos genes cromossómicos *parC* e *parE* (topoisomerases) e *gyrA* e *gyrB* (DNA girase) estão associadas à resistência a fluoroquinolonas e quinolonas (Zaki & Karande, 2011; Ugboke & De, 2014).

Outro mecanismo essencial para a resistência aos antibióticos é a inativação enzimática, sobretudo mediada por β -lactamases. Estas enzimas são capazes de degradar cefalosporinas e cefamicinas, dificultando a ação terapêutica (Chang *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2016). A unidade funcional do antibiótico pode ainda ser modificada ou destruída através de reações de hidrólise, fosforilação, acetilação ou adenilação (Munita & Arias, 2016). Enzimas específicas como a cloranfenicol acetiltransferase e a penicilinase exemplificam este processo, atuando respetivamente sobre os grupos hidroxilo do cloranfenicol e sobre os anéis β -lactâmicos da penicilina e da cefalosporina (Munita & Arias, 2016).

A resistência a múltiplos antibióticos em *Salmonella* está frequentemente associada à presença de plasmídeos híbridos que transportam múltiplos genes de

resistência, conferindo tolerância a antibióticos convencionais como cloranfenicol, tetraciclina e ampicilina (Beutlich *et al.*, 2011; Arguello *et al.*, 2018; Wójcicki *et al.*, 2021). Em paralelo, mutações no gene *gyrA* estão ligadas à resistência à ciprofloxacina, enquanto variantes de β -lactamases de largo espectro reforçam a capacidade de inativação de diferentes classes de antibióticos (Chang *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2016). A conjugação destes fatores explica a elevada dificuldade terapêutica associada ao controlo de infeções por estirpes de *Salmonella* multirresistente (MDR) (Piddock, 2014; Shaheen *et al.*, 2020).

8.2 Reguladores transcricionais e o seu papel na resistência aos antibióticos

A resistência antimicrobiana em *Salmonella* é mediada por múltiplos reguladores transcricionais, que podem ser organizados em famílias. Estas famílias interagem entre si, formando uma rede complexa que coordena a resistência a antibióticos, a resposta a estímulos ambientais e a expressão de fatores de virulência, o que explica a elevada adaptação das estirpes de *Salmonella* (Piddock, 2014; Shaheen *et al.*, 2020).

8.2.1 Família TetR

As proteínas da família TetR funcionam como reguladores que controlam a expressão de genes importantes para a resistência antimicrobiana e a virulência em *Salmonella enterica* (Weston *et al.*, 2018; Ramos *et al.*, 2005). As proteínas da família TetR, RamR, AcrR e EnvR destacam-se porque regulam diretamente bombas de efluxo, como o sistema AcrAB-TolC, que é um dos mecanismos mais relevantes na expulsão de antibióticos para fora da célula (Colclough *et al.*, 2019; Yamasaki *et al.*, 2013). Quando ocorrem mutações nos genes *ramR* ou *acrR*, a regulação é perdida e a expressão destas bombas aumenta, originando fenótipos MDR (Shaheen *et al.*, 2020; Fàbrega *et al.*, 2016; Baucheron *et al.*, 2014).

O regulador RamR atua normalmente como um “travão” da expressão de *ramA*. Porém, mutações no próprio gene *ramR* ou no local onde a proteína se liga ao promotor enfraquecem esse controlo. Como resultado, o gene *ramA* fica sobre-expressado, ativando os genes *acrAB* e *tolC*, e consequentemente aumentando a capacidade de expulsão de antibióticos (Shaheen *et al.*, 2020; Fàbrega *et al.*, 2016; Zheng *et al.*, 2009). Para além de mutações, fatores ambientais como os sais biliares também podem induzir a expressão de *ramA*, o que mostra que este sistema responde não só a antibióticos, mas também a condições de stress associadas ao hospedeiro (Yamasaki *et al.*, 2019; Baucheron *et al.*, 2014).

O complexo AcrAB-TolC é formado por três componentes:

- AcrB, a proteína transportadora localizada na membrana interna, que reconhece e liga os antibióticos;
- AcrA, uma proteína periplasmática que faz a ligação entre AcrB e TolC;
- TolC, o canal na membrana externa que expulsa os compostos para fora da célula (Colclough *et al.*, 2019; Darzynkiewicz *et al.*, 2019; Grimsey *et al.*, 2020).

A expressão destes genes não é controlada apenas por *ramA* e *acrR*, mas também por outros reguladores transcricionais como MarA e SoxS, criando uma rede de regulação complexa (Fàbrega *et al.*, 2016; Ricci *et al.*, 2006; Nikaido *et al.*, 2011).

Do ponto de vista clínico, mutações em *ramR* são particularmente importantes, pois estão diretamente associadas ao aparecimento de estirpes MDR. Já alterações em *marA* e *soxS* parecem ter um papel menos determinante (Fàbrega *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2018; Kumar & Kumar, 2021). Além disso, quando o sistema AcrAB é inativado, a bactéria *Salmonella* consegue compensar ativando outros genes de bombas de efluxo (como *acrF*, *acrD* ou *mdtK*), o que demonstra a sua elevada capacidade adaptativa (Zhang *et al.*, 2018).

8.2.2 Família AraC/XylS

A família AraC/XylS inclui cerca de 830 reguladores transcricionais identificados em bactérias Gram-negativas (Santiago *et al.*, 2016). Em *Salmonella*, controla fatores de virulência ligados à adesão e colonização (Santiago *et al.*, 2016; King *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020).

Esta família pode ser dividida em três grupos funcionais (Ferrari *et al.*, 2013):

- Reguladores de genes do metabolismo do carbono (ex.: AraC).
- Reguladores como MarA, SoxS e Rob, envolvidos na resposta ao stress ambiental, que reconhecem sequências denominadas cassetes Mar-Rob-Sox (Santiago *et al.*, 2016).
- Reguladores da expressão de genes de virulência em resposta a estímulos ambientais (Narm *et al.*, 2020).

RamA destaca-se como regulador global de AraC, fundamental na resistência específica de *Salmonella* às fluoroquinolonas (Nikaido *et al.*, 2008). Em *S. Typhimurium*,

reguladores do tipo AraC, como HilC e HilD, controlam a expressão de *hilA* e, em conjunto com RtsA, regulam SPI-1 e o T3SS, fundamentais para invasão intestinal (Santiago *et al.*, 2016; Bosire *et al.*, 2020; Thota & Chubiz, 2019; Miletic *et al.*, 2019).

O regulador SoxS, em conjunto com SoxR, compõe o *soxRS*, crucial na resposta contra o stress oxidativo (Wang *et al.*, 2020; Ritter *et al.*, 2019). Em *S. Typhimurium*, SoxS reprime genes de resistência ao stress oxidativo, ativa genes de SPI-2 e induz AcrAB em resposta a compostos redox (Shaheen *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Nikaido *et al.*, 2011; Ferrari *et al.*, 2013).

A expressão de *marA*, *soxS* e *ramA* depende de proteínas reguladoras específicas: MarR2, SoxR2 e RamR2, respetivamente (Thota & Chubiz, 2019). MarR2 reprime o operão *marRAB*, sendo sensível a ácidos aromáticos e a pontes dissulfureto mediadas por cobre (Hao *et al.*, 2014). SoxR2 atua como um sensor redox. Possui um cluster ferro-enxofre que, quando oxidado por compostos redox (como o metil viologénio), ativa a transcrição de *soxS*, que ativa genes que protegem a célula do stresse oxidativo e também genes de resistência a múltiplos fármacos (Thota & Chubiz, 2019). RamR2 também é um repressor, mas do gene *ramA*. Este controlo é sensível a sais biliares e ao indol, quando estas moléculas interagem com RamR2, o repressor perde a sua função e ocorre a ativação de RamA, responsável por induzir bombas de efluxo e promover resistência antimicrobiana (Thota & Chubiz, 2019; Yamasaki *et al.*, 2019). Rob distingue-se destes mecanismos porque não é regulado por um repressor específico. Em vez disso, é ativado pós-translacionalmente, ou seja, a proteína Rob já existente é ativada diretamente em resposta a compostos aromáticos e ácidos gordos, desempenhando também um papel na regulação da resposta a stresses ambientais (Thota & Chubiz, 2019; Smith & Wilks, 2012).

Estes reguladores comunicam entre si, permitindo respostas adaptativas complexas (Chubiz *et al.*, 2012). As redes regulatórias mar-sox-rob permitem ajustar reações a diversos estímulos químicos, em função das concentrações intracelulares de MarA, SoxS, Rob e RamA (Thota & Chubiz, 2019). Estes reguladores atuam ainda como repressores da motilidade, principalmente SoxS e RamA, influenciando a transcrição do operão flagelar (*flhDC*) e a sua tradução (Thota & Chubiz, 2019). A repressão da motilidade durante a infeção gastrointestinal pode modular a virulência de *S. enterica* (Thota & Chubiz, 2019).

8.2.3 Sistemas de transdução de sinal de dois componentes

Em *Salmonella*, os sistemas de transdução de dois componentes (TCS) permitem detetar e responder a sinais ambientais como pH, disponibilidade de nutrientes e oxigénio, pressão osmótica, proteínas de *quorum sensing* e antibióticos (Zschiedrich *et al.*, 2016; Mattos-Graner & Duncan, 2017; Liu *et al.*, 2019; Murret-Labarthe *et al.*, 2020).

Estes sistemas são formados por uma histidina cinase (HK), geralmente transmembranar, que capta o estímulo, e por um regulador de resposta (RR) citoplasmático, que desencadeia a resposta (Shaheen *et al.*, 2020; Tsai *et al.*, 2020). A HK apresenta uma região N-terminal variável, que reconhece o sinal, e uma região C-terminal conservada, que interage com o RR. O RR, por sua vez, contém uma parte N-terminal conservada de receção e uma parte C-terminal variável (Mattos-Graner & Duncan, 2017).

Em *Salmonella*, vários TCS estão associados à resistência a antibióticos, destacando-se PhoPQ, CpxAR, BaeSR, EnvZ/OmpR e PmrAB (Zschiedrich, 2016; Murret-Labarthe *et al.*, 2020).

Entre os mecanismos de resposta ambiental de *Salmonella*, o sistema PhoP–PhoQ é um dos mais bem caracterizados (Martynowycz *et al.*, 2019). Este conjunto de proteínas atua como um sensor de alterações químicas no meio, permitindo à bactéria adaptar-se a condições hostis como baixos níveis de magnésio, acidez elevada ou presença de peptídeos antimicrobianos (Martynowycz *et al.*, 2019; Kohli *et al.*, 2018; Kapach *et al.*, 2020). Quando ativado, o PhoQ desencadeia a fosforilação de PhoP, o que leva à reprogramação da expressão génica. Entre as principais consequências está a modificação do LPS, tornando a membrana menos suscetível à ação de polimixinas e outros compostos lipofílicos (Martynowycz *et al.*, 2019). Além disso, o sistema PhoPQ regula genes associados à virulência, inibindo a expressão de *hilA* e de outros ativadores ligados ao T3SS, essencial para a invasão do hospedeiro (Kim *et al.*, 2019; Palmer *et al.*, 2019).

O sistema CpxAR é um mecanismo para detetar e responder a alterações nas camadas externas da célula. É constituído pela HK CpxA, pelo RR CpxR e pela proteína periplásmica CpxP, que bloqueia a atividade de CpxA na ausência de sinais de stress (Srinivasan *et al.*, 2012). A principal função deste sistema é manter a homeostase das proteínas periplásmicas, regulando genes como *htrA*, *dsbA* e *ppiA*, que asseguram o dobramento funcional das proteínas e a degradação de proteínas danificadas (Srinivasan

et al., 2012). Através da modulação de reguladores como *marA* e *soxS*, o CpxR afeta indiretamente a expressão da bomba de efluxo AcrAB, o que resulta numa maior resistência da bactéria a diversos fármacos, nomeadamente aminoglicosídeos e β -lactâmicos (Huang *et al.*, 2016). Este sistema regula também porinas e outras bombas de efluxo, como OmpF e AcrD (Masi *et al.*, 2020). A proteína de membrana STM3031, sob controlo de CpxAR, reduz a permeabilidade da célula e aumenta a resistência à ceftriaxona, atuando em conjunto com o efluxo mediado por AcrD (Hu *et al.*, 2009). O CpxAR integra ainda com outros sistemas de resistência, como PhoPQ e PmrAB, regulando genes relacionados com a resistência a colistina (*phoPQ*, *pmrC*, *pmrH*, *pmrD*) (Zhai *et al.*, 2020).

O sistema BaeSR atua como um mecanismo de *Salmonella* para responder a stress da membrana externa, protegendo a célula de agentes tóxicos e antibióticos (Guerrero *et al.*, 2020). É composto pela HK BaeS e pelo RR BaeR, que, quando ativado, induz a expressão de bombas de efluxo, como MdtABC e AcrD, essenciais para a expulsão de fármacos e compostos nocivos (Tierney & Rather, 2019). Este sistema regula também a sua própria transcrição, uma vez que a operação *baeSR* se encontra adjacente a *mdtABCD*, formando uma unidade funcional compartilhada (Guerrero *et al.*, 2012). De forma semelhante ao CpxAR, o BaeSR influencia a resistência à ceftriaxona. Estudos mostram que níveis elevados das proteínas STM3031, STM1530 e AcrD, juntamente com uma redução da porina OmpD, estão associados a um fenotipo resistente, indicando que este sistema contribui para proteger a bactéria contra antibióticos β -lactâmicos (Tierney & Rather, 2019; Hu *et al.*, 2011).

O sistema EnvZ/OmpR permite a *Salmonella* ajustar-se a alterações no pH e no ambiente intracelular de macrófagos do hospedeiro (Tierney & Rather, 2019; Kenney & Anand, 2020). É constituído pela HK EnvZ, que deteta o stress ácido, e pelo RR OmpR, que modula a expressão de genes em resposta a estes sinais (Kenney, 2019). O OmpR controla principalmente as porinas de membrana externa, OmpC e OmpF, ajustando a permeabilidade da célula às condições químicas do meio (Tierney & Rather, 2019). A redução da expressão destas porinas tem sido associada à resistência a antibióticos β -lactâmicos (Tierney & Rather, 2019). Outro efeito importante do sistema EnvZ/OmpR é a regulação de genes da ilha de patogenicidade SPI-2, através de *ssrA* e *ssrB*. Sob condições ácidas, o SsrB fosforilado ativa genes essenciais para a T3SS e para efetores como SifA e SseJ, fundamentais para a sobrevivência intracelular (Chakraborty *et al.*,

2015). Em condições neutras, o SsrB não fosforilado prevalece, estimulando a formação de biofilmes (Kenney, 2019).

O sistema PmrAB é composto pela HK PmrB e pelo RR PmrA, sendo ambos codificados no operão *pmrCAB*, juntamente com a fosfotransferase PmrC (Huang *et al.*, 2020; Hjort *et al.*, 2016). Este sistema é um dos principais responsáveis pelas modificações do LPS em resposta a estímulos como altas concentrações de ferro (Fe^{3+}), alumínio (Al^{3+}) ou pH baixo (Huang *et al.*, 2020; Quesada *et al.*, 2014). Nessas condições, PmrB sofre autofosforilação e transfere o grupo fosfato para PmrA, que, uma vez ativado, induz a transcrição de genes envolvidos na modificação do lípido A, como *eptA* e o operão *arnBCADTEF-ugd* (Huang *et al.*, 2020).

O PmrAB pode também ser ativado indiretamente pelo sistema PhoPQ (Huang *et al.*, 2020). O PmrA promove modificações no LPS que neutralizam cargas negativas da superfície bacteriana, reduzindo a interação com peptídeos catiónicos e aumentando a resistência à colistina e outros antimicrobianos (Huang *et al.*, 2020; Richards *et al.*, 2012).

A Tabela 3 apresenta um resumo dos TCS e das suas funções. Estes sistemas constituem elementos fundamentais na resposta bacteriana ao stress ambiental, controlando a expressão de genes envolvidos na virulência, na modificação do LPS e na resistência a diversos agentes antimicrobianos.

