BIOFILMES DE *Campylobacter* spp

Ana Beatriz Garcez Buiatte¹; Patrícia Lopes Andrade²

¹ Discente do curso de especialização em Controle de Qualidade em Processos Alimentícios, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Triângulo Mineiro, Uberlândia, MG, Brasil - anabgbuiatte@hotmail.com

² Professora Doutora do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Triângulo Mineiro, Uberlândia, MG, Brasil

Recebido em: 04/10/2019 – Aprovado em: 30/11/2019 – Publicado em: 15/12/2019
DOI: 10.18677/EnciBio_2019B8

RESUMO

O gênero *Campylobacter* é um dos agentes bacterianos mais comuns nas doenças transmitidas por alimentos em todo o mundo e, geralmente, veiculado pela carne de frangos. A doença é uma causa predominante de gastroenterite aguda no mundo todo. A espécie mais associada à infecção humana é *C. jejuni*, seguido de *C. coli*. Em humanos, a doença é caracterizada por diarreia, dor abdominal, cólicas e febre; pode ocorrer náusea e vômito também, com duração de, em média, uma semana, com riscos de complicações como artrite reativa (síndrome de Reiter), síndrome de Guillain Barré (SGB), e síndrome de Miller Fisher. A maioria dos casos é autolimitante, não requerendo tratamento com antimicrobianos, mas, em pacientes imunodeprimidos, é necessário o tratamento com antimicrobianos. Quando colocadas sob estresse, bactérias do gênero *Campylobacter* são capazes de se organizar em biofilmes, com objetivo de proteger a comunidade bacteriana das condições ambientais. Essa capacidade está associada a fatores genéticos e ambientais. O controle de biofilmes na indústria pode ser realizado por métodos físicos, químicos e biológicos, isoladamente ou em associações. A dificuldade no controle vem impulsionando estudos em busca de estratégias alternativas.

PALAVRAS-CHAVE: biomassa, campilobacteriose, controle.

Campylobacter spp. BIOFILMS

ABSTRACT

The genus *Campylobacter* it is one of the most common bacterial causes of foodborne diseases worldwide and usually results from handling and eating poultry meat. The disease is a predominant cause of acute gastroenteritis worldwide. The species most associated with human infection is *C. jejuni*, followed by *C. coli*. In humans, a disease is characterized by diarrhea, abdominal pain, cramps, and fever; It may also occur on flights also lasting an average of one week, with risks of complications such as reactive arthritis (Reiter's syndrome), Guillain Barré syndrome (GBS) and Miller Fisher syndrome. Most cases are self-limiting, do not require antimicrobial treatment, but in immunosuppressed patients, antimicrobial treatment is required. When placed under stress, bacteria of the genus *Campylobacter* are able to

organize biofilms in order to protect the bacterial community from environmental conditions. This ability is associated with genetic and environmental factors. Control of biofilms in industry can be carried out by medical, chemical and biological methods, either alone or in records. The difficulty in control comes to boost studies in search of alternative alternatives.

KEYWORDS: biomass, campylobacteriosis, control.

INTRODUÇÃO

Bactérias do gênero *Campylobacter* spp. estão entre as causas bacterianas mais comuns de doenças transmitidas por alimentos em todo o mundo e geralmente resultado do manuseio e consumo de carne de aves (EFSA, 2017). A doença é uma causa predominante de gastroenterite aguda no mundo todo, com elevada morbidade e custos nos sistemas de saúde de diversos países (CODY, 2017).

Estima-se que *Campylobacter* cause 166 milhões de casos de doenças por ano (HAVELAAR et al., 2015). Em 2015, segundo a European Food Safety Authority (EFSA, 2017), este patógeno foi o principal agente zoonótico reportado em humanos, com cerca de 246.307 casos notificados. De acordo com o CDC (2017), nos EUA, aproximadamente 1,3 milhão de pessoas são infectadas a cada ano, com uma incidência geral de 14 por 100.000 habitantes. A espécie mais associada à infecção humana é *C. jejuni*, sendo esta a mais patogênica, seguido de *C. coli* (ROWE; MADDEN, 2014; CODY, 2017).

Campylobacter é um habitante comum do trato intestinal de animais de sangue quente, e pode ser transmitida aos humanos pelo consumo de alimentos e água contaminados, incluindo carne crua, produtos cárneos e leite cru (NISAR et al., 2018). Frangos de corte são considerados os principais reservatórios de *C. jejuni* e *C. coli* (MELO et al., 2017). A contaminação nas propriedades rurais leva a transmissão ao longo da cadeia de produção até o produto final (MELO et al., 2017; GARCÍA-SANCHEZ et al., 2018; NISAR et al., 2018).

Em humanos, a doença é caracterizada por diarreia, dor abdominal, cólicas e febre; pode ocorrer náusea e vômito também. A duração geralmente é de uma semana, e alguns pacientes não apresentam sintomas (WHO, 2017). Podem ocorrer complicações, como artrite reativa (síndrome de Reiter), síndrome de Guillain Barré (SGB), e síndrome de Miller Fisher (TAKAHASHI et al., 2005; OSIMANI et al., 2017; NISAR et al., 2018).

A maioria dos casos é autolimitante, não requerendo tratamento com antimicrobianos (GARCÍA-SÁNCHEZ et al., 2018). Porém, em pacientes imunodeprimidos e jovens, casos de campilobacteriose podem exigir terapia antimicrobiana, e as fluorquinolonas e macrolídeos são as drogas de escolha, a tetraciclina é uma opção alternativa (GARCÍA-SÁNCHEZ et al., 2018). Recentemente houve um aumento da preocupação com o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos entre patógenos isolados de alimentos. Tal problema tem sido atribuído ao uso indiscriminado de antimicrobianos na pecuária de forma preventiva, terapêutica, ou como promotor de crescimento (ALFREDSON; KOROLIK, 2007).

Os biofilmes são formas de resistência dos microrganismos a estresse, antibióticos e desinfetantes, o que os tornam importantes para a indústria de alimentos. Biofilmes de *Campylobacter* são especialmente importantes na indústria avícola, dado que o consumo de carne de frango tem crescido mundialmente (DANIEL et al., 2011; ROILA et al., 2018).

Assim, objetivou-se com o presente estudo, elaborar uma revisão de literatura abordando a bactéria e seus efeitos no ser humano e ambiente, e seus mecanismos de formação de biofilme, salientando a importância destas estruturas na indústria alimentícia.

