



MECANISMOS DE PATOGENICIDADE DE *Campylobacter* spp. ISOLADAS EM ALIMENTOS

Janaina Costa Feistel^{1*}, Cintia Silva Minafra e Rezende² Julierme José de Oliveira³,
Aline Pedrosa de Oliveira¹, Natália Menezes Moreira³

¹ Doutoranda, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

² Doutora, Professora adjunta na Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

³ Mestrando (a), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

*janinafeistel@gmail.com

Recebido em: 30/09/2013 – Aprovado em: 08/11/2013 – Publicado em: 01/12/2013

RESUMO

Campilobacteriose é uma infecção causada por bactérias do gênero *campylobacter* spp. As espécies de *campylobacter*, principalmente as espécies termofílicas, são responsáveis por causarem doenças no homem. A infecção por este microrganismo está associada à ingestão de alimentos contaminados, principalmente carne de frango. A enfermidade nos seres humanos pode apresentar desde diarreia aquosa, moderada e autolimitada até uma disenteria sanguinolenta, com presença de muco e células sanguíneas brancas, podendo ser acompanhada de dores de cabeça e abdominal, febre, indisposição, náusea e vômitos, porém a baixa dose infectante de *campylobacter*, cerca de 400 a 500 células, é um agravante dessa doença. Em alguns casos, a infecção por *campylobacter* pode provocar algumas complicações e sequelas a longo prazo, observados após o quadro clássico de campilobacteriose. Estas sequelas compreendem problemas gastrintestinais, reumatológicos (Síndrome de Reiter), pulmonares, dermatológicos, intravasculares, renais, neurológicos e abortos. As informações a respeito dos mecanismos moleculares de virulência de *campylobacter* deixam claro que este patógeno é capaz de exibir vários mecanismos de virulência, dependendo do hospedeiro. Apesar de ser um microrganismo conhecido como um patógeno frágil, por apresentar características e necessidades de crescimento diferentes da maioria dos outros patógenos, as espécies de *campylobacter* são capazes de sobreviver a todo o estresse ambiental da cadeia produtiva dos alimentos e causar doenças no homem. A prevalência de Campilobacteriose em humanos vem aumentando em diversos países, como consequência essa doença se tornou uma preocupação em saúde pública e alvo de estudos pelos órgãos de saúde. Porém, no Brasil ainda não possui uma legislação específica para sua avaliação em alimentos. Devido à importância deste microrganismo, este estudo tem o propósito de apresentar uma revisão bibliográfica

sobre o gênero *Campylobacter*, relatando seus mecanismos de patogenicidade e sua implicação na saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: *Campylobacter* spp., campilobacteriose, patogenicidade

PATHOGENIC MECHANISMS OF *Campylobacter* spp. ISOLATED IN FOODS

ABSTRACT

Campilobacterioses is an infection caused by *Campylobacter* spp bacteria. The *Campylobacter* species, mainly the thermophilics cause human diseases. The infection caused by this microorganism is associated with the ingestion of contaminated foods, mostly chicken. The disease in human beings cause watery diarrhoea, moderate and self-limited and even leads to bloody dysentery with mucus and white blood cells, furthermore it might be followed by headaches and abdominal pain, fever, ailment, nausea and vomit. However, the low infective *Campylobacter* dose, around 400 to 500 cells, is even worsening. In some cases, the *Campylobacter* infection may cause a few noticeable long-term complications along with sequels. These sequels cover gastrointestinal, rheumatologic (Reiter Syndrome), pulmonary, dermatological, intravascular, renal and neurologic problems and even abortions. The information about the *Campylobacter* molecular virulence mechanisms make clear that this fragile pathogen is able to depict various virulence mechanisms depending on the host, although it is known as a fragile pathogen that presents different growing characteristics and needs. The *Campylobacter* species are able to survive all environmental stress of the food supply chain and cause people diseases. The high incidence of Campylobacteriose in human beings is increasing in various countries, and as a result this disease has become public health concern and studies. On the other hand, unfortunately Brazil does not own a specific legislation to evaluate food. Due to the importance of this microorganism, this study aims to present a new bibliographic review about *Campylobacter* genus in order to highlight its pathogenicity mechanisms and its effects in public health.

KEYWORDS: *Campylobacter* spp., Campilobacterioses, pathogenicity

INTRODUÇÃO

Os alimentos, incluindo a água, podem ser veiculadores de microrganismos e causar doenças (CDC, 2011). São conhecidos mais de 250 tipos de doenças veiculadas por alimentos sendo a maioria infecções causada por bactérias, vírus, fungos e parasitas ou intoxicações por toxinas provenientes do metabolismo microbiológico (CDC, 2011).

Mesmo com a relação comprovada entre a ingestão de alimentos contaminados e as doenças, em alguns países ou regiões não se sabe ao certo qual a dimensão deste problema, pois as informações disponíveis são precárias e incompletas, além disso, as autoridades sanitárias geralmente não são notificadas dos casos de toxinfecção, que se restringe ao envolvimento de maior número de pessoas ou quando a duração dos sintomas se prolonga ou se agrava (BRASIL, 2010).

As estimativas são de que, a cada ano, aproximadamente 128 mil pessoas são internadas com suspeitas de toxiinfecção e três mil morrem em decorrência do

consumo de alimentos contaminados (CDC, 2011). Este dado revela que em países desenvolvidos os dados são preocupantes, mesmo com recursos para vigilância sanitária. As bactérias do gênero *campylobacter* são uma das principais causas de doença diarreica bacteriana em todo o mundo, inclusive em países desenvolvidos. Em 2010, estimou-se que infecções por *campylobacter* spp. afetaram 2,4 milhões de pessoas (CDC, 2010).

A perspectiva é de que devido a alguns fatores econômicos e sociais como o aumento populacional, existência de grupos vulneráveis, urbanização desordenada, mudanças de hábitos alimentares e a facilidade de se locomover entre regiões, o problema já existente se agrave com maiores proporções. Somado a isso, observa-se uma deficiente atuação dos órgãos de fiscalização em âmbito mundial (BRASIL, 2010).

Relatórios realizados pela European Food Safety Authority (EFSA) mostraram que infecções decorrentes do gênero *campylobacter* lideraram a lista de doenças zoonóticas com mais de 200 mil casos registrados, no ano de 2007, em toda União Europeia. O registro de infecções por *campylobacter* foi maior que por *salmonella* provavelmente devido ao controle desta infecção ao longo da cadeia produtiva dos alimentos de origem animal. Conforme citado pelo então diretor da EFSA, Hubert Deluyker, “*campylobacter* spp. em alimentos é um dado preocupante e é um tema que precisa ser abordado” (EFSA, 2009).

Na França, bactérias do gênero *salmonella*, associadas as espécies de *campylobacter* foram responsáveis por causar gastroenterites com hospitalizações e mortes, estes dois gêneros foram incriminados em 71 a 85% de todos os casos de infecções de origem alimentar na França no ano de 2005 (VAILLANT, 2005).

As espécies do gênero *campylobacter* estão distribuídas na natureza, porém o reservatório principal é o trato gastrointestinal das aves e de mamíferos domésticos, em especial bovinos e suínos, bem como animais selvagens. Este gênero é ubiqüitário, pois as espécies podem estar presentes no ambiente, ou infectando o trato gastrointestinal de homens e animais sem causar doenças ou podem ser agentes patogênicos para homens e animais domésticos ou selvagens (EFSA, 2005).

O homem pode ser infectado por este microrganismo de forma direta, através do contato do ser humano com animais ou carcaças contaminados, ou de forma indireta com a ingestão de alimentos contaminados (EFSA, 2005). No entanto, a maioria das infecções por *campylobacter* está associada à ingestão deste agente em alimentos contaminados, tais como carnes, cruas ou mal cozidas, de aves, suínos e bovinos, leite não pasteurizado e água. Porém a carne de aves é a mais incriminada nos casos de campilobacteriose (CDC, 2010).