Tabela 3. Resumo dos principais sistemas de dois componentes em *Salmonella* e as suas funções (retirado de Wójcicki *et al.*, 2021).

Sistema	Componentes	Estímulos de ativação	Funções principais	Referências
PhoP–PhoQ	PhoP (RR) PhoQ (HK)	Baixos níveis de Mg^{2+} , pH ácido, peptídeos antimicrobianos	Modificação do LPS; resistência a polimixinas e lipofílicos; regulação da virulência (T3SS)	Martynowycz <i>et al.</i> , 2019; Kohli <i>et al.</i> , 2018; Kapach <i>et al.</i> , 2020; Kim <i>et al.</i> , 2019; Palmer <i>et al.</i> , 2019.
CpxAR	CpxA (HK) CpxR (RR) CpxP	Stress nas camadas externas da célula	Manutenção da homeostase proteica; regulação de bombas de efluxo e porinas; integração com PhoPQ e PmrAB	Srinivasan <i>et al.</i> , 2012; Masi <i>et al.</i> , 2020; Huang <i>et al.</i> , 2016; Hu <i>et al.</i> , 2009; Zhai <i>et al.</i> , 2020.
BaeSR	BaeS (HK) BaeR (RR)	Stress da membrana externa	Ativação de bombas de efluxo; resistência a antibióticos (ex.: ceftriaxona); autorregulação do operão	Tierney & Rather, 2019; Hu <i>et al.</i> , 2011; Guerrero <i>et al.</i> , 2012.
EnvZ/OmpR	EnvZ (HK) OmpR (RR)	Alterações de pH intracelular, stress ácido	Ajuste da permeabilidade da membrana; regulação de SPI-2 e biofilme; resistência a β -lactâmicos	Kenney, 2019; Chakraborty <i>et al.</i> , 2015; Tierney & Rather, 2019; Kenney & Anand, 2020.
PmrAB	PmrB (HK) PmrA (RR) PmrC	pH baixo, altas concentrações de Fe^{3+} ou Al^{3+}	Modificação do LPS; resistência a peptídeos antimicrobianos como a colistina	Huang <i>et al.</i> , 2020; Hjort <i>et al.</i> , 2016; Quesada <i>et al.</i> , 2014; Richards <i>et al.</i> , 2012

8.2.4 Família MerR

Foram identificados reguladores da família MerR na maioria dos serotipos de *Salmonella*, que são ativadores de transcrição com um domínio N-terminal de ligação ao DNA e um domínio C-terminal de ligação ao efetor (Wang *et al.*, 2020; Molina-Henares *et al.*, 2009). Estes reguladores respondem a stress oxidativo, metais pesados e antibióticos, ativando genes por deformação do DNA (Molina-Henares *et al.*, 2009). Um

exemplo é o SoxR, que ativa a expressão do gene *soxS* relacionado com resistência a antibióticos (Shaheen *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020). No caso do mercúrio, a proteína MerR controla o operão *mer*, permitindo a redução de Hg^{2+} a Hg^0 , mecanismo essencial de destoxificação (Molina-Henares *et al.*, 2009; Ibáñez *et al.*, 2013).

8.2.5 Família MarR

A família MarR inclui proteínas que regulam a expressão gênica e cuja perda de função, por mutações, está associada ao aumento da resistência antimicrobiana (Okada *et al.*, 2007; Perera & Grove, 2010). Em *Salmonella*, a proteína SlyA tem um papel central na virulência e na resposta ao stress oxidativo, regulando genes da membrana e de secreção (Cabezas *et al.*, 2018; Tian *et al.*, 2020). Já o regulador MarR controla negativamente o operão *marRAB*, mas mutações ou a ligação de moléculas indutoras podem levar à sobre-expressão de MarA e do sistema de efluxo AcrAB, reduzindo porinas como OmpF e aumentando a resistência a antibióticos (Ballesté-Delpierre *et al.*, 2016).

8.2.6 Família de Proteínas Tipo-Histona (H-NS)

O regulador global H-NS silencia genes adquiridos por transferência horizontal, evitando efeitos prejudiciais e respondendo a fatores ambientais como temperatura, pH e osmolaridade (Shaheen *et al.*, 2020; Banda *et al.*, 2019; Koo *et al.*, 2020). Em *S. Typhimurium*, controla mais de 400 genes, incluindo ilhas de patogenicidade (SPI-1 a SPI-5) e regula sistemas como SsrA/SsrB. Entre os genes regulados, destacam-se *pagC*, que codifica uma proteína de membrana externa ligada à virulência, e o *ugtL*, que produz uma proteína de membrana envolvida na modificação do lipopolissacarídeo, conferindo resistência a peptídeos antimicrobianos (Koo *et al.*, 2020).

8.2.7 Família LysR

A família LysR representa um vasto grupo de reguladores transcricionais amplamente distribuídos nas bactérias, incluindo *Salmonella enterica*, onde desempenha um papel central na coordenação da virulência e na adaptação metabólica (Zhang *et al.*, 2019; Lahiri *et al.*, 2008). Estes reguladores, como o SpvR, LeuO, LoiA, STM0030, CysB, LtrR e Hrg, formam uma rede interligada de controlo que permite à bactéria ajustar a expressão gênica em resposta a estímulos ambientais e às condições intracelulares do hospedeiro.

O SpvR, presente no principal plasmídeo de virulência de *S. enterica*, é um típico membro do sistema *LysR-Type Transcriptional Regulator* (LTTR), responsável por ativar

o operão *spvABCD*, essencial para a patogenicidade da bactéria (Passaris *et al.*, 2018; Dorman & Dorman, 2017). A sua atividade depende do fator sigma alternativo RpoS e da ligação a regiões promotoras específicas, induzindo a expressão do operão em ambientes intracelulares (Li *et al.*, 2018). O aumento da transcrição de *spvR* e *spvBC* está associado à manifestação do fenotipo virulento, sendo este sistema negativamente regulado pelo repressor H-NS (Dorman & Dorman, 2017; Guiney & Fierer, 2011).

Entre os reguladores cromossômicos, o LeuO destaca-se como um modulador-chave das interações entre sistemas de repressão e ativação. Atua como antagonista de H-NS, reativando genes de virulência que este silencia (González *et al.*, 2018; Dorman & Dorman, 2017). Além disso, controla negativamente a ilha de patogenicidade SPI-1, interferindo na expressão do promotor *hilE* e possivelmente através de mecanismos adicionais ainda não completamente descritos (Lou *et al.*, 2019). A expressão de *leuO* é estimulada por ToxR, associada à resistência a sais biliares e ácidos, e reforçada pela autorregulação e pela ativação mediada por LrhA (Dorman & Dorman, 2017).

Outro componente crítico é LoiA, codificado na SPI-14, que liga a regulação da virulência à disponibilidade de oxigênio. Em condições de baixo O₂, LoiA promove a transcrição de *hilD* e, indiretamente, de *hilA*, amplificando a expressão dos genes de SPI-1 e potenciando a invasão de células epiteliais (Jiang *et al.*, 2017). Em paralelo, inibe o gene *lon*, que codifica uma protease repressora de SPI-1, garantindo a ativação coordenada da maquinaria invasiva (Li *et al.*, 2018; Jiang *et al.*, 2019).

Em termos metabólicos, o STM0030 assegura a eficiência do aproveitamento de substratos intracelulares, controlando genes como *allP* e *allB*, e influenciando também a expressão de *sipA*, um determinante de virulência associado à adesão e replicação bacteriana (Zhang *et al.*, 2019). De modo análogo, o regulador CysB permite a adaptação a ambientes pobres em enxofre, ativando genes da biossíntese de cisteína em resposta a moléculas-sinal como O-acetilserina (OAS) e N-acetilserina (NAS) (Mittal *et al.*, 2017; VanDrisse & Escalante-Semerena, 2018).

LtrR, por sua vez, conecta a resposta ao stress químico com a regulação de membrana. Este regulador induz *ompR*, o qual controla as porinas OmpC e OmpF, conferindo resistência ao desoxicolato de sódio (Rebollar-Flores *et al.* 2020). A sua expressão é modulada por dois promotores alternativos e é sensível à repressão combinada de H-NS e Lrp, enquanto o pH alcalino atua como sinal de indução (Rebollar-Flores *et al.* 2020).

Por fim, o Hrg contribui para a sobrevivência intracelular através da proteção antioxidante. A sua presença reforça a resistência de *Salmonella* ao stress oxidativo gerado no interior dos macrófagos, neutralizando espécies reativas de oxigénio (ROS) e permitindo à bactéria escapar aos mecanismos de defesa do hospedeiro (Mandal *et al.*, 2016).

Em conjunto, estes reguladores constituem um sistema de controlo multifacetado que integra sinais ambientais, metabólicos e imunológicos, garantindo a plasticidade fisiológica e a elevada capacidade de adaptação de *Salmonella enterica* durante a infeção. O papel específico da família LysR na virulência de *Salmonella* encontra-se resumido na Tabela 4.

Tabela 4. Resumo do papel das proteínas da família LysR na virulência de *Salmonella* (retirado de Wójcicki *et al.*, 2021).

Regulador	Função principal	Mecanismos de regulação	Condições de ativação / efeito	Referências
SpvR	Ativa o sistema LTTR e os genes <i>spv</i> , essenciais para a virulência.	Liga-se aos promotores de <i>spvR</i> e <i>spvA</i> ; dependente de RpoS; reprimido por H-NS.	Induzido em ambiente intracelular; sensível à conformação do DNA.	Passaris <i>et al.</i> , 2018; Li <i>et al.</i> , 2018; Dorman & Dorman, 2017; Guiney & Fierer, 2011
LeuO	Antagonista do H-NS; regula genes de virulência reprimidos.	Ativa genes suprimidos por H-NS; inibe SPI-1 via promotor <i>hilE</i> ; autoregulação positiva.	Induzido por ToxR e LrhA; pode substituir H-NS em certas condições.	Dorman & Dorman, 2017; González <i>et al.</i> , 2018; Lou <i>et al.</i> , 2019
LoiA	Regula positivamente <i>hilD</i> e SPI-1 sob baixo oxigênio.	Liga-se ao promotor de <i>hilD</i> ; suprime a protease Lon (repressores de SPI-1).	Ativo em condições de baixa disponibilidade de O ₂ ; aumenta invasão celular.	Li <i>et al.</i> , 2018; Jiang <i>et al.</i> , 2019; Jiang <i>et al.</i> , 2017
STM0030	Modula replicação intracelular e virulência.	Regula genes do catabolismo da alantoína (<i>allP</i> , <i>allB</i>) e <i>sipA</i> (SPI-1).	Promove o uso de várias fontes de carbono durante colonização.	Zhang <i>et al.</i> , 2019
CysB	Controla o metabolismo do enxofre e biossíntese de cisteína.	Ativa genes do operão da cisteína; induzido por OAS e NAS.	Responde à limitação de enxofre no hospedeiro.	Mittal <i>et al.</i> , 2017; VanDrissse & Escalante-Semerena, 2018
LtrR	Induz <i>ompR</i> (resistência ao desoxicolato de sódio).	Possui dois promotores alternativos; reprimido por H-NS e Lrp.	Expressão favorecida a pH 7,5.	Rebollar-Flores <i>et al.</i> 2020
Hrg	Protege contra stress oxidativo e ROS.	Regula genes antioxidantes; reduz formação de espécies reativas de oxigênio.	Ativo em ambiente intracelular, aumenta sobrevivência em macrófagos.	Mandal <i>et al.</i> , 2016

8.3 Epidemiologia da resistência antimicrobiana em *Salmonella*

Em 2023, a suscetibilidade completa e a multirresistência de isolados humanos de *Salmonella* spp. variaram significativamente entre países da União Europeia. No total, foram analisados 10 394 isolados, dos quais 58,0% eram completamente suscetíveis, 22,8% apresentavam resistência a uma ou duas classes de antibióticos e 19,1% apresentavam um perfil de multirresistência (EFSA & ECDC, 2025). Os países com os níveis mais elevados de MDR foram a Itália (33,3%), Bélgica (26,9%) e França (22,1%), e os mais baixos Grécia (3,9%), Letônia (6,3%) e Polónia (7,2%) (Tabela 5) (EFSA & ECDC, 2025).

Em Portugal, entre os 135 isolados analisados, 69,6 % foram completamente suscetíveis, 17,0 % exibiram perfis de multirresistência. Estes valores são inferiores à média da União Europeia (19,1%), indicando uma tendência favorável e níveis relativamente baixos de MDR no país. Este resultado pode refletir uma gestão mais eficaz do uso de antimicrobianos e o impacto positivo das estratégias nacionais de vigilância e controlo (EFSA & ECDC, 2025).

Tabela 5. Suscetibilidade completa e multirresistência em isolados humanos de *Salmonella* spp. em 2023 (EFSA & ECDC, 2025).

País	Total testado (N)	Completamente suscetíveis (%)	Multirresistentes (%)
Áustria	1 221	65,7	12,0
Bélgica	402	47,8	26,9
Bulgária	57	73,7	10,5
Dinamarca	353	67,7	18,1
Estônia	164	51,8	19,5
França	1 139	60,6	22,1
Grécia	434	48,6	3,9
Irlanda	215	68,4	15,8
Itália	1 668	44,0	33,3
Letônia	63	84,1	6,3
Países Baixos	1 241	62,6	17,1
Polónia	484	49,2	7,2
Portugal	135	69,6	17,0
Eslovênia	256	58,6	13,3
Espanha	2 062	58,8	20,7
Suécia	500	73,4	7,8
Total 16 países	10 394	58,0	19,1

O relatório da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar sobre resistência antimicrobiana em *Salmonella* spp. nos anos de 2022 e 2023 indica que, em humanos, o nível de suscetibilidade completa foi de 58,0%, sendo mais elevado em *S. Enteritidis*

(64,4%), *S. Derby* (62,3%), *S. Typhimurium* (54,8%) e *S. Infantis* (47,6%). A resistência a múltiplos fármacos, definida como resistência a três ou mais classes de antimicrobianos, foi observada em 19,1%. Entre os serotipos estudados, a MDR foi mais frequentemente registrada em *S. Kentucky* (73,0%) e *S. Typhimurium* monofásica (65,9%), seguida de *S. Infantis* (42,4%), *S. Typhimurium* (25,4%), *S. Derby* (13,1%) e *S. Enteritidis* (3,1%) (Figura 7) (EFSA & ECDC, 2025).

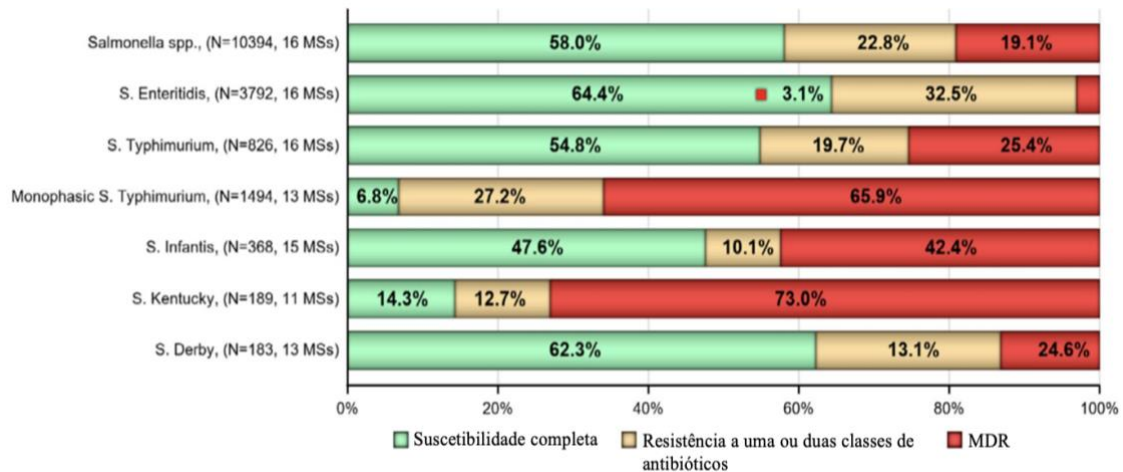


Figura 7. Proporção de isolados de *Salmonella* em humanos que são completamente suscetíveis, resistentes a uma ou duas classes de antimicrobianos ou resistentes a múltiplos fármacos em 2023 (adaptado de EFSA & ECDC, 2025).