***Campylobacter* spp. E CAMPILOBACTERIOSE**

Bactérias do gênero *Campylobacter* spp. são bacilos curvos, espiralados, gram negativos, móveis por um flagelo polar, responsável pelo movimento característico em forma de saca-rolha, não formadoras de esporos (LEVIN, 2007; BRASIL, 2011).

Segundo Euzéby (1997), existem mais de 32 espécies e 13 subespécies pertencentes ao gênero *Campylobacter* spp., e, dentre elas, as espécies termofílicas, que são *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* e *C. upsaliensis*, importantes agentes veiculados por alimentos e estão associados à gastroenterite em humanos, bem como complicações, crescendo em faixas de temperatura entre 30°C e 47°C, com temperatura ótima de 42 °C (BRASIL, 2011).

São bactérias microaerófilas, requerendo tensão de oxigênio para multiplicar; o crescimento é inibido quando a concentração de O₂ é menor que 3% e maior que 15%, sendo a concentração ideal de 5%, e requerem cerca de 10% de CO₂ para sua multiplicação. São sensíveis ao sal, sendo esta sensibilidade variável em função da temperatura. São também bastante sensíveis ao pH ácido, crescendo na faixa de pH entre 5,5 - 8,0, com valor ótimo próximo do neutro (6,5-7,5) e à desidratação (BRASIL, 2011).

Quando exposta a situações desfavoráveis, a *Campylobacter* pode retrair seu citoplasma, adquirindo uma forma cocóide, onde ela entra num estado viável não cultivável (VNC), que possibilita que ela mantenha a virulência mesmo exposta a estresse ambiental, podendo retornar a forma espiralada quando as condições ficam favoráveis (KEUM-IL et al., 2007). Esta fase não pode ser cultivada por métodos convencionais de isolamento, o que dificulta o diagnóstico.

A campilobacteriose é uma zoonose de distribuição mundial, e bactérias do gênero *Campylobacter* spp. estão associadas a animais de sangue quente, comportando como comensais de trato gastrointestinal de várias espécies animais (BRASIL, 2011). As infecções pelo agente são esporádicas, ocorrendo mais no verão e início de outono. Casos de campilobacteriose atingem mais facilmente certos grupos etários, sendo eles crianças jovens (<4 anos de idade), adultos jovens (20-40 anos de idade) e idosos (> 75 anos de idade) (SKARP et al., 2016).

Surtos de campilobacteriose são raros, e estão mais associados com ingestão de leite não pasteurizado, água não tratada e produtos cárneos mal cozidos (BRASIL, 2011). Estudos epidemiológicos relatam que a carne de frango é a principal fonte de transmissão da doença em humanos; pesquisadores estimam que entre 58% e 78% das doenças humanas estão relacionados ao consumo de carne de aves contaminada (OH et al., 2015; PRACHANTASENA et al., 2016; CODY, 2017). As duas espécies mais isoladas em casos de infecções alimentares são *C. jejuni* e *C. coli* (ROWE; MADDEN, 2014; CODY, 2017).

Esses agentes são encontrados nas fezes e, as aves são consideradas portadores assintomáticos (BRASIL, 2011). São microrganismos ubiqüitários, com distribuição em ambientes industriais, domésticos e na natureza (LEVIN, 2007). Pesquisas já relataram alta prevalência de *Campylobacter* em aves, podendo chegar

a 100% dos frangos (ELLERBROEK et al., 2010). Em trabalhos realizados com infecções em humanos, o início do desenvolvimento da doença foi relatado a partir de uma dose infectante de 360 UFC a 800 UFC (HARA-KUDO; TAKATORI, 2011; KIRKPATRICK et al., 2013).

Os sinais ocorrem de 2 a 5 dias após a infecção, e o período de incubação varia dependendo do número de bactérias ingeridas (ALLOS, 2015). As pessoas acometidas, em geral, recuperam-se da diarreia em um período de 5 a 10 dias, e, ainda podem apresentar outros sintomas, como febre, dores de cabeça, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de peso. O período pré patente é de 24 a 72 horas, e o pico da doença pode durar de 24 a 48 horas, e, nas fezes, podem aparecer sangue e leucócitos (BESSEDE et al., 2014).

A infecção *Campylobacter* spp. pode ser assintomática e autolimitante, porém, os sintomas mais comuns incluem diarreia, febre e cólicas abdominais (HESSULF et al., 2016; WHO, 2017). O tratamento com antibióticos geralmente não é necessário, e, em muitos casos, só se realiza a terapia de suporte, para reverter os sintomas.

Em menos de 1% dos casos, pode ser encontrada a bacteremia, e, mais raramente, complicações como artrite, meningite, endocardite, sepse, síndrome de Guillain-Barré, síndrome hemolítico-urêmica (HUS), doença inflamatória intestinal (DII) e distúrbios gastrointestinais funcionais (FGID) (KAAKOUSH et al., 2015; O'BRIEN, 2017). A síndrome de Guillain-Barré é uma doença onde há um estado progressivo simétrico de fraqueza dos membros. Um estudo realizado na Nova Zelândia associou a infecção por *C. jejuni* com a posterior ocorrência de Síndrome de Guillain Barré, e a diminuição de casos foi conquistada através de medidas de higiene na produção avícola; também houve essa associação em outros estudos (KEITHLIN et al., 2014; SIVADON-TARDY et al., 2014). A síndrome de Miller-Fisher, uma variante de SGB, e a síndrome de Reiter, ou artrite reativa, também podem ser desencadeadas pela *C. jejuni*. (TAKAHASHI et al., 2005; OSIMANI et al., 2017; NISAR et al., 2018). Tais complicações podem ser resultado de resposta auto-imune induzida por lipooligosacarídeos do tipo gangliosídeo expresso por *C. jejuni* (REVEZ et al., 2011). Segundo Hessulf et al. (2016), casos de miocardite e perimocardite são complicações raras que afetam predominantemente homens jovens e saudáveis e, na maioria dos casos, seguem um curso benigno.

Para o diagnóstico da doença, pode ser realizado o cultivo individual, porém vale ressaltar que são microrganismos microaerófilos, com crescimento lento, o que dificulta o cultivo, e causa injúrias ao agente, o que pode modificar a morfologia e o deixar em estágio viável mas não cultivável (VNC) (KEUM-IL et al., 2007). Em estudo de Stetsenko, Efimochkina e Pichugina (2019), os métodos microbiológicos falharam em identificar 40% das amostras de *Campylobacter* analisadas, evidenciando assim, a importância da forma viável não cultivável. Mesmo assim, os métodos convencionais de isolamento são empregados em laboratórios de referência.

