

PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

Campilobacteriose aviária com ênfase em saúde pública

Fernanda Cassioli de Moraes¹, Carolina de Alvarenga Cruz¹, Elisa Batistella Chrispim², Daniel Bartoli de Sousa³, Raphaella Barbosa Meirelles-Bartoli³

¹Alunas do Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus Jaboticabal.

Resumo

A Campilobacteriose é causada por uma bactéria pertencente ao gênero *Campylobacter* e à família Campylobacteriaceae. Essa doença é uma zoonose, geralmente autolimitante, em humanos. Os sintomas mais comuns são semelhantes aos da gripe no início e, após, quadros diarréicos. Em casos mais raros, ocorre a Síndrome de Guillain-Barré e a Síndrome de Reiter. As aves geralmente são portadoras assintomáticas da infecção, porém quando os sintomas aparecem, os mais comuns são depressão, diminuição e incapacidade de ganho de peso em frangos de corte, anemia, icterícia e diarréia. Apareceu pela primeira vez em 1886 na Alemanha, embora a primeira identificação só tenha ocorrido em 1909 e o gênero *Campylobacter* tenha sido proposto apenas em 1963. Considerada uma doença de importância em saúde pública, pois infecta os seres humanos após o contato direto com animais ou indiretamente,

²Médica Veterinária autônoma.

³Docentes do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Goiás (UFG), Campus Jataí, Unidade Jatobá, Laboratório de Sanidade Animal.

via água contaminada, leite ou carnes, principalmente de aves. Este trabalho tem o objetivo de fornecer uma atualização sobre conceitos epidemiológicos desta enfermidade.

Palavras-chave: Campylobacter spp, Gastrenterite, Saúde Pública.

Avian campylobacteriosis with importance at public health

Abstract

The Campylobacteriosis is caused by bacteria belonging to the genus *Campylobacter* and family Campylobacteriaceae. This disease is a zoonosis, usually self-limiting in humans. The most common symptoms are flu-like at the beginning and after, diarrheal diseases. In rarer cases, there is the Guillain-Barre syndrome and Reiter's syndrome. The poultry are often asymptomatic carriers of infection, but when symptoms appear, the most common are depression, depression and inability to weight gain in broilers, anemia, jaundice and diarrhea. This disease first appeared in 1886 in Germany, although only the first identification occurred in 1909 and Campylobacter have been proposed only in 1963. It is considered a disease of public health importance, because it infects humans after direct contact with animals or indirectly via contaminated water, milk or meat, especially poultry. The aim of this investigation is proportion an actualization about epidemiological definitions of the disease.

Keywords: Campilobacter spp, Gastroenteritis, Public Health.

1. INTRODUÇÃO

A avicultura no Brasil alcançou, nos últimos 30 anos, uma produtividade e um ajuste na organização e coordenação que a colocaram como uma das mais competitivas do mundo. A busca pela melhoria de parâmetros sanitários foi fundamental para este crescimento e possibilitou a ampliação de nossos

produtos ao mercado externo, tornando a prevenção e o controle de patógenos um desafio permanente no setor avícola (VAZ, 2010).

Dentro da cadeia produtiva, a segurança dos alimentos está consolidada como um tema primordial. Sendo assim, a sanidade avícola é extremamente importante, principalmente em relação a doenças zoonóticas, que podem afetar a saúde pública (VAZ, 2010).

A incidência global de doenças causadas por alimentos é de difícil estimativa. No entanto, no ano de 2000, cerca de 2,1 milhões de pessoas morreram por doenças diarreicas, e em uma alta proporção desses casos a causa é atribuída à ingestão de alimentos e/ou água contaminados (WHO, 2002).

Neste cenário, destaca-se a campilobacteriose, considerada uma zoonose importante, pois é uma das principais doenças bacterianas transmitidas por alimentos em diversos países. Nos últimos anos, o gênero *Campylobacter* ultrapassou o gênero *Salmonella* como sendo o agente causador de zoonoses mais frequentemente reportado na União Européia (BOUFLEUR, 2009).

O *Campylobacter* pode ser isolado de suínos, bovinos e ovinos, porém as aves são consideradas como o meio mais importante de transmissão da doença para as pessoas, principalmente por meio da ingestão da carne de ave crua ou mal passada. A maioria das infecções possuem caráter zoonótico; no entanto, há apenas duas décadas a campilobacteriose foi reconhecida como zoonose (DUIM et al., 2000).

Normalmente é uma doença com manifestações gastrintestinais, que, em cerca de sete dias, tende a manifestar uma melhora espontânea do quadro clínico do paciente (COCKER et al., 2002). Todavia, em alguns casos, podem ocorrer graves sequelas da infecção, como a Síndrome de Guillain-Barré, doença que afeta o sistema nervoso periférico e a Síndrome de Reiter, responsável pela ocorrência de artrite reativa (DORREL: WREN, 2007).

No entanto, até o momento, os esforços para minimizar a infecçãode aves com *Campylobacter* spp não conseguiu reduzir o número de carne de

aves associadas aos casos de campilobacteriose humana, tornando a prevenção e o controle do *Campylobacter* spp essenciais para minimizar a infecção nas aves, principalmente porque o tratamento nessa espécie não deve ser feito, pelo possível desenvolvimento de cepas resistentes aos antibióticos resultando em tratamento ineficiente para os seres humanos (SCARCELLI et al., 2002).

2. HISTÓRICO

Os primeiros registros de uma possível infecção por *Campylobacter* spp ocorreram na Alemanha, em 1886, por Escherich, quando foram observados, em 35 de 72 crianças com diarréia, bactérias em forma de espiral. Porém apenas em 1909 é que ocorreu a primeira identificação reconhecida, feita por McFadyen e Stockman, que observaram o microorganismo semelhante a um *Vibrio* em episódios de aborto em ovelhas (BOUFLEUR, 2009).

Desde 1913, o *Campylobacter fetus* é reconhecido como agente etiológico de aborto em bovinos e ovinos (BALIAN, 2009). Em 1918, microorganismos similares foram identificados por Smith ao examinar fetos bovinos abortados e, em razão de sua morfologia similar, foram classificados como pertencentes ao gênero *Vibrio*, recebendo como primeira denominação, *Vibrio fetus* (BOUFLEUR, 2009).

Em humanos a infecção não foi reconhecida até 1947, quando foi isolado do sangue de mulheres grávidas que apresentaram febre e abortos por *V. fetus* (BUTZLER, 2004). Foi a partir de 1957 que Elizabeth King começou a identificar no gênero Campylobacter as espécies com características termofílicas, denominadas "related vibrios" (vibrios relacionados), das quais já se suspeitava relação com doença entérica em humanos (BALIAN, 2009). Em 1957, King reconheceu importantes diferenças bioquímicas e antigênicas entre *V. fetus* e o que denominou como "vibrios relacionados" (BOUFLEUR, 2009).

O gênero *Campylobacter* foi proposto, em 1963, quando incluía 2 espécies, *Campylobacter fetus* e *C. bubulus*. Esta classificação tem sido

revisada, especialmente pela diversidade ecológica, importância clínica e como resultado da aplicação de novos métodos taxonômicos (GOMES, 2007).

Entretanto, os avanços necessários para que a infecção viesse a ser reconhecida como uma doença de importância médica em humanos ocorreram a partir da década de 70, quando foi descoberta sua capacidade em produzir quadros de enterite no ser humano (MOORE et al., 2005). A confirmação da participação das campilobactérias termofílicas e microaerófilas nas gastrenterites nos seres humanos ocorreu a partir dos últimos trintas anos, quando também foram desenvolvidos meios seletivos para o isolamento (BALIAN, 2009).

Até 1989, conhecia-se um total de 18 espécies com subespécies e biotipos, sendo 17 nomes reconhecidos pelo International Commitee on Systematic Bacteriology e um 18º proposto, mas não reconhecido, o *C. upsaliensis* (BALIAN, 2009). O sistema atual de classificação reconhece 25 espécies com muitas subespécies e vários biovares (GOMES, 2007).

3. ETIOLOGIA

3.1. Classificação, morfologia e composição

O *C. jejuni* pertence à classe épsilon das proteobactérias, na ordem Campylobacteriales; esta ordem inclui outros dois gêneros, *Helicobacter* e *Wolinella*. Assim como *C. jejuni*, os membros dessa ordem são capazes de estabelecer relações a longo prazo com seus hospedeiros, às vezes, com consequências patogênicas (BOUFLEUR, 2009).

As características morfológicas celulares da família incluem pequenos bacilos Gram negativos capsulados curvos ou espiralados (HUMPHREY; O'BRIEN; MADSEN, 2007). Podem se apresentar em forma de "S", "Til", "Ç" ou "asa de gaivota" quando aos pares. São móveis por flagelo monotríquio ou politríquio, em uma ou nas duas extremidades (JUNIOR; JUNIOR, 2009). O Campylobacter spp. é um microrganismo não hemolítico e que não forma

esporos (CORTEZ, 2006). As células medem aproximadamente 0,2-0,5μm de diâmetro e 0,5-5 μm de comprimento, porém podem chegar até 8 μm e ter uma ou mais voltas helicoidais (BOUFLEUR, 2009). São incapazes de proliferar em presença de ar atmosférico, porém também não se desenvolvem em anaerobiose (JUNIOR; JUNIOR, 2009).

São microaerófilas (crescem bem em baixas concentrações de oxigênio), requerendo entre 3 e 15% de oxigênio e entre 3 e 5% de dióxido de carbono para se multiplicarem (BALIAN, 2009), porém obtém crescimento máximo em atmosfera contendo aproximadamente 10% de CO₂, 5% de O₂ e 85% de N₂ (HUMPHREY; O'BRIEN; MADSEN, 2007). Não são fermentadores de carboidratos, e os testes utilizados para identificação de Enterobacteriaceae não são eficazes na diferenciação das espécies (BALIAN, 2009).

Esses microorganismos não são fermentativos nem oxidativos em seu metabolismo, obtendo energia de aminoácidos e intermediários do ciclo de Krebs com 4 ou 5 carbonos (BOUFLEUR, 2009). A atividade de água (aw) em carne de aves gira em torno de 0,98 e 0,99 (CORTEZ, 2006).