A resistência antimicrobiana em *Salmonella* spp. variou ao longo da última década em diferentes países europeus, apresentando padrões distintos entre os antimicrobianos (Figura 8). De forma geral, observou-se uma diminuição significativa na resistência à ampicilina (AMP) e à tetraciclina (TET) em praticamente todos os países. Porém a resistência à TET e à AMP tende a ser mais alta e persistente, quando comparada com a resistência à cefotaxima (CTX) que permanece mais baixa na maioria dos países. Por outro lado, para a ciprofloxacina (CIP), tem-se verificado um aumento significativo da resistência.

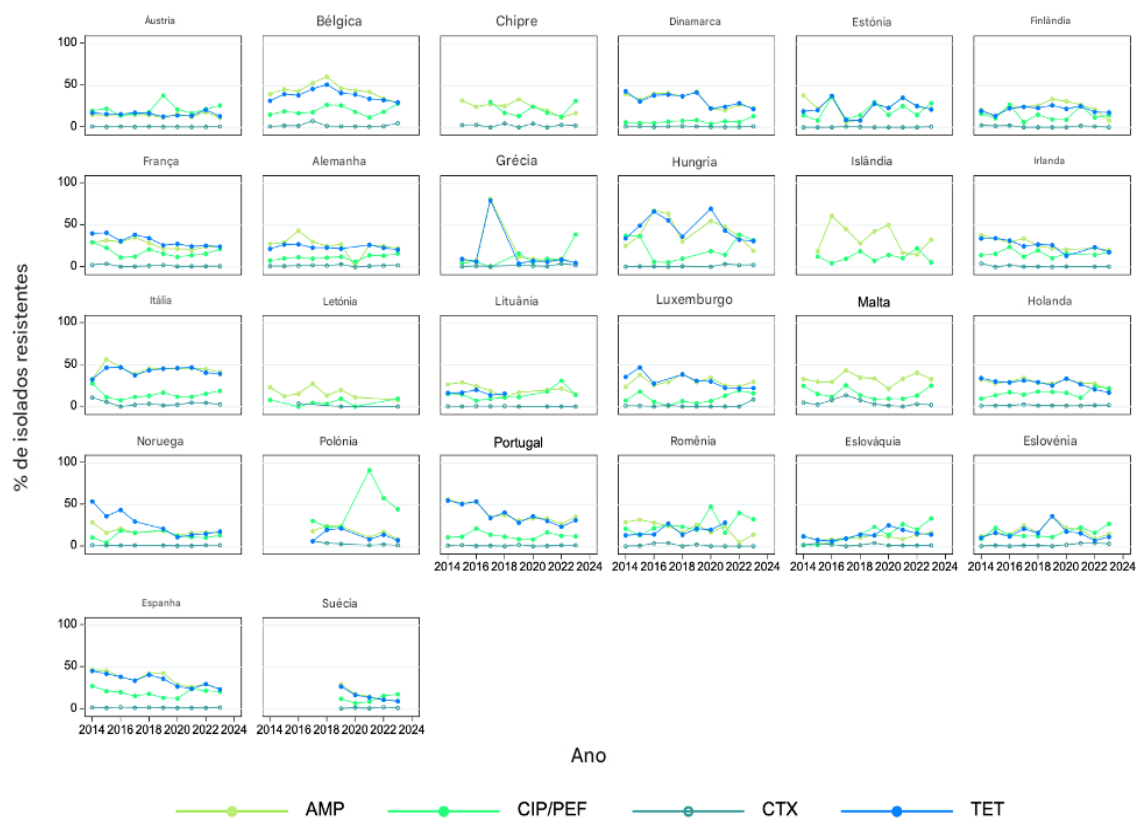


Figura 8. Tendências na resistência à AMP, CIP, CTX e TET em *Salmonella* spp. de humanos em 26 países notificantes, 2014-2023 (adaptado de EFSA & ECDC, 2025).

Estas tendências destacam diferenças regionais na resistência antimicrobiana, refletindo possivelmente variações no uso de antibióticos e nas políticas de controlo de infeções.

9. Surtos e impacto na saúde pública

Os surtos alimentares e zoonóticos representam um desafio significativo para a saúde pública em todo o mundo, sendo definidos como a ocorrência de doença em duas ou mais pessoas devido à ingestão de um alimento ou bebida contaminada, ou ao contacto com animais, produtos de origem animal ou ambientes relacionados. Estes eventos não apenas expõem populações a agentes patogénicos, mas também evidenciam falhas nos sistemas de produção, transporte e fiscalização alimentar, destacando a importância de uma vigilância rigorosa, rastreabilidade eficaz e resposta rápida (Abebe *et al.*, 2020; EFSA, 2021).

O estudo de surtos permite compreender os fatores que contribuem para a disseminação destes agentes e a sua gravidade. Desde o surto de *Salmonella* Typhimurium em Illinois (1984–1985), que evidenciou falhas na pasteurização do leite e resultou em milhares de casos de infeção, até aos surtos contemporâneos associados a produtos de grande consumo, como chocolates Kinder (*Salmonella* Typhimurium ST34, 2022) e carne de frango (*Salmonella* Enteritidis ST11, 2023) ou ainda o consumo de melão cantaloupe (*Salmonella* Saintpaul, 2023) e tomate (*Salmonella* Strathcona ST2559, 2023–2025) é possível identificar padrões comuns de exposição e vulnerabilidades na cadeia alimentar.

Estes surtos demonstram que, embora a maioria das infeções por *Salmonella* em países desenvolvidos resulte em doença autolimitada, em contextos de distribuição global de alimentos e em populações vulneráveis, especialmente crianças e pessoas com fatores de risco, os impactos podem incluir hospitalizações, septicemia e até a morte. Além disso, a ocorrência de estirpes com resistência a múltiplas classes de antibióticos, como aconteceu em diversos surtos recentes, reforça a necessidade de estratégias de prevenção, monitorização e intervenção coordenada internacionalmente (WHO, 2022; ECDC & EFSA, 2023c; McGeoch *et al.*, 2024).

Assim, a análise destes surtos não só contribui para a compreensão da epidemiologia das salmoneloses, mas também sublinha a importância de políticas eficazes de segurança alimentar, educação sanitária e investigação científica para minimizar riscos futuros.

9.1 Surto de *Salmonella* Typhimurium em Illinois, EUA (1985)

Entre 1984 e 1985, o estado de Illinois, nos Estados Unidos, registou um dos maiores surtos de *Salmonella enterica* Typhimurium da história dos países industrializados. Este surto foi associado ao consumo de leite pasteurizado contaminado proveniente da Hillfarm Dairy, uma grande empresa de laticínios localizada na região de Chicago. Estima-se que entre 168 000 e 197 000 pessoas tenham sido infectadas. Entre os infectados, pelo menos 18 pessoas morreram, a maioria indivíduos vulneráveis, incluindo crianças e idosos (Ryan *et al.*, 1987). Além das mortes, milhares de pessoas necessitaram de cuidados médicos devido a diarreia severa e complicações relacionadas com a infecção. A investigação subsequente revelou que a origem do surto estava relacionada com falhas no processo de pasteurização do leite, que permitia a sobrevivência da bactéria. A empresa tinha implementado métodos de pasteurização inadequados em algumas unidades, não sendo suficiente para eliminar *Salmonella*. Além disso, a distribuição rápida do produto contaminado a milhares de consumidores contribuiu para a propagação do surto em larga escala (Ryan *et al.*, 1987).

Este episódio tornou-se um marco na história da segurança alimentar, evidenciando a necessidade de rastreabilidade eficaz, vigilância rigorosa e manutenção adequada dos processos de pasteurização para prevenir a disseminação de agentes patogénicos em produtos de consumo.

9.2 Surto de *Salmonella* Typhimurium associado a chocolates Kinder (2022)

A 27 de abril de 2022, a OMS relatou um surto a nível global de *Salmonella* Typhimurium monofásica ST34, associado ao consumo de produtos de chocolate da marca Kinder, fabricados pela Ferrero em Arlon, Bélgica. O surto foi inicialmente notificado pelo Reino Unido a 27 de março de 2022 e investigações subsequentes identificaram que os produtos contaminados foram distribuídos para pelo menos 113 países. A bactéria foi detetada em tanques de soro de leite em dezembro de 2021 e janeiro de 2022. Embora a empresa tenha implementado medidas de higiene e realizado testes que deram resultados negativos, alguns produtos contaminados foram libertados para distribuição. Esta falha permitiu a exposição dos consumidores ao agente patogénico antes de ser iniciada a retirada do mercado (WHO, 2022).

Até 25 de abril de 2022, foram registados 151 casos em 11 países, sendo que 89% ocorreram em crianças com menos de 10 anos (Figura 9). A maioria dos casos foram

registados no Reino Unido com 65, seguido de França com 25, Irlanda com 15, Alemanha com 10, Países Baixos com 2, Suécia com 4 e Bélgica com 26 casos. Espanha, Luxemburgo e Noruega registaram 1 caso cada (WHO, 2022).

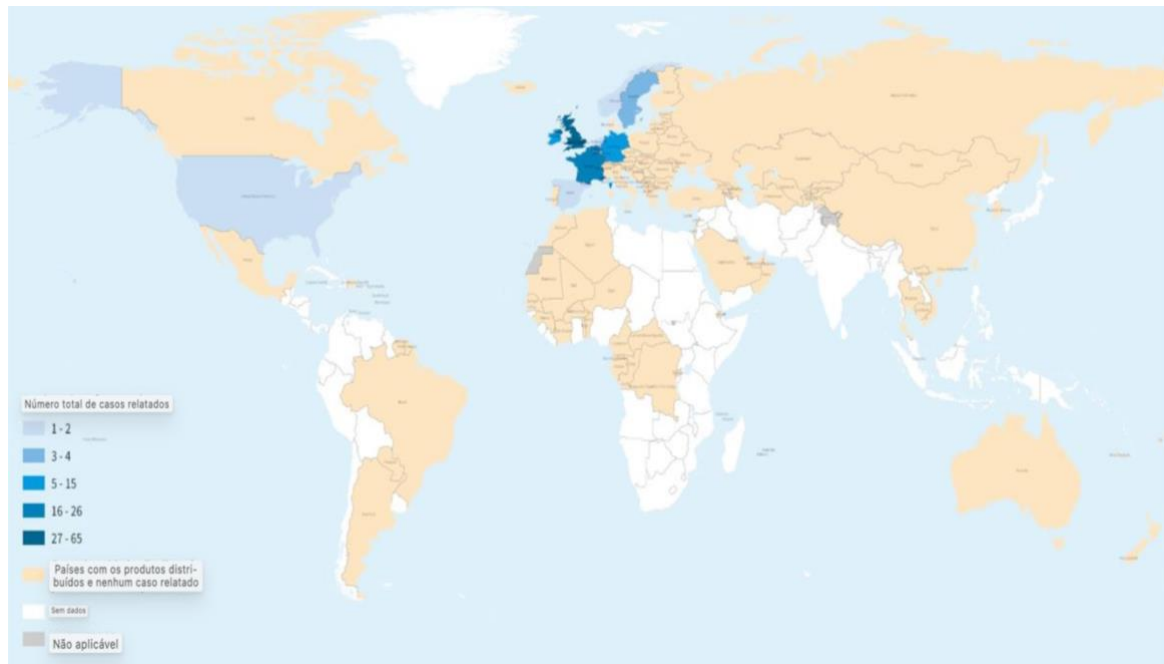


Figura 9. Distribuição geográfica de casos relatados de surto de *Salmonella* Typhimurium (n=151) e países onde os produtos implicados foram distribuídos (n=113), a partir de 25 de abril de 2022 (adaptado de World Health Organization, 2022).

Entre os casos, 57% apresentaram diarreia sanguinolenta e 43% necessitaram de hospitalização. Não foram registadas mortes associadas a este surto. A estirpe envolvida apresentou resistência a seis classes de antibióticos (penicilinas, aminoglicosídeos, fenicóis, sulfonamidas, trimetoprima e tetraciclina), o que complicou o tratamento das infeções (WHO, 2022).

Este surto evidencia a importância da vigilância alimentar e da resposta rápida a emergências de saúde pública. A colaboração internacional e a comunicação eficaz entre autoridades sanitárias são essenciais para conter a disseminação de doenças transmitidas por alimentos.

9.3 Surto de *Salmonella* Mbandaka ST413 (2021–2024)

Desde setembro de 2021, tem vindo a decorrer um surto de *Salmonella enterica* serotipo Mbandaka ST413 que afeta vários países da UE/EEE e também o Reino Unido. Até 15 de março de 2024, tinham sido registados 300 casos. A distribuição foi a seguinte:

Estónia (3), Finlândia (98), França (16), Alemanha (2), Irlanda (7), Países Baixos (1) e Reino Unido (173). Entre os doentes, 23 foram hospitalizados, 6 desenvolveram septicemia e registou-se 1 óbito no Reino Unido (ECDC & EFSA, 2024).

Na primeira avaliação publicada a novembro de 2022 pelo ECDC/EFSA, suspeitou-se de carne de frango fresca ou produtos de frango prontos a consumir como origem da infeção (ECDC & EFSA, 2022). Investigações posteriores conduzidas pelas autoridades de segurança alimentar na Estónia, Finlândia e Países Baixos, em articulação com a EFSA, identificaram em 2024 o veículo da infeção: peito de frango congelado e cozinhado a vapor, produzido na Ucrânia (ECDC & EFSA, 2024).

A validade desses produtos expirou em novembro e dezembro de 2023. Os últimos casos associados foram detetados em outubro de 2023 na Finlândia e em fevereiro de 2024 no Reino Unido. Considerando a caducidade dos lotes e as medidas de controlo aplicadas, a probabilidade de novas infeções a partir destes produtos é atualmente considerada baixa. No entanto, o aparecimento contínuo de casos ao longo de 2023 e início de 2024 indica que podem existir fontes de exposição ainda não identificadas, mantendo um risco residual de novas infeções que requer investigação adicional (ECDC & EFSA, 2024).

9.4 Surto de *Salmonella* Enteritidis ST11 (2023)

Entre 1 de janeiro e 24 de outubro de 2023, foram confirmados 335 casos de infeção por *Salmonella* Enteritidis ST11 em 14 países da UE /EEE, no Reino Unido e nos Estados Unidos. A maioria dos doentes referiu consumo de carne de frango, incluindo kebabs de frango, o que aponta para este alimento como veículo provável da infeção (ECDC & EFSA, 2023c).

Foram registadas 9 hospitalizações em três países e uma morte na Áustria, evidenciando a gravidade potencial deste surto. As autoridades de segurança alimentar da Áustria, Dinamarca e Itália investigaram 10 produtos alimentares, dos quais seis estavam contaminados com *Salmonella* Enteritidis ST11. Estas investigações revelaram a ligação a sete produtores na Polónia e um na Áustria (ECDC & EFSA, 2023c).

As análises genómicas confirmaram a presença das estirpes responsáveis pelo surto em diferentes pontos da cadeia alimentar em vários países europeus. Muitos dos alimentos contaminados tiveram origem na Polónia, reforçando a hipótese de ligação ao setor desse país. Apesar destas evidências, não foi possível confirmar de forma conclusiva

os produtores finais, fornecedores de carne ou outros operadores alimentares como origem direta das infeções. Assim, a fonte primária de contaminação permanece indeterminada. Esta lacuna implica que novos casos poderão continuar a surgir, prolongando o surto (ECDC & EFSA, 2023c).

9.5 Surto de *Salmonella* Saintpaul associado ao consumo de melão cantaloupe, Reino Unido e Portugal (2023)

Entre setembro e novembro de 2023, foi identificado um surto de *Salmonella enterica* serotipo Saintpaul no Reino Unido, afetando Inglaterra, Escócia e País de Gales, com casos relatados também em Portugal (Figura 10). No total, foram confirmados 98 casos, dos quais 93 ocorreram no Reino Unido e 5 em Portugal, abrangendo todas as faixas etárias, com 46% dos casos em crianças com menos de 10 anos (McGeoch *et al.*, 2024).