Aves de corte estão entre os principais carreadores de patógenos em abatedouros e apresentam alta correlação com a contaminação por *salmonella* sp. e *campylobacter* spp., devido à importância desses dois patógenos o CODEX ALIMENTARIUS (2003), concordou que o controle de *salmonella* e *campylobacter* em aves domésticas deve ser prioridade. Em 2009 a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) se reuniram e citaram que o controle desses agentes em carne de frango é necessário para prevenir o risco de doenças aos consumidores (FAO/WHO, 2009).

A prevalência de Campilobacteriose em humanos vem aumentando em diversos países, como consequência essa doença se tornou uma preocupação em saúde pública e alvo de estudos pelos órgãos de saúde (FAO/WHO, 2009). Porém, no Brasil ainda não possui uma legislação específica para sua avaliação em alimentos.

Devido à importância deste microrganismo, este estudo tem o propósito de apresentar uma revisão bibliográfica sobre o gênero *Campylobacter*, relatando seus mecanismos de patogenicidade e sua implicação na saúde pública.

HISTÓRICO

As bactérias do gênero *campylobacter* foram descritas pela primeira vez pelo pesquisador Escherich no ano de 1886, em sua pesquisa foram usadas amostras provenientes de cólon de crianças que apresentaram diarreia e morreram devido à enfermidade, nestas amostras foram encontradas bactérias de forma espiralada e de princípio foram denominadas de vibrio felinus (BUTZLER, 2004).

Mas foi em 1913 que se reconheceu a primeira identificação do microrganismo em associação com abortos em ovinos, sendo confirmado através de testes realizados em 1918 quando Smith isolou microrganismos bastante similares em fetos de bovinos e denominaram de vibrio fetus (MOORE, 2005).

Em 1947 uma gestante sofreu um aborto causado por uma infecção que foi associada ao microrganismo conhecido na época como vibrio microaerófilo. Em 1957 a pesquisadora King descreveu o isolamento de um Vibrio em sangue de crianças com diarreia (MOORE, 2005).

Finalmente no ano de 1963 o gênero *campylobacter*, que significa bactéria encurvada, foi proposto por Sebald e Véron e estes pesquisadores englobaram nesse gênero as bactérias antes denominadas de Vibrio fetus, Vibrio jejuni e Vibrio coli, isto porque os pesquisadores avaliaram que este microrganismo apresentava características muito diferentes do *Vibrio spp.*, tanto no metabolismo quanto na composição dos pares de bases do material genético (MOORE, 2005).

A bactéria *campylobacter* spp foi isolada pela primeira vez, de pessoas com diarreia, em 1972 pelos microbiologistas Dekeyser e Butzler, o isolamento só foi possível graças ao desenvolvimento de procedimentos para o isolamento de microrganismos termofílicos (BUTZLER, 2004).

Com a aplicação da metodologia para o isolamento, o gênero *campylobacter* se tornou alvo de estudos e investigações, devido às novas descobertas, as espécies de *campylobacter*, principalmente *c.jejuni*, foram incriminadas e diagnosticadas como sendo responsáveis pela maioria dos casos de gastroenterites em humanos (FRIEDMAN, 2000).

CARACTERÍSTICAS GERAIS DO MICRORGANISMO

O gênero *campylobacter* pertence à família *campylobacteriaceae*, possui a taxonomia complexa e que ainda se encontra em evolução, sendo que a cada ano, desde 1988, surge uma espécie ou uma subespécie a ser relatada (ON, 1996). Deste modo, é difícil saber ao certo quantas são as espécies e subespécies deste gênero, gerando algumas controvérsias a este respeito. De acordo com o citado por Humphrey no ano de 2007 o gênero *campylobacter* compreendia 18 espécies e seis subespécies (HUMPHREY, 2007).

Porém, nem todas as espécies são patogênicas para o ser humano, sendo as patogênicas classificadas como termofílicas, pois a temperatura ótima de desenvolvimento está em torno de 42°C, a temperatura máxima é de aproximadamente 46°C e a mínima é de 30°C (HUMPHREY, 2007). No entanto, não são termorresistentes e são facilmente destruídos pela pasteurização ou pela cocção dos alimentos (ICMSF, 2005).

Dentre as espécies termofílicas, *C. jejuni* subespécie *jejuni*, *C. coli* e *C. lari* são consideradas as espécies mais importantes como patógenos para o homem, *campylobacter jejuni* se destaca como a principal espécie causadora de gastroenterites em humanos. (CDC, 2005). *C. upsaliensis* está associada com campilobacteriose em crianças e geralmente sua manifestação é mais branda (EFSA, 2005).

Campilobacteriose é forma grave de diarreia e pode ocorrer no mundo todo (CDC, 2011). Entretanto, a maioria das pessoas com campilobacteriose se recupera da doença em um período de dois a cinco dias, embora às vezes a recuperação perdura por até 10 dias. Raramente a infecção por *campylobacter* spp. resulta em consequências que permanecem por longo prazo e algumas pessoas podem desenvolver artrite (WHO, 2011).

Doenças graves como a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) pode estar relacionada com a infecção por *campylobacter* spp., esta síndrome é uma doença autoimune e causa paralisia flácida generalizada e é uma das principais causas de paralisia flácida no mundo, anualmente pode acometer até quatro pessoas para cada 100.000 habitantes. Aproximadamente de 60%-70% dos pacientes com SGB apresentaram alguma doença aguda de uma a três semanas antes dos sintomas aparecerem, sendo a infecção por *Campylobacter jejuni* a mais frequente delas. Esta síndrome possui uma variante conhecida como Síndrome de Miller-Fisher e é caracterizada por ataxia, arreflexia e oftalmoplegia (BRASIL, 2009).

As bactérias do gênero *Campylobacter* spp. são bastonetes curvos em forma de espiral que quando observados aos pares se apresentam em forma de S ou “asa de gaivota”, possuem entre 0,2 a 0,8 µm de espessura e 0,5- 0,8 µm de comprimento (SILVA, et al., 2010).

São bactérias Gram negativas, não formadoras de esporos, podendo formar corpos esféricos ou cocóides (formas viáveis, mas não cultiváveis) em culturas velhas, mais de 48 horas, ou que ficaram períodos prolongados em exposição ao ar (JAY, 2005). Esta forma pode ser reversível se as condições ambientais voltam a ser favoráveis e o microrganismo volta para a forma em espiral, podendo se multiplicar e manter a virulência (BHAVSAR & KAPADNIS, 2007).

São móveis por possuírem um flagelo polar em uma ou em ambas as extremidades, apresentando movimento em forma de “saca-rolha”, ou “vai e vem”. São microaerófilas e requerem cerca de 10% de CO₂ e 5% de O₂ para o seu desenvolvimento. Não se desenvolvem em meios com pH abaixo de 4,9 (HUMPHREY, 2007).

As espécies do gênero não utilizam carboidratos como fonte de carbono e não fermentam nem oxidam açúcares, devido a isso, obtêm energia a partir de aminoácidos ou componentes intermediários do ciclo do ácido carboxílico. Dentre o gênero *Campylobacter* existem espécies que são catalase positivas e outras negativas, sendo que as principais espécies, *C. coli* e *C. jejuni* são catalase positiva (JAY, 2005).

A bactéria é oxidase positiva, índol negativa e reduz nitrato, exceto *Campylobacter jejuni* subespécie *doylei*. Este gênero não produz hemólise, são extremamente sensíveis ao cloreto de sódio, sendo que essa sensibilidade varia de acordo com a temperatura (FRANCO & LANDGRAF, 1996).