As colônias de *Campylobacter spp.* usualmente são planas, com coloração acinzentada ou translúcida e formato irregular, arredondadas ou convexas. Possuem tanto aspecto de secas como de úmidas. Podem apresentar brilho d'água ao refletir a luz ambiental. Reações hemolíticas não são observadas em Ágar sangue (BOUFLEUR, 2009).

Quatro espécies (*C. jejuni, C. coli, C. lari e C. upsaliens*) são conhecidas como Campylobacters termotolerantes e são clinicamente significativas, devido à sua associação como agentes dominantes causadores de campilobacteriose humana (COX *et al.*, 2009) principalmente o *C. coli* e *C. jejuni* subsp. *jejuni*, os quais representam 95% dos isolados clínicos no Reino Unido (SNELLING *et al.*, 2005).

O *C. jejuni* é o mais frequentemente isolado do gênero *Campylobacter*, na categoria termofílicos (BALIAN, 2009), ou seja, crescem em temperatura mínima de 30°C e máxima de 46°C (HUMPHREY; O'BRIEN; MADSEN, 2007) e o

que ocorre com maior frequência em aves, apesar de ocasionalmente se isolar *C. coli* do trato intestinal de aves e de produtos cárneos derivados delas. Já o *C. laris* é referido como Campylobacter termofílico ácido nalidíxico resistente (NARTC), comumente isolados de aves marinhas de vida livre, como gaivotas (*Larus spp*) (BALIAN, 2009).

O *C. jejuni* possui 2 subespécies: o *C. jejuni* subsp. *jejuni* e *C. jejuni* subsp. *doylei*. A subsp. *jejuni*, geralmente é comensal, no trato intestinal de um grande número de aves e mamíferos, incluindo animais domésticos (produção e companhia). O microrganismo é extremamente ubiquitário, comportando-se como agente patogênico ou como microbiota normal do trato gastrointestinal de animais como bovinos, aves, ovinos, cães e gatos, assim como de animais selvagens (SCARCELLI; PIATTI, 2002).

3.2. Susceptibilidade a agentes físicos e químicos

O *Campylobacter* spp está adaptado ao trato urogenital e intestinal dos animais e não cresce fora do organismo hospedeiro. Porém, pode sobreviver em diversos ambientes, como solo, água e instalações, onde sua presença indica contaminação fecal (MOORE *et al.*, 2005).

São extremamente suscetíveis ao estresse ambiental, sendo sensíveis à exposição ao ar, ressecamento, pH ácido e armazenamento prolongado (BOUFLEUR, 2009). Em relação à umidade relativa do ar (UR), mantêm-se viáveis por mais de seis semanas a 4°C, sob UR igual ou menor do que 4%. São sensíveis a ácidos como o lático e o acético (BALIAN, 2009).

O intervalo de temperatura para multiplicação está entre 25°C e 43°C para as espécies *C. jejuni, C. coli, C. upsaliensis e C. laris*, com temperatura mínima tolerável igual a 32° C, e ótima entre 42° C e 43° C. Aos 46° C, começa a situação de estresse térmico, sendo ativados os mecanismos de compensação. A inativação irreversível ocorre a partir de 48°C. São sensíveis ao tempo/temperatura de pasteurização lenta e rápida, devendo se considerar que a utilização de boas práticas permite a obtenção de matéria prima, leite

livre do agente, considerações também válidas na obtenção e processamento dos produtos cárneos (BALIAN, 2009).

Alguns autores têm observado boa adaptação em refrigeração e alta sensibilidade ao congelamento, que pode ser superada quando há adição de crioprotetores (BALIAN, 2009).

São bastante sensíveis à presença de sais. O ideal para a multiplicação está em torno de 0,5%, mas podem persistir por semanas em concentração de 6,5% se mantidos a 4° C. Quando mantidos em temperaturas entre 30° C e 35° C e com a presença de cloreto de sódio a partir da concentração de 2%, não são capazes de se multiplicar (BALIAN, 2009).

O *C. jejuni* é inativado rapidamente em clara de ovo, por causa da presença de conalbumina e, parcialmente, da presença de lisozima, em um pH extremamente inadequado (BALIAN, 2009).

3.3 Fatores de virulência

Vários fatores de virulência são considerados importantes para a indução da gastrenterite, tais como a resistência aos sais biliares (LIN *et al.*, 2003), a invasão das células epiteliais (RUSSELL *et al.*, 1993) e a produção da citotoxina letal de distensão (CDT) (KONKEL *et al.*, 2001).

A invasão celular pode resultar em lesão celular, levando à redução da capacidade de absorção do intestino, enquanto a produção de CDT é importante para ocorrer a liberação de interleucina-8 (IL-8) pelas células intestinais in vitro e desempenha, assim, um papel importante na resposta inflamatória da mucosa do intestino. Embora a carne de aves seja considerada um importante meio de transmissão para os seres humanos, não se sabe se todas as estirpes de aves associadas ao *C. jejuni* são capazes de causar doenças em seres humanos (DEUN *et al.*, 2007).

São ativamente móveis por um único flagelo polar em uma ou nas 2 extremidades da célula, parecendo que a motilidade, tem importância fundamental na colonização. Variantes do *C. jejuni*, imóveis, com flagelo

incompleto ou com ausência de flagelo não conseguem colonizar ou requerem grandes quantidades de inóculo, em relação às cepas móveis, com flagelo completo (DEUN *et al.*, 2007).

Algumas cepas de *C. jejuni* possuem uma transição bidirecional chamada variação de fase, entre fenótipos flagelados e não flagelados. Quando as variantes não flageladas são utilizadas para infectar coelhos, somente células flageladas são recuperadas de amostras fecais (LOGAN *et al.*, 1989).

A variação flagelar antigênica do *C. coli* é acompanhado pelo rearranjo reversível do DNA, envolvendo dois genes de flagelina (GUERRY *et al.*, 1991). Dois genes de flagelina (flaA e flaB) estão também presentes nas cepas do *C. jejuni* e, organizados, de maneira semelhante, ao *C. coli* (GOMES, 2007).

A capacidade de adesão demonstrada pelo *Campylobacter* spp na pele das aves é conhecida já há algumas décadas, sendo uma característica importante na interação agente-hospedeiro. Experimentos conduzidos pelo Western Regional Research Center Albany, na Califórnia têm demonstrado que componentes fosfolipídios, como esfingomielina, fosfatidiocolina e vários tipos de proteoclicanas, interagem com o *Campylobacter* spp no processo de adesão tecidual. Constatou, então, por meio da observação de diferentes colorações na pele das aves que podem coexistir diferentes estirpes ou mesmo diferentes espécies de *Campylobacter* spp, colonizando uma mesma ave ao mesmo tempo (BALIAN, 2009).

3.4. Classificação de cepas

Todas as cepas-padrão do *C. coli*, segundo o esquema de sorotipagem baseado nos antígenos termoestáveis, têm o tipo liso de lipopolissacarídeo (LPS), com alta mobilidade relativa (Mr) da cadeia lateral O, além de componentes com baixa Mr. Em contraste, aproximadamente 2/3 das amostras de referência do *C. jejuni*, possuem somente componentes com baixa Mr, enquanto que 1/3 possui o tipo liso de LPS (GOMES, 2007).

Todas as cepas de *Campylobacter jejuni* tem proteínas principais de superfície, com pesos moleculares de 91, 61, 45 e 31 kDa. A proteína de 91 kDa é termo-lábil, enquanto as outras não o são; a proteína de 61 kDa é uma proteína flagelar; a proteína de 45 kDa é uma porina, ou uma proteína da membrana externa principal (MOMP) e a proteína de 31 kDa é capaz de invadir e penetrar em células de cultura de tecidos (DE MELO; PECHÈRE, 1990). As de 61, 45 e 31 kDa são imunogênicas. No entanto, nenhuma delas é a tensão ou espécie-específica (LAM, 1992).

A proteína de 45 kDa de *Campylobacter jejuni* representa mais de 50% da proteína total de bactérias (BLASER *et al.*, 1983). Houve certa semelhança antigênica entre as MOMP de diferentes cepas de *C. jejuni* (BLASER; HOPKINS; VASIL, 1984). Assim, a proteína de 45 kDa de *C. jejuni* parece ser uma proteína que pode ser explorada através da tecnologia moderna (LAM, 1992).

4. IMPORTÂNCIA DA ENFERMIDADE PARA A AVICULTIRA NACIONAL

No que diz respeito à importância internacional do setor avícola brasileiro observa-se que o número de casos de campilobacteriose vem ultrapassando as ocorrências de salmonelose. Esse fenômeno tem sido explicado pelo fato de haver, nos reservatórios animais, uma variedade de tipos de *Campylobacter spp* muito maior do que os de *Salmonella spp*, e que talvez a contaminação das carcaças durante os procedimentos de abate permita atingir concentrações que representam uma dose infectante (BALIAN, 2009), como a frequência de *Campylobacter* spp nas penas das aves que também pode ser significativa, reforçando sua importância como fonte de contaminação do produto. Carcaças coletadas no frigorífico após a depenadeira apresentaram frequências de *Campylobacter* spp próximas aos níveis identificados após a evisceração e o resfriamento, podendo acarretar danos à saúde pública (ROSENQUIST *et al.*, 2006).

5. EPIDEMIOLOGIA

5.1 Distribuição e ocorrência

Este gênero encontra-se distribuído mundialmente, em especial nas regiões onde a criação comercial de frangos está estabelecida (BOUFLEUR, 2009). Há consideráveis diferenças qualitativas entre populações de *Campylobacter spp* presentes nos intestinos dos animais de acordo com o período do ano. Essas constatações são importantes quando se trata de contaminação de carcaças, pois a intensidade de contaminação pode variar sazonalmente e o *Campylobacter* spp, diferentemente de outros patógenos transmitidos por alimentos, não se multiplica fora de um hospedeiro de sangue quente. A quantidade de agente eliminado pelas fezes também varia sazonalmente, significando variadas concentrações no meio ambiente e aumentando a exposição dos animais através de diferentes vias de transmissão (BALIAN, 2009).