A análise genómica dos isolados de *Salmonella* Saintpaul revelou baixa diversidade genética, formando um cluster filogenético, o que indica uma origem comum da infeção. Um estudo caso-controle no Reino Unido com 25 casos e 100 controlos identificou uma forte associação entre a doença e o consumo de melão cantaloupe. Entre os casos, 13 apresentaram sangue nas fezes e 5 necessitaram de hospitalização. Apesar de não terem sido recolhidas amostras do produto devido à sua curta validade, os dados epidemiológicos e genómicos apontam o melão como veículo mais provável da infeção (McGeoch *et al.*, 2024).

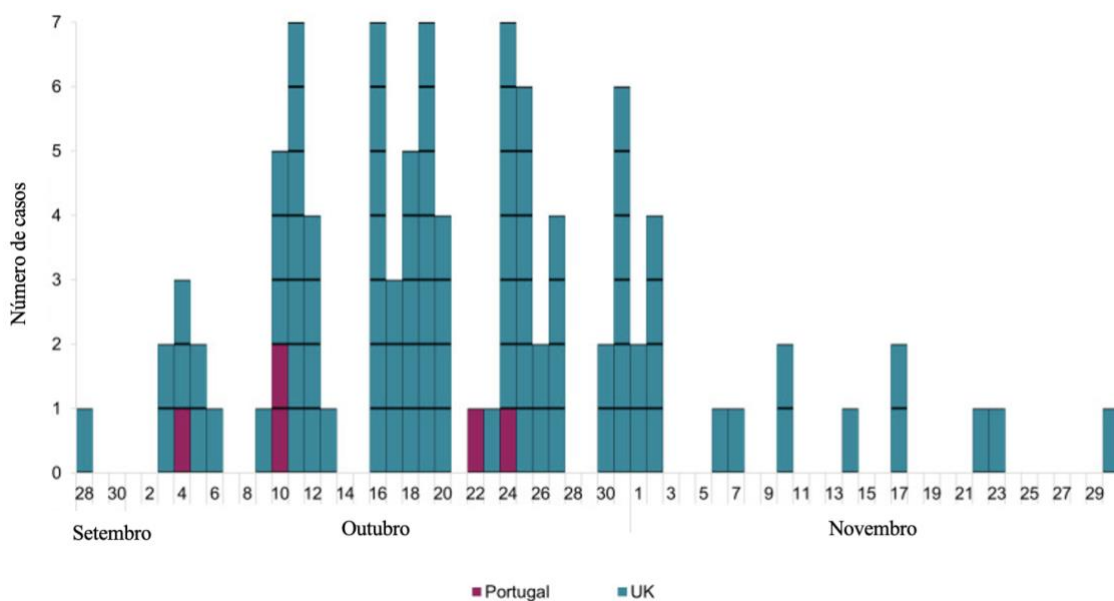


Figura 10. Curva epidémica dos casos confirmados de *Salmonella* Saintpaul (n = 98), no Reino Unido e em Portugal, de setembro a novembro de 2023 (adaptado de McGeoch *et al.*, 2024).

9.6 Surto de *Salmonella* Strathcona ST2559 associado ao consumo de tomate (2023–2025)

Entre janeiro de 2023 e setembro de 2025, foi identificado um surto causado por *Salmonella enterica* serotipo Strathcona ST2559, afetando vários países da União Europeia e do Espaço Económico Europeu. Até outubro de 2025, foram confirmados 437 casos em 17 países, com relatos no Reino Unido (73 casos), Canadá (10 casos) e Estados Unidos (24 casos) (ECDC, 2025). A análise genómica por *Whole Genome Sequencing* mostrou que os isolados clínicos pertenciam ao mesmo cluster filogenético evidenciando uma origem comum. O consumo de tomates, especialmente variedades pequenas (como *cherry* e *datterino*), foi associado como fonte da infeção.

Investigações conduzidas em Itália identificaram a presença de *S. Strathcona* ST2559 em amostras de água de irrigação utilizadas por produtores de tomate na Sicília, confirmando este alimento como fonte provável do surto. As falhas no controlo da qualidade microbiológica da água de irrigação foram consideradas determinantes para a contaminação. As autoridades de saúde pública recomendaram reforçar as boas práticas agrícolas e de higiene, a vigilância microbiológica da água e dos produtos frescos e a continuidade da sequenciação genómica dos isolados humanos e ambientais para monitorização futura (ECDC, 2025).

10. Controlo e prevenção das infeções não-tifoides

O controlo de SNT envolve estratégias que abrangem a produção animal, indústrias alimentares, consumidores e vigilância nacional e internacional (WHO & FAO, 2016). Apesar destes esforços, a subnotificação permanece elevada devido a barreiras no acesso aos cuidados de saúde (Balasubramanian *et al.*, 2019; Herrick *et al.*, 2012; Stanaway *et al.*, 2019). A ausência de biomarcadores de diagnóstico rápido e de testes serológicos ou baseados em PCR dificulta a identificação de infeções por SNT, especialmente em regiões com recursos limitados, como algumas áreas de África (Gilchrist & MacLennan, 2019; Crump & Heyderman, 2015). A inexistência de vacinas disponíveis para infeções por SNT contribui ainda mais para o impacto na saúde pública (Lin *et al.*, 2001).

A interrupção da transmissão de *Salmonella* depende do acesso a água potável, medida eficazmente implementada em países desenvolvidos, mas deficiente ainda em regiões subdesenvolvidas (Clasen *et al.*, 2007). A bactéria pode também estar presente em diversos alimentos, incluindo frango, ovos, carnes, frutos secos, farinha, vegetais e produtos lácteos, tornando essencial a manipulação e preparação adequadas dos alimentos. A irradiação de alimentos tem sido adotada em vários países devido à sua eficácia na redução do risco de contaminação, sendo esta tecnologia reconhecida por entidades internacionais como a OMS e o CDC (Stefanova *et al.*, 2010; Roberts, 2016).

No controlo de SNT em animais de produção, destaca-se a restrição do uso de antimicrobianos, especialmente antibióticos de uso humano, bem como a utilização de antimicrobianos de origem natural, probióticos ou microrganismos administrados diretamente, para reduzir a colonização por *Salmonella* em aves e gado (Singh & Bhunia, 2019; Jha *et al.*, 2020; Téllez *et al.*, 2012).

A prevenção deve ser aplicada em todas as etapas da cadeia alimentar, desde a produção e processamento até à preparação final dos alimentos, tanto em estabelecimentos comerciais como em casa. Para o público em geral, medidas como lavar as mãos com água e sabão após contacto com animais ou utilização da casa de banho, garantir a cozedura completa dos alimentos, consumir apenas leite pasteurizado ou fervido, evitar gelo feito com água insegura para consumo e lavar frutas e vegetais cuidadosamente são recomendadas (WHO, 2022).

No âmbito da vigilância, os Estados Membros da OMS devem investigar e reportar casos confirmados ou suspeitos de infecção por estirpes responsáveis por surtos, implementando atividades de monitorização reforçadas. Nos países com capacidade limitada de sequenciação genómica completa, é essencial monitorizar infeções por *Salmonella* Typhimurium com perfis de multirresistência, incluindo resistência à canamicina/gentamicina, trimetoprim ou co-trimetoprim (trimetoprim-sulfametoxazol) e cloranfenicol (WHO, 2022).

Quanto ao tratamento, a terapêutica antimicrobiana de rotina não é recomendada para casos leves ou moderados em indivíduos saudáveis, devido ao risco de persistência bacteriana e surgimento de estirpes resistentes. Nos casos graves, a intervenção consiste na utilização de antibioterapia (WHO, 2022).

III. CONCLUSÃO

A *Salmonella enterica* não-tifoide representa um dos principais agentes etiológicos de infecções gastrointestinais a nível mundial, sendo responsável por um impacto expressivo na saúde pública e por significativas perdas económicas associadas ao diagnóstico, tratamento e prevenção destas infecções. A sua ampla distribuição, a diversidade de serotipos e a capacidade de adaptação a diferentes hospedeiros e ambientes fazem desta bactéria um agente patogénico altamente bem-sucedido e de difícil controlo.

A análise desenvolvida ao longo desta monografia permitiu compreender que a patogenicidade de SNT resulta de um conjunto complexo e interligado de fatores de virulência. Entre estes, destacam-se as ilhas de patogenicidade, os sistemas de secreção, as fimbrias, os flagelos e a capacidade de formação de biofilmes. Tais mecanismos conferem à bactéria a aptidão para aderir, invadir, sobreviver e replicar-se no interior das células hospedeiras, escapando a diversos mecanismos de defesa imunitária e persistindo em nichos intracelulares. Esta plasticidade biológica, aliada à capacidade de alternância antigénica e à regulação epigenética de genes de virulência, reforça a sua importância como agente zoonótico com elevada resiliência e potencial de disseminação.

Outro ponto fulcral abordado neste trabalho prendeu-se com a resistência antimicrobiana. A emergência e propagação de estirpes multirresistentes têm vindo a limitar as opções terapêuticas disponíveis, colocando sérios entraves à eficácia do tratamento e contribuindo para o aumento da morbilidade e mortalidade associadas. A aquisição de genes de resistência por transferência horizontal, a ação de sistemas reguladores transcricionais e a formação de biofilmes são exemplos de mecanismos que favorecem a persistência da bactéria mesmo na presença de antibióticos. Este fenómeno, fortemente associado ao uso indiscriminado de antimicrobianos na medicina humana e na medicina veterinária, constitui um desafio global que requer políticas integradas de vigilância e uso responsável destes fármacos.

Do ponto de vista epidemiológico, verificou-se que, apesar dos avanços em segurança alimentar e higiene, SNT continua associada a numerosos surtos em todo o mundo. Os dados revelam que, embora a maioria das infecções se manifeste sob a forma de gastroenterite autolimitada, as formas invasivas continuam a causar uma carga desproporcionada de doença em grupos vulneráveis, como crianças, idosos e indivíduos imunodeprimidos. A análise dos surtos recentes, como os associados a *S. Typhimurium*,

S. Enteritidis e *S. Saintpaul*, evidencia que a contaminação de alimentos de origem animal e vegetal permanece como uma das vias predominantes de transmissão, reforçando a necessidade de sistemas robustos de rastreabilidade e controle sanitário.

Neste contexto, a abordagem “One Health” emerge como essencial para enfrentar os desafios colocados por este agente patogénico. A integração entre saúde humana, saúde animal e ambiente é indispensável para compreender as vias de transmissão, monitorizar a resistência antimicrobiana e implementar estratégias eficazes de prevenção. O fortalecimento da vigilância laboratorial, o investimento em investigação aplicada e a educação pública sobre segurança alimentar são pilares fundamentais para reduzir a incidência e o impacto das infeções por *Salmonella enterica* não-tifoide.

Em suma, a compreensão aprofundada dos mecanismos de virulência e resistência de *Salmonella enterica* não-tifoide é determinante para o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas, terapêuticas e preventivas. A consolidação de políticas integradas de saúde pública, aliadas à cooperação internacional e ao compromisso das autoridades sanitárias, representa o caminho mais promissor para conter este problema persistente e garantir a proteção da saúde global.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abebe, E., Gugsu, G., & Ahmed, M. (2020). Review on major food-borne zoonotic bacterial pathogens. *Journal of Tropical Medicine*, 2020, 4674235. <https://doi.org/10.1155/2020/4674235>
- Al-Ansari, M. M., Aljubali, M. M., Somily, A. M., Albarrag, A. M., & Masood, A. (2021). Isolation and molecular characterization of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovars. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1767–1776. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.011>
- Al-Rifai, R. H., Chaabna, K., Denagamage, T., & Alali, W. Q. (2019). Prevalence of enteric non-typhoidal *Salmonella* in humans in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis. *Zoonoses and Public Health*, 66(7), 701–728. <https://doi.org/10.1111/zph.12631>
- Andrews-Polymenis, H. L., Bäumlér, A. J., McCormick, B. A., & Fang, F. C. (2010). Taming the elephant: *Salmonella* biology, pathogenesis, and prevention. *Infection and Immunity*, 78(6), 2356–2369. <https://doi.org/10.1128/IAI.00096-10>
- Andrews, W. H., Wang, H., Jacobson, A., Ge, B., Zhang, G., & Hammack, T. (2024). *Bacteriological Analytical Manual (BAM): Chapter 5 – Salmonella*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/food/laboratory-methods-food/bam-chapter-5-salmonella>
- Ao, T. T., Feasey, N. A., Gordon, M. A., Keddy, K. H., Angulo, F. J., Crump, J. A., & Clemens, J. D. (2015). Global burden of invasive nontyphoidal *Salmonella* disease, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 21(6), 941–949. <https://doi.org/10.3201/eid2106.140999>
- Argüello, H., Guerra, B., Rodríguez, I., Rubio, P., & Carvajal, A. (2018). Characterization of antimicrobial resistance determinants and class 1 and 2 integrons in multidrug-resistant *Salmonella enterica* spp. isolates from pigs. *Genes*, 9(5), 256. <https://doi.org/10.3390/genes9050256>
- Asma, S. T., Imre, K., Morar, A., Herman, V., Acaroz, U., Mukhtar, H., Arslan-Acaroz, D., Shah, S. R. A., & Gerlach, R. (2022). An overview of biofilm formation—combating strategies and mechanisms of action of antibiofilm agents. *Life*, 12(8), 1110. <https://doi.org/10.3390/life12081110>
- Association of Public Health Laboratories (APHL). (2024). *Isolation and identification of Salmonella species in public health laboratories*. APHL. <https://www.aphl.org/aboutAPHL/publications/Documents/Isolation-Identification-Salmonella-PHLs.pdf>
- Aung, K. T., Khor, W. C., Octavia, S., Ye, A., Leo, J., Chan, P. P., Lim, G., Wong, W. K., Tan, B. Z. Y., & Schlundt, J. (2020). Distribution of *Salmonella* serovars in humans, foods, farm animals and environment, companion and wildlife animals in Singapore. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5774. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165774>
- Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). (2025). *Salmonella*. ASAE – Segurança Alimentar. <https://www.asae.gov.pt/seguranca-alimentar/riscos-biologicos/salmonella.aspx> [Consultado em 16 de setembro de 2025].