Em alimentos, os principais métodos são preconizados pela *International Organization for Standardization* (ISO) 10272-1 e 2 (2006), pelo *Bacteriological Analytical Manual Online de Food and Drug Administration* (BAM/FDA) e o *Food Safety and Inspection Service, United States Department of Agriculture* (BRASIL, 2011).

Podem ser utilizados métodos imunológicos (triagem), bioquímicos (baseiam-se no metabolismo) e moleculares (baseado nas características fenotípicas). A

técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR) é uma das técnicas genéticas de maior aplicação em alimentos, sendo segura e vantajosa, pois se baseia em DNA ou RNA bacteriano, porém tem um maior custo (BRASIL, 2011).

Recentemente houve um aumento da preocupação com o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos entre patógenos isolados de alimentos. Já foram relatados pela EFSA vários isolados de *Campylobacter* de humanos resistentes a ciprofloxacina, tetraciclina, bem como macrolídeos, aminoglicosídeos e betalactâmicos (EFSA, 2015), o que diminui as opções de tratamento e controle da infecção. Segundo Alfredson e Korolik (2007), as espécies de *Campylobacter* possuem mecanismos genéticos para transformação e conjugação natural, o que indica que se genes de resistência a antibióticos forem adquiridos, esta característica pode ser rapidamente transferida entre linhagens.

BIOFILMES DE *Campylobacter jejuni*

Mesmo sendo uma bactéria exigente para crescimento, já foi comprovada a capacidade da *Campylobacter* de superar procedimentos de limpeza e desinfecção, mantendo a persistência em longos períodos (PEYRAT et al., 2008; GARCÍA-SÁNCHEZ et al., 2017). Biofilmes são massas formadas a partir de adesão de células bacterianas a uma superfície e a união das células forma uma comunidade bacteriana envolvida por matriz polimérica, a qual protege o biofilme, dificultando a penetração de agentes biocidas, e concentrando nutrientes (AZEVEDO; CERCA, 2012).

A bactéria transita entre vida livre e forma sésil, ligada a superfície biótica ou abiótica, cercada por matriz viscosa (MELO et al., 2017). A camada de exopolissacarídeo (EPS) protege a população bacteriana das condições ambientais, além do que, as bactérias apresentam taxas mais lentas de crescimento e metabolismo (REUTER et al., 2010; BORGES et al., 2016). A estrutura do biofilme é ligada a uma matriz polimérica extracelular (EPM), que se trata de uma mistura de polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos, que dão estabilidade, adesão, absorção, e manutenção de nutrientes e resistências a agentes estressores (LIMOLI et al., 2015; FLEMMING et al., 2016).

Os abatedouros de frangos geram resíduos ricos em proteínas e lipídeos, que podem se depositar nas superfícies, favorecendo a formação de biofilmes de *Campylobacter*. Nas indústrias, as bactérias podem formar biofilmes em alimentos e na área de processamento, sobre diversas superfícies, tais como vidro, plástico e aço (REUTER et al., 2010; BRONOWSKI et al., 2014; BROWN et al., 2015; BRONNEC et al., 2016).

A formação de biofilme pode ser mais eficiente com a presença do “*chicken juice*” (suco de frango), podendo levar a biofilmes fortemente aderentes, gerando uma forma de persistência em abatedouros (REUTER et al., 2010; BROWN et al., 2015; MELO et al., 2017). As partículas nutritivas no “*chicken juice*” podem formar uma fina camada acima das superfícies abióticas que facilitam essa adesão bacteriana (LI et al., 2017).

Estudo recente demonstrou que o uso de antibióticos no tratamento de doenças pode induzir a formação de biofilme por algumas cepas de *C. jejuni*, sendo uma preocupação para a saúde pública (TEH et al., 2019b). Malik e colaboradores (2017) verificaram que a população de *C. jejuni* em biofilmes é 32 vezes mais resistente a gentamicina do que nas formas planctônicas.

Os biofilmes são formados por um ciclo de cinco fases, a saber: Fase livre, Fixação à superfície, Micro-colônia, Macro-colônia e Dispersão (ROSSI et al., 2016). No primeiro estágio, o agente fixa-se de forma reversível a superfície, e essa fixação é facilitada pela motilidade flagelar; trata-se de uma fase onde é possível a fácil remoção do agente por procedimento de limpeza (ROSSI et al., 2016).

O segundo estágio já apresenta uma fixação irreversível, com aumento da intensidade da ligação, realizada por produção de exopolímeros e adesinas; nessa fase, para remoção é necessário uso de força mecânica ou tratamento químico (VESTERLUND et al., 2005). No terceiro estágio há a formação de microcolônias, aproximadamente em quatro horas após a etapa de fixação, e assim, as células ficam imóveis e o mecanismo de *quorum-sensing* é ativado; assim, nessa fase os fatores extrínsecos também atuam na capacidade de adesão, como superfície de fixação, condições ambientais e nutrientes (MOE et al., 2010).

No quarto estágio, há formação de macro colônias, com uma difusão de exopolímeros mais lenta que o metabolismo celular e os gradientes químicos resultantes criam micro nichos, que evidenciam em seu interior, zonas de morte bacteriana, permitindo a formação de cavidades, onde as formas planctônicas se tornam móveis (CAPPITELLI et al., 2014), o que dura até três dias (SUNG; KHAN, 2015). No quinto estágio há a dispersão das formas planctônicas para formação de mais biofilmes, processo passivo independente da concentração de oxigênio (CAPPITELLI et al., 2014).

C. jejuni foi relatado como fraco iniciador de biofilmes (TEH et al., 2019a). Biofilmes mistos, muito encontrados em indústrias de alimentos, representam maior risco, pois as bactérias podem se proteger durante a aplicação de agentes químicos. O comensalismo entre *C. jejuni* e *P. aeruginosa* promove fixação aprimorada de *C. jejuni* a biofilmes, e um aumento na tolerância de concentrações de oxigênio para *C. jejuni* (CULOTTI; PACKMAN, 2015; TEH et al., 2019a). Curiosamente, em trabalho de Melo e colaboradores (2017), biofilme misto com *P. aeruginosa* na presença de “chicken juice” teve uma produção de biomassa menor, mostrando que algum fator presente no suco poderia inibir a transição para a forma sésil nessa espécie.