Humphrey et al. (2007) afirmam existir uma ocorrência maior de casos de campilobacteriose em humanos especialmente nos meses de verão, podendo ser explicado por algumas hipóteses: temperatura ambiental elevada propicia a disseminação do microorganismo; aumento na contaminação dos plantéis avícolas e de outros animais de produção; época de migração de aves silvestres; maior presença de vetores biológicos, como moscas; e aquisição de novos animais de estimação que são adquiridos com maior frequência nesses meses (BOUFLEUR, 2009).

5.2. Transmissão

5.2.1. Aves

Os animais de produção normalmente não são infectados no nascimento, mas sim a partir do ambiente no qual são criados, onde fazem contato com aves selvagens que servem de reservatório do agente, de forma que, quando chegam ao matadouro, carreiam considerável quantidade do agente no

intestino, tanto os bovinos, os suínos e os ovinos, quanto as aves, e, entre elas, os perus (BALIAN, 2009). As aves são os reservatórios naturais dos Campylobacters termofílicos. Acredita-se que estão presentes em mais de 90% das galinhas, em 100% dos perus e 88% dos patos domésticos (BALIAN, 2009).

As aves podem ser colonizadas por uma baixa concentração de *Campylobacter* spp e, uma vez que passam a excretá-lo, a disseminação é muito rápida, atingindo quase a totalidade do lote no período que antecede o abate (BULL *et al.*, 2006). A colonização é mais frequente a partir da segunda e terceira semana de vida das aves. Relatam Evans e Sayers (2000) que a infecção por *Campylobacter spp* em aves depende da idade da ave e que sua frequência aumenta com a idade (GREGORY *et al.*, 1997).

Em galinhas, o principal sítio de colonização de *Campylobacter* spp é a camada de muco no trato intestinal em sobreposição das células epiteliais no ceco e criptas cloacais. Estudos recentes descobriram que o *Campylobacter* spp está presente em vários órgãos e tecidos dentro de frangos de corte e matrizes. Em matrizes de frangos de corte comerciais, *C. jejuni*, e *C. coli* foram isolados de folículos ovarianos maduros e de todos os segmentos do trato reprodutivo (COX *et al.*, 2009).

Como organismos entéricos, *Campylobacters spp* são capazes de sobreviver a condições adversas na moela, bem como no intestino delgado e, eventualmente, atingir o intestino grosso, onde os organismos colonizam as criptas do ceco (ZHANG, 2008), que pode conter entre 104 e 107 unidades formadoras de colônia (UFC) por grama de conteúdo (LEE; NEWELL, 2006) e da cloaca. Em menor medida, o organismo também pode ser recuperado a partir do intestino delgado e da moela, e raramente do fígado, baço, sangue e da vesícula biliar (ZHANG, 2008).

Nem todas as cepas de *C. jejuni* são capazes de colonizar o trato gastrintestinal das aves e, mesmo algumas cepas isoladas de carcaças de frango não o foram capazes. Porém, nos casos em que ocorre a colonização, os

locais principais são ceco, cólon e cloaca das aves, com nível de contaminação de até 10⁹ UFC/g de fezes (BOUFLEUR, 2009). Mesmo pequenas quantidades de conteúdo cecal (5 mg) podem aumentar consideravelmente o número de *Campylobacter* spp em carcaças de frangos eviscerados (BERRANG *et al.*, 2004).

As aves de granjas se infectam por meio de ração e água de bebida, além do contato com animais estranhos, pessoas e utensílios carreando fezes e cama contaminadas. Também foi observado que, em aves mantidas em piso, a infecção intestinal tende a desaparecer em torno de 63 dias, desde que impedida a coprofagia (BALIAN, 2009).

O lixo é um material em que os frangos estão em constante contato, tornando-o uma fonte provável para a colonização inicial. Embora o potencial de infecção por cama possa ser elevado, a pesquisa investigando esse material é escassa. Isto pode ser devido ao fato de que o *Campylobacter* spp é considerado um organismo frágil, que provavelmente não sobreviveria no duro ambiente da cama de frango, mas existem provas de sua sobrevivência no lixo (MONTROSE; SHANE; HARRINGTON, 1984).

As investigações sobre a sobrevivência do *Campylobacter* spp em biofilmes de cama de frango fornecem evidências para apoiar a cama de frango como fonte inicial de colonização de frangos (KIESS; PARKER; MCDANIEL, 2010).

As moscas são vetores conhecidos de várias doenças de enterobactérias (BUSVINE, 1993) e, portanto, podem ser suspeitas de possuir um papel como vetores de *Campylobacter spp*. Moscas sinantrópicas, em especial a mosca doméstica (*Musca domestica*), estão associadas a animais e atividades humanas (SHANE; MONTROSE; HARRINGTON, 1985).

As fontes primárias onde as moscas da família *Muscidae* podem pegar *Campylobacter* spp para se tornarem vetores incluem fezes de suínos, bovinos, ovinos, aves, pragas, animais e aves selvagens, devido à preferência biológica de moscas por fezes de animais para a oviposição, pupação, e forrageamento.

Além disso, o *Campylobacter* spp pode ser isolado de uma variedade de fontes contaminadas (HALD *et al.*, 2008).

Amostras positivas de matrizes e de incubatório continuam a ser um tema controverso no que diz respeito à colonização de *Campylobacter* spp. Numerosos estudos têm sugerido que *Campylobacter* spp é raramente encontrado em frangos de corte até 2-4 semanas de idade (BYRD *et al.*, 2007). A razão para esta ausência de infecção em aves jovens não é clara e pode estar relacionada a vários fatores incluindo a presença de anticorpos derivados da mãe ou diferenças de fatores ambientais ou relacionados com o hospedeiro (ZHANG, 2008).

A evidência disponível apóia a idéia de que *Campylobacter* spp pode ser capaz de passar do trato reprodutivo das aves para os ovos e contaminar os ovos férteis e descendentes posteriores (COX *et al.*, 2002). A colheita de sêmen, pela natureza da anatomia do galo, está predisposta a contaminação fecal, que podem incluir *Campylobacter* spp ou *Salmonella* spp (DONOGHUE *et al.*, 2004).

Além disso, como sêmen de peru não tem sido considerado uma fonte de contaminação, extensores antibacterianos não foram desenvolvidos, testados, comercializados ou dirigidos especificamente para a eficácia contra patógenos humanos de origem alimentar, tais como *Campylobacter* spp e *Salmonella* spp (DONOGHUE *et al.*, 2004).

Embora a disseminação da doença entre o lote, em geral, possa ocorrer por via horizontal, principalmente pela rota fecal-oral, existem indícios de transmissão vertical (BOUFLEUR, 2009). Recentemente, surgiram evidências que implicam matrizes como uma fonte potencial de *Campylobacter* spp e da contaminação dos filhotes de frangos de corte subsequente (COX *et al.*, 2002). O Campylobacter foi isolado de ovidutos de galinhas poedeiras. A sua presença no oviduto foi resultado de infecção ascendente através da cloaca (CAMARDA *et al.*, 2000). A transmissão pela matriz teve comprovativos adicionais quando, enquanto o *Campylobacter* spp não foi detectado pelos métodos tradicionais

em restos culturais de incubação, a PCR foi capaz de detectar a presença de DNA de *Campylobacter* spp nas amostras de incubadora (HIETT; COX; STERN, 2002).

Cox *et al.* (2004) afirmaram que a presença natural de *Campylobacter* spp no trato reprodutivo e digestivo de reprodutores machos e fêmeas e a transmissão da bactéria para o ovo fértil devem ser considerados como fontes potenciais de contaminação de *Campylobacter* spp de aves no mercado.

Porém Balian (2009) afirma que não se tem comprovação de que o *Campylobacter* spp possa ser transmitido ao ovo, vertical ou horizontalmente, ou ainda por penetração pós-postura. Contaminando os ovos experimentalmente com suspensão de *C. jejuni* em fezes, observou-se que a viabilidade do agente não ultrapassa 16 horas e que 50% dos ovos contaminados não permitiram a identificação de *Campylobacter* spp viáveis a partir de 10 horas, demonstrando que a casca é uma barreira de proteção importante.

Com base em levantamentos por parte das autoridades de saúde pública nos países industrializados e os dados epidemiológicos disponíveis, os ovos não são considerados como um importante veículo de infecção alimentar por *Campylobacter* spp para os consumidores (COX et al., 2009).

A coprofagia é uma atividade normal de frangos de corte, e a disseminação de patógenos zoonótic, através da via fecal-oral está bem documentada. E isto é uma causa de rápida disseminação do patógeno entre os membros do rebanho de aves (LINE; HIETT; CONLAN, 2008).

Durante o processamento das carcaças, os organismos podem ser disseminados, tanto pela alta carga de bactérias presentes no trato intestinal, como pela carga bacteriana contida nas penas e pele das aves, como resultado de uma maior eliminação em função do estresse causado pelo transporte (OLAH *et al.*, 2006). A contaminação fecal de penas e a pele durante o transporte das aves da fazenda para o matadouro é inevitável e, igualmente

inevitável, no matadouro durante o manuseio e a evisceração (HALD; WEDDERKOPP; MADSEN, 2000).

Talvez a forma mais importante para o alimento cárneo tornar-se veículo de infecção da campilobacteriose intestinal, seja através da transferência passiva do agente para outros alimentos durante o descongelamento e o processamento em locais comuns. Neste aspecto, a carcaça de frango congelada assume capital importância, pois a água de degelo em contato com outros alimentos, principalmente os ingeridos "in natura" poderia explicar a origem dos frequentes surtos (SCARCELLI; PIATTI, 2002).

Durante o processamento das carcaças, nos frigoríficos, pode ocorrer contaminação cruzada por *C. jejuni* através dos funcionários, água e equipamentos do frigorífico (BOUFLEUR, 2009). A contaminação cruzada de *Campylobacter* spp de aves positivas para aves negativas durante o abate e o processamento representa um desafio significativo para a indústria avícola (JOHNSEN; KRUSE; HOFSHAGEN, 2006).