- Azimi, T., Zamirnasta, M., Sani, M. A., Soltan Dallal, M. M., & Nasser, A. (2020). Molecular mechanisms of *Salmonella* effector proteins: A comprehensive review. *Infection and Drug Resistance*, 13, 11–26. <https://doi.org/10.2147/IDR.S230604>
- Bai, X., Nakatsu, C. H., & Bhunia, A. K. (2021). *Bacterial biofilms and their implications in pathogenesis and food safety*. *Foods*, 10(9), 2117. <https://doi.org/10.3390/foods10092117>
- Bailey, A. M., Ivens, A., Kingsley, R., Cottell, J. L., Wain, J., & Piddock, L. J. V. (2010). RamA, a member of the AraC/XylS family, influences both virulence and efflux in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Journal of Bacteriology*, 192(6), 1607–1616. <https://doi.org/10.1128/JB.01517-09>
- Balasubramanian, R., Im, J., Lee, J. S., Jeon, H. J., Mogeni, O. D., Kim, J. H., Rakotozandrindrainy, R., Baker, S., & Marks, F. (2019). The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(6), 1421–1426. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504717>
- Ballesté-Delpierre, C., Fàbrega, A., Ferrer-Navarro, M., Mathur, R., Ghosh, S., & Vila, J. (2016). Attenuation of in vitro host–pathogen interactions in quinolone-resistant *Salmonella Typhi* mutants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(1), 111–122. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv299>
- Banda, M. M., Zavala-Alvarado, C., Pérez-Morales, D., & Bustamante, V. H. (2019). SlyA and HilD counteract H-NS-mediated repression on the *ssrAB* virulence operon of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and thus promote its activation by OmpR. *Journal of Bacteriology*, 201(7), e00530-18. <https://doi.org/10.1128/JB.00530-18>
- Bao, H., Wang, S., Zhao, J.-H., & Liu, S.-L. (2020). *Salmonella* secretion systems: Differential roles in pathogen–host interactions. *Microbiological Research*, 241, 126591. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126591>
- Barrow, P. A., & Methner, U. (2013). *Salmonella in domestic animals* (2.^a ed.). CABI Publishing.
- Baucheron, S., Nishino, K., Monchaux, I., Canepa, S., Maurel, M.-C., Coste, F., Roussel, A., Cloeckaert, A., & Giraud, E. (2014). Bile-mediated activation of the *acrAB* and *tolC* multidrug efflux genes occurs mainly through transcriptional derepression of *ramA* in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(9), 2400–2406. <https://doi.org/10.1093/jac/dku140>
- Beutlich, J., Jahn, S., Malorny, B., Hauser, E., Hühn, S., Schroeter, A., Rodicio, M. R., Appel, B., Threlfall, J., & Mevius, D. (2011). Antimicrobial resistance and virulence determinants in *Salmonella enterica* isolates from the European *Salmonella* genomic island of different origins. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(16), 5655–5664. <https://doi.org/10.1128/AEM.00425-11>
- Bhunia, A. K. (2021). *Food safety concerns of biofilm-forming zoonotic bacterial pathogens*. *Indian Journal of Animal Health*, 60(Special Issue S2), 44–51. <https://doi.org/10.36062/ijah.2021.spl.02521>

- Bosire, E. M., Eade, C. R., Schiltz, C., Reid, A. J., Troutman, J., Chappie, J. S., & Altier, C. (2020). Diffusible signal factors act through AraC-type transcriptional regulators as chemical cues to repress virulence of enteric pathogens. *Infection and Immunity*, 88(e00226-20). <https://doi.org/10.1128/IAI.00226-20>
- Brenner, F. W., Villar, R. G., Angulo, F. J., Tauxe, R., & Swaminathan, B. (2000). *Salmonella* nomenclature. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(7), 2465–2467. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.7.2465-2467.2000>
- Brown, N. L., Stoyanov, J. V., Kidd, S. P., & Hobman, J. L. (2003). The MerR family of transcriptional regulators. *FEMS Microbiology Reviews*, 27(2–3), 145–163. [https://doi.org/10.1016/S0168-6445\(03\)00051-2](https://doi.org/10.1016/S0168-6445(03)00051-2)
- Brunelle, B. W., Bearson, B. L., Bearson, S. M. D., & Casey, T. A. (2017). Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates are resistant to antibiotics that influence their swimming and swarming motility. *mSphere*, 2(5), e00306-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00306-17>
- Cabezas, C. E., Briones, A. C., Aguirre, C., Pardo-Esté, C., Castro-Severyn, J., Salinas, C. R., Baquedano, M. S., Hidalgo, A. A., Fuentes, J. A., Morales, E. H., Meneses, C. A., Castro-Nallar, E., & Paz Saavedra, C. (2018). The transcription factor SlyA from *Salmonella Typhimurium* regulates genes in response to hydrogen peroxide and sodium hypochlorite. *Research in Microbiology*, 169(7), 380–391. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2018.04.003>
- Castanon, J. I. R. (2007). History of the use of antibiotics as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Science*, 86(11), 2466–2471. <https://doi.org/10.3382/ps.2007-00249>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024a). *Salmonella (Nontyphoidal)*. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/salmonella>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024b). *Clinical overview of Salmonellosis*. <https://www.cdc.gov/salmonella/hcp/clinical-overview/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024c). *Guidelines for specimen collection during foodborne outbreaks*. Recuperado de <https://www.cdc.gov/foodborne-outbreaks/php/investigating-outbreaks/guidelines-for-specimen-collection.html>
- Chakraborty, S., Mizusaki, H., & Kenney, L. J. (2015). A FRET-based DNA biosensor tracks OmpR-dependent acidification of *Salmonella* during macrophage infection. *PLoS Biology*, 13(4), e1002116. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002116>
- Chang, M.-X., Zhang, J.-F., Sun, Y.-H., Li, R.-S., Lin, X.-L., Yang, L., Webber, M. A., & Jiang, H.-X. (2021). Contribution of different mechanisms to ciprofloxacin resistance in *Salmonella* spp. *Frontiers in Microbiology*, 12, 663731. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.663731>
- Chaudhari, R., Singh, K., & Kodgire, P. (2022). Biochemical and molecular mechanisms of antibiotic resistance in *Salmonella* spp. *Research in Microbiology*, 174, 103985. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2022.103985>

- Cheeti, A., Chakraborty, R. K., & Ramphul, K. (2023). Reactive arthritis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499831/>
- Cheng, R. A., Eade, C. R., & Wiedmann, M. (2019). Embracing Diversity: Differences in Virulence Mechanisms, Disease Severity, and Host Adaptations Contribute to the Success of Nontyphoidal *Salmonella* as a Foodborne Pathogen. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1368. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01368>
- Cheng, W. L., Chen, Y. C., Chuang, Y. C., Hsieh, W. C., Lin, F. Y., & Wu, M. S. (2016). *Salmonella* infective endocarditis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49(6), 815–821. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.02.659>
- Chubiz, L. M., Glekas, G. D., & Rao, C. V. (2012). Transcriptional cross talk within the mar-sox-rob regulon in *Escherichia coli* is limited to the rob and marRAB operons. *Journal of Bacteriology*, 194(18), 4867–4875. <https://doi.org/10.1128/JB.00680-12>
- Clasen, T., Roberts, I., Rabie, T., Schmidt, W., & Cairncross, S. (2007). Cochrane review: Interventions to improve water quality for preventing diarrhoea. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 2, 226–329. <https://doi.org/10.1002/ebch.122>
- Colclough, A. L., Scadden, J., & Blair, J. M. A. (2019). TetR-family transcription factors in Gram-negative bacteria: Conservation, variation and implications for efflux-mediated antimicrobial resistance. *BMC Genomics*, 20, 731. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6075-5>
- Correia, S., Poeta, P., Hébraud, M., Capelo, J. L., & Igrejas, G. (2017). Mechanisms of quinolone action and resistance: Where do we stand? *Journal of Medical Microbiology*, 66(5), 551–559. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000475>
- Cosby, D., Cox, N., Harrison, M., Wilson, J., Buhr, R., & Fedorka-Cray, P. (2015). *Salmonella* and antimicrobial resistance in broilers: A review. *The Journal of Applied Poultry Research*, 24(3), 408–426. <https://doi.org/10.3382/japr/pfv038>
- Crawford, R. W., Gibson, D. L., Kay, W. W., & Gunn, J. S. (2008). Identification of a bile-induced exopolysaccharide required for *Salmonella* biofilm formation on gallstone surfaces. *Infection and Immunity*, 76(11), 5341–5349. <https://doi.org/10.1128/IAI.00786-08>
- Crump, J. A., & Heyderman, R. S. (2015). A perspective on invasive *Salmonella* disease in Africa. *Clinical Infectious Diseases*, 61(Suppl. 4), S235–S240. <https://doi.org/10.1093/cid/civ709>
- Crump, J. A., Luby, S. P., & Mintz, E. D. (2004). The global burden of typhoid fever. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(5), 346–353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622843/>
- Crump, J. A., Sjölund-Karlsson, M., Gordon, M. A., & Parry, C. M. (2015). Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 901–937. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-15>
- Darzynkiewicz, Z. M., Green, A. T., Abdali, N., Hazel, A., Fulton, R. L., Kimball, J., Gryczynski, Z., Gumbart, J. C., Parks, J. M., Smith, J. C., & Zgurskaya, H. I.

- (2019). Identification of binding sites for efflux pump inhibitors of the *Escherichia coli* AcrAB-TolC component AcrA. *Biophysical Journal*, 116(4), 648–658. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.01.010>
- De Oliveira, D. C., Fernandes Júnior, A., Kaneno, R., Silva, M. G., Araujo Júnior, J. P., Silva, N. C., et al. (2014). Ability of *Salmonella* spp. to produce biofilm is dependent on temperature and surface material. *Foodborne Pathogens and Disease*, 11(6), 478–483. <https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1710>
- Deng, X., Allard, M. W., Hyeon, J.-Y., Donohue, M. J., & Fields, P. I. (2024). *Salmonella* serotypes in the genomic era: Simplified interpretation of serotypes to address the shortcomings of genetic methods. *Applied and Environmental Microbiology*, 90(11), e02600–24. <https://doi.org/10.1128/aem.02600-24>
- Dieltjens, L., Appermans, K., Lissens, M., Lories, B., Kim, W., Van der Eycken, E. V., et al. (2020). Inhibiting bacterial cooperation is an evolutionarily robust anti-biofilm strategy. *Nature Communications*, 11(1), 107. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13660-x>
- Dillon, A., & Lo, D. D. (2019). M cells: Smart engineering of mucosal immune surveillance. *Frontiers in Immunology*, 10, 1499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01499>
- Dorman, C. J., & Dorman, M. J. (2017). Control of virulence gene transcription by indirect readout in *Vibrio cholerae* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Environmental Microbiology*, 19(9), 3834–3845. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13838>
- Dos Santos, A. M. P., Ferrari, R. G., & Conte-Junior, C. A. (2020). Type three secretion system in *Salmonella Typhimurium*: The key to infection. *Genes & Genomics*, 42(5), 495–506. <https://doi.org/10.1007/s13258-020-00918-8>
- Doyle, M. E. (2015). Multidrug-resistant pathogens in the food supply. *Foodborne Pathogens and Disease*, 12(4), 261–279. <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1865>
- Drózd, M., Małaszczuk, M., Paluch, E., & Pawlak, A. (2021). Zoonotic potential and prevalence of *Salmonella* serovars isolated from pets. *Infection Ecology & Epidemiology*, 11, 1975530. <https://doi.org/10.1080/20008686.2021.1975530>
- Du, D., Wang-Kan, X., Neuberger, A., van Veen, H. W., Pos, K. M., Piddock, L. J. V., & Luisi, B. F. (2018). Multidrug efflux pumps: Structure, function and regulation. *Nature Reviews Microbiology*, 16(9), 523–539. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6>
- Dwyer, B. E., Newton, K. L., Kisiela, D., Sokurenko, E. V., & Clegg, S. (2011). Single nucleotide polymorphisms of fimH associated with adherence and biofilm formation by serovars of *Salmonella enterica*. *Microbiology (Reading)*, 157, 3162–3171. <https://doi.org/10.1099/mic.0.051425-0>
- Ehuwa, O., Jaiswal, A. K., & Jaiswal, S. (2021). *Salmonella*, food safety and food handling practices. *Foods*, 10(5), 907. <https://doi.org/10.3390/foods10050907>
- Eng, S. K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N. S., Ser, H. L., Chan, K. G., & Lee, L. H. (2015). *Salmonella*: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284–293. <https://doi.org/10.1080/21553769.2015.1051243>

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2023). *Threats and outbreaks of salmonellosis – Ongoing clusters of Salmonella Enteritidis ST11 linked to consumption of chicken meat*. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-diseases-and-public-health/salmonellosis/threats-and-outbreaks>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2024). *Salmonellosis*. In: ECDC. *Annual Epidemiological Report for 2022*. ECDC. Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/salmonellosis-annual-epidemiological-report-2022>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2025). *Prolonged multi-country outbreak of Salmonella Strathcona ST2559 linked to consumption of tomatoes in the EU/EEA – first update* (23 October 2025). ECDC. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ROA_%20S_%20Strathcona-ST2559_multi-country.pdf
- European Centre for Disease Prevention and Control, & European Food Safety Authority (ECDC & EFSA). (2021). *The European Union One Health 2019 Zoonoses Report*. EFSA Journal, 19(12), e06406. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6406>
- European Centre for Disease Prevention and Control, & European Food Safety Authority (ECDC & EFSA). (2025). *The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2022–2023*. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-EFSA-ECDC-EU-report-AMR-Zoonoses.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control, & European Food Safety Authority (ECDC & EFSA). (2022). *Multi-country outbreak of Salmonella Mbandaka ST413 possibly linked to consumption of chicken meat products in the EU/EEA, Israel and the United Kingdom* (Rapid Outbreak Assessment). ECDC/EFSA. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/multi-country-outbreak-salmonella-mbandaka-st413-possibly-linked-consumption>
- European Centre for Disease Prevention and Control, & European Food Safety Authority (ECDC & EFSA). (2024). *Multi-country outbreak of Salmonella Mbandaka ST413 linked to consumption of chicken meat products in the EU/EEA and the UK – first update [Rapid Outbreak Assessment]*. ECDC / EFSA. Recuperado de <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-outbreak-assessment-multi-country-outbreak-salmonella-mbandaka-st413-linked>
- European Food Safety Authority (EFSA). (2021). *The European Union One Health 2019 Zoonoses Report*. EFSA Journal, 19(2), e06406. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6406>
- European Food Safety Authority & European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC & EFSA). (2023a). *Plain language summary on The European Union One Health 2022 Zoonoses Report*. EFSA Journal, 21(12), p. p211202. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.p211202>
- European Food Safety Authority & European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC & EFSA). (2023b). *The European Union One Health 2022 Zoonoses Report*. EFSA Journal, 21(12), e8442. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8442>

- European Food Safety Authority, & European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC & EFSA). (2023c). *Multi-country outbreak of Salmonella Enteritidis ST11 infections linked to chicken meat and chicken kebab products* (EFSA Supporting Publications, 20(11), EN-8388). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2023.EN-8388>
- Evangelopoulou, G., Kritas, S., Govaris, A., & Burriel, A. R. (2013). Animal salmonellosis: A brief review of host adaptation and host specificity of *Salmonella* spp. *Veterinary World*, 6(10), 703–708. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2013.703-708>
- Fabrega, A., & Vila, J. (2013). *Salmonella enterica* serovar Typhimurium skills to succeed in the host: Virulence and regulation. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(2), 308–341. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-12>
- Fàbrega, A., & Vila, J. (2013). *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: Skills to succeed in the host. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(2), 308–341. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-12>
- Fàbrega, A., Ballesté-Delpierre, C., & Vila, J. (2016). Differential impact of *ramRA* mutations on both *ramA* transcription and decreased antimicrobial susceptibility in *Salmonella* Typhimurium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 617–624. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv410>
- Fardsanei, F., Dallal, M. M. S., Douraghi, M., Memariani, H., Bakhshi, B., Salehi, T. Z., & Nikkhahi, F. (2018). Antimicrobial resistance, virulence genes and genetic relatedness of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis isolates recovered from human gastroenteritis in Tehran, Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 12, 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.005>
- Fattinger, S. A., Sellin, M. E., & Hardt, W.-D. (2021). *Salmonella* effector driven invasion of the gut epithelium: Breaking in and setting the house on fire. *Current Opinion in Microbiology*, 64, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.08.007>
- Ferrari, R. G., Galiana, A., Cremades, R., Rodríguez, J. C., Magnani, M., Tognim, M. C. B., Oliveira, T. C. R. M., & Royo, G. (2013). Expression of the *marA*, *soxS*, *acrB* and *ramA* genes related to the AcrAB/TolC efflux pump in *Salmonella enterica* strains with and without quinolone resistance-determining regions *gyrA* gene mutations. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 17(2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.09.011>
- Foley, S. L., Nayak, R., Hanning, I. B., Johnson, T. J., Han, J., & Ricke, S. C. (2011). Population dynamics of *Salmonella enterica* serotypes in commercial egg and poultry production. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(13), 4273–4279. <https://doi.org/10.1128/AEM.00598-11>
- Fookes, M., Schroeder, G. N., Langridge, G. C., Blondel, C. J., Mammina, C., Connor, T. R., Seth-Smith, H., Vernikos, G. S., Robinson, K. S., & Sanders, M. (2011). *Salmonella bongori* provides insights into the evolution of the Salmonellae. *PLoS Pathogens*, 7(8), e1002191. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002191>
- Gal-Mor, O., Boyle, E. C., & Grassl, G. A. (2014). Same species, different diseases: How and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. *Frontiers in Microbiology*, 5, 391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00391>