Fatores extrínsecos e intrínsecos na formação de biofilme

Já foram caracterizados vários genes capazes de contribuir para a formação de biofilmes em *C. jejuni*, incluindo os que codificam para motilidade (*flaA*, *flaB*, *flaC*, *flaG*, *fliA*, *fliS*, *flgA* e *flhA*), resposta ao estresse (*spoT*, *csrA*, *ahpC*, *cosR* e *cprS*), modificações na superfície bacteriana (*peb4*, *waaF*, *pgp1*) e detecção de *quorum sensing* (*luxS*) (GARCÍA-SANCHEZ et al., 2019; WAGLE et al., 2019). O *CosR* possivelmente é uma proteína responsável pela formação de biofilme, envolvido na expressão da bomba de efluxo CmeABC (TURONOVA et al., 2015). Outros genes envolvidos são: *cadF* (adesão celular), *dnaJ* (termotolerância), *cbr* (resistência ao choque osmótico), *htrA* (crescimento sob estresse), e *sodB* (tolerância oxidativa) (REUTER et al., 2010. PLUMMER, 2012; OH; JEON, 2014).

Em um primeiro momento, a formação de biofilme é mediada por flagelos, para a adesão celular. Embora os genes flagelares *flaA* e *flaB* tenham sido necessários para a formação de biofilme, a ausência dessas características não impede a aquisição de forma sésil, mas provoca formação de biofilmes mais fracos; a expressão desses genes tem vantagem para fixação, estruturação do biofilme, orientação a biofilme pré-existente (SVENSSON et al., 2014; KIM et al., 2015). O

gene *cadF* codifica as proteínas de ligação fibronectina CadF (PLUMMER, 2012). A ausência destes genes, somado a ausência dos genes envolvidos no mecanismo de quimiotaxia, como *cheA*, *cheY* e *cetB* reduzem o mecanismo de auto aglutinação (TURONOVA et al., 2015).

O *quorum sensing* indica a capacidade de ligação entre células, desenvolvimento e desapego do biofilme (PLUMMER, 2012). Trata-se de um mecanismo de sinalização dependente da população bacteriana, que envolve síntese e detecção de autoindutores (AI) (BASSLER, 1999), onde, ao detectar esses AIs, as comunidades iniciam e regulam a resposta ao sinal. *Campylobacter* produz AI-1 (autoindutor acil-hemoserina), o qual, a partir de determinada concentração intracelular, se liga a um ativador de transcrição celular (*luxS*) que codifica luciferase, uma enzima metabólica que atua na reciclagem de SAM (S-adenosilmetionina), essencial no desempenho de reações biossintéticas (PARVEEN; CORNELL, 2011). O gene *luxS* sintetiza AI-2 (RAJAN et al., 2005), cujas concentrações se elevam quando a população bacteriana cresce; tal molécula reconhece populações mistas em biofilme. A produção de AI-2 depende de nutrientes encontrados em fontes de alimentos, como leite e o “chicken juice” (PLUMMER, 2012).

O processo de tolerância a altas temperaturas também é conhecido como resposta adaptativa específica, resposta adaptativa múltipla ou proteção cruzada (ISOHANNI et al., 2013). A bactéria responde a situação de estresse térmico através da síntese de um grupo de proteínas conservadas, que têm a síntese aumentada com a variação de temperatura (BEALES, 2006). O gene *dnaJ*, quando expresso, permite que a cepa codifique uma proteína que permite o crescimento a temperaturas maiores de 40 °C (KONKEL et al., 1998).

Para sobreviver a situações de estresse por baixas temperaturas, a *C. jejuni* pode expressar proteínas SOD (sueróxido desmutase). Foram descritos três tipos de enzimas SODs: *sodB* (cofatores com ferro), *sodA* (manganês) e *sodC* (cobre e zinco); tais enzimas atuam quebrando moléculas de superóxido, sendo um mecanismo de defesa contra estresse oxidativo (STINTZI; WHITWORTH, 2003; KIM et al., 2015).

O microambiente do biofilme apresenta abundância de DNA, em consequência de organismos lisados, mortos ou mesmo pela secreção das bactérias (NIELSEN et al., 2007). O DNA extracelular (eDNA) é um componente abundante de vários biofilmes (INDIKOVA et al., 2015), e tem sua importância na fixação, crescimento e transferência horizontal de genes, assim como fonte de nutrição, e pode ser usado como suprimento de nutrientes ou até mesmo se tornar parte do genoma de outras bactérias (FENG et al., 2017). O eDNA já foi detectado no sobrenadante ao redor da biomassa de biofilme de *C. jejuni* (BROWN et al., 2015). Em estudos de Feng e colaboradores (2017), a presença de eDNA durante a formação do biofilme foi constatada, inclusive em quantidades maiores que outros componentes do biofilme, como proteínas, lipídeos e polissacarídeos.

Alguns fatores ambientais determinam a formação de biofilme. Dentre eles, pode-se citar pH, temperatura, tipo de material, presença de compostos, pressão osmótica, concentração de oxigênio, disponibilidade de nutrientes e presença de agentes microbianos (GUINEY, 1997).

A menor quantidade de nutrientes intensifica o modo de crescimento sésil, pelo aumento da produção de LPS na matriz (REESER et al., 2007). A superfície interfere na adesão de microrganismos, e as bactérias se aderem mais facilmente à superfícies hidrofóbicas (DONLAN; COSTERTON, 2002). O estresse osmótico pode

inibir a formação de biofilme, porém pode induzir a transição para morfologia cocóide (REESER et al., 2007).

A tensão de oxigênio tem efeito na formação de biofilme. A presença de oxigênio parece favorecer a formação inicial de biofilmes; em trabalho de Stetsenko e colaboradores (2019), biofilmes de *C. jejuni* formaram biofilmes mais fortes em condições aeróbicas a 25 °C.

Controle de biofilmes

A prevenção e eliminação de biofilmes são realizadas através de métodos físicos, químicos e biológicos, e a combinação dos três métodos se mostrou mais eficiente (MALAEB et al., 2013). Deve-se levar em consideração os materiais e a disposição dos equipamentos na indústria, pois são importantes para prevenir a formação de biofilmes, devendo evitar problemas por partes inacessíveis ou vulneráveis para o acúmulo de matéria orgânica e consequente adesão de bactérias (CHMIELEWSKI; FRANK, 2006).

A limpeza mecânica é uma das principais medidas de eliminação e controle de biofilmes através do atrito, com a finalidade de destruir a matriz e expor as camadas mais profundas, acessando as bactérias (MAUKONEN et al., 2003). A limpeza mecânica deve ser realizada sem o uso de equipamentos abrasivos, que possam causar danos à superfície causando corrosão, pois, estes facilitam também a formação de biofilme. Altas temperaturas podem ser usadas para diminuir a necessidade de uso de força.