Entretanto, alguns estudos indicam que alguns Campylobacters podem sobreviver no ambiente do matadouro, mas os dados são muito limitados para apoiar a teoria de que os que sobreviveram representam um risco significativo de saúde pública. Mais estudos são necessários para investigar isso (JOHNSEN; KRUSE; HOFSHAGEN, 2006).

5.2.2. Humanos

Atribui-se como meio de transmissão para o ser humano o contato direto com animais infectados, o consumo de água e alimentos de origem animal contaminados, mormente a ingestão de leite não pasteurizado e carnes cruas, mal processadas de aves, suínos e bovinos (SCARCELLI; PIATTI, 2002), ou contaminação cruzada no preparo de alimentos. Atualmente, o consumo e o manuseio de carne de frango inadequadamente cozida são considerados fatores de risco para a doença (BAKER et al., 2007), pois baixo número de

células de *Campylobacter* spp é suficiente para causar infecções humanas (ROBINSON, 1981).

A infecção humana tem sido registrada com maior frequência nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento a campilobacteriose é "hiperendêmica"; a doença clínica em adultos é rara, com alta frequência de ocorrência de infecção assintomática, estando o indivíduo exposto repetidas vezes a diferentes cepas desde a infância (BALIAN, 2009).

6. PATOGENIA

6.1. Aves

É provável que muitos fatores genéticos contribuam para a colonização de *Campylobacter* spp em aves (ZHANG, 2008). Observa-se virulência variada entre cepas, já tendo sido constatado um maior número de reservatórios de cepas não-virulentas. Também descreve-se na literatura que animais infectados com cepas citotoxinas-positivas desenvolvem diarréia mais grave do que os infectados com cepas citotoxinas-negativas (BALIAN, 2009).

Depois de atingir o sistema digestório, a bactéria adere à mucosa da porção terminal do intestino delgado, no ílio, próximo á junção com o cólon multiplica-se e pode, de acordo com a cepa, produzir enterotoxina citotóxica, provocando diarréia aquosa profusa. Algumas cepas de *C. jejuni* produzem toxinas que estimulam o sistema imune, à semelhança da toxina colérica (CT) e da toxina termolábil (LT) da *E. coli*, as quais têm sido utilizadas no desenvolvimento de imunotestes (BALIAN, 2009).

Várias características distintas são associadas à colonização de *Campylobacter* em galinhas. Primeiro, parece que o Campylobacter não adere diretamente às células epiteliais do intestino, mas sim, na camada de muco das criptas. Por outro lado, as lesões macroscópicas e microscópicas não são induzidas nos frangos. Por fim, a invasão do epitélio intestinal raramente ocorre com *Campylobacter* spp (ZHANG, 2008).

Mais de 70% das cepas de *C. jejuni* e *C. coli* produzem citotoxina, fato que até então acredita-se estar relacionado com a ocorrência de diarréia sanguinolenta. Acredita-se que o *C. jejuni* interage com a mucosa intestinal à semelhança da interação estabelecida entre a mucosa e a microbiota indígena; sua estrutura espiralada e mobilidade associadas à sua adaptação às barreiras impostas pelo muco intestinal facilitam a penetração nas criptas intestinais (BALIAN, 2009).

Apesar da relação comensal entre o *Campylobacter* spp e o hospedeiro, a infecção provoca na verdade tanto respostas sistêmicas quanto respostas humorais da mucosa (ZHANG, 2008). Não é de surpreender que a resposta dos anticorpos específicos do *Campylobacter* spp seja lenta e moderada em frangos, porque a infecção na carne de frango não causa um processo inflamatório forte ou dano tecidual no intestino (LIN, 2009).

Após a infecção experimental de frangos de 1 dia de idade, através de gavagem oral, a produção de anticorpos de *Campylobacter* spp específica de IgM e IgA no soro alcança níveis significativos dentro de 1-2 semanas de infecção e atinge o pico em 4-6 semanas pós-infecção, seguido por uma diminuição gradual com o passar da idade das aves. Em contraste, níveis detectáveis de respostas IgG se desenvolveram após as respostas IgM e IgA, com pico em 8-9 semanas da infecção, e persistiram por um período mais longo (ZHANG, 2008).

O aparecimento natural de colonização de *Campylobacter* spp em galinhas também provoca respostas imunes e anticorpos anti-Campylobacter prontamente transferidos das galinhas às suas progênies. Os anticorpos maternos desempenham um papel parcial na proteção contra infecção por *Campylobacter* spp dos frangos jovens (ZHANG, 2008).

6.2. Humanos

O mecanismo pelo qual este gênero causa patogenia ainda não é claro (BALIAN, 2009). De acordo com Biswas *et al.* (2006) os mecanismos

relacionados com a produção de doença em humanos são a motilidade do agente, translocação das células do hospedeiro, aderência, invasão celular e produção de citotoxinas (BOUFLEUR, 2009).

Os flagelos facilitam a aderência do *C. jejuni* às células epiteliais humanas (INT 407) e a ligação não é reduzida pela presença de fucose. O LPS se liga ao muco intestinal, mas não o flagelo (McSWEEGAN; WALKER, 1986). Parece que uma proteína da membrana externa, com 27 kDa, está envolvida, na aderência dos *Campylobacter* spp entéricos às células epiteliais. Estudos sugerem que as células do hospedeiro podem possuir receptores para vários componentes dos *Campylobacter* spp. A resistência à fagocitose tem sido demonstrada em cepas de *C. jejuni* e *C. coli*, podendo contribuir na permanência do agente no hospedeiro infectado (GOMES, 2007).

Sabe-se que toxinas termolábeis desregulam o sistema da adenilciclase do mesmo modo que *Escherichia coli,* ao mesmo tempo, a citotoxina destrói a mucosa do epitélio. Normalmente, as células que ultrapassam a barreira endotelial e atingem a circulação são destruídas pelos mecanismos bactericidas do sangue (BOUFLEUR, 2009).

Estudos in vitro, envolvendo a capacidade de adesão e citotoxicidade demonstraram que isolados provenientes de amostras de água são menos patogênicos que aqueles isolados de pacientes com doença clínica (NEWELL *et al*,1985).

7. SINAIS CLÍNICOS

7.1. Aves

Em aves, estudos experimentais demonstraram que a colonização pode ocorrer um dia após a inoculação. Em alguns casos em que a diarréia foi observada, o tempo de incubação variou entre 2-5 dias. Uma vez que a colonização é estabelecida, pode permanecer no trato intestinal por muitas

semanas, mas a diminuição gradual do nível de colonização ocorre normalmente após um período de pico prolongado (ZHANG, 2008).

As aves geralmente não apresentam sintomatologia, não ocorrendo qualquer manifestação capaz de indicar doença (BOUFLEUR, 2009). Entretanto, em infecções experimentais, algumas cepas de *C. jejuni*, a maioria das quais obtidas em casos humanos de campilobacteriose, causaram diarreia e mortalidade em pintinhos. Os sinais gastrintestinais observados frequentemente são acompanhados de sinais de invasão sistêmica (CORRY; ATABAY, 2001).

Nas aves, os sinais clínicos são depressão, diminuição e incapacidade de ganho de peso em frangos de corte, anemia, icterícia e diarreia. Pode-se observar crista seca e escamosa. Extensas lesões incluem hemorragia e distensão intestinal com acúmulo de muco e fluídos. A sintomatologia depende da cepa e da dose infectante e fatores estressantes de caráter ambiental associados a doenças intercorrentes e imunossupressoras intensificam a gravidade da doença (BALIAN, 2009).

7.2. Humanos

Em humanos, o período de incubação pode variar entre dois e cinco dias, podendo chegar a dez dias (BALIAN, 2009).

A maioria das infecções por *Campylobacter* spp são autolimitantes, com curso de 5 a 7 dias, raramente necessitando de terapia antimicrobiana (ALTEKRUSE *et al.*, 1999). Estudos recentes *in vitro* demonstraram a capacidade dos macrófagos em eliminar as amostras testadas com grande eficiência, conferindo a natureza autolimitante da infecção (WASSENAAR; BLASER, 1999).

Níveis de *Campylobacter* spp acima de 103,5 ufc/carcaças de frango processadas podem transmitir campilobacteriose para o organismo humano, causando uma gastrenterite (CALLICOTT *et al.*, 2008). Já em estudos conduzidos no período de 1985 a 1993, observou-se que a incidência nos

quadros diarréicos tem variado entre 2,3 a 17%, dependendo da faixa etária e das condições socioeconômicas dos pacientes (SCARCELLI; PIATTI, 2002)

Os sintomas prodrômicos são semelhantes aos da gripe, incluindo febre, cefaléia, mal-estar e dores musculares, que podem durar por aproximadamente um dia. Entre dois e dez dias após a exposição ocorrem dor abdominal, diarréia aquosa ou mucosa, cólicas e vômitos, podendo ou não apresentar febre; a doença pode se estender por duas semanas, porém, em geral, ao final de seis dias o paciente se recupera (considerando o acometido em estado de higidez orgânica anterior à infecção) (BALIAN, 2009).

A longo prazo podem surgir complicações pós-infecção, como apendicite, colecistite, pancreatite, artrites e edema de cólon, chegando até ao impedimento do trânsito intestinal. Podem ocorrer transtornos de natureza neurológica na infecção por *C. jejuni* que podem levar o indivíduo à morte (BALIAN, 2009).

Em casos mais raros há o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré, uma forma grave de paralisia, na qual o paciente apresenta distúrbios neurológicos de recuperação lenta ou mesmo fatal (ALTEKRUSE *et al.*, 1999) com uma incidência de 1 em cada 1.000 pessoas infectadas (BUTZLER, 2004). Podem ocorrer recidivas do processo, havendo risco de morte para os pacientes com bacteremia (BALIAN, 2009).

Óbitos por infecção por *Campylobacter* spp são raros, mas ocorrem principalmente em doentes imunocomprometidos, nas crianças e nos idosos (ZHANG, 2008).

8. ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS

8.1. Lesões macroscópicas

As lesões anatomopatológicas macroscópicas associadas às infecções experimentais por *Campylobacter* spp em pintos infectados são mínimas e se dão principalmente no trato gastrointestinal. O acúmulo de fluído, gás ou

excesso de muco, distensão dos intestinos, incluindo ceco com material aquosoespumoso pode ser um achado comum. Sangue e muco nos lúmens do intestino delgado, e petéquias hemorrágicas na mucosa da moela de pintos podem ser vistos ocasionalmente (ZHANG, 2008).

Na observação do parênquima hepático de pintos recentemente eclodidos verifica-se máculas de cor amarela ou vermelha, sinais que fazem crer que a infecção se deu com cepa toxigênica e invasiva durante as 24 horas finais do período de incubação (BALIAN, 2009).

No exame post-mortem, observa-se hipertrofia de fígado com necrose multifocal e hemorragia em aves com seis semanas de vida. Verifica-se também aumento de volume e processo inflamatório dos rins, baço e enterite catarral. Na inspeção, as carcaças são condenadas por hepatite e emaciação (BALIAN, 2009).

8.2 Lesões microscópicas

Em humanos, os exames microscópicos de biópsia revelam uma resposta inflamatória aguda no intestino, com infiltração de neutrófilos e células mononucleares no epitélio e na lâmina própria. Nas amostras de fezes, estão quase sempre presentes leucócitos e eritrócitos, mesmo quando a diarreia tem aspecto aquoso e não hemorrágico, o que confere ao *Campylobacter* spp a consideração de ser uma doença inflamatória, causando colite ou enterite (WASSENAAR; BLASER, 1999).

Lesões microscópicas seguidas de infecções experimentais em pintos são mínimas, mas exceções ocorrem em aves com grave quadro clínico e patológico. Normalmente, o exame do tecido gastrointestinal não revela necrose ou invasão do epitélio ou quaisquer outras alterações patológicas, entretanto, um leve edema da lâmina própria e submucosa do intestino, principalmente no ceco, foi relatado pelas infecções por *Campylobacter* spp em galinhas. Em casos mais graves pode ocorrer uma infiltração mononuclear na submucosa e atrofia das vilosidades resultando no acúmulo de células

vermelhas do sangue e leucócitos no lúmen do intestino grosso e delgado (ZHANG, 2008).

Ao exame histológico da mucosa do trato intestinal das aves, observa-se congestão e infiltrado de mononucleares na região da lâmina própria e destruição da mucosa. Observa-se, também, edema de mucosa no ílio e no ceco, acúmulo de muco, de eritrócitos, de mononucleares e de alguns polimorfonucleares no lúmen (BALIAN, 2009).

Após 48 horas da instalação da infecção observa-se atrofia de vilosidades da porção distal do jejuno. Ao microscópio eletrônico pode-se constatar a presença do agente tanto intra como intercélulas epiteliais e na lâmina própria. Somando-se a isso, encontra-se infiltrado inflamatório e necrose do fígado, com predomínio de mononucleares e presença ocasional de heterófilos (BALIAN, 2009).

9. DIAGNÓSTICO

Os Campylobacters termofílicos são restritos quanto ao meio ambiente e de crescimento lento exigindo uma atmosfera microaerobica (que contém 5% de O_2 , 10% de CO_2 , 85% de N_2) e temperatura elevada (42°C) para crescimento ótimo em condições de laboratório. Assim é requerido o uso de meios de cultura seletivos com condições especiais para a cultura de *Campylobacter* spp a partir de matérias fecais ou ambientais, com um elevado nível de flora ambiental (ZHANG, 2008).

Tanto a enorme diversidade de genótipos como a instabilidade genética do *Campylobacter* spp apresenta desafios na escolha de métodos de tipagem (WASSENAAR; NEWELL, 2000). Um número de métodos foi desenvolvido para a investigação da diversidade genética para o *Campylobacter* spp. Os métodos diferem na sua gama taxonômica, poder discriminatório, reprodutibilidade e facilidade de interpretação e padronização. Polimorfismo dos fragmentos amplificados (AFLP) é um método relativamente rápido, baseado na PCR e

eletroforese capilar, que combina aplicabilidade universal com elevado poder discriminatório (LINDSTEDT *et al.*, 2000). Esta técnica é considerada menos sensível a rearranjos genéticos (WASSENAAR; NEWELL, 2000).

O diagnóstico de *Campylobacter* spp é realizado por meio do exame direto ou do cultivo; sendo o uso de métodos sorológicos tem valor para a investigação epidemiológica (CORTEZ, 2006). O meio de cultivo de eleição é o ágar *Brucella*, acrescido de uma mistura de antibióticos e sangue desfibrinado, porém há uma variedade de meios que são utilizados, inclusive kits comerciais (STEINHAUSEROVÁ; FOJTÍKOVÁ, 1999).

Normalmente, as colônias típicas de *Campylobacter* spp são visíveis em meio sólido, após 48 h de incubação, mas podem levar até 72-96 horas para se observar algumas cepas de crescimento lento. Dependendo do material usado, as colônias de *Campylobacter* spp podem aparecer de forma diferente. Se o ágar é úmido, as colônias podem aparecer cinza, planas, irregulares, e pouco espalhadas. Colônias redondas, convexas, brilhantes podem ser formadas quando as coberturas estão secas (ZHANG, 2008).

A identificação presuntiva de *Campylobacter* spp termofílico pode ser feita de acordo com a morfologia da colônia, formas típicas celulares (ou bacilos curvos espiralados) e característica de mobilidade rápida observada em microscopia de contraste de fase. Os testes fenotípicos mais comumente utilizados para a identificação de *Campylobacter* spp no nível de gênero ou espécie incluem testes bioquímicos (catalase, oxidase, redução de nitrato, a hidrólise hipurato, a hidrólise de acetato indoxil), padrões de susceptibilidade aos antibióticos (ácido nalidíxico, cephalothim), e características do crescimento em diferentes temperaturas (25 °C, 37 °C e 42 °C) (ZHANG, 2008).

A diferenciação entre *C. jejuni* (hipurato positivo) e *C. coli* podem ser feitas com o teste hipurato. No entanto, hipurato-negativos isolados de *C. jejuni* foram relatados, enfatizando a necessidade de novos testes de cepas

hipurato-negativos com outros métodos quando a identificação das espécies é considerada importante (ZHANG, 2008).

O isolamento do *Campylobacter* spp a partir de amostras não clínicas encontra alguns empecilhos, pois a bactéria é sensível ao ambiente extraintestinal e frequentemente ocorrem lesões subletais por exposições dos microrganismos às condições de processamento e estocagem dos alimentos, como, por exemplo, aquecimento moderado, congelamento ou resfriamento. A microbiota presente na amostra age de forma competitiva e interfere na multiplicação ou recuperação deste agente (HUMPHREY, 1999). Steinhauserová e Fojtíková (1999) citaram também a sensibilidade destes microrganismos a outros fatores como pH, umidade, concentrações de NaCl, presença de oxigênio e outros.

Contudo, métodos moleculares como o da reação da polimerase em cadeia (PCR) vêm ao encontro da solução destes problemas de dificuldades de isolamento citados anteriormente, pois facilitam a identificação do agente e proporcionam resultados mais precisos do que os de cultivo padrão. Principalmente em casos duvidosos, esses métodos ajudam a diagnosticar o agente mais do que os métodos comuns (STEINHAUSEROVÁ & FOJTÍKOVÁ, 1999).

Denis *et al.* (2001) ressaltam ainda que o uso da técnica da PCR auxilia na análise de diferentes tipos de amostras avícolas, contando ainda com a vantagem da rapidez do teste para a detecção de *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* (CORTEZ, 2006).

Quando aplicado a amostras cruas, testes baseados em PCR tendem a ter uma baixa sensibilidade de detecção devido à presença de inibidores de PCR nas fezes e matrizes alimentares e são incapazes de diferenciar bactérias mortas de células vivas. Entretanto, PCR pode ser usado em conjunto com o método convencional de cultivo para melhorar a velocidade e precisão de detecção e identificação de *Campylobacter* spp (ZHANG, 2008).

Atuais protocolos de isolamento de *Campylobacter spp* são tendenciosos em favor do isolamento de *C. jejuni* subsp. *jejuni* e *C. coli*. Se não estiver em condições ideais de temperatura, atmosfera e tempo de incubação podem ocorrer fracasso para isolar *Campylobacter* spp. A maioria dos laboratórios de microbiologia usa diagnóstico de isolamento comercialmente disponível como placas contendo antibióticos para a supressão do crescimento de outras bactérias de *Campylobacter* spp. No entanto, estes meios seletivos contêm componentes que inibem o crescimento de *Campylobacter* spp emergentes (LASTOVICA, 2006).

Alguns laboratórios de diagnóstico usam 42°C como temperatura de incubação de base, o que permite o crescimento de *C. jejuni* subsp. *jejuni* e *C. coli*, mas não de outras espécies, como *C. fetus* ou *C. hyointestinalis*, que crescem a 37 ° C, mas não a 42 ° C. O *C. jejuni* subsp. *jejuni* e o *C. coli* infectam galinhas que têm uma temperatura interna de 42 ° C. Este é provavelmente o antecedente histórico para a utilização de 42 ° C como temperatura primária de incubação. Para os espécimes clínicos, é recomendado a incubação a 37 ° C pois é a temperatura mais adequada, já que todos os *Campylobacter* spp que infectam os seres humanos podem ser isolados e mantidos a esta temperatura (LASTOVICA, 2006).

A enzima imunoensaio (EIA), baseada na interação antígeno-anticorpo, foi desenvolvida para a detecção direta de *Campylobacter* spp em fezes de animais ou alimentos processados. A EIA não são tão sensíveis quanto os métodos de cultura para a detecção de *Campylobacter* spp, e não estão disponíveis para a análise de amostras em que *Campylobacters* spp estão em números menores. Eles são mais rápidos do que métodos tradicionais de cultura e podem ser automatizado para fácil manuseio (ZHANG, 2008).