Campylobacter é considerado um microrganismo fastidioso, pois a multiplicação ocorre de forma lenta, acredita-se que esta característica se deve ao pequeno tamanho do genoma, o qual possui de 1600 Kb a 1700 Kb, compreendendo em tamanho a 30% do genoma de *Escherichia Coli*. Esta

característica também pode estar relacionada ao fato de não fermentarem carboidratos (VANDAMME, 2000). Por possuir o genoma relativamente pequeno, o gênero *Campylobacter* apresenta um número menor de genes comparados a outros microrganismos patogênicos, isto reflete na necessidade de um meio complexo para o desenvolvimento, o que dificulta a sobrevivência fora do ambiente intestinal dos animais de sangue quente (BHUNIA, 2008).

CAMPILOBACTERIOSE

As espécies de *campylobacter*, principalmente as espécies termofílicas, são responsáveis por causarem doenças no homem, a infecção por este microrganismo está associada à ingestão de alimentos contaminados, principalmente carne de frango crua, mal cozida ou recontaminada após o processamento térmico (CDC, 2011).

A campilobacteriose, em 95% dos casos, está relacionada com a infecção pela espécie *Campylobacter jejuni*. *Campylobacter coli* é responsável por 4% e *Campylobacter lari* por cerca de 1%. *Campylobacter upsaliensis* tem sido apontado infectando principalmente crianças em países em desenvolvimento (NACHAMKIN, 2008). Os órgãos de predileção das espécies de *Campylobacter* são intestino delgado e intestino grosso (SKIRROW & BLASER, 2000), havendo relatos também de colonização em gengiva e estômago.

Campilobacteriose é uma forma grave de diarreia, no entanto a maioria das pessoas com a doença apresentam recuperação em um período de dois a cinco dias, embora esta fase possa perdurar por até 10 dias. Raramente a infecção por *Campylobacter* spp. resulta em consequências que permanecem por longo prazo (WHO, 2011).

Doenças graves como a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) podem estar relacionadas com a infecção pelo patógeno. Esta síndrome é uma doença autoimune, que provoca paralisia flácida generalizada, anualmente pode acometer até quatro pessoas para cada 100.000 habitantes. Aproximadamente de 60% a 70% dos pacientes com SGB apresentaram alguma doença aguda de uma a três semanas antes dos sintomas aparecerem, sendo a infecção por *Campylobacter jejuni* a mais frequente. Esta síndrome possui uma variante conhecida como Síndrome de Miller-Fisher, sendo caracterizada por ataxia, arreflexia e oftalmoplegia (BRASIL, 2009).

Dentre as sintomatologias apresentadas por campilobacteriose, podem ser citadas desde diarreia aquosa, moderada e autolimitante até uma disenteria sanguinolenta, com presença de muco e células sanguíneas brancas, podendo ser acompanhada de dores de cabeça e abdominal, febre, indisposição, náusea e vômitos. Essas sintomatologias são semelhantes à causada por diversos outros microrganismos patogênicos entéricos, porém a baixa dose infectante de *Campylobacter*, cerca de 400 a 500 células, é um sério agravante (BUTZLER, 2004).

O período de incubação varia de dois a cinco dias, mas pode se estender por até dez dias (WHO, 2011). A fase aguda da diarreia dura até três dias e as dores abdominais pode persistir por até três semanas. A recuperação é rápida, geralmente uma semana. O tratamento com antibióticos só é recomendado em casos graves da doença. Repouso e fluidoterapia são indicados para reverter a maior parte da sintomatologia desta doença, que na maioria dos casos é autolimitante (SKIRROW & BLASER, 2000). O paciente pode continuar excretando o microrganismo durante

em média duas a três semanas após a recuperação clínica, a não ser que tenha feito uso de medicamentos antimicrobianos (BUTZLER, 2004).

Entretanto, em alguns casos, as espécies de *Campylobacter* podem provocar algumas complicações e sequelas a longo prazo, observados após o quadro clássico de campilobacteriose. Estas sequelas compreendem problemas gastrintestinais, reumatológicos (Síndrome de Reiter), pulmonares, dermatológicos, intravasculares, renais, neurológicos e abortos (CRUSHELL et al., 2004).

Dentre estas complicações, a síndrome de Guillain-Barré (GBS) se destaca por ser a causa mais comum de paralisia neuromuscular aguda no mundo (ADAMS et al., 1993; VUCIC et al., 2009). Esta síndrome é caracterizada como doença autoimune e pós-infecciosa com destruição da bainha de mielina dos nervos periféricos, causando paralisia neuromuscular aguda, podendo comprometer os músculos da respiração e levar o paciente à morte (TAKAHASHI et al., 2005).

O desenvolvimento da GBS ocorre através de um mecanismo de mimetismo antigênico entre os lipo-oligossacarídeos da bactéria e os gangliosídeos da membrana dos nervos periféricos (GUERRY, 2007).

Quando *C. jejuni* invade o corpo humano, uma das respostas imunes é a produção de anticorpos específicos para a estrutura desses lipooligossacarídeos. No entanto, o próprio corpo humano contém compostos com exatamente a mesma estrutura molecular e são encontrados na membrana celular das células nervosas humanas. Assim, a estrutura do lipo-oligossacarídeo de *C. jejuni* imita a estrutura molecular do gangliosídeo, e os anticorpos produzidos em reação à membrana da célula de *C. jejuni* também reagem contra a membrana das células nervosas. O resultado é o dano do nervo que evolui em paralisia característica da síndrome de Guillain-Barré (REES, 1995).

Outra síndrome decorrente da infecção por *Campylobacter jejuni* é a síndrome de Reiter, ou artrite reativa. Esta síndrome é uma resposta auto-imune que provoca inflamação (artrite) em diferentes articulações em resposta à infecção por *C. jejuni*. É mais frequente em grandes articulações que suportam o peso, como joelhos e parte inferior das costas, mas outras articulações também podem ser acometidas (MURRAY, 2007).

Para estabelecer uma infecção suficiente para causar a doença, o microrganismo precisa sobreviver ao estresse fisiológico associado a ambientes externos e internos, tais como flutuações de temperatura, variações de pH, diferentes tipos de hospedeiro, imunidade do hospedeiro, estresse oxidativo e fornecimento de nutrientes limitado. Como todas as bactérias enteropatogênicas, as espécies do gênero *Campylobacter* evoluíram seus atributos, muitos dos quais são determinantes de virulência que têm ajudado a contornar as defesas do hospedeiro humano, outros hospedeiros mamíferos e aves (GUERRY, 2007).

MECANISMOS DE PATOGÊNICIDADE

Pela associação do alimento e água ingeridos, o gênero *Campylobacter* é capaz de sobreviver à acidez estomacal e a alcalinidade dos sais biliares determinando a colonização do íleo e cólon (KETLEY, 1997), o que é essencial para desencadear a doença (ALLOS & BLASER, 1995).

Apesar de ser um microrganismo conhecido como um patógeno frágil, por apresentar características e necessidades de crescimento diferentes da maioria dos outros patógenos (PARK, 2002). As espécies de *Campylobacter* são capazes de

sobreviver a todo o estresse ambiental da cadeia produtiva dos alimentos e infectar o hospedeiro.

Alguns mecanismos são propostos como necessários para a sobrevivência de *C. jejuni* em ambientes estressantes. Entre eles, estão a formação de culturas viáveis mas não cultiváveis (VBNC), com a capacidade de transitar para a forma cocóide e o alto grau de variação genética (ROLLINS & COLWELL, 1986; MORAN & UPTON, 1987).

C. jejuni apresenta ainda a capacidade de adquirir tolerância adaptativa quando é induzido por um estresse subletal, o que fornece proteção para posterior exposição ao estresse letal, este mecanismo é conhecido como ATR (Adaptive Tolerance Response), sabe-se que *C. jejuni* apresenta tal capacidade para sobreviver a ambientes aeróbicos e ácidos (MURPHY et al, 2003). Também apresenta habilidade de adquirir ferro, fator necessário para o desenvolvimento e virulência para o hospedeiro (KONKEL, et al. 2001).