A lavagem diária seguida por desinfetantes aprovados por órgão competente é recomendada. Os produtos mais usados são tensoativos ou alcalinos, com a finalidade de dissolver resíduos alimentares, emulsionar gorduras e desnaturar proteínas (MAUKONEN et al., 2003).

A desinfecção, método usado para reduzir a carga microbiana da superfície depois da limpeza, deve ser realizada com desinfetantes que tenham a eficácia comprovada, além de seguros aos manipuladores, e devem ser retirados da superfície de forma fácil (SREY et al., 2013). Os mais usados são os ácidos, biocidas a base de aldeídos, produtos cáusticos, cloro, peróxido de hidrogênio, iodo, isotiazolinonas, ozônio, ácido peracético, fenóis, biguanidas e surfactantes (BREMER et al., 2006; SIMÕES et al., 2006). O uso de compostos químicos tem ação limitada, pois não destroem as estruturas da matriz, podendo ocorrer o ressurgimento do biofilme (OHSUMI et al., 2015). Assim, são necessários esforços especiais para a remoção completa de biofilmes altamente aderentes adaptados aos biocidas de *C. jejuni* (TECHARUVICHIT et al., 2016).

Outras abordagens envolvem uso de enzimas degradadoras (destruir a matriz), bacteriófagos, quelantes de ferro (bloqueio da adesão bacteriana) e nanopartículas (destruir biomassa) (SRINGAN et al., 2011; MATYAR et al., 2014; BROWN et al., 2015; KIM et al., 2017; OH et al., 2018).

O uso de enzimas degradantes foi estudado para biofilmes de *C. jejuni*, e a eficácia pode ser diminuída quanto há produção de EPS e atividade proteolítica de exoenzimas produzidas pelo biofilme maduro (BROWN et al., 2015; KIM et al., 2017). Quanto ao uso de bacteriófagos, há uma limitação da aplicação pela possibilidade de resistência (SRINGAN et al., 2011).

Em trabalho de Melo e colaboradores (2017), o uso de clorexidina 1%, hipoclorito de sódio 1% e ácido peracético 0,8% apresentaram maior eficiência no

controle de biofilmes de *C. jejuni* quando comparados a nanopartículas de ZnO. Por outro lado, tolerância aos desinfetantes, verificada em trabalhos, sugere que o uso de maneira inadequada destes na indústria, como a exposição a subdoses, leva a adaptação dessas bactérias (TECHARUVICHIT et al., 2016; MELO et al., 2017).

Fitoquímicos também têm sido estudados, e, em estudos de Wagle e colaboradores (2019), para verificar a eficiência antibiofilme de trans-cinnamaldeído, um aldeído extraído da casca de canela, e carvacrol, componentes ativos do óleo de cravo-da-índia concluíram que todos os compostos reduziram a formação de biofilmes e os biofilmes maduros. Roila e colaboradores (2019) estudaram o potencial de extrato polifenólico de águas residuais do moinho de azeitonas como fonte alternativa para controle de biofilme de *C. jejuni* e *C. coli*, obtendo bons resultados, onde o composto foi capaz de inibir a formação de biofilmes.

Melo e colaboradores (2017) obtiveram uma redução da biomassa de biofilme de *C. jejuni* usando metaperiodato de sódio e proteinase K, dois compostos que digerem a matriz. Segundo os autores, estes compostos podem melhorar a penetração de agentes antimicrobianos na matriz, abrindo porta para desenvolvimento de proteolíticos semelhantes para uso industrial, associados a desinfetantes. Assim, sugere-se a associação de planos de higiene a agentes diferentes, respeitando período entre limpezas, além do uso de estratégias, como a rotação periódica dos biocidas (MELO et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Campylobacter é um patógeno zoonótico importante no cenário mundial. A bactéria pode causar no ser humano, desde sinais digestivos até síndromes mais complexas, como a síndrome de Guillain Barré.

Os microrganismos, mesmo com a dificuldade de cultivo em laboratório, conseguem sobreviver em produtos animais, principalmente na carne de frango, adotando uma série de medidas para tolerância em ambientes adversos, como conversão para a forma VNC e a formação de biofilmes. A formação de biofilme é um grande desafio para o fornecimento de produtos que não representem riscos à saúde do consumidor, principalmente para as indústrias alimentícias. Existem, no momento, técnicas mecânicas, químicas e biológicas que visam o controle da formação de biofilmes de *Campylobacter*. Ainda assim, diante da dificuldade de controle da formação, de seus mecanismos de resistência, muitos estudos estão em desenvolvimento para pesquisa de métodos alternativos de controle.

REFERÊNCIAS

ALFREDSON, D. A.; KOROLIK, V. Antibiotic resistance and resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. **Fems Microbiology Letters**, v. 277, n. 2, p.123-132, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00935.x>

ALLOS, B. M. **Microbiology, pathogenesis, and epidemiology of *Campylobacter* infection.** 2015. Uptodate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/microbiology-pathogenesis-and-epidemiology-of-campylobacter-infection> . Acesso em: 22 set. 2019.

AZEVEDO, N. F.; CERCA, N. Biofilms in: health, environment, industry. Porto: Publindústria, 2012. 396 p.

BASSLER, B. L. How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by *quorum sensing*. **Current Opinion in Microbiology**, v. 2, n. 6, p. 582-587, 1999. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607620>. Acesso em: set. 2019.

BEALES, N. Adaptation of microorganisms to cold temperatures, weak acid preservatives, low pH, and osmotic stress: a review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 3, n. 1, p. 1-20, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2004.tb00057.x>

BESSEDE, E.; LEHOURS, P.; LABADI, L.; BAKIRI, S.; MÉGRAUD, F. Comparison of characteristics of patients infected by *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* and *Campylobacter fetus*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 328-330, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.03029-13>

BORGES, A.; ABREU, A.; DIAS, C.; SAAVEDRA, M.; BORGES, F. et al. New perspectives on the use of phytochemicals as an emergent strategy to control bacterial infections including biofilms. **Molecules**, v. 21, n.7, p. 877, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21070877>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual técnico de diagnóstico laboratorial de Campylobacter** / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Referência Nacional de Enteroinfecções Bacterianas, Instituto Adolfo Lutz. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

BREMER, P. J.; FILLERY, S.; MCQUILLAN, A. J. Laboratory scale clean-in-place (CIP) studies on the effectiveness of different caustic and acid wash steps on the removal of dairy biofilms. **International Journal of Food Microbiology**, v. 106, n. 3, p. 254-262, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.07.004>