10. TRATAMENTO

Os antibióticos têm sido usados para tratar os animais e os seres humanos desde a sua descoberta (ELVISS *et al.*, 2009). No entanto, a aplicação prolongada de antibióticos ou drogas na medicina humana e veterinária nas áreas de controle de *Campylobacter* spp ou outros agentes patogênicos das aves é indesejável por causa do desenvolvimento resultante de bactérias e resíduos multi-droga resistente (SVETOCH; STERN, 2010). Já foi sugerido que a exposição de aves domésticas a um antibiótico, mesmo quando utilizado para fins terapêuticos como para tratar colibacilioses ou pasteurelose, daria origem a Campylobacter spp resistente a antibióticos (HUMPHREY *et al.*, 2007).

A terapêutica antimicrobiana não é geralmente necessária para campilobacteriose humana, pois esta é uma infecção autolimitante na maioria dos casos, mas continua a ser importante em casos de doença invasiva ou de pessoas vulneráveis (ELVISS *et al.*, 2009).

A eritromicina é um medicamento usado para tratar os seres humanos com campilobacteriose gastrointestinal, mas fluoroquinolona e ciprofloxacina são igualmente eficazes (COX *et al.*, 2009). O aumento da resistência do organismo a estas drogas poderia se tornar uma ameaça para a saúde pública (RANDALL *et al.*, 2003).

Com o aumento do número de isolados resistentes a estes medicamentos, as alternativas para o tratamento empírico são procuradas. beta-lactâmicos são amplamente aceitos e utilizados como agentes orais na medicina humana, e agentes, tais como co-amoxiclav podem fornecer uma alternativa terapêutica útil (ELVISS *et al.*, 2009).

11. PREVENÇÃO E CONTROLE

Atualmente, não existem vacinas disponíveis comercialmente para o controle da campilobacteriose em aves. A natureza comensal da colonização de *Campylobacter* spp e a grande diversidade genética / antigênica das diferentes cepas criam um grande desafio para o desenvolvimento de vacinas eficazes que podem conferir uma proteção de largo espectro. Os estudos sobre imunização relatados utilizaram células mortas inteiras, vacinas de subunidades baseadas em flagelina, ou vetores vivos produzidos pela engenharia genética gerando antígenos específicos para *Campylobacter* spp. A maioria dos estudos mostrou algum efeito protetor, mas não um efeito protetor biologicamente significativo em galinhas (ZHANG, 2008).

No entanto, um estudo recente relatou uma redução drástica da colonização por *Campylobacter* spp pela imunização de galinhas com uma cepa atenuada de *Salmonella* spp expressando o antígeno *C. jejuni* CjaA (o componente de substrato de ligação de um sistema de transporte ABC) (ZHANG, 2008).

Neste trabalho, as galinhas foram imunizados por via oral com a vacina recombinante de Salmonella-CjaA em aves com 1 e 14 dias de idade e submetidas durante quatro semanas com uma cepa do tipo selvagem de *C. jejuni*. Após o desafio, a maioria das aves vacinadas teve níveis indetectáveis (<1 x 10³ cfu / g de fezes) de *Campylobacter* spp no ceco, enquanto todas as aves de controle não vacinadas foram fortemente colonizadas por *Campylobacter* spp (até 109 cfu / g de conteúdo cecal). Desconhece-se se esta vacina pode oferecer proteção contra as diferentes cepas de *Campylobacter* spp, mas os resultados encorajadores sugerem a possibilidade de utilização da vacinação para controle em granjas avícolas (ZHANG, 2008).

A exclusão competitiva (EC) é a administração da microflora intestinal não patogênica que pode competir com patógenos entéricos e reduzi-los. Foi primeiramente descrita por Nurmi & Rantala (1973) e tem sido utilizada com

sucesso para controlar a contaminação de *Salmonella* spp em aves. Infelizmente, o uso de culturas EC não tem consistentemente reduzido a colonização por *Campylobacter* spp (COLE *et al.*, 2006).

Porém Balian (2009) demonstrou que a EC utilizando cepas específicas de *Cidrobacter diversus, Klebsiella pneumonia* e *E. coli*, em combinação com o Manose a 2,5%, obteve redução significativa das taxas de colonização intestinal por *Campylobacter* spp o que foi explicado em virtude da interação do agente com a camada de mucina, não conseguindo se aderir nos enterócitos.

Através de esforços para melhorar a eficácia das culturas EC contra *Campylobacter* spp, pesquisadores têm observado que certas bactérias produzem metabólitos que inibem o crescimento in vitro do *Campylobacter* spp (COLE *et al.*, 2006). Esses metabólitos, identificados como bacteriocinas são proteínas produzidas naturalmente por bactérias que matam ou inibem o crescimento de outras bactérias (CLEVELAND et al., 2001). Ao contrário dos antibióticos, bacteriocinas não tem efeitos tóxicos conhecidos e têm um espectro específico para matar (RILEY; WERTZ, 2002).

Em um estudo de acompanhamento, estas bacteriocinas purificadas, microencapsuladas e administradas via ração, reduziram a colonização cecal de *Campylobacter* spp em frangos de corte jovens infectados experimentalmente com *C.jejuni* (STERN *et al.*, 2005). No entanto, a eficácia destas bacteriocinas em perus não foi determinada. Além disso, a influência de bacteriocinas na histologia intestinal não foi avaliada (COLE *et al.*, 2006).

Agentes antibacterianos para o crescimento utilizados na criação de frangos de corte foram proibidas pela União Européia devido a preocupações quanto ao uso de aditivos químicos na produção de alimentos (DIBNER; RICHARDS, 2005). Também para fins terapêuticos, o uso de agentes antibacterianos não deve ser incentivado já que há evidências crescentes de desenvolvimento de cepas resistentes a antimicrobianos de *Campylobacter*

spp, o que pode comprometer o tratamento da campilobacteriose humana (HERMANS, 2010).

Uma alternativa promissora seria o uso de ácidos graxos devido à sua atividade antimicrobiana contra uma ampla gama de microrganismos, incluindo *Campylobacter* spp (HERMANS, 2010). Recentemente, foi demonstrado que a suplementação de ácido caprílico MCFA para alimentar aves poderia reduzir a colonização de *C. jejuni* nestas aves, tanto de forma profilática bem como terapêutica (SOLIS DE LOS SANTOS *et al.* 2008, 2009).

Consideram-se impraticável aplicar medidas preventivas que reduzam a infecção por *Campylobacter* spp em frangos de corte, mantidos em camas, apesar de boas práticas de biosseguridade serem capazes de limitar a contaminação em matrizeiros e avozeiros (BALIAN, 2009).

Dentre as diversas observações relacionadas à biosseguridade nas granjas, algumas ações são mais críticas na questão do *Campylobacter* spp e podem ser listadas. A água fornecida às aves é um ponto fundamental e inclui não só o tratamento adequado, mas também o sistema de fornecimento. Bebedores do tipo *nipple* são preferidos devido à diminuição do contato com fezes e penas, o que desfavorece a infecção por *Campylobacter* spp (WEDDERKOPP *et al.*, 2000).

A coprofagia deve ser evitada. Limpeza e desinfecção dos ambientes são práticas fundamentais, incluindo a retirada de cama, desinfecção de equipamentos, utensílios e instalações, e adoção de vazios sanitário de, no mínimo, sete dias entre lotes (BALIAN, 2009).

O controle de vetores deve ser observado durante todo o ano, mas pode ser intensificado nos meses de verão, período naturalmente favorável à infecção pelo *Campylobacter* spp (WEDDERKOPP *et al.*, 2000). Programas de monitoria são necessários para identificar o *status* do plantel e para traçar o perfil de risco e verificar o período mais crítico de colonização das aves, no qual devem ser focadas as intervenções (VAZ, 2010).

Como medidas preventivas para reduzir a transmissão do agente via ovo, recomenda-se a rejeição de ovos muito sujos, a remoção de pequenas sujeiras e o emprego da fumigação ou desinfecção em duas horas após a postura e a coleta (BALIAN, 2009).

Carcaças e produtos avícolas que podem estar contaminados com *C. jejuni* constituem um meio de transmissão importante para a propagação de campilobacteriose em seres humanos. Eliminar ou reduzir drasticamente a infecção por *Campylobacter* spp, durante a produção de aves é uma abordagem direta para minimizar infecções de origem alimentar. A fiscalização e a monitorização dos níveis de *Campylobacter* spp é da responsabilidade das agências de regulação para promover um produto mais seguro (SVETOCH; STERN, 2010).

Durante o abate e processamento da carne de aves, não se consegue a completa eliminação do agente, porém é possível reduzir situações que favorecem a contaminação das instalações, implementando desinfecção das gaiolas/caixas de transporte de aves e dos caminhos, suspendendo a alimentação das aves, no mínimo oito horas antes da apanha entre outras práticas (BALIAN, 2009).

A utilização de ácidos para o enxágue de carcaças após o abate, como soluções de ácido lático e ácido acético a 0,5%, proporciona um efeito bacteriostático que pode-se complementar às boas praticas de higiene e manipulação (BALIAN, 2009).

Quanto ao produto final, o congelamento das carcaças reduz significativamente a contaminação, sendo uma intervenção preconizada para lotes de aves positivas, embora não elimine o risco do produto (VAZ, 2010).

Alter et al. (2005) encontraram números menores e menos diversidade de *Campylobacter* spp em carcaças de peru após um processo de refrigeração comercial. Sanchez et al. (2002) analisaram os perfis de resistência antimicrobiana de bactérias a partir de carcaças de frangos de corte de arrefrigerado e imersão-refrigerada. Eles relataram uma diferença na resistência

de acordo com o método usado, mais especificamente, a resistência à tetraciclina foi encontrada em *Campylobacter* spp a partir de carcaças com ar frio, enquanto que a resistência ao ácido nalidíxico foi observada em *Campylobacter* spp a partir de carcaças de imersão-refrigerada (BERRANG *et al.*, 2008). Outros autores não relataram nenhuma mudança no número de *Campylobacter* spp em carcaças tratadas com um procedimento de ar frio em uma planta de processamento comercial (FLUCKEY *et al.*, 2003).