A tolerância à bile é outra característica importante, devido ao agente ser encontrado no intestino. Os sais biliares são estímulos para o microrganismo, pois sinalizam a entrada no intestino do hospedeiro, entretanto a bile tem atividade antimicrobiana, sendo de suma importância que o agente desenvolva estratégias para escapar desta atividade, isto inclui: bile porinas, proteínas de transporte, bombas de efluxo, entre outros (BHAVSAR & KAPADNIS, 2007).

Vários processos vitais ao agente ocorrem no espaço periplasmático, presente nas bactérias Gram-negativas. Para *C. jejuni* estes processos incluem transporte de nutrientes, glicosilação de proteínas e proteção contra o estresse oxidativo (ATACK, 2009).

A membrana externa permite a passagem de pequenas moléculas através das porinas, deste modo, as proteínas presentes no espaço periplasmático são mais expostas às variações químicas do meio externo do que as proteínas citoplasmáticas (BAEK et al., 2011).

Devido ao estresse, as proteínas do periplasma perdem sua forma original podendo formar agregados e com isso causar injúrias celulares. Para prevenir a agregação, existem proteínas auxiliaadoras, chamadas de *chaperones*, que fazem com que as proteínas periplasmáticas retornem ao seu estado original. As *chaperones* são sintetizadas no citoplasma e são ativadas no periplasma. A ativação depende do estímulo externo, portanto, são ativadas em ambientes hostis. Este mecanismo está presente em várias bactérias Gram-negativas, como *Salmonella* spp e *Escherichia coli*, porém é mais eficiente nas bactérias *Campylobacter* spp. Deste modo a atividade favorece este agente como patógeno (BAEK et al., 2011).

De acordo com CARVALHO et al., (2010) *Campylobacter jejuni* pode desencadear diarreia, aquosa ou muco-hemorrágica, através de quatro mecanismos de patogenicidade: motilidade, aderência, invasão e produção de toxina. KETLEY (1997) destacou ainda a importância da quimiotaxia para uma efetiva colonização pelo microrganismo.

QUIMIOTAXIA

Os mecanismos de quimiotaxia fazem com que o microrganismo se movimente na direção ou no sentido oposto ao estímulo químico. Assim, a resposta quimiotática de *C. jejuni* é importante para direcionar o patógeno a locais específicos no trato intestinal que sejam favoráveis para o desenvolvimento e multiplicação, bem como as afastam dos ambientes desfavoráveis (KONKEL et al., 2001).

A expressão deste mecanismo de patogenicidade é potencializada em temperatura de 37°C, temperatura fisiológica dos seres humanos (KHANNA et al., 2006).

Os componentes da mucina, mais especificamente a L-fucose, são substâncias atrativas para a bactéria em questão, influenciando a colonização deste microrganismo no intestino do hospedeiro (HUGDAHL et al., 1988), além de modular a expressão de vários genes responsáveis pela patogenicidade do microrganismo (TU et al., 2008). Estudos determinaram que a motilidade de *Campylobacter* spp. é maior e mais rápida em ambientes contendo muco (GUERRY et al., 2000).

Mucinas são glicoproteínas complexas que compõem o muco e que lhe confere a consistência viscosa (TU et al., 2008). A camada de muco fornece proteção para as células epiteliais da mucosa contra agentes químicos, enzimas, microrganismos e insultos mecânicos (STRUGALA, 2003).

Campylobacter jejuni utiliza a L-fucose, componente da mucina, como fonte de energia e como componente para a multiplicação, este substrato metabólico facilita a adaptação em ambientes com baixos níveis nutricionais, o que proporciona a este organismo maior vantagem competitiva (MURAOKA & ZHANG, 2011).

Outros fatores que também exibem uma resposta quimiotática positiva, mas com uma intensidade menor são os aminoácidos: L-aspartato, L-cisteína, L-glutamato e L-serina, bem como os ácidos orgânicos intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico (piruvato, succinato, fumarato, citrato, malato e cetoglutarato) (KONKEL et al., 2001; BHAVSAR & KAPADNIS, 2007).

A quimiotaxia bacteriana é um sistema complexo de transdução de sinal pelo qual as bactérias são capazes de reconhecer os estímulos ambientais e responder a eles com rotação flagelar (MARCHANT et al., 2002).

Deste modo, quando o receptor detecta aumento na concentração de estímulos atrativos no ambiente a bactéria permanece em movimento livre, caso contrário, sendo detectada redução na concentração do estímulo, a bactéria muda de direção para se locomover até um ambiente favorável (BHAVSAR & KAPADNIS, 2007).

A maioria dos recursos utilizados na quimiotaxia de *C. jejuni* tem como comparação o sistema de quimiotaxia de *E. coli*, com base na sequência do genoma de ambos (MARCHANT et al., 2002).

Baseado no sistema de quimiotaxia de *E. coli*, 12 quimiorreceptores (MCP) são identificados no genoma de *C. jejuni* (HENDRIXSON & DIRITA, 2003).

A transdução de sinal ocorre por uma fosforilação em cascata que acontece no interior da bactéria. A quimiotaxia envolve o reconhecimento do estímulo químico através de uma proteína "quimiorreceptora" MCP (Methylaccepting Chemotaxis Protein). Normalmente há um domínio periplasmático que se liga ao sinal, geralmente aminoácidos (BAKER et al., 2006).

O quimiorreceptor em seu estado ativo, não está ligado ao sinal. O MCP ativado faz com que a proteína CheA (*chemotaxis*), uma histidina quinase, seja autofosforilada, utilizando ATP como doador de fosfato que é então transferido ao regulador de resposta (Che Y) transformando em Che Y-P (BAKER et al., 2006).

A proteína Che Y-P interage com o mecanismo flagelar, mais especificamente com o motor flagelar, influenciando o sentido de rotação do flagelo (BAKER et al., 2006).

Na bactéria *E. coli*, a concentração de Che Y-P é controlada por três componentes do sistema sensorial: Che Z, Che B e Che R, o acúmulo de Che Y-P, aumenta a frequência de impulsos aleatórios realizados pela bactéria. A proteína

Che Z aumenta a taxa de desfosforilação de Che Y. Sem o grupo fosfato, a proteína Che Y não se liga ao motor flagelar (MARCHANT et al., 2002). No entanto, estudo do genoma de *C. jejuni* não identificou homólogos de Che Z (HOFREUTER et al., 2006).

Porém *C. jejuni* possui um homólogo de Che V que pode agir como um dissipador de fosfato, controlando a concentração de Che Y-P (MARCHANT et al., 2002). O receptor quando está ligado ao sinal químico, permanece em um estado inativado, o que suprime a auto-fosforilação da proteína Che A. Desta forma, a proteína Che Y não será fosforilada. A concentração de Che Y fosforilada diminui, provavelmente devido à atuação da proteína Che V, quando isso ocorre o motor flagelar movimentará o flagelo no sentido anti-horário e a bactéria permanece em movimento no ambiente (BAKER et al., 2006).

E. coli possui um mecanismo de adaptação na quimiotaxia através de transferência de grupos metílicos. Em meios onde há uma alta concentração de estímulos, os quimiorreceptores estão no estado inativado e a Che A não está fosforilada, nesta ocasião, a proteína Che R adiciona grupo metil ao receptor fazendo com ele atinja o estado ativo novamente e a bactéria volta a dar impulsos através do processo descrito anteriormente. Já a proteína CheB realiza o processo inverso, ela retira grupos metílicos acoplados ao receptor para que este possa atingir o estado inativo em regiões de baixa concentração de nutrientes (STEPHENS et al., 2006). Deste modo, o mecanismo de adaptação em relação ao ambiente, faz com que a bactéria nade sempre no sentido do estímulo químico.

A sequência do genoma de *C. jejuni* revela a presença de três proteínas de adaptação: CheB, CheR e CheV (KANUNGPEAN et al., 2011).