BRONNEC, V.; TURNOVÁ, H.; BOUJU, A.; CRUVEILLER, S.; RODRIGUES et al. Adhesion, biofilm formation, and genomic features of *Campylobacter jejuni* Bf, an atypical strain able to grow under aerobic conditions. **Frontiers in Microbiology**, v.7, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01002>

BRONOWSKI, C.; JAMES, C. E.; WINSTANLEY, C. Role of environmental survival in transmission of *Campylobacter jejuni*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 356, n. 1, p. 8-19, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12488>

BROWN, H. L.; REUTER, M.; HANMAN, K.; BETTS, R. P.; van VLIET, A. H. Prevention of biofilm formation and removal of existing biofilms by extracellular DNases of *Campylobacter jejuni*. **PLoS One**, v.10, n.3, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121680>

CAPPITELLI, F.; POLO, A.; VILLA, F. Biofilm formation in food processing environments is still poorly understood and controlled. **Food Engineering Reviews**, v. 6, n. 1, p. 29-42, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12393-014-9077-8>

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). **Campylobacter (Campylobacteriosis)**. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/campylobacter/index.html>. Acesso em: 18 jul. 2019.

CHMIELEWSKI, R. A. N.; FRANK, J. F. A predictive model for heat inactivation of *Listeria monocytogenes* biofilm on rubber. **LWT - Food Science and Technology**, v. 39, n. 1, p. 11-19, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2004.10.006>

CODY, A. J. Core genome multilocus sequence typing scheme for stable, comparative analyses of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* human disease isolates. **Journal of clinical microbiology**, v. 55, n. 7, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00080-17>

CULOTTI, A.; PACKMAN, A. I. *Pseudomonas aeruginosa* facilitates *Campylobacter jejuni* growth in biofilms under oxic flow conditions. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 91, n. 12, p. 136, 2015.

DANIEL, C. R.; CROSS, A. J., KOEBNICK, C.; SINHA, R. (2011). Trends in meat consumption in the USA. **Public Health Nutrition**, v.14, n.4, p.575–583, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980010002077>

DONLAN, R. M.; COSTERTON, J. M. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. **Clinical Microbiology Review**, v. 15, n. 2, p. 167-193, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.2002>

EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013. **EFSA Journal**, v.13, n.2, p. 178, 2015. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-zoonotic-bacteria-humans-animals-food-EU-summary-report-2013.pdf>. Acesso em: 01 set. 2019.

EFSA (European Food Safety Authority). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. **EFSA Journal**, v. 15, n. 2, 212 p, 2017. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4694>. Acesso em: 20 set. 2019.

ELLERBROEK, L. I.; LIENAU, J. A.; KLEIN, G. *Campylobacter* spp. In Broiler Flocks at Farm Level and the Potential for Cross-Contamination During Slaughter. **Zoonoses and Public Health**, v. 57, n. 7-8, p. 81-88, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01267.x>

EUZÉBY, J. P. List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the internet. **International Journal System Bacteriology**. V.47, n.2, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1099/00207713-47-2-590>

FENG, J.; MA, L.; NIE, J.; KONKEL, M. E.; LU, X. Environmental Stress-Induced Bacterial Lysis and Extracellular DNA Release Contribute to *Campylobacter jejuni*

Biofilm Formation. **Applied and Environmental Microbiology**, v.84, n.5, p. 563-575, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.02068-17>

FLEMMING, H. C.; WINGENDER, J.; SZEWZYK, U.; STEINBERG, P.; RICE, S. A. et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, p. 563–575, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>

GARCÍA-SÁNCHEZ, L.; MELERO, B.; JAIME, I.; HÄNNINEN, M.L.; ROSSI, M. et al. *Campylobacter jejuni* survival in a poultry processing plant environment. **Food Microbiology**, v.65, p. 185-192, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.02.009>.

GARCÍA-SÁNCHEZ, L.; MELERO, B.; DIEZ, A. M.; JAIME, I.; ROVIRA, J. Characterization of *Campylobacter* species in Spanish retail from different fresh chicken products and their antimicrobial resistance. **Food Microbiology**, v. 76, p.457-465, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.07.004>

GARCÍA-SÁNCHEZ, L.; MELERO, B.; JAIME, I.; ROSSI, M.; ORTEGA, I. et al. Biofilm formation, virulence and antimicrobial resistance of different *Campylobacter jejuni* isolates from a poultry slaughterhouse. **Food Microbiology**, v. 83, p. 193-199, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.05.016>

GUINEY, D. G. Regulation of bacterial virulence gene expression by the host environment. **Journal of Clinical Investigation**, v. 99, p. 565-569, 1997. DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI119196>

HARA-KUDO, Y.; TAKATORI, K. Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections. **Epidemiology and Infection**, v. 139, n. 10, p. 1505-1510, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1017/S095026881000292X>

HAVELAAR, A. H.; KIRK, M. D.; TORGERSON, P. R.; GIBB, H. J.; LAKE, R. J. et al. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. **Plos Medicine**, v. 12, n. 12, p.1-23, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001923>

HESSULF, F.; LJUNGBERG, J.; JOHANSSON, P. A.; LINDGREEN, M.; ENGDAHL, J. *Campylobacter jejuni* associated perimyocarditis: two case reports and review of the literatura. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1635-7>

INDIKOVA, I.; HUMPHREY, T. J.; HILBERT, F. Survival with a helping hand: *Campylobacter* and microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01266>.

ISOHANNI, P.; HUEHN, S.; AHO, T.; ALTER, T.; LYHS, U. Heat stress adaptation induces cross-protection against lethal acid stress conditions in *Arcobacter butzleri* but not in *Campylobacter jejuni*. **Food Microbiology**, v. 34, n. 2, p. 431-435, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2013.02.001>

KAAKOUSH N. O.; CASTAÑO-RODRIGUEZ, N.; MITCHELL, H.; MAN, S. M. Global epidemiology of *Campylobacter* infection. **Clinical Microbiology Revision.**, v.28, n.3, p.687–720, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>

KEITHLIN, J.; SARGEANT, J.; THOMAS, M. K.; FAZIL, A. Systematic review and meta-analysis of the proportion of *Campylobacter* cases that develop chronic sequelae. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 1203, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1203>

KIM, J.; PARK, C.; KIM, Y. Role of *flgA* for flagellar biosynthesis and biofilm formation of *Campylobacter jejuni* NCTC11168. **Journal Microbiology Biotechnology**, v. 25, p. 1871–1879, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1504.04080>

KIM, S. H.; PARK, C.; LEE, E. J.; BANG, W. S.; KIM, Y. J. et al. Biofilm formation of *Campylobacter* strains isolated from raw chickens and its reduction with DNase I treatment. **Food Control**, v. 71, p. 94–100, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.06.038>

KIRKPATRICK, B. D.; LYON, C. E.; PORTER, C. K.; MAUE, A. C.; GUERRY, P. et al. Lack of homologous protection against *Campylobacter jejuni* CG8421 in a human challenge model. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 8, p. 1106-1113, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit454>

KONKEL, M. E.; KIM, B. J.; KLENA, J. D.; YOUNG, C. R.; ZIPRIN, R. Characterization of the thermal stress response of *Campylobacter jejuni*. **Infection and Immunity**, v. 66, n. 8, p. 3666-3672, 1998. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC108400/>. Acesso em: 25 set. 2019.