Os cuidados relativos à higiene pessoal são indispensáveis na prevenção da maioria das doenças bacterianas transmitidas por alimentos, dentre as quais se inclui a campilobacteriose (BALIAN, 2009). Deve-se dar atenção especial a crianças e suas interações com os animais, atentando à necessidade de desenvolver nelas o hábito de lavar as mãos após contato com animais e antes de levar qualquer alimento à boca (BALIAN, 2009). Práticas inadequadas da manipulação dos alimentos, refrigeração incorreta e falhas na preparação são fatores que, associados à presença de *Campylobacter* spp na carne de aves, fazem com que o alimento preparado ofereça alto potencial de transmissão de doença de origem alimentar (BALIAN, 2009).

12. IMPORTÂNCIA NA SAÚDE PÚBLICA

A campilobacteriose em humanos tem emergido como uma zoonose significativa, infectando os seres humanos após contato direto com animais ou indiretamente, via água contaminada, leite ou carnes (BALIAN, 2009). A estimativa anual de casos de campilobacteriose em humanos é de 2,1 a 2,4 milhões nos Estados Unidos. O *C. jejuni* é também frequentemente associado a pacientes com diarreia com menos de 6 meses de idade em países em desenvolvimento. As taxas de isolamento de *Campylobacter* spp variam entre 5 a 20% em crianças com diarreia em algumas regiões da Ásia, África e América do Sul. Em alguns países em desenvolvimento, *Campylobacter* spp

pode ser isolado assim como rotavírus e *Escherichia coli* enterotoxigênica (ZHANG, 2008).

Mesmo que o *Campylobacter* spp seja reconhecido como a causa mais comum de enterite bacteriana na Europa, a real incidência da campilobacteriose é consideravelmente maior do que a relatada, já que a subnotificação varia muito entre os países. Sistemas de monitoramento de saúde pública precisam ser aprimorados, com estudos focados nas ocorrências reais da doença. A colaboração entre médicos, pesquisadores e médicos veterinários é fundamental para ampliar a coleta de dados e prover informações básicas para as intervenções, visando o controle efetivo da campilobacteriose (BOUFLEUR, 2009).

Apesar dos Campylobacter spp serem normalmente sensíveis a vários antimicrobianos, um aumento da resistência a vários antibióticos, incluindo tetraciclina, foi fluoroquinolonas, eritromicina е documentado Campylobacter spp isolados provenientes de animais e seres humanos. Uma preocupação em particular é а resistência aos antimicrobianos fluoroquinolonas. Tanto o tratamento de laboratório como o das granjas mostraram que o tratamento das galinhas infectadas por Campylobacter spp com fluoroquinolonas resultou na seleção de Campylobacter spp mutantes e resistentes que propagaram rapidamente e persistiram em galinhas. A resistência à eritromicina, droga clinicamente importante, também tem sido cada vez mais relatada, especialmente entre os isolados do C. coli (ZHANG, 2008).

Como as aves são consideradas uma das principais fontes de infecções humanas por *Campylobacter* spp, o desenvolvimento de fluoroquinolonas resistentes a *Campylobacter* spp em aves é considerado como um risco para a saúde pública, o que levou à retirada recente do uso das fluoroquinolonas em aves nos EUA. (ZHANG, 2008).

Deve-se lembrar que o *Campylobacter* spp é susceptível à maioria dos métodos de conservação de alimentos, porém a incidência de enterites

humanas ainda é alta. Este fenômeno pode ser explicado pela combinação de fatores como a alta concentração do agente nos produtos de origem aviária, a necessidade de baixa dose infectante, a ocorrência de contaminações cruzadas em vários níveis da cadeia produtiva e, finalmente, a utilização incorreta do tratamento térmico (BALIAN, 2009).

Deve-se lembrar que a campilobacteriose em seres humanos tem um caráter ocupacional, podendo acometer mais os trabalhadores de abatedouros/frigoríficos de aves e manipuladores de carne destes animais (BALIAN, 2009).

13. CONCLUSÃO

A campilobacteriose é uma zoonose de grande impacto econômico que atinge todo o mundo. Não é recomendado tratar as aves com antibiótico, pois o *Campylobacter* spp se torna resistente e o tratamento não terá efeito nas pessoas. Por isso, é essencial que haja uma boa biossegurança na granja e, depois, um bom processamento no frigorífico para que não ocorram infecções nos seres humanos. A carne de aves é a principal responsável pela transmissão de *Campylobacter* spp, porém leite cru ou inadequadamente pasteurizado também tem alta incidência de transmissão. Portanto, deve-se ingerir leite de boa procedência, comer carne de ave bem passada e efetuar o descongelamento da carne longe de outros alimentos, principalmente os "in natura", pois pode ocorrer transferência da bactéria, contaminação dos alimentos e consequentemente, infecção.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTEKRUSE, S.F. *et al. Campylobacter jejuni*: an emerging foodborne pathogen. **Emerging Infectious Diseases**. v.5, n.1, p.28-35, 1999.

BAKER, M.G. *et al.* Is the major increase in notified campylobacteriosis in New Zealand real? **Epidemiology and Infection**. v. 135, p.163-170, 2007.

- BALIAN, S. C. Campilobacteriose. In: REVOLLEDO, Liliana; FERREIRA, Antonio J. Piantino. **Patologia Aviária.** Barueri: Manole Ltda, 2009. Cap. 4, p. 34-48.
- BERRANG, M. E. *et al.* Effect of intestinal content contamination on broiler carcass *Campylobacter* counts. **J. Food Prot**. v. 67, p. 235–238, 2004.
- BERRANG, M. E. *et al.* The Effect of Chilling in Cold Air or Ice Water on the Microbiological Quality of Broiler Carcasses and the Population of *Campylobacter*. **Poultry Science**, Milwaukee, v.87, p.992-998, 2008.
- BLASER, M.J.; HOPKINS, J.A.; VASIL, M.L. *Campylobacter jejuni* outer membrane proteins are antigenic for humans. **Infection and Immunity.** v. 43, p. 986-993, 1984.
- BOUFLEUR, R. *Campylobacter jejuni* em frangos de corte, carne e vísceras de frango no Rio Grande do Sul e efeito do congelamento sobre a contaminação dos cortes. 2009. 47f. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2009.
- BULL, A.S. *et al.* Sources of *Campylobacter* spp. colonizing housed broiler flocks during rearing. **Applied and Environmental Microbiology**. v.72, n.1, p.645-652, 2006.
- BUSVINE, J. R. Disease transmission by insects. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. **Folia parasitária**. v. 40, p. 230, 1993.
- BUTZLER, J. P. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. **Clinical Microbiological Infections.** v. 10, p.868-876, 2004.
- BYRD, J. *et al.* Recovery of *Campylobacter* from Commercial Broiler Hatchery Trayliners. **Poultry Science**, Milwaukee, v.86, p.26-29, 2007.
- CALLICOTT, K. A. *et al.* Broiler contamination and human campylobacteriosis in Iceland. **Appl. Environ. Microbiol.** v.74, p. 6483–6494, 2008.
- CAMARDA, A. *et al.* Genotyping *Campylobacter jejuni* strains isolated from the gut and oviduct of laying hens. **Avian Diseases**. v. 44, p. 907–912, 2000.
- CLEVELAND, J; MONTVILLE, T. J.; NES, I. F.; CHIKINDAS, M. L. Bacteriocins: Safe, natural antimicrobials for food preservation. **Int. J. Food Microbiol**. v.71 p.1–20, 2001. COCKER, A. O. et al. Human campilobacteriosis in developing contries. **Emerging Infectious Disases**, Atlanta, v.8, n.3, p.237-242, Mai/Jun. 2002.
- COLE, K. *et al.* Bacteriocins Reduce *Campylobacter* Colonization and Alter Gut Morphology in Turkey Poults. **Poultry Science**, Milwaukee, v.85, p.1570-1575, 2006.
- CORRY, J. E. L.; ATABAY, H.I. Poultry as a source of Campylobacter and related organisms. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 90, n.1, p. 96-114, 2001.
- CORTEZ, A. L. L. **Disseminação de bactérias dos gêneros** *Campylobacter* e *Salmonella* em linhas de abate de aves. 2006. 80f. Dissertação (Doutorado) UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS *CAMPUS* DE JABOTICABAL, Jaboticabal, 2006.
- COX, N. A. *et al. Campylobacter* species occurrence within internal organs and tissues of commercial caged Leghorn laying hens. **Poultry Science**, Milwaukee, v.88, p.2449-2456, 2009.