Por tanto é necessário estudos para poder compreender de forma mais clara como estes elementos se associam no controle da motilidade de *C. jejuni*. No entanto, sabe-se que a motilidade quimiotática é essencial para a sobrevivência do microrganismo no intestino e é um fator primordial para desencadear a doença em humanos (DASTI et al., 2010).

MOTILIDADE

A motilidade de *Campylobacter* spp. é um fator determinante para a colonização, adesão e invasão das células intestinais, para tanto, a motilidade bacteriana requer a presença de flagelo. A combinação entre o flagelo, a forma em espiral da célula e o movimento em saca-rolhas são responsáveis pela mobilidade do microrganismo em ambientes viscosos (FERRERO & LEE, 1988).

C. jejuni é caracterizado pela sua rápida motilidade conferida por flagelos polares, que o ajuda a superar o peristaltismo intestinal e facilita a travessia pela camada de muco, estes flagelos são cruciais para o desencadeamento da doença sendo um dos mais importantes fatores de virulência envolvido na patogênese de *Campylobacter jejuni*. Mutantes de *C. jejuni*, imóveis, com flagelo incompleto ou com ausência de flagelo não conseguem colonizar o trato gastrointestinal ou requerem grandes quantidades de inoculo, em relação às cepas móveis com flagelo completo (GUERRY, 2007; LODGE, 2007).

Embora a motilidade seja crucial para desencadear o processo infeccioso, a produção de flagelos não é importante apenas para a motilidade bacteriana, mas também são empregados na secreção de proteínas de virulência, bem como na quimiotaxia, auto-aglutinação, formação de micro colônias e apresentam atividade de adesão e invasão (GUERRY, 2007).

O flagelo é constituído por um corpo basal, gancho e filamentos. O filamento flagelar possui duas proteínas denominadas flagelina A (FlaA) e flagelina B (FlaB) (BHAVSAR & KAPADNIS, 2007).

As flagelinas A e B são proteínas modificadas por um processo conhecido como glicosilação, que é uma modificação pós traducional da proteína, o que contribui para a variação antigênica. A glicosilação da flagelina é necessária para a montagem adequada do filamento flagelar, o que levou à hipótese de que este processo pode ter um papel nas interações entre uma flagelina e outra, entre a flagelina e outros elementos do flagelo (GOON et al., 2003).

São conhecidos dois tipos de glicosilação: a ligada ao oxigênio (*O-linked*), que modificam as flagelinas e a ligada ao nitrogênio (*N-linked*) que modifica as proteínas da superfície e do espaço periplasmático (KAZUAKI & MARTH, 2006).

A função da glicosilação ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que a perda de *N-linked* resulta em mudanças nas características antigênicas, além de reduzir a capacidade de aderência e de invasão pelo microrganismo, o que diminui a colonização do epitélio intestinal. Sendo assim, alterações na glicosilação de proteínas flagelares de *C.jejuni* também resultam na redução da adesão e invasão por estes microrganismos (GUERRY, 2007).

Três promotores sigma são responsáveis por regular a expressão dos componentes flagelares, estes promotores são semelhantes a uma espécie de “interruptor” molecular que pode iniciar a expressão do gene, quando reconhecido pela RNA polimerase e pela proteína especializada associada, chamada de fator sigma (JAGANNATHAN et al., 2001).

O promotor σ^{70} controla a expressão de alguns componentes do corpo basal, o gene que codifica a proteína FlaA (fla A) é regulado pelo promotor σ^{28} que é um promotor clássico de flagelina, enquanto que a proteína FlaB é regulada pelo promotor dependente da fase de crescimento (σ^{54}) o qual também é responsável por regular o gancho e alguns componentes do corpo basal do flagelo (HENDRIXSON & DIRITA, 2003).

Estímulos ambientais como variação de pH, temperatura e presença de partículas de sais inorgânicos afetam o promotor σ^{54} , o que sugere que *C. jejuni* seja capaz de alterar a expressão desta flagelina em resposta a condições ambientais específicas (ALM et al., 1993).

Já o promotor σ^{28} aumenta a expressão de fla A como resposta a estímulos quimiotáticos, incluindo pH, bile bovina, desoxicolato e fucose e diminui a expressão quando em ambiente viscoso (ALM et al., 1993).

C. jejuni com ausência da flagelina FlaB, ou seja um mutante (flaA+B-), consegue se mover e produzir um filamento que possui comprimento equivalente ao de cepas selvagens. Em contraste, um *C. jejuni* que não apresenta FlaA, um mutante (flaA-B+) não é móvel e produz um filamento de tamanho reduzido (GUERRY et al., 1991).

Para ocorrer secreção da proteína Cia B é necessário um mínimo de estrutura flagelar, a secreção então pode ocorrer em mutantes fla A e em mutantes fla B, mas não ocorre em mutantes de ambos fla A e fla B, que não apresentaram todas as estruturas do filamento.

Além de promover a motilidade ao microrganismo, o flagelo também é fortemente imunogênico e atua como adesina que auxilia na adesão e na invasão celular (GUERRY, 2007). Estudos demonstraram que a flagelina A é indispensável para a colonização do epitélio intestinal, o mesmo não ocorre com a flagelina B que

não é necessária para a colonização. Embora ambas flagelinas sejam essenciais para a motilidade bacteriana (NEAL-MCKINNEY et al., 2010).

ADESÃO

A adesão às células epiteliais do trato gastrointestinal do hospedeiro é um importante fator de colonização por *Campylobacter jejuni*. Esta etapa é assegurada pela presença de adesinas, que estão localizadas nos flagelos e em outros componentes da superfície celular, como, por exemplo, nos lipopolissacarídeos (LPS) (GUERRY, 2007).

Adesinas são macromoléculas expostas na superfície celular que facilitam ao microrganismo se ligar aos receptores da célula hospedeira. Tem sido relatado que isolados humanos de *Campylobacter* spp aderem e produzem danos celulares em diversas linhagens celulares entre eles HeLa, Hep-2, INT-407 e Caco-2 (CHIAPPARRONE et al., 2011). A adesão às células INT-407 e Caco-2, são melhores definidas por serem modelos das condições encontradas pela infecção de *C. jejuni* in vivo (KONKEL et al., 2001).

Algumas supostas adesinas de *Campylobacter jejuni* incluem CadF (*Campylobacter* *adhesion to fibronectin* [Fn]), CapA (*Campylobacter* *adhesion protein*), JlpA (*jejuni lipoprotein A*) (JIN et al., 2001), e PEB1 (*Protein Pei, Ellison and Blaser*) (PEI et al., 1998; FLANAGAN et al., 2009). Estas adesinas são proteínas da membrana externa (OMP's) e, portanto, estão direta ou indiretamente associadas com a superfície celular.

A adesina CadF é requerida por *C. jejuni* para a máxima aderência e invasão às células do epitélio intestinal do hospedeiro, a aderência de CadF é o primeiro passo para a internalização bacteriana (MONTEVILLE et al., 2002). Esta adesina se liga a fibronectina (Fn), que é uma glicoproteína presente em regiões de junção de células do epitélio gastrointestinal, e proporciona um local com potencial de ligação de patógenos (QUARONI et al., 1978). A ligação de CadF, promove a interação entre o patógeno e a célula do hospedeiro, facilitando a colonização do microrganismo (KRAUSE-GRUSZCZYNSKA et al., 2007).

A adesina PEB1, também conhecida como fator de ligação celular, é uma proteína localizada no periplasma, sua função está relacionada com a adesão a linhagem celular do tipo HeLa (PEI et al., 1998).

A adesina JlpA está presente na membrana externa do microrganismo, ela é importante na adesão de células Hep-2. O mecanismo e interação entre a adesina e a célula hospedeira envolve a resposta imunológica do hospedeiro, já que a adesina provoca nas células hospedeiras uma via de sinalização que induzem a resposta inflamatória (JIN et al., 2001).