LEVIN, R. E. *Campylobacter jejuni*: A review of its characteristics, pathogenicity, ecology, distribution, subspecies characterization and molecular methods of detection. **Food Biotechnology**, v. 21, p.271- 347, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1080/08905430701536565>

LI, J.; FENG, J.; MA, L.; de La FUENTE, N.; GÖLZ, G. et al. Effects of meat juice on biofilm formation of *Campylobacter* and *Salmonella*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 253, n. 20–28, 2017. DOI: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168160517301721>

LIMOLI D.; JONES C.; WOZNIAK D. Bacterial extracellular polysaccharides in biofilm formation and function. **Microbiology Spectre**, v.3, n.3, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014>

MALAEB, L. LE-CLECH, P.; VROUWENVELDER, J. S.; AYOUB, G.M. A.; SAIKALY, P. E. Do biological-based strategies hold promise to biofouling control in MBRs? **Water Research**, v. 47, n. 15, p. 5447-5463, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.06.033>.

MALIK, H.; RAJAGUNALAN, S.; KUMAR, M. S.; KATARIA, J. L.; ANJAY, P., SACHAN, S.; et al. Assessment of antibiotics effect on planktonic and biofilm forms

of *Campylobacter* Isolates. **Israel Journal of Veterinarian Medicine**, v. 72, n.4, 2017. URL: <http://www.ijvm.org.il/sites/default/files/malik.pdf>. Acesso em 20 set. 2019.

MATYAR, F. GÜLNAZ, O.; GUZELDAG, G.; MERCIMEK, H. A.; AKTURK, S. et al. Antibiotic and heavy metal resistance in Gram-negative bacteria isolated from the Seyhan Dam Lake and Seyhan River in Turkey. **Annals of Microbiology**, v. 64, n. 3, p. 1033-1040, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13213-013-0740-8>

MAUKONEN, J.; MÄTTÖ, J.; WIRTANEN, G.; RAASKA, L.; MATTILA-SANDHOLM, T. et al. Methodologies for the characterization of microbes in industrial environments: a review. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 30, p. 327-356, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10295-003-0056-y>

MELO, R. T.; MENDONÇA, E. P.; MONTEIRO, G. P.; SIQUEIRA, M. C.; PEREIRA, C. B.; et al. Intrinsic and Extrinsic Aspects on *Campylobacter jejuni* Biofilms. **Frontiers in Microbiology**, v.8, 2017. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01332>

MOE, K. K.; MIMURA, J.; OHNISHI, T.; WAKE, T.; YAMAZAKI, W. et al. The mode of biofilm formation on smooth surfaces by *Campylobacter jejuni*. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 72, n. 4, p. 411-416, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.09-0339>

NIELSEN, K. M.; JOHNSEN, P. J.; BENSASSON, D.; DAFFONCHIO, D. Release and persistence of 653 extracellular DNA in the environment. **Environmental Biosafety Research**, v.6, p. 37-53, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1051/ebr:2007031>

NISAR, M; AHMAD, M. U. D.; MISHTAG, M. H.; SHEHZAD, W.; HUSSAIN, A. et al. Occurrence of *Campylobacter* in retail meat in Lahore, Pakistan. **Acta Tropica**, v.185, p.42-45, set. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.04.030>

O'BRIEN, S. J. The consequences of *Campylobacter* infection. **Current Opinion**, v.33, n.1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000329>

OH, E.; MCMULLEN, L.; JEON, B. High prevalence of hyper-aerotolerant *Campylobacter jejuni* in retail poultry with potential implication in human infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1263, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01263>

OH, E.; JEON, B. Role of alkyl hydroperoxide reductase (AhpC) in the biofilm formation of *Campylobacter jejuni*. **PLoS ONE**, v.9, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0087312>

OH, E.; ANDREWS, K. J.; JEON, B. Enhanced biofilm formation by ferrous and ferric iron through oxidative stress in *Campylobacter jejuni*. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01204>

OHSUMI, T.; TAKENAKA, S.; WAKAMATSU, R.; SAKAUE, Y.; NARISAWA, N.; et al. Residual structure of *Streptococcus mutans* biofilm following complete disinfection

favors secondary bacterial adhesion and biofilm re-development. **PLoS ONE**, v.10, n.1, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116647>

OSIMANI, A. AQUILANTI, L.; PASQUINI, M.; CLEMENTI, F. Prevalence and risk factors for thermotolerant species of *Campylobacter* in poultry meat at retail in Europe. **Poultry Science**, v.96, n.9, p.3382-3391, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3382/ps/pex143>

PARVEEN, N.; CORNELL, K. A. Methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine nucleosidase, a critical enzyme for bacterial metabolism. **Molecular Microbiology**, v. 79, n. 1, p. 7-20, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07455.x>

PEYRAT, M.B.; SOUMET, C.; MARIS, P.; SANDERS, P. Recovery of *Campylobacter jejuni* from surfaces of poultry slaughterhouses after cleaning and disinfection procedures: analysis of a potential source of carcass contamination. **International Journal of Food Microbiology**, v.124, p.188–194, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.030>

PLUMMER, P. J. LuxS and quorum-sensing in *Campylobacter*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 2, n. 22, 2012. DOI: <http://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00022>

PRACHANTASENA, S.; CHARUNUNTAKORN, P.; MUANGNOICHAROEN, S.; HANKLA, L.; TECHAWAL, N. et al. Distribution and genetic profiles of *Campylobacter* in commercial broiler production from breeder to slaughter in Thailand. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. 1-16, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149585>

RAJAN, R.; ZHU, J.; HU, X.; PEI, D.; BELL, C. E. Crystal structure of S-ribosylhomocysteinase (LuxS) in complex with a catalytic 2-ketone intermediate. **Biochemistry**, v. 44, n. 10, p. 3745-3753, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi0477384>