- Galán, J. E. (2016). Typhoid toxin provides a window into typhoid fever and the biology of *Salmonella Typhi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(23), 6338–6344. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606335113>
- García-Pastor, L., Puerta-Fernández, E., & Casadesús, J. (2019). Bistability and phase variation in *Salmonella enterica*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Gene Regulatory Mechanisms*, 1862(7), 752–758. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2018.01.003>
- Giaouris, E., Chorianopoulos, N., Skandamis, P., & Nychas, G.-J. (2012). Attachment and biofilm formation by *Salmonella* in food processing environments. In M. B. S. M. (Ed.), *Salmonella: A dangerous foodborne pathogen* (pp. 157–180). Rijeka, Croatia: InTech. <https://doi.org/10.5772/28107>
- Gilchrist, J. J., & MacLennan, C. A. (2019). Invasive nontyphoidal *Salmonella* disease in Africa. *EcoSal Plus*, 8(1), 10–1128. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.esp-0007-2018>
- Gole, V. C., Woodhouse, R., Caraguel, C., Moyle, T., Rault, J.-L., Sexton, M., & Chousalkar, K. (2017). Dynamics of *Salmonella* shedding and welfare of hens in free-range egg production systems. *Applied and Environmental Microbiology*, 83(5), e03313-16. <https://doi.org/10.1128/AEM.03313-16>
- González, A., Fillat, M. F., & Lanás, Á. (2018). *Transcriptional regulators: Valuable targets for novel antibacterial strategies*. *Future Medicinal Chemistry*, 10(6), 541–560. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0181>
- González, J. F., Tucker, L., Fitch, J., Wetzels, A., White, P., & Gunn, J. S. (2019). Human bile-mediated regulation of *Salmonella* curli fimbriae. *Journal of Bacteriology*, 201(18), e00055–e00019. <https://doi.org/10.1128/JB.00055-19>
- Gordon, M. A., Banda, H. T., Gondwe, M., Gordon, S. B., Boeree, M. J., Walsh, A. L., Corkill, J. E., Hart, C. A., Gilks, C. F., & Molyneux, M. E. (2002). Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS*, 16(12), 1633–1641. <https://doi.org/10.1097/00002030-200208160-00009>
- Grimont, P. A. D., & Weill, F. X. (2007). *Antigenic formulae of the Salmonella serovars*. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*.
- Grimsey, E. M., Weston, N., Ricci, V., Stone, J. W., & Piddock, L. J. V. (2020). Overexpression of RamA, which regulates production of the multidrug resistance efflux pump AcrAB-TolC, increases mutation rate and influences drug resistance phenotype. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(12), e02460-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02460-19>
- Gryglewski, R. W., & Chlipala, M. (2020). *Salmonella Typhi* – Historical perspective of discovery and forgotten contribution of Polish anatomopathology. *Folia Medica Cracoviensia*, 60(1), 25–32. <https://doi.org/10.24425/fmc.2020.133483>
- Guerrero, P., Collao, B., Morales, E. H., Calderón, I. L., Ipinza, F., Parra, S., Saavedra, C. P., & Gil, F. (2012). *Characterization of the BaeSR two-component system from Salmonella Typhimurium and its role in ciprofloxacin-induced mdtA expression*. *Archives of Microbiology*, 194(6), 453–460. <https://doi.org/10.1007/s00203-011-0779-5>

- Guiney, D. G., & Fierer, J. (2011). *The role of the spv genes in Salmonella pathogenesis*. *Frontiers in Microbiology*, 2, 129. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00129>
- Gunn, J. S., Marshall, J. M., Baker, S., Dongol, S., Charles, R. C., & Ryan, E. T. (2014). *Salmonella chronic carriage: epidemiology, diagnosis and gallbladder persistence*. *Trends in Microbiology*, 22(11), 648–655. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.06.007>
- Hao, Z., Lou, H., Zhu, R., Zhu, J., Zhang, D., Zhao, B. S., Zeng, S., Chen, X., Chan, J., He, C., & Chen, P. R. (2014). The multiple antibiotic resistance regulator MarR is a copper sensor in *Escherichia coli*. *Nature Chemical Biology*, 10(1), 21–28. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1380>
- Harrell, J. E., Hahn, M. M., D'Souza, S. J., Vasicek, E. M., Sandala, J. L., Gunn, J. S., & McLachlan, J. B. (2021). *Salmonella Biofilm Formation, Chronic Infection, and Immunity Within the Intestine and Hepatobiliary Tract*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 624622. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.624622>
- Herrick, R. L., Buchberger, S. G., Clark, R. M., Kupferle, M., Murray, R., & Succop, P. (2012). A Markov model to estimate *Salmonella* morbidity, mortality, illness duration, and cost. *Health Economics*, 21(10), 1169–1182. <https://doi.org/10.1002/hec.1779>
- Hjort, K., Nicoloff, H., & Andersson, D. I. (2016). Unstable tandem gene amplification generates heteroresistance (variation in resistance within a population) to colistin in *Salmonella enterica*. *Molecular Microbiology*, 102(2), 274–289. <https://doi.org/10.1111/mmi.13459>
- Hoffman, S. A., Sikorski, M. J., & Levine, M. M. (2023). Chronic *Salmonella Typhi* carriage at sites other than the gallbladder. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(3), e0011168. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011168>
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2016). Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(9), a025320. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>
- Hu, L., & Kopecko, D. J. (2003). Typhoid *Salmonella*. In *Marcel Dekker, Inc.* (pp. 151–165). New York, NY, USA.
- Hu, W. S., Chen, H.-W., Zhang, R.-Y., Huang, C.-Y., & Shen, C.-F. (2011). The expression levels of outer membrane proteins STM1530 and OmpD, which are influenced by the CpxAR and BaeSR two-component systems, play important roles in the ceftriaxone resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(8), 3829–3837. <https://doi.org/10.1128/AAC.00216-11>
- Hu, W. S., Lin, J. F., Lin, Y. H., & Chang, H. Y. (2009). Outer membrane protein STM3031 (*Ail/OmpX-like protein*) plays a key role in the ceftriaxone resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(8), 3248–3255. <https://doi.org/10.1128/AAC.00079-09>

- Huang, H., Sun, Y., Yuan, L., Pan, Y., Gao, Y., Ma, C., & Hu, G. (2016). Regulation of the two-component regulator CpxR on aminoglycosides and β -lactams resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Frontiers in Microbiology*, 7, 604. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00604>
- Huang, J., Li, C., Song, J., Velkov, T., Wang, L., Zhu, Y., & Li, J. (2020). *Regulating polymyxin resistance in Gram-negative bacteria: Roles of two-component systems PhoPQ and PmrAB*. *Future Microbiology*, 15(6), 445-459. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0322>
- Huber, L., Agunos, A., Gow, S. P., Carson, C. A., & Van Boeckel, T. P. (2021). Reduction in antimicrobial use and resistance to *Salmonella*, *Campylobacter*, and *Escherichia coli* in broiler chickens, Canada, 2013–2019. *Emerging Infectious Diseases*, 27(9), 2434–2443. <https://doi.org/10.3201/eid2709.204395>
- Hurley, D., McCusker, M. P., Fanning, S., & Martins, M. (2014). Salmonella–host interactions – modulation of the host innate immune system. *Frontiers in Immunology*, 5, 481. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00481>
- Ibáñez, M. M., Cerminati, S., Checa, S. K., & Soncini, F. C. (2013). Dissecting the metal selectivity of MerR monovalent metal ion sensors in *Salmonella*. *Journal of Bacteriology*, 195(18), 4209–4218. <https://doi.org/10.1128/JB.00153-13>
- Ilyas, B., Tsai, C. N., & Coombes, B. K. (2017). Evolution of *Salmonella*-host cell interactions through a dynamic bacterial genome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 428. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00428>
- Issenhuth-Jeanjean, S., Roggentin, P., Mikoleit, M., Guibourdenche, M., De Pinna, E., Nair, S., Fields, P. I., & Weill, F.-X. (2014). Supplement 2008–2010 (no. 48) to the White–Kauffmann–Le Minor scheme. *Research in Microbiology*, 165(7), 526–530. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004>
- Jahan, N. A., Lindsey, L. L., & Larsen, P. A. (2021). The role of peridomestic rodents as reservoirs for zoonotic foodborne pathogens. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 21(3), 133–148. <https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2640>
- Jha, R., Das, R., Oak, S., & Mishra, P. (2020). Probiotics (Direct-Fed Microbials) in poultry nutrition and their effects on nutrient utilization, growth and laying performance, and gut health: A systematic review. *Animals*, 10(10), 1863. <https://doi.org/10.3390/ani10101863>
- Jiang, L., Feng, L., Yang, B., Zhang, W., Wang, P., Jiang, X., & Wang, L. (2017). Signal transduction pathway mediated by the novel regulator LoiA for low oxygen tension induced *Salmonella Typhimurium* invasion. *PLoS Pathogens*, 13(7), e1006429. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006429>
- Jiang, L., Li, X., Lv, R., & Feng, L. (2019). LoiA directly represses *lon* gene expression to activate the expression of *Salmonella pathogenicity island-1* genes. *Research in Microbiology*, 170(3), 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.01.001>
- Jiang, X., Li, X., Sun, S., & Jiang, L. (2018). The transcriptional regulator VarN contributes to *Salmonella Typhimurium* growth in macrophages and virulence in mice. *Research in Microbiology*, 169(3), 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2018.03.003>
- Kapach, G., Nuri, R., Schmidt, C., Danin, A., Ferrera, S., Savidor, A., Gerlach, R. G., & Shai, Y. (2020). Loss of the periplasmic chaperone Skp and mutations in the efflux

- pump AcrAB-TolC play a role in acquired resistance to antimicrobial peptides in *Salmonella* Typhimurium. *Frontiers in Microbiology*, 11, 189. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00189>
- Keçeli Oğuz, S., Has, E. G., Akçelik, N., & Akçelik, M. (2023). Phenotypic impacts and genetic regulation characteristics of the DNA adenine methylase gene (*dam*) in *Salmonella Typhimurium* biofilm forms. *Research in Microbiology*, 174(1-2), 103991. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2022.103991>
- Kenney, L. J. (2019). *The role of acid stress in Salmonella pathogenesis*. *Curr. Opin. Microbiol.*, 47, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.11.006>
- Kenney, L. J., & Anand, G. S. (2020). *EnvZ/OmpR two-component signaling: An archetype system that can function noncanonically*. *EcoSal Plus*, 9(1). <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0001-2019>
- Kim, K., Palmer, A. D., Vanderpool, C. K., & Slauch, J. M. (2019). The sRNA PinT contributes to PhoP-mediated regulation of the SPI1 T3SS in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Journal of Bacteriology*, 201(19), e00312-19. <https://doi.org/10.1128/JB.00312-19>
- Kim, S.-H., & Wei, C.-I. (2009). Molecular characterization of biofilm formation and attachment of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 on food contact surfaces. *Journal of Food Protection*, 72(9), 1841–1847. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.9.1841>
- Kim, S.-Y., Lee, S.-K., Park, M.-S., & Na, H.-T. (2016). Analysis of fluoroquinolone antibiotic resistance mechanisms in *Salmonella enterica* isolates. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26(9), 1605–1612. <https://doi.org/10.4014/jmb.1602.02063>
- King, A. N., de Mets, F., & Brinsmade, S. R. (2020). Who's in control? Regulation of metabolism and pathogenesis in space and time. *Current Opinion in Microbiology*, 55, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.009>
- Kohli, N., Crisp, Z., Riordan, R., Li, M., Alaniz, R. C., & Jayaraman, A. (2018). The microbiota metabolite indole inhibits *Salmonella* virulence: Involvement of the PhoPQ two-component system. *PLoS ONE*, 13(2), e0190613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190613>
- Koo, H., Park, S., Kwak, M. K., & Lee, J. S. (2020). Regulation of gene expression by protein lysine acetylation in *Salmonella*. *Journal of Microbiology*, 58(11), 979–987. <https://doi.org/10.1007/s12275-020-0483-8>
- Krieg, N. R., Staley, J. T., Brown, D. R., Hedlund, B. P., Paster, B. J., Ward, N. L., Ludwig, W., & Whitman, W. B. (Eds.). (2010). *Bergey's manual of systematic bacteriology* (2nd ed., Vol. 4: The Bacteroidetes, Spirochaetes, Tenericutes [Mollicutes], Acidobacteria, Fibrobacteres, Fusobacteria, Dictyoglomi, Gemmatimonadetes, Lentisphaerae, Verrucomicrobia, Chlamydiae, and Planctomycetes). Springer.
- Kuehn, B. (2019). Childhood hardships contribute to poor adult health. *JAMA*, 322(24), 2376. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20460>
- Kumar, A., & Kumar, A. (2021). Antibiotic resistome of *Salmonella typhi*: Molecular determinants for the emergence of drug resistance. *Frontiers of Medicine*, 15, 693–703. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0777-6>

- Kuria, J. K. N. (2023). Salmonellosis in food and companion animals and its public health importance. In S. Huang & S. Naushad (Eds.), *Salmonella – Perspectives for Low-Cost Prevention, Control and Treatment* (Chapter). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.109324>
- Kurtz, J. R., Goggins, J. A., & McLachlan, J. B. (2017). *Salmonella* infection: Interplay between the bacteria and host immune system. *Immunology Letters*, 190, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.006>
- Lahiri, A., Das, P., & Chakravortty, D. (2008). The LysR-type transcriptional regulator *Hrg* counteracts phagocyte oxidative burst and imparts survival advantage to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Microbiology*, 154(9), 2837–2846. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2008/017574-0>
- Lamas, A., Regal, P., Vázquez, B., Miranda, J. M., Cepeda, A., & Franco, C. M. (2018). *Salmonella* and *Campylobacter* biofilm formation: A comparative assessment from farm to fork. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(11), 4014–4032. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8945>
- Lamichhane, B., Mawad, A. M. M., Saleh, M., Kelley, W. G., Harrington, P. J., II, Lovestad, C. W., Amezcua, J., Sarhan, M. M., El Zowalaty, M. E., Ramadan, H., Morgan, M., & Helmy, Y. A. (2024). Salmonellosis: An overview of epidemiology, pathogenesis, and innovative approaches to mitigate the antimicrobial resistant infections. *Antibiotics*, 13(1), 76. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010076>
- Łaniewski, P., Baek, C.-H., Roland, K. L., & Curtiss III, R. (2017). Analysis of spleen-induced fimbria production in recombinant attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium vaccine strains. *mBio*, 8(4), e01189-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01189-17>
- Latasá, C., Roux, A., Toledo-Arana, A., Ghigo, J. M., Gamazo, C., Penades, J. R., et al. (2005). BapA, a large secreted protein required for biofilm formation and host colonization of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Molecular Microbiology*, 58(5), 1322–1339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04907.x>
- Ledeboer, N. A., & Jones, B. D. (2005). Exopolysaccharide sugars contribute to biofilm formation by *Salmonella enterica* serovar Typhimurium on HEp-2 cells and chicken intestinal epithelium. *Journal of Bacteriology*, 187(9), 3214–3226. <https://doi.org/10.1128/JB.187.9.3214-3226.2005>
- Ledeboer, N. A., Frye, J. G., McClelland, M., & Jones, B. D. (2006). *Salmonella enterica* serovar Typhimurium requires the Lpf, Pef, and Tafi fimbriae for biofilm formation on HEp-2 tissue culture cells and chicken intestinal epithelium. *Infection and Immunity*, 74(6), 3156–3169. <https://doi.org/10.1128/IAI.01428-05>
- Li, Q. (2022). *Mechanisms for the invasion and dissemination of Salmonella*. *BioMed Research International*, 2022, Article 2655801. <https://doi.org/10.1155/2022/2655801>
- Li, Q., Yuan, Y., Wang, X., Chen, J., Wu, Y., Wang, X., Xu, L., Yin, K., Liu, Z., Yin, C., Zhu, Y., Li, Y., Ren, J., & Jiao, X. (2018). Comparative study of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis genes expressed within avian and murine macrophages via selective capture of transcribed sequences (SCOTS). *Applied*