A proteína CapA está relacionada com a adesão à célula Caco-2 e sua deficiência pode diminuir a persistência da colonização. Outras moléculas que atuam como adesinas incluem o flagelo, como visto anteriormente, o lipopolissacarídeo (LPS) e a cápsula (CPS) (KONKEL et al., 2001).

O LPS é um componente importante da superfície celular de bactérias Gram-negativas (KETLEY, 1997). O LPS apresenta três distintos componentes estruturais: lipídeo A endotóxico, que está ancorado a camada externa da membrana externa; o "core" que é constituído de um oligossacarídeo de cadeia ramificada, o qual é dividido em uma região interna mais conservada e uma região externa mais variável; e o antígeno somático "O". Moléculas de LPS, sem o antígeno "O" são referidas como lipo-oligossacarídeos (LOS). Cepas de *C. jejuni* podem produzir LPS e/ou LOS (KONKEL et al., 2001).

Os lipo-oligosacarídeos (LOS) de *Campylobacter* spp. são capazes de mimetizar as estruturas dos gangliosídeos neurais, provocando a síndrome de Guillain-Barré (GUERRY, 2007).

A capsula bacteriana, composta por repetidos polissacarídeos, desempenha um importante papel na patogênese de *C. jejuni*, já que protege o agente das defesas do organismo hospedeiro, auxilia na adesão e invasão de células INT-407 (KONKEL, et al., 2001).

INVASÃO

Após a colonização da célula do hospedeiro, *campylobacter jejuni* invade as células intestinais. O contato desta bactéria com as células epiteliais provoca danos, o que perturba o funcionamento normal de absorção intestinal (KONKEL et al., 2001).

O microrganismo secreta uma proteína CiaB (*Campylobacter invasion antigens B*), que é necessária para a invasão celular, pois, esta proteína é reconhecida pelos receptores celulares (KONKEL et al., 2001).

A secreção desta proteína requer um estímulo ambiental como, por exemplo, a presença de sais biliares no ambiente, componentes da célula hospedeira (RIVERA-AMILL et al., 2001). Os flagelos de *C. jejuni* também são importantes na secreção de CiaB (GUERRY, 2007).

A invasão, que ocorre por endocitose, se inicia com a sinalização na superfície da célula hospedeira, este sinal é reconhecido pelos receptores, presentes na membrana celular, que estão associados às proteínas citoplasmáticas. Estas proteínas formam depressão na membrana externa, quando os receptores estão ligados aos microrganismos, essa depressão aumenta e transforma em vacúolos citoplasmáticos (LEVIN, 2007).

As células epiteliais infectadas apresentam inchaço, perda de microvilosidades e apoptose prematura devido ao efeito citotóxico de *C. jejuni*. Posteriormente o vacúolo formado, migra até a lâmina própria e então *C.jejuni* é liberado juntamente com o conteúdo da célula epitelial, desencadeando um processo inflamatório (KONKEL et al, 2001; LEVIN, 2007).

Em um estudo, pesquisadores utilizaram células Caco-2 e avaliaram que *C. jejuni* é ativamente translocado através da monocamada epitelial, (Konkel et al., 1992). Esta translocação de *C. jejuni* através da barreira das células epiteliais do intestino para a lâmina própria é considerada importante na patogênese de *C. jejuni*, pois culmina em dano tecidual e inflamação. Além disso, o microrganismo continua a se proliferar na lâmina própria e migra, através do sistema linfático, para outras áreas do corpo, causando doenças como meningite, endocardite ou bacteremia (MACCALLUM et al., 2005).

Com a invasão celular, as células epiteliais iniciam a resposta inflamatória, liberando citocinas que recrutam neutrófilos, macrófagos e outras células envolvidas na imunidade ao local da lesão. A interleucina-8 (IL-8) é um importante quimioatrativo e ativador de células imunológicas, sendo importante na resposta imunológica do hospedeiro. Além disso, foi demonstrado ser secretada por células INT 407 em resposta a exposição à *C. jejuni* (MACCALLUM et al., 2006).

TOXINAS

Embora a invasão de *Campylobacter* spp. seja suficiente para causar doença, a produção de toxinas contribui no processo de campilobacteriose (KETLEY, 1997),

já que vários são os efeitos citopáticos observados nas enterites que não ocorreriam apenas com a invasão bacteriana (VAN VLIET & KETLEY, 2001). *Campylobacter jejuni* pode produzir tanto enterotoxinas quanto citotoxinas, com a possibilidade de se produzir os estes dois tipos simultaneamente (KETLEY, 1997).

C. jejuni sintetiza, entre outras, a toxina citoletal distensiva (CDT), três são os genes responsáveis pela codificação desta toxina, *cdtA*, *cdtB* e *cdtC*, sendo que para garantir a máxima expressão desta característica, por tanto, a máxima atividade da toxina os três devem ser codificados (ASAKURA et al, 2007).

A proteína do *cdtB* é transportada com o auxílio das proteínas expressas pela codificação dos genes *cdtA* e o *cdtC*, além disso são responsáveis pela interiorização da *CdtB* na célula do hospedeiro. Dentro da célula, esta proteína irá potencializar o bloqueio do ciclo celular, pois exibe uma atividade semelhante à DNase, o que resulta na degradação do DNA. Por fim, as células do hospedeiro respondem a degradação (SMITH; BAYLES, 2006), bloqueando certas fases na divisão celular, o que resulta na distensão citoplasmática ocorrendo à morte celular (ABUOUN et al., 2005).

A atividade da CDT pode ser ligeiramente diferenciada, o que irá depender da linhagem celular que foi afetada. O mecanismo patogênico relacionado à CDT age inibindo a imunidade humoral e celular, por meio da apoptose de células de resposta imune, podendo ocasionar necrose do epitélio celular e fibroblastos que estão envolvidos na reparação das lesões ocasionadas por patógenos, o que resulta em lenta cicatrização e manifestação dos sintomas da doença (SMITH & BAYLES, 2006). Portanto, o desenvolvimento de diarreias se deve pelas mudanças ocorridas na divisão e na diferenciação das células das criptas intestinais (PARK, 2002).

As enterotoxinas são proteínas secretadas com a capacidade de se ligar a um receptor celular, entrar na célula e elevar o AMP cíclico. Os tipos de enterotoxinas são: toxina *cólera-like* (CTL) e a toxina *Escherichia coli* termo-lábil (LT). As enterotoxinas se ligam ao receptor celular e é então transportado para o interior da célula do hospedeiro, após a ativação proteolítica, desregula a adenil ciclase, o que leva ao aumento dos níveis do AMPc e da secreção celular, resultando em diarreia aquosa (WASSENAAR, 1997).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As espécies do gênero *Campylobacter*, principalmente a espécie *Campylobacter jejuni* são importantes causadores de gastroenterites em humanos.

Os surtos de campilobacteriose não são frequentemente notificados, no entanto muitos estudos relatam a ocorrência de vários locais do mundo. Apesar de ser considerado um microrganismo frágil com maiores necessidades para o seu desenvolvimento, *C. jejuni* sobrevive às condições ambientais adversas, tanto na cadeia produtiva do alimento quanto no hospedeiro e ainda é capaz de ser um dos principais patógenos de seres humanos.

Os mecanismos de adaptação e de sobrevivência ao estresse ambiental, destacados neste estudo mostraram-se relevantes para a ação do gênero e agravos decorrentes em humanos.

Diversas matrizes alimentares têm sido associadas ao isolamento e detecção deste patógeno, especialmente aquelas de origem animal.

Pelo exposto, muitos pesquisadores e autoridades sanitárias têm sugerido o estudo da análise de risco microbiológico deste microrganismo, bem como o

entendimento de seu desenvolvimento em organismos e ambientes hostis ou favoráveis à sua perpetuação.