REESER, R. J. MEDLER, R. T.; BILLINGTON, S. J.; JOST, B. H.; JOENS, L. A. Characterization of *Campylobacter jejuni* biofilms under defined growth conditions. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 73, n. 6, p. 1908 1913, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.00740-06>

REUTER, M.; MALLETT, A.; PEARSON, B. M.; VAN VLIET, A. H. Biofilm formation by *Campylobacter jejuni* is increased under aerobic conditions. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 76, p. 2122–2128, 2010. DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.01878-09>

REVEZ, J.; ROSSI, M.; ELLSTRÖM, P.; DE HAAN, C.; RAUTELIN, H. et al. Finnish *Campylobacter jejuni* strains of multilocus sequence type ST-22 complex have two lineages with different characteristics. **PLoS One**, v. 6, p. 4–11, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026880>

ROILA, R.; VALIANI, A.; MIRAGLIA, D.; RANUCCI, D.; FORTE, C. et al. Olive mill wastewater phenolic concentrate as natural antioxidant against lipid-protein oxidative deterioration in chicken meat during storage. **Italian Journal of Food Safety**, v.7, n.3, p 148, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.4081/ijfs.2018.7342>

ROILA, R.; RANUCCI, D.; VALIANI, A.; GALARINI, R.; SERVILI, M.; BRANCIARI, R. Antimicrobial and anti-biofilm activity of olive oil by-products against *Campylobacter* spp. isolated from chicken meat. **Acta Scientiarum Polonorum**, v. 18, n.1, p. 43-52, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.17306/J.AFS.2019.0629>

ROSSI, D. A.; MENDONÇA, E. P.; MONTEIRO, G. P. Biofilms of *Salmonella* and *Campylobacter* in the poultry industry. In: MANAFI, M. **Poultry Science**, IntechOpen, 2016. DOI: <http://doi.org/10.5772/61986>

ROWE, M. T.; MADDEN, R. H. *Campylobacter* introduction. In: BATT, C. A.; TORTORELLO, M. L. (Ed.), **Encyclopedia of food microbiology**. 2 ed. Oxford: Academic Press, 2014, p. 351-356.

SIMÕES, M. SIMÕES, L. C.; MACHADO, I.; PEREIRA, M. O.; VIEIRA, M. J. Control of flow-generated biofilms using surfactants - Evidence of resistance and recovery. **Food and Bioproducts Processing**, v. 84. n. 4, p. 338-345, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1205/fbp06022>

SIRINGAN, P.; CONNERTON, P. L.; PAYNE, R. J.; AND CONNERTON, I. F. Bacteriophage-mediated dispersal of *Campylobacter jejuni* biofilms. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 77, p. 3320-3326, 2011. DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.02704-10>

SIVADON-TARDY, V. PORCHER, R.; ORLIKOWSKI, D.; RONCO, E.; GAULT, E. et al. Increased incidence of *Campylobacter jejuni* associated Guillain-Barre syndromes in the Greater Paris area. **Epidemiology and Infection**, v. 142, n. 8, p. 1609-1613, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1017/S095026881300263X>

SKARP, C. P. A.; HÄNNINEN, M. L.; RAUTELIN, H. I. K. Campylobacteriosis: the role of poultry meat. **Clinical microbiology and infection**, v. 22, p. 103-109, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.019>

SREY, S.; JAHID, I. K.; HA, S. D. Biofilm formation in food industries: A food safety concern. **Food Control**, v. 31, n. 2, p. 572-585, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.12.001>

STETSENKO, V. V.; EFIMOVICH, N. R.; PICHUGINA, T. V. Growth and Persistence of *Campylobacter jejuni* in Foodstuffs. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 166, n. 6, p. 759-765, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10517-019-04435-x>

STINTZI, A.; WHITWORTH, L. Investigation of the *Campylobacter jejuni* cold-shock response by global transcript. **Genome Letters**, v. 2, n. 1-2, p. 18-27, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1166/gl.2003.000>

SUNG, K.; KHAN, S. Biofilm development by *Campylobacter jejuni*. In: POMETTO, A. L.; DEMIRCI, A. (Ed.). **Biofilms in the Food Environment**, 2 ed. John Wiley & Sons, 2015. p. 29-50.

SVENSSON S., L.; PRYJMA, M.; GAYNOR, E. C. Flagella-mediated adhesion and extracellular DNA release contribute to biofilm formation and stress tolerance of *Campylobacter jejuni*. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0106063>

TAKAHASHI, M. KROGA, M.; YOKOYAMA, K.; YUKI, N. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Guillain-Barre and Fisher syndromes in Japan. **Journal of Clinical Microbiology**, v.43, p.335-339, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.335-339.2005>

TECHARUVICHIT, P.; TAKAHASHI, H.; KUDA, T.; MIYA, S.; KEERATIPIBUL, S. et al. Adaptation of *Campylobacter jejuni* to biocides used in the food industry affects biofilm structure, adhesion strength, and cross-resistance to clinical antimicrobial compounds, **Biofouling**, v. 32, p. 827–839, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1080/08927014.2016.1198476>

TEH, A. H. T.; LEE, S. M.; DYKES, G. A. Association of some *Campylobacter jejuni* with *Pseudomonas aeruginosa* biofilms increases attachment under conditions mimicking those in the environment. **Plos One**, 2019a. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215275>

TEH, A. H. T.; LEE, S. M.; DYKES, G. A. Growth in the presence of specific antibiotics induces biofilm formation by a *Campylobacter jejuni* strain sensitive to them but not in resistant strains. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 18, p. 55-58, 2019b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.020>

TURONOVA, H.; BRIANDET, R.; RODRIGUES, R.; HERNOULD, M.; HAYEK. et al. 2015. Biofilm spatial organization by the emerging pathogen *Campylobacter jejuni*: comparison between NCTC 11168 and 81-176 strains under microaerobic and oxygen-enriched conditions. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1–11, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00709>

VESTERLUND, S.; PALTTA, J.; OUWEHAND, A. C. Measurement of bacterial adhesion in vitro evaluation of different methods. **Journal of Microbiological Methods**, v. 60, n. 2, p. 225-233, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2004.09.013>

WAGLE, B. R.; UPADHYAY, A.; UPADHYAY, I.; SHRESTHA, S.; ARSI, K. et al. Trans-Cinnamaldehyde, Eugenol and Carvacrol Reduce *Campylobacter jejuni* Biofilms and Modulate Expression of Select Genes and Proteins. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01837>

WHO (World Health Organization). **Campylobacter**. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/en/>. Acesso em: 01/05/2019.