- COX, N. A. *et al.* Identification of a new source of Campylobacter contamination in poultry: transmission from breeder hens to broiler chickens. **Avian Diseases**. v. 46, p. 535–541, 2002.
- COX, N. A. *et al.* Positive Relationship of the Avian Leukosis-J Strain Virus to the Detection of *Campylobacter* in the Digestive Tract and Semen of Broiler Breeder Roosters. **J. Appl. Poult. Res.** v.13, p.44-47, 2004.
- De MELO, M.A.; PECHÈRE, J.C. Identification of *Campylobacter jejuni* surface proteins that bind to eucaryotic cells in vitro. **Infection and Immunity**, v.58, p.1749-1756, 1990.
- DEUN, K. V. *et al.* Virulence properties of *Campylobacter jejuni* isolates of poultry and human origin. **Journal of Medical Microbiology.** v. 56, p.1284-1289, 2007.
- DIBNER, J. J.; RICHARDS, J. D. Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action. **Poultry Science**, Milwaukee, v.84, p. 634–643, 2005.
- DONOGHUE, A. M. *et al.* Detection of *Campylobacter* or *Salmonella* in Turkey Semen and the Ability of Poultry Semen Extenders to Reduce Their Concentrations. **Poultry Science**, Milwaukee, v.83, p.1728-1733, 2004.
- DORREL, N.; WREN, B. W. The second century of *Campylobacter* research: recent advances, new opportunities and old problems. **Current Opinion in infectious Diseases**, Philadelphia, v.20, n.5, p.514-518, set/out. 2007.
- DUIM, B.; WIN, A. C.; VAN BELLKUM, A.; RIGTER, A.; VAN LEEUWEN, N. W. J.; ENDTZ, H. P.; WAGENAAR, J. A. Amplified fragment length polymorphism analysis of *Campylobacter jejuni* strains isolated from chickens and patients with gastroenteritis or Guillian-Barré or Miller Fisher syndrome. **Applied and Environmental Microbiology**, Baltimore, v. 66, p. 3917-3923, 2000.
- ELVISS, N. C. *et al.* Amoxicillin therapy of poultry flocks: effect upon the selection of amoxicillin-resistant commensal Campylobacter spp. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy.** v.64, p.702-711, 2009.
- FLUCKEY, W. M. *et al.* Establishment of a microbiological profile for an air-chilling poultry operation in the United States. **J. Food Prot.** v.66, p. 272–279, 2003.
- FRANCHIN, P.R.; OGLIARI, P. J.; BATISTA, C. R. V. Frequency of thermophilic Campylobacter in broiler chickens during industrial processing in a Southern Brazil slaughterhouse. **British Poultry Science.** v.48, n.2, p.127-132, 2007.
- GUERRY, P. et al. Role of two flagellar genes in *Campylobacter* motility. **J. Bacteriol**., v.173, p.4757-4764, 1991.
- GREGORY, E. *et al.* Epidemiological study of *Campylobacter* spp. in broilers: source, time of colonization and prevalence. **Avian Diseases**, v.41, p.890-898, 1997.
- GOMES, M. J. P. Campylobacter spp. Microbiologia Clínica, 2007.
- HALD, B. et al. Influxed Insects as Vectors for Campylobacter jejuni and Campylobacter coli in Danish Broiler Houses. **Poultry Science**, Milwaukee, v.87, p.1428-1434, 2008.
- HALD, B.; WEDDERKOPP, A.; MADSEN, M. Thermophilic *Campylobacter* spp. in Danish broiler production: a cross-sectional survey and a retrospective analysis of risk factors for occurrence in broiler flocks. **Avian Pathology.** v.29, p.123-131, 2000.

- HERMANS, D *et al.* Intestinal mucus protects *Campylobacter jejuni* in the ceca of colonized broiler chickens against the bactericidal effects of medium-chain fatty acids. **Poultry Science**, Milwaukee, v. 89, p.1144-1155, 2010.
- HIETT, K; COX, N.; STERN, N. Direct PCR detection of *Campylobacter* spp. in poultry hatchery samples. **Avian Diseases**. v. 46, p. 219–223, 2002.
- HUMPHREY, T.; O'BRIEN, S.; MADSEN, M. *Campylobacter* as a zoonotic pathogens: A food production perspective. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam, v. 117, p. 237-257, 2007.
- JOHNSEN, G.; KRUSE, H.; HOFSHAGEN, M. Genotyping of *Campylobacter jejuni* from Broiler Carcasses and Slaughterhouse Environment by Amplified Fragment Length Polymorphism. **Poultry Science**, Milwaukee, v.85, p.2278-2284, 2006.
- JUNIOR, O. D.R.; JUNIOR, A.B. Agentes de enfermidades de interesse em saúde pública associados a produtos de origem avícola. In: B. JúNIOR, A.; MACARI, M. **Doenças das Aves.** 2. ed. Campinas: Facta, 2009. p. 1044-1045.
- KIESS, A. S.; PARKER, H. M.; MCDANIEL, C. D. Evaluation of different selective media and culturing techniques for the quantification of *Campylobacter* ssp. from broiler litter. **Poultry Science**, Milwaukee, v.89, p.1755-1762, 2010.
- KONKEL, M. E. *et al.* The pathogenesis of Campylobacter jejuni-mediated enteritis. **Curr Issues Intest Microbiol**. v. 2, p. 55–71, 2001.
- LAM, K. M. Use of a 45 kDa protein in the detection of *Campylobacter jejuni*. **Avian Pathology**. v. 21, p.643-650, 1992.
- LASTOVICA, A. J. Emerging *Campylobacter* spp.: The tip of the iceberg. **Clin. Microbiol. Newsl**. v.28, p.49–55, 2006.
- LEE, M. D.; NEWELL, D. G. Campylobacter in Poultry: Filling an Ecological Niche. **Avian Diseases.** v. 50, p. 1–9, 2006.
- LINDSTEDT, B. A. *et al.* Comparative fingerprinting analysis of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* strains by amplified-fragment length polymorphism genotyping. **J. Clin. Microbiol.** v.38, p. 3379–3387, 2000.
- LINE, J.; HIETT, K.; CONLAN, A. Comparison of Challenge Models for Determining the Colonization Dose of *Campylobacter jejuni* in Broiler Chicks. **Poultry Science**, Milwaukee, v.87, p.1700-1706, 2008.
- LIN, J. *et al.* Critical role of multidrug efflux pump CmeABC in bile resistance and in vivo colonization of Campylobacter jejuni. **Infection and Immunity** v.71, p. 4250–4259, 2003.
- LIN, J. Novel approaches for *Campylobacter* control in poultry. **Foodborne Pathog. Dis.** v.6, p.755–765, 2009.
- LOGAN, S.M. *et al.* In vivo antigenic variation of Campylobacter flagellin. **Infect. Immun.** v.57, p.2583-2585, 1989.
- McSWEEGAN, E.; WALKER, R.I. Identification and characterization of two *Campylobacter jejuni* adhesins for cellular and mucus substrates. **Infect. Immun**. v.53, p.141-148, 1986.

- MONTROSE, M. S.; SHANE, S. M.; HARRINGTON, K. S. Role of litter in the transmission of *Campylobacter jejuni*. **Avian Diseases**. v.5, p. 392-399, 1984.
- MOORE, J.E. *et al. Campylobacter*. **Veterinary Research.** v.36, p.351-382, 2005. MONTROSE, M. S.; SHANE, S. M.; HARRINGTON, K. S. Role of litter in the transmission of *Campylobacter jejuni*. **Avian Diseases.** v. 5, p. 392-399, 1984.
- NEWELL, C.G. *et al.* The virulence of clinical and environmental isolates of *Campylobacter jejuni*. **Journal of Hygiene**, Cambridge, v.94, p.45-54, 1985.
- OLAH, P.A. *et al.* Prevalence of the *Campylobacter* multi-drug efflux pump (CmeABC) in *Campylobacter spp.* Islated from freshly processed turkeys. **Food Microbiology**, London, v. 23, n. 5, p 453- 460, 2006.
- RANDALL, L. P. *et al.* Prevalence of multiple antibiotic resistances in 443 *Campylobacter spp.* isolated from humans and animals. **J. Antimicrob. Chemother,** v.52, p. 507–510, 2003.
- RILEY, M.; WERTZ, J. E. Bacteriocins: Evolution, ecology, and application. **Annu. Rev. Microbiol,** v.56, p.117–137, 2002.
- ROBINSON, D. A. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. **Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)**, v. 282, p. 1584, 1981.
- ROSENQUIST, H.; *et al.* The effect of slaughter operations on the contamination of chicken carcasses with thermotolerant *Campylobacter*. **International Journal of Food Microbiology**, v.108, p.226-232, 2006.
- RUSSELL, R. G. *et al.* Early colonic damage and invasion of Campylobacter jejuni in experimentally challenged infant Macaca mulatta. **J Infect Dis,** v. 168, p. 210–215, 1993.
- SCARCELLI, E.; PIATTI, R.M. Patógenos emergentes relacionados à contaminação de alimentos de origem animal. **Instituto Biológico.** v.64, n.2, p. 123-127, 2002.
- SHANE, S. M.; MONTROSE, M. S.; HARRINGTON, K. S. Transmission of *Campylobacter jejuni* by the housefly (*Musca domestica*). **Avian Diseases**. v. 29, p. 384–391, 1985.
- SHREEVE, J. *et al.* The carryover of *Campylobacter* isolates between sequential poultry flocks. **Avian Diseases**. v. 46, p. 378–385, 2002.
- SNELLING, W. J. *et al.* Under the microscope *Campylobacter jejuni*. **Letters in Apllied Microbiology**, v. 41, p. 297-302, 2005.
- SOLIS DE LOS SANTOS, F. *et al.* The natural feed additive caprylic acid decreases *Campylobacter jejuni* colonization in market-aged broiler chickens. **Poult. Sci.** v.88 p.61–64, 2009.
- STEINHAUSEROVÁ, I.; FOJTÍKOVÁ, K. Serotyping and identification of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains of human and animal origin using PCR method. **Acta Veterinary BRNO**, Kobenhavn, v. 68, p. 149-154, 1999.
- STERN, N. J. *et al. Paenibacillus polyxma* purified bacteriocin to control Campylobacter jejuni in chickens. **J. Food Prot**. v.68 p.1450–1453, 2005.
- SVETOCH, E. A.; STERN, N. J. Bacteriocins to control *Campylobacter* spp. in poultry—A review. **Poultry Science**, Milwaukee, v.89, p.1763-1768, 2010.

WASSENAAR, T. M. E.; BLASER, M. J. Pathophysiology of Campylobacter jejuni infections humans. **Microbes and Infection**, Paris, v. 1, n. 12, p. 1023-1033, 1999.

WASSENAAR, T. M.; NEWELL, D. G. Genotyping of *Campylobacter* spp. **Appl. Environ. Microbiol.** v.66, p.1–9, 2000.

WEDDERKOPP, A. et al. National surveillance of *Campylobacter* in broilers at slaughter in Denmark in 1998. **Avian Diseases**, v.44, n.4, p.993-999, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Food safety and foodborne illness. 2002.

WINGSTRAND, A. *et al.* Fresh chicken as a main risk factor for *Campylobacteriosis*, Denmark. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 12, n. 2, p. 280-284, 2006.

VAZ, C. S. L. *Campylobacter* na segurança dos alimentos e na avicultura. **Estudos da Embrapa.**Disponível em:<<u>http://file.aviculturaindustrial.com.br/Material/AI 0308Embrapa.pdf</u>>. Acesso em: 16 abr. 2013.

ZHANG, Q. Campylobacteriosis. In: SAIF, Y. M. **Diseases of poultry.** Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2008. p. 137-146.