- Microbiology and Biotechnology*, 102(15), 6567–6579. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9067-5>
- Liaquat, S., Sarwar, Y., Ali, A., Haque, A., Farooq, M., Martinez-Ballesteros, I., Laorden, L., Garaizar, J., & Bikandi, J. (2018). Virulotyping of *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from Pakistan: Absence of complete SPI-10 in Vi negative isolates. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(7), e0006839. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006839>
- Lin, F. Y. C., Ho, V. A., Khiem, H. B., Trach, D. D., Bay, P. V., Thanh, T. C., Kossaczka, Z., Bryla, D. A., Shiloach, J., & Robbins, J. B. (2001). The efficacy of a *Salmonella* Typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *New England Journal of Medicine*, 344(17), 1263–1269. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104263441701>
- Liu, C., Sun, D., Zhu, J., & Liu, W. (2019). Two-component signal transduction systems: A major strategy for connecting input stimuli to biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 9, 3279. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03279>
- Lou, L., Zhang, P., Piao, R., & Wang, Y. (2019). *Salmonella* pathogenicity island 1 (SPI-1) and its complex regulatory network. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 270. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00270>
- Lozano, R., Naghavi, M., Lim, S., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Ahn, S. Y., AlMazroa, M. A., Anderson, H. R., Anderson, L. M., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Majowicz, S. E., Musto, J., Scallan, E., Angulo, F. J., Kirk, M., O'Brien, S. J., Jones, T. F., Fazil, A., & Hoekstra, R. M. (2010). The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clinical Infectious Diseases*, 50(6), 882–889. <https://doi.org/10.1086/650733>
- Malaeb, M., Bizri, A. R., Ghosn, N., Berry, A., & Musharrafieh, U. (2016). *Salmonella* burden in Lebanon. *Epidemiology and Infection*, 144(8), 1761–1769. <https://doi.org/10.1017/S0950268815003076>
- Mandal, R. S., Ta, A., Sinha, R., Theeya, N., Ghosh, A., Tasneem, M., Bhunia, A., Koley, H., & Das, S. (2016). Ribavirin suppresses bacterial virulence by targeting LysR-type transcriptional regulators. *Scientific Reports*, 6, 39454. <https://doi.org/10.1038/srep39454>
- Marchello, C. S., Birkhold, M., & Crump, J. A. (2022). Complications and mortality of non-typhoidal salmonella invasive disease: a global systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(5), 692–705. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00615-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00615-0)
- Marín, C., Balasch, S., Vega, S., & Lainez, M. (2011). Sources of *Salmonella* contamination during broiler production in Eastern Spain. *Preventive Veterinary Medicine*, 98(1), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.09.006>
- Marineli, F., Tsoucalas, G., Karamanou, M., & Androutsos, G. (2013). Mary Mallon (1869–1938) and the history of typhoid fever. *Annals of Gastroenterology*, 26(2), 132–134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959940/>

- Martin, R. G., Bartlett, E. S., Rosner, J. L., & Wall, M. E. (2008). Activation of the *Escherichia coli* marA/soxS/rob regulon in response to transcriptional activator concentration. *Journal of Molecular Biology*, 380(2), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.05.015>
- Martynowycz, M. W., Rice, A., Andreev, K., Nobre, T. M., Kuzmenko, I., Wereszczynski, J., & Gidalevitz, D. (2019). Salmonella membrane structural remodeling increases resistance to antimicrobial peptide LL-37. *ACS Infectious Diseases*, 5(7), 1234–1242. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00066>
- Maruzani, R., Sutton, G., Nocerino, P., & Marvasi, M. (2019). Exopolymeric substances (EPS) from *Salmonella enterica*: Polymers, proteins and their interactions with plants and abiotic surfaces. *Journal of Microbiology*, 57(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12275-019-8353-y>
- Masi, M., Pinet, E., & Pagès, J.-M. (2020). Complex response of the CpxAR two-component system to β -lactams on antibiotic resistance and envelope homeostasis in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(6), e00291-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00291-20>
- Matos, A., Pinho, L., Correia, A., Rodrigues, L., & Silva, J. (2025). Zoonotic foodborne infections in a tertiary healthcare setting: Clinical and epidemiological aspects of *Campylobacter* and *Salmonella* infection in Northern Portugal in 2010–2020. *Veterinary Sciences*, 16(2), 29. <https://doi.org/10.3390/microbiolres16020029>
- Mattos-Graner, R. O., & Duncan, M. J. (2017). Two-component signal transduction systems in oral bacteria. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1), 1400858. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1400858>
- McGeoch, L. J., Hoban, A., Sawyer, C., Rabie, H., Incident Team, Painset, A., Browning, L., Brown, D., McCarthy, C., Nelson, A., Firme, A., Pista, Â., Moreno, J., Martins, J. V., Silveira, L., Machado, J., Vasconcelos, P., Olufon, O., Inzoungou-Massanga, C., Douglas, A., ... Balasegaram, S. (2024). *Salmonella Saintpaul* outbreak associated with cantaloupe consumption, the United Kingdom and Portugal, September to November 2023. *Epidemiology & Infection*, 152, e78. <https://doi.org/10.1017/S0950268824000670>
- McHugh, J., & Mackowiak, P. A. (2014). Death in the White House: President William Henry Harrison's atypical pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 59(7), 990–995. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu470>
- McQuiston, J. R., Waters, R. J., Dinsmore, B. A., Mikoleit, M. L., & Fields, P. I. (2011). Molecular determination of H antigens of *Salmonella* by use of a microsphere-based liquid array. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(2), 565–573. <https://doi.org/10.1128/JCM.01323-10>
- Miletic, S., Goessweiner-Mohr, N., & Marlovits, T. C. (2019). The structure of the type III secretion system needle complex. In S. Wagner & J. E. Galán (Eds.), *Bacterial type III protein secretion systems* (Vol. 427, pp. 67–90). Springer. https://doi.org/10.1007/82_2019_178
- Ministry of Health, Jordan. (2023). *Jordan National AMR Surveillance Report 2023*. Amman, Jordan: Ministry of Health. Retrieved from https://moh.gov.jo/ebv4.0/root_storage/ar/eb_list_page/jordan_national_amr_surveillance_report_2023.pdf

- Mittal, M., Singh, A. K., & Kumaran, S. (2017). Structural and biochemical characterization of ligand recognition by CysB, the master regulator of sulfate metabolism. *Biochimie*, 142, 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.08.011>
- Mohamed, I. M.-Y., El-Shibiny, A., & Fadl, A. A. (2025). Food pathways of *Salmonella* and its ability to cause gastroenteritis in North Africa. *Foods*, 14(2), 253. <https://doi.org/10.3390/foods14020253>
- Molina-Henares, A. J., Godoy, P., Duque, E., & Ramos, J. L. (2009). A general profile for the MerR family of transcriptional regulators constructed using the semi-automated Provalidator tool. *Environmental Microbiology Reports*, 1(6), 518–523. <https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2009.00067.x>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2), 481–511. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., et al. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- Muthumbi, E. M., Mwanzu, A., Mbae, C., Bigogo, G., Karani, A., Mwarumba, S., Verani, J. R., Kariuki, S., & Scott, J. A. G. (2023). The epidemiology of fecal carriage of nontyphoidal *Salmonella* among healthy children and adults in three sites in Kenya. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(10), e0011716. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011716>
- Nair, D. V. T., Venkitanarayanan, K., & Johny, A. K. (2018). *Antibiotic-Resistant Salmonella in the Food Supply and the Potential Role of Antibiotic Alternatives for Control*. *Foods*, 7(10), 167. <https://doi.org/10.3390/foods7100167>
- Narm, K.-E., Kalafatis, M., & Slauch, J. M. (2020). HilD, HilC, and RtsA form homodimers and heterodimers to regulate expression of the *Salmonella* pathogenicity island I type III secretion system. *Journal of Bacteriology*, 202(9), e00012-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00012-20>
- Nedeljković, M., Sastre, D. E., & Sundberg, E. J. (2021). Bacterial Flagellar Filament: A Supramolecular Multifunctional Nanostructure. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7521. <https://doi.org/10.3390/ijms22147521>
- Nikaido, E., Shirosaka, I., Yamaguchi, A., & Nishino, K. (2011). Regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in response to indole and paraquat. *Microbiology*, 157(3), 648–655. <https://doi.org/10.1099/mic.0.045757-0>
- Nikaido, E., Yamaguchi, A., & Nishino, K. (2008). AcrAB multidrug efflux pump regulation in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by RamA in response to environmental signals. *Journal of Biological Chemistry*, 283(35), 24245–24253. <https://doi.org/10.1074/jbc.M804544200>
- O'Regan, E., Quinn, T., Pagès, J.-M., McCusker, M., Piddock, L. J. V., & Fanning, S. (2009). Multiple regulatory pathways associated with high-level ciprofloxacin and multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis: Involvement of

- ramA and other global regulators. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(11), 4744–4754. <https://doi.org/10.1128/AAC.01005-08>
- Okada, N., Oi, Y., Takeda-Shitaka, M., Kanou, K., Umeyama, H., Haneda, T., Miki, T., Hosoya, S., & Danbara, H. (2007). Identification of amino acid residues of *Salmonella* SlyA that are critical for transcriptional regulation. *Microbiology*, 153(6), 1936–1946. <https://doi.org/10.1099/mic.0.29259-0>
- Olaitan, A. O., Morand, S., & Rolain, J.-M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 5, 643. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>
- Opperman, T. J., & Nguyen, S. T. (2015). Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition. *Frontiers in Microbiology*, 6, 421. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00421>
- Palmer, A. D., Kim, K., & Slauch, J. M. (2019). PhoP-mediated repression of the SPI1 T3SS in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Journal of Bacteriology*, 201(20), e00264-19. <https://doi.org/10.1128/JB.00264-19>
- Papagrigorakis, M. J., Yapijakis, C., Synodinos, P. N., & Baziotopoulou-Valavani, E. (2006). DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the plague of Athens. *International Journal of Infectious Diseases*, 10(3), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.09.001>
- Park, S. H., Ryu, S., & Kang, D. H. (2012). Development of an improved selective and differential medium for isolation of *Salmonella* spp. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(9), 3222–3226. <https://doi.org/10.1128/JCM.01228-12>
- Parween, F., Yadav, J., & Qadri, A. (2019). The virulence polysaccharide of *Salmonella* Typhi suppresses activation of Rho family GTPases to limit inflammatory responses from epithelial cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 141. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00141>
- Passaris, I., Cambré, A., Govers, S. K., & Aertsen, A. (2018). Bimodal expression of the *Salmonella* Typhimurium *spv* operon. *Genetics*, 210(2), 621–635. <https://doi.org/10.1534/genetics.118.300822>
- Paytubi, S., Cansado, C., Madrid, C., & Balsalobre, C. (2017). Nutrient composition promotes switching between pellicle and bottom biofilm in *Salmonella*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2160. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02160>
- Perera, I. C., & Grove, A. (2010). Molecular mechanisms of ligand-mediated attenuation of DNA binding by MarR family transcriptional regulators. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2(6), 243–254. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjq021>
- Piddock, L. J. V. (2014). Understanding the basis of antibiotic resistance: A platform for drug discovery. *Microbiology*, 160(11), 2366–2373. <https://doi.org/10.1099/mic.0.082412-0>
- Pignatelli, D., Leal, E., Lito, D., Dâmaso, C., Rodrigues, M., & Cunha, F. (2014). Gastroenterite aguda por *Salmonella* não-tifoide em crianças: Revisão de dez anos. *Portuguese Journal of Pediatrics*, 45(3), 204–209. <https://doi.org/10.25754/pjp.2014.4426>
- Price-Carter, M., Tingey, J., Bobik, T. A., & Roth, J. R. (2001). The alternative electron acceptor tetrathionate supports B12-dependent anaerobic growth of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium on ethanolamine or 1,2-propanediol. *Journal of*

- Bacteriology*, 183(8), 2463–2475. <https://doi.org/10.1128/JB.183.8.2463-2475.2001>
- Prouty, A. M., Schwesinger, W. H., & Gunn, J. S. (2002). Biofilm formation and interaction with the surfaces of gallstones by *Salmonella* spp. *Infection and Immunity*, 70(5), 2640–2649. <https://doi.org/10.1128/iai.70.5.2640-2649.2002>
- Pulford, C. V., Perez-Sepulveda, B. M., Canals, R., Bevington, J. A., Bengtsson, R. J., Wenner, N., Rodwell, E. V., Kumwenda, B., Zhu, X., Bennett, R. J., Stenhouse, G. E., De Silva, P. M., Webster, H. J., Bengoechea, J. A., Dumigan, A., Tran-Dien, A., Prakash, R., Banda, H. C., Alufandika, L., Mautanga, M. P., Bowers-Barnard, A., Beliavskaia, A. Y., Predeus, A. V., Rowe, W. P. M., Darby, A. C., Hall, N., Weill, F.-X., Gordon, M. A., Feasey, N. A., Baker, K. S., & Hinton, J. C. D. (2021). Stepwise evolution of *Salmonella* Typhimurium ST313 causing bloodstream infection in Africa. *Nature Microbiology*, 6(3), 327–338. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00836-1>
- Quesada, A., Porrero, M. C., Téllez, S., Palomo, G., García, M., & Domínguez, L. (2014). *Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of Escherichia coli and Salmonella enterica isolated from poultry and swine*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(1), 71–74. <https://doi.org/10.1093/jac/dku320>
- Ramos, J. L., Martínez-Bueno, M., Molina-Henares, A. J., Teran, W., Watanabe, K., Zhang, X., Gallegos, M. T., Brennan, R., & Tobes, R. (2005). The TetR family of transcriptional repressors. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 69(2), 326–356. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.2.326-356.2005>
- Rebollar-Flores, J. E., Medina-Aparicio, L., Osio-Becerro, V. E., Villarreal, J. M., Mayo, S., Mendoza, B. D., Rodríguez-Gutiérrez, S., Olvera, L., Dávila, S., Encarnación, S., & et al. (2020). The *Salmonella enterica* serovar Typhi *ltrR* gene encodes two proteins whose transcriptional expression is upregulated by alkaline pH and repressed at their promoters and coding regions by H-NS and Lrp. *Journal of Bacteriology*, 202(4), e00783–19. <https://doi.org/10.1128/JB.00783-19>
- Rezaei, A., Hashemi, F. B., Heshteli, R. R., Rahmani, M., & Halimi, S. (2022). Frequency of *Salmonella* serotypes among children in Iran: Antimicrobial susceptibility, biofilm formation, and virulence genes. *BMC Pediatrics*, 22(1), 557. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03614-6>
- Ricci, V., Tzakas, P., Buckley, A., Coldham, N. C., & Piddock, L. J. V. (2006). Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains are difficult to select in the absence of AcrB and TolC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(1), 38–42. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.38-42.2006>
- Richards, S. M., Strandberg, K. L., Conroy, M., & Gunn, J. S. (2012). Cationic antimicrobial peptides serve as activation signals for the *Salmonella enterica* serovar Typhimurium PhoPQ and PmrAB regulons *in vitro* and *in vivo*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2, 102. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00102>
- Ritter, A. C., Tondo, E. C., Siqueira, F. M., Soggiu, A., Varela, A. P. M., Mayer, F. Q., & Brandelli, A. (2019). Genome analysis reveals insights into high-resistance and virulence of *Salmonella Enteritidis* involved in foodborne

- outbreaks. *International Journal of Food Microbiology*, 306, 108269. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108269>
- Roberts, P. B. (2016). Food irradiation: Standards, regulations and world-wide trade. *Radiation Physics and Chemistry*, 129, 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.06.005>
- Roche, S. M., Holbert, S., Trotereau, J., Schaeffer, S., Georgeault, S., Virlogeux-Payant, I., & Velge, P. (2018). *Salmonella Typhimurium* deleted for all three currently known invasion factors still invades several cell models. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 273. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00273>
- Rodriguez-Rivera, L. D., Bowen, B. M., den Bakker, H. C., Duhamel, G. E., & Wiedmann, M. (2015). Characterization of the cytolethal distending toxin (typhoid toxin) in non-typhoidal *Salmonella* serovars. *Gut Pathogens*, 7, 19. <https://doi.org/10.1186/s13099-015-0065-1>
- Römling, U. (2005). Characterization of the rdar morphotype, a multicellular behaviour in Enterobacteriaceae. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(11), 1234–1246. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-4557-x>
- Ryan, C. A., Nickels, M. K., Hargrett-Bean, N. T., Potter, M. E., Endo, T., Mayer, L., Langkop, C. W., Gibson, C., McDonald, R. C., Kenney, R. T., et al. (1987). Massive outbreak of antimicrobial-resistant salmonellosis traced to pasteurized milk. *JAMA*, 258(22), 3269–3274. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03400220069039>
- Sana, T. G., Flaugnatti, N., Lugo, K. A., Lam, L. H., Jacobson, A., Baylot, V., Durand, E., Journet, L., Cascales, E., & Monack, D. M. (2016). *Salmonella Typhimurium* utilizes a T6SS-mediated antibacterial weapon to establish in the host gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(34), E5044–E5051. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608858113>
- Santiago, A. E., Yan, M. B., Tran, M., Wright, N., Luzader, D. H., Kendall, M. M., Ruiz-Perez, F., & Nataro, J. P. (2016). A large family of anti-activators accompanying XylS/AraC family regulatory proteins. *Molecular Microbiology*, 101(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/mmi.13392>
- Saraf, S., Jafra, B. S., Ray, P., Rawat, A., & Verma, S. (2021). Multidrug-Resistant Nontyphoidal *Salmonella* associated with invasive disease in an immunocompetent child. *Indian Journal of Pediatrics*, 88(12), 1266. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03923-1>
- Sears, K. T., Nasrin, S., Baliban, S. M., Conselho, D. N., Pasetti, M. F., Tenentáro, S. M., et al. (2023). Evaluation of three live attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium vaccine candidates to prevent invasive nontyphoidal *Salmonella* infection in an infant mouse model. *Vaccines*, 11(10), 1562. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101562>
- Shah, H. J., Jervis, R. H., Wymore, K., Rissman, T., LaClair, B., Boyle, M. M., Smith, K., Lathrop, S., McGuire, S., Trevejo, R., McMillian, M., Harris, S., Kufel, J. Z., Houck, K., Lau, C. E., Devine, C. J., Boxrud, D., & Weller, D. L. (2024). Reported incidence of infections caused by pathogens transmitted commonly through food: Impact of increased use of culture-independent diagnostic tests — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 1996–2023. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(26), 594–600.