REFERÊNCIAS

ABUOUN, M.; MANNING, G.; CAWTHRAW, S. A.; RIDLEY, A.; AHMED, I. H.; ASSENAAR, T. M.; NEWELL, D. G. Cytolethal distending toxin (CDT)- negative *Campylobacter jejuni* strains and anti-CDT neutralizing antibodies are induced during human infection but not during colonization in chickens. **Infection and Immunity**, United Kingdom, [online], v. 73, p. 3053-3062, 2005. Disponível em: <http://iai.asm.org/cgi/content/short/73/5/3053>. Acesso em: 18 ago 2011.

ADAMS, R. D.; VICTOR, M. Diseases of the peripheral nerves. **Principles of neurology**. New York, 1993. pp. 1117–1169.

ALM, R. A.; GUERRY, P.; TRUST, T. J. The *Campylobacter* sigma 54 flaB flagellin promoter is subject to environmental regulation. **Journal of Bacteriology**, v. 175, p. 4448-4455, 1993.

ALLOS B. M, BLASER M. J. *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. **Clin Infect Dis**, 1995, pág 1092-1101.

ASAKURA, M.; SAMOSORNSUK, W.; TAGUCHI, M. et al. Comparative analysis of cytolethal distending toxin (cdt) genes among *Campylobacter jejuni*, *C. coli* and *C. fetus* strains. **Microbiology Pathogenesis**, v. 42, p.174-183, 2007.

ATAK, J. M.; KELLY, D. J. Oxidative stress in *Campylobacter jejuni*: responses, resistance and regulation. **Future Microbiol**, Sheffield, [online], v. 4, p. 677–690, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19659424>. Acesso em: 01 set 2011.

BAEK, K. T.; VEGGE, C. S.; SKÓRKO-GLONEK, J.; BRONDSTED, L. Different Contributions of HtrA Protease and Chaperone Activities to *Campylobacter jejuni* Stress Tolerance and Physiology, **Applied and Environmental microbiology**, Copenhagen, [online], v. 77, p. 57-66, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019702/>. Acesso em: 27 ago 2011.

BAKER, M. D.; WOLANIN, P. M.; STOCK, J. B. Signal transduction in bacterial chemotaxis. **Bioessays**, Princeton, [online], v.28, p. 9–22, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369945>. Acesso em: 15 ago 2011.

BHAVSAR, S. & KAPADNIS, B. Virulence factors of *Campylobacter*. **The Internet Journal of Microbiology**, [online] v. 3, n. 2, 2007. Disponível em: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_microbiology/volume_3_number_2_27/article/virulence_factors_of_campylobacter.html. Acesso em: 28 ago 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE-SVS. **Manual Integrado de Prevenção e Controle de Doenças Transmitidas Por Alimentos**, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_dta.pdf. Acesso em: 01 ago 2010.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Síndrome de Guillain-Barré**. Portaria SAS/MS nº 497, de 23 de dezembro de 2009 .

BHUNIA, A. K. Foodborne microbial pathogens: mechanisms and pathogenesis. **Purdue University**, p. 217-225, 2008.

BUTZLER, J. P. Campylobacter, from obscurity to celebrity. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, [online] v. 10, p. 868-876, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2004.00983.x/full>. Acesso em: 27 de ago de 2011.

CARVALHO, A.F; SILVAII, D. M.; AZEVEDO, S. S.; PIATTI, R. M.; GENOVEZ, M. E.; SCARCELLIII, E., Detecção dos genes da toxina citolética distensiva em estirpes de Campylobacter jejuni isoladas de carcaças de frangos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** vol.62 n.5, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-9352010000500006&script=sci_arttext Acesso em: 30 ago. 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION- CDC. **Emerging Infectious Diseases**, 2005. Disponível em: www.cdc.gov/eid. Acesso em: 23 de agosto de 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION- CDC- **National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases**. July, 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/campylobacter/> Acesso em: 20 agosto 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC – **Food Safety at CDC**. June, 2011. Disponível em <http://www.cdc.gov/foodsafety/facts.html>. Acesso em 21 ago 2011.

CHIAPPARRONE, M. L; MORÁN, P. E.; PASUCCI, J. A.; ECHEVARRÍA, H. M.; MONTEAVARO, C.; SOTO, P.; RODRÍGUEZ, E.; CATENA, M. C. Quantitative analysis of Campylobacter fetus venerealis adhesion to bovine reproductive tract cell cultures. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, [online], vol.48, n.1, p. 73-78, 2011. Disponível em: http://www.revistasusp.sibi.usp.br/scielo.php?pid=S141395962011000100009&script=sci_arttext. Acesso em: 18 ago 2011.

CODEX ALIMENTARIUS. **Discussion Paper on Risk Management Strategies for Campylobacter spp. in Poultry**. Orlando, Florida, USA, January 27 – February 1, 2003. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety/micro/jemra/assessment/campy/en/>. Acesso em 23 de agosto de 2011.

CRUSHELL, E.; HARTY, S.; SHARIF, F.; BOURKE, B. Enteric Campylobacter: Purging its Secrets?, **Pediatric Research Journal** [online], v. 55, n. 1, p. 3-12, 2004. Disponível em:

http://journals.lww.com/pedresearch/Abstract/2004/01000/Enteric_Campylobacter_Purging_Its_Secrets_2.aspx. Acesso em: 30 de agosto de 2011.

DASTI, J. I.; TAREEN A. M.; LUGERT, R.; ZAUTNER, A. E.; GROSS; U. *Campylobacter jejuni*: Abrief over view on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 300, p. 205–211, 2010.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Scientific Report of the Scientific Panel on Biological Hazards on the request from the Commission related to *Campylobacter* in animals and foodstuffs, 2005. Disponível em: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/173.htm>. Acesso em: 20 ago. 2011.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Press Releases & News Stories: Reports shows *Campylobacter* cases in humans on the rise, while salmonellosis is decline; listeriosis remains of concern. January, 2009. Disponível em: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/zoonoses090120.htm>. Acesso em : 20 ago 2011.

FERRERO, R. L.; A. LEE. Motility of *Campylobacter jejuni* in a viscous environment: comparison with conventional rod-shaped bacteria. **J. Gen. Microbiol.**, 1988, ed., 134, pág 53–59.

FLANAGAN, R. C.; NEAL-MCKINNEY, J. M.; DHILLON, A. S.; MILLER, W. G.; KONKEL, M. E. Examination of *Campylobacter jejuni* putative adhesins leads to the identification of a new protein, designated FlpA, required for chicken colonization. **Infection and Immunity**, Washington, [online], v. 77, p. 2399–2407, 2009. Disponível em: <http://iai.asm.org/cgi/content/abstract/77/6/2399>. Acesso em: 28 ago 2011.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION (FAO/WHO). Technical Meeting on Salmonella and *Campylobacter* in chicken meat. Rome, 2009. Disponível em: <http://www.worldvet.org/node/5236>. Acesso em: 20 ago 2011.

FRANCO, B.D.G.M.; LANDGRAF, M. **Microbiologia dos Alimentos**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 182p.

FRIEDMAN, C. R.; NEIMANN, J.; WEGENER, H. C.; TAUXE, R. V. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: **Campylobacter**, 2nd edition, Washington, p.121, 2000.

GOON, S.; KELLY, J. F.; LOGAN, S. M.; EWING, C. P.; GUERRY, P. Pseudaminic acid, the major modification on *Campylobacter* flagellin, is synthesized via the Cj1293 gene. **Molecular Microbiology**, Silver Spring, [online], v. 50, p. 659–67, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617187>. Acesso em: 15 ago 2011.

GUERRY, P.; ALM, R. A.; POWER, M. E.; LOGAN, S. M.; TRUST, T.J. Role of two flagellin genes in *Campylobacter* motility. **Journal Bacteriology**, v. 173, p. 4757–4764, 1991.