- Shaheen, A., Tariq, A., Shehzad, A., Iqbal, M., Mirza, O., Maslov, D. A., & Rahman, M. (2020). Transcriptional regulation of drug resistance mechanisms in *Salmonella*: where we stand and what we need to know. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 36(85). <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02862-x>
- Shanmugasundarasamy, T., Govindarajan, D. K., & Kandaswamy, K. (2022). A review on pilus assembly mechanisms in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Cell Surface*, 8, 100077. <https://doi.org/10.1016/j.tcsu.2022.100077>
- Sheen, J.-M., Lin, F.-J., Yang, Y.-H., Kuo, K.-C., et al. (2022). Increased non-typhoidal *Salmonella* hospitalizations in transfusion-naïve thalassemia children: A nationwide population-based cohort study. *Pediatric Research*, 91(6), 1858–1863. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01602-7>
- Singh, A. K., & Bhunia, A. K. (2019). Animal-use antibiotics induce cross-resistance in bacterial pathogens to human therapeutic antibiotics. *Current Microbiology*, 76(9), 1112–1117. <https://doi.org/10.1007/s00284-019-01744-2>
- Smith, A. D., & Wilks, A. (2012). Extracellular heme uptake and the challenges of bacterial cell membranes. In *Current Topics in Membranes* (Vol. 69, pp. 359–392). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394390-3.00013-6>
- Song, X., Zhang, H., Liu, X., Yuan, J., Wang, P., Lv, R., Yang, B., Huang, D., & Jiang, L. (2019). The putative transcriptional regulator STM14_3563 facilitates *Salmonella Typhimurium* pathogenicity by activating virulence-related genes. *International Microbiology*, 23(3), 381–390. <https://doi.org/10.1007/s10123-019-00110-3>
- Srinivasan, V. B., Vaidyanathan, V., Mondal, A., & Rajamohan, G. (2012). Role of the two-component signal transduction system CpxAR in conferring cefepime and chloramphenicol resistance in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044. *PLoS ONE*, 7(3), e33777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033777>
- Stanaway, J.D.; Parisi, A.; Sarkar, K.; Blacker, B.F.; Reiner, R.C.; Hay, S.I.; Nixon, M.R.; Dolecek, C.; James, S.L.; Mokdad, A.H. (2019). *The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Infectious Diseases*, 19(12), 1312–1324. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30418-9)
- Stefanova, R., Vasilev, N., & Spassov, S. (2010). Irradiation of food, current legislation framework, and detection of irradiated foods. *Food Analytical Methods*, 3, 225–252. <https://doi.org/10.1007/s12161-009-9118-8>
- Tack, B., Vanaenrode, J., Verbakel, J. Y., Toelen, J., & Jacobs, J. (2020). Invasive non-typhoidal *Salmonella* infections in sub-Saharan Africa: A systematic review on antimicrobial resistance and treatment. *BMC Medicine*, 18, 212. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01652-4>
- Takaya, A., Tomoyasu, T., Matsui, H., & Yamamoto, T. (2004). The DnaK/DnaJ chaperone machinery of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium is essential for invasion of epithelial cells and survival within macrophages, leading to systemic infection. *Infection and Immunity*, 72(3), 1364–1373. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.3.1364-1373.2004>

- Tamamura, Y., Tanaka, K., & Uchida, I. (2017). Characterization of pertussis-like toxin from *Salmonella* spp. that catalyzes ADP-ribosylation of G proteins. *Scientific Reports*, 7, 2653. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02517-2>
- Teklemariam, A. D., Al-Hindi, R. R., Albiheyri, R. S., Alharbi, M. G., Alghamdi, M. A., Filimban, A. A. R., Al Mutiri, A. S., Al-Alyani, A. M., Alseghayer, M. S., Almaneea, A. M., Albar, A. H., Khormi, M. A., & Bhunia, A. K. (2023). Human Salmonellosis: A continuous global threat in the farm-to-fork food safety continuum. *Foods*, 12(9), 1756. <https://doi.org/10.3390/foods12091756>
- Téllez, G., Pixley, C., Wolfenden, R. E., Layton, S. L., & Hargis, B. M. (2012). Probiotics / direct-fed microbials for *Salmonella* control in poultry. *Food Research International*, 45(2), 628-633. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.047>
- Thota, S. S., & Chubiz, L. M. (2019). Multidrug resistance regulators MarA, SoxS, Rob, and RamA repress flagellar gene expression and motility in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Journal of Bacteriology*, 201(e00385-19). <https://doi.org/10.1128/JB.00385-19>
- Tian, S., Wang, C., Li, Y., Bao, X., Zhang, Y., & Tang, T. (2020). The impact of SlyA on cell metabolism of *Salmonella Typhimurium*: A joint study of transcriptomics and metabolomics. *Journal of Proteome Research*, 19(9), 3770–3782. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00281>
- Tierney, A. R. P., & Rather, P. N. (2019). Roles of two-component regulatory systems in antibiotic resistance. *Future Microbiology*, 14(6), 533-552. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0002>
- Tomljenovic-Berube, A. M., Henriksbo, B., Porwollik, S., Cooper, C. A., Tuinema, B. R., McClelland, M., & Coombes, B. K. (2013). Mapping and regulation of genes within *Salmonella* pathogenicity island 12 that contribute to in vivo fitness of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infection and Immunity*, 81(7), 2394–2404. <https://doi.org/10.1128/IAI.00067-13>
- Tsai, M.-H., Liang, Y.-H., Chen, C.-L., & Chiu, C.-H. (2020). Characterization of *Salmonella* resistance to bile during biofilm formation. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(4), 518–524. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.06.003>
- Tuompo, R., Hannu, T., Mattila, L., Siitonen, A., & Leirisalo-Repo, M. (2013). Reactive arthritis following *Salmonella* infection: A population-based study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 42(3), 196–202. <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.739201>
- U.S. Food and Drug Administration. (2024). *Timeline of FDA action on antimicrobial resistance*. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/timeline-fda-action-antimicrobial-resistance>
- Uche, I. V., MacLennan, C. A., & Saul, A. (2017). A systematic review of the incidence, risk factors and case fatality rates of invasive nontyphoidal *Salmonella* (iNTS) disease in Africa (1966 to 2014). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(1), e0005118. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005118>

- Ugboko, H., & De, N. (2014). Mechanisms of antibiotic resistance in *Salmonella Typhi*. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3(10), 461–476.
- Van Boeckel, T. P., Pires, J., Silvester, R., Zhao, C., Song, J., Criscuolo, N. G., Gilbert, M., Bonhoeffer, S., & Laxminarayan, R. (2019). Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science*, 365(6459), eaaw1944. <https://doi.org/10.1126/science.aaw1944>
- van den Brom, R., de Jong, A., van Engelen, E., Heuvelink, A., & Vellema, P. (2020). Zoonotic risks of pathogens from sheep and their milk borne transmission. *Small Ruminant Research*, 189, 106123. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2020.106123>
- VanDrisse, C. M., & Escalante-Semerena, J. C. (2018). In *Salmonella enterica*, OatA (formerly YjgM) uses O-acetyl-serine and acetyl-CoA to synthesize N,O-diacetylserine, which upregulates cysteine biosynthesis. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2838. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02838>
- Villanueva, J. A., Crooks, A. L., Nagy, T. A., Quintana, J. L. J., Dalebroux, Z. D., & Detweiler, C. S. (2022). *Salmonella enterica* infections are disrupted by two small molecules that accumulate within phagosomes and differentially damage bacterial inner membranes. *mBio*, 13(6), e01790-22. <https://doi.org/10.1128/mbio.01790-22>
- Wang, H., Huang, Y., Wu, S., Li, Y., Ye, Y., Zheng, Y., et al. (2014). Extracellular DNA inhibits *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and *S. enterica* Serovar Typhi biofilm development on abiotic surfaces. *Current Microbiology*, 68(2), 262–268. <https://doi.org/10.1007/s00284-013-0468-5>
- Wang, P., Zhang, H., Liu, Y., Lv, R., Liu, X., Song, X., Wang, J., & Jiang, L. (2020). SoxS is a positive regulator of key pathogenesis genes and promotes intracellular replication and virulence of *Salmonella Typhimurium*. *Microbial Pathogenesis*, 139, 103925. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103925>
- Weston, N., Sharma, P., Ricci, V., & Piddock, L. J. V. (2018). Regulation of the AcrAB-TolC efflux pump in *Enterobacteriaceae*. *Research in Microbiology*, 169(7–8), 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2018.02.005>
- Wójcicki, M., Świder, O., Daniluk, K. J., Średnicka, P., Akimowicz, M., Roszko, M. Ł., Sokołowska, B., & Juszczuk-Kubiak, E. (2021). Transcriptional regulation of the multiple resistance mechanisms in *Salmonella*—A review. *Pathogens*, 10(7), 801. <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/7/801>
- World Bank. (2020). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) cause, REI, and location hierarchies*. Seattle, WA, USA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
- World Health Organization (WHO). (2015). *WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group 2007–2015*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2018). *Salmonella (non-typhoidal)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))

- World Health Organization (WHO). (2022). *Multi-country outbreak of Salmonella Typhimurium linked to chocolate products – Europe and the United States of America*. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON369>
- World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2016). *Interventions for the control of non-typhoidal Salmonella spp. in beef and pork: Meeting report and systematic review* (Microbiological risk assessment series, No. 30). Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565240>
- Wu, Y., Yang, X., Zhang, D., & Lu, C. (2020). Myricanol inhibits the Type III secretion system of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by interfering with the DNA-binding activity of HilD. *Frontiers in Microbiology*, 11, 571217. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.571217>
- Xian, H., Yuan, Y., Yin, C., Wang, Z., Ji, R., Chu, C., Jiao, X., & Li, Q. (2020). The SPI-19 encoded T6SS is required for *Salmonella Pullorum* survival within avian macrophages and initial colonization in chicken dependent on inhibition of host immune response. *Veterinary Microbiology*, 250, 108867. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108867>
- Yamaguchi, T., Toma, S., Terahara, N., Miyata, T., Ashihara, M., Minamino, T., Namba, K., & Kato, T. (2020). Structural and functional comparison of *Salmonella* flagellar filaments composed of FljB and FliC. *Biomolecules*, 10(2), 246. <https://doi.org/10.3390/biom10020246>
- Yamasaki, S., Nakashima, R., Sakurai, K., Baucheron, S., Giraud, E., Doublet, B., Cloeckaert, A., & Nishino, K. (2019). Crystal structure of the multidrug resistance regulator RamR complexed with bile acids. *Scientific Reports*, 9(1), 17706. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36025-8>
- Yamasaki, S., Nikaido, E., Nakashima, R., Sakurai, K., Fujiwara, D., Fujii, I., & Nishino, K. (2013). The crystal structure of multidrug-resistance regulator RamR with multiple drugs. *Nature Communications*, 4, 2078. <https://doi.org/10.1038/ncomms3078>
- Yoke-Kqueen, C., Learn-Han, L., Noorzaleha, A. S., Son, R., Sabrina, S., Jiun-Horng, S., & Chai-Hoon, K. (2008). Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subsp. *enterica* isolated from indigenous vegetables and poultry in Malaysia. *Letters in Applied Microbiology*, 46(3), 318–324. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02311.x>
- Yue, M., Rankin, S. C., Blanchet, R. T., Nulton, J. D., Edwards, R. A., & Schifferli, D. M. (2012). Diversification of the *Salmonella* fimbriae: A model of macro- and microevolution. *PLoS ONE*, 7(6), e38596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038596>
- Zaki, S. A., & Karande, S. (2011). Multidrug-resistant typhoid fever: A review. *Journal of Infection in Developing Countries*, 5(5), 324–337. <https://doi.org/10.3855/jidc.1405>
- Zhai, Y. J., Sun, H. R., Luo, X. W., Liu, J. H., Pan, Y. S., Wu, H., Yuan, L., Liang, J., He, D. D., & Hu, G. Z. (2020). *CpxR* regulates the colistin susceptibility of *Salmonella Typhimurium* by a multitarget mechanism. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(10), 2780–2786. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa233>

- Zhang, C. Z., Chen, P. X., Yang, L., Li, W., Chang, M. X., & Jiang, H. X. (2018). Coordinated expression of *acrAB-tolC* and eight other functional efflux pumps through activating *ramA* and *marA* in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Microbial Drug Resistance*, 24(1), 120–125. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0086>
- Zhang, H., Song, X., Lv, R., Liu, X., Wang, P., & Jiang, L. (2019). The LysR-type transcriptional regulator STM0030 contributes to *Salmonella Typhimurium* growth in macrophages and virulence in mice. *Journal of Basic Microbiology*, 59(11), 1143–1153. <https://doi.org/10.1002/jobm.201900315>
- Zhang, H., Song, X., Lv, R., Liu, X., Wang, P., & Jiang, L. (2019). The LysR-type transcriptional regulator STM0030 contributes to *Salmonella Typhimurium* growth in macrophages and virulence in mice. *Journal of Basic Microbiology*, 59(11), 1143–1153. <https://doi.org/10.1002/jobm.201900315>
- Zheng, J., Cui, S., & Meng, J. (2009). Effect of transcriptional activators RamA and SoxS on expression of multidrug efflux pumps AcrAB and AcrEF in fluoroquinolone-resistant *Salmonella Typhimurium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(1), 95–102. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn448>
- Zogaj, X., Nimtz, M., Rohde, M., Bokranz, W., & Römling, U. (2001). The multicellular morphotypes of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* produce cellulose as the second component of the extracellular matrix. *Molecular Microbiology*, 39(6), 1452–1463. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02337.x>
- Zschiedrich, C. P., Keidel, V., & Szurmant, H. (2016). Molecular mechanisms of two-component signal transduction. *Journal of Molecular Biology*, 428(19), 3752–3775. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.08.003>