GUERRY, P.; ALM, R. A.; SZYMANSKI, C.; TRUST, T. J. Structure, Function, and Antigenicity of Campylobacter Flagella. **Campylobacter**, Washington, 2 ed, p 405-421, 2000.

GUERRY, P. Campylobacter flagella: not just for motility. Review. **Trends in Microbiology**, vol. 15, N.10, 2007.

HENDRIXSON, D. R.; DIRITA, V. J. Transcription of σ_{54} dependent but not σ_{28} dependent flagellar genes in *Campylobacter jejuni* is associated with formation of the flagellar secretory apparatus. **Molecular Microbiology**, v.50, p. 687–702, 2003.

HOFREUTER, D.; TSAI, J.; WATSON, R. O.; NOVIK, V.; ALTMAN, B.; BENITEZ, M.; CLARK, C.; PERBOST, C.; JARVIE, T.; DU, L.; GALAN, J. E. Unique features of a highly pathogenic *Campylobacter jejuni* strain. **Infection and Immunity**, v. 74, p. 4694-4707, 2006.

HUGDAHL, M. B.; BEERY, J. T.; DOYLE, M. P. Chemotactic behaviour of *Campylobacter jejuni*. **Infection and Immunity**, Madison, [online] v. 56, p. 1560–1566, 1988. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC259436/>. Acesso em: 20 ago 2011.

HUMPHREY, T.; O'BRIEN, S.; MADSEN, M. Campylobacters as zoonotic pathogens: A food production perspective. **International Journal of Food Microbiology**, Belgium, v. 117, p. 237–257, 2007.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON MICROBIOLOGICAL SPECIFICATION FOR FOOD - ICMSF. **Microbial ecology of food commodities**. 2. ed. New York, 2005.

JAGANNATHAN, A.; CONSTANTINIDOU, C.; PENN, C.W. Roles of rpoN, fliA, and flgR in expression of flagella in *Campylobacter jejuni*. **Journal Bacteriology**, v. 183, p. 2937–2942, 2001.

JAY, J. M. **Microbiologia de alimentos**. 6ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2005.

JIN, S.; JOE, A.; LYNETT, J.; HANI, E. K.; SHERMAN, P.; CHAN, V. L. JlpA, a novel surface-exposed lipoprotein specific to *Campylobacter jejuni*, mediates adherence to host epithelial cells. **Molecular Microbiology**, Ontario, [online], v. 39, p. 1225–1236, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251839>. Acesso em: 27 ago 2011.

KANUNGPEAN, D.; TSUTOMU, K.; SHINJI, T.; Participation of CheR and CheB in the chemosensory response of *Campylobacter jejuni*. **Microbiology**, v. 157, p. 1279-1289, 2011.

KAZUAKI O, MARTIN J. D., Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell*, 126: 855-867, 2006.

KETLEY, J. M. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. **Microbiology**, vol. 143, n. 1, p. 5-21, 1997.

KHANNA, M. R.; BHAVSAR, S.P.; KAPADNIS, B. P. Effect of temperature on growth and chemotactic behaviour of *Campylobacter jejuni*. **Applied Microbiology**, v. 43, p. 84–90, 2006.

KONKEL, M. E.; MONTEVILLE, M. R.; RIVERA-AMILL, V.; JOENS, L. A. The Pathogenesis of *Campylobacter jejuni*-Mediated Enteritis. **Current Issues in Intestinal Microbiology**, p. 55-71, 2001.

KRAUSE-GRUSZCZYNSKA, M.; VAN ALPHEN, L.B.; OYARZABAL, O. A.; ALTER, T.; HANEL, I.; SCHLIEPHAKE, A.; KONIG, W.; VAN PUTTEN, J. P.; KONKEL, M.E.; BACKERT, S. Expression patterns and role of the CadF protein in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. **FEMS Microbiol. Lett**, Magdeburg, [online], v. 274, p. 9–16, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573935>. Acesso em: 30 ago 2011.

LEVIN, R.E. *Campylobacter jejuni*: a review of its characteristics, pathogenicity, ecology, distribution, subspecies characterization and molecular methods of detection. **Food Biotechnology**, 2007, pág 1271-1347.

LODGE, K. A Molecular Investigation of *Campylobacter jejuni* Pathogenesis. [online], 2007. **School of Applied Sciences University**, Australia, 2007. Disponível em: <http://researchbank.rmit.edu.au/view/rmit:9874>. Acesso em: 30 ago 2011.

MACCALLUM, A.; HARDY, S. P.; EVEREST, P. H. *Campylobacter jejuni* inhibits the absorptive transport functions of Caco-2 cells and disrupts cellular tight junctions. **Microbiology**, Brighton, [online], v. 151, p. 2451- 2458, 2005. Disponível em: <http://www.mic.sgmjournals.org/content/151/7/2451.full.pdf>. Acesso em: 15 ago 2011.

MACCALLUM, A. J., HARRIS, D., HADDOCK, G. & EVEREST, P. H. *Campylobacter jejuni*-infected human epithelial cell lines vary in their ability to secrete interleukin-8 compared to in vitro-infected primary human intestinal tissue. **Microbiology**, Brighton, [online] v. 152, p. 3661-3665, 2006. Disponível em: <http://mic.sgmjournals.org/content/152/12/3661.full.pdf+html>. Acesso em: 10 set 2011.

MARCHANT, J.; WREN, B.; KETLEY, J. Exploiting genome sequence: predictions for mechanisms of *Campylobacter* chemotaxis. **Trends Microbiol**, [online] v. 10, p. 155-159, 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X02023235>. Acesso em: 07 de setembro de 2011.

MONTEVILLE, M. R., YOON, J. E.; KONKEL, M. E. Maximal adherence and invasion of INT 407 cells by *Campylobacter jejuni* requires the CadF outer-membrane protein and microfilament reorganisation. **Microbiology**, 2002, 149, 153–165

MOORE, J. E.; CORCORAN, D.; DOOLEY, J. S. G.; FANNING, S.; LUCEY, B.; MATSUDA, McDOWELL, D. A.; MÉGRAUD, F.; MILLAR, B. C.; O' MAHONY, R.; O' RIODAN, L; O' ROURKE, M.; RAO, J. R.; ROONEY, P. J.; SAILS, A.; WHYTE, P. *Campylobacter*. **Veterinary Research**, Chicago, v. 36, n. 3, p. 351- 382, 2005.

MORAN, A. P.; UPTON, M. E. Factors affecting production of coccoid forms by *Campylobacter jejuni* on solid media during incubation. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 62, p. 527-537, 1987.

MURAOKA, W. T.; ZHANG, Q. Phenotypic and Genotypic Evidence for L-Fucose Utilization by *Campylobacter jejuni*. **Journal of Bacteriology**, p. 1065–1075, 2011.
MURPHY, C.; CARROLL, C.; JORDAN, K. N. Induction of an adaptive tolerance response in the foodborne pathogen, *Campylobacter jejuni*. **FEMS Microbiology Letters** [online], v. 223, p. 89-93. 2003. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0378-1097%2803%2900348-3/full>. Acesso em: 07 set 2011.

MURRAY, P.R.; BARON, E. J.; JORGENSEN, J.H.; LANDRY M. L.; PFALLER, M. A. **Manual of Clinical Microbiology**, 9 ed, Washington, 2007.

NACHAMKIN I, SZYMANSKI C. M, BLASER M. J., **Campylobacter**, 3 ed. ASM, Washington, D.C, 2008.

NEAL-MCKINNEY, J. M.; CHRISTENSEN, J.E.; KONKEL, M.E. Aminoterminal residues dictate the export efficiency of the *Campylobacter jejuni* filament proteins via the flagellum. **Molecular Microbiology**, v. 76, p. 918– 931, 2010

ON, S. L. W., Identification Methods for *Campylobacters*, *Helicobacters* and Related Organisms. **Clinical Microbiology**. v.9, p. 405-422, 1996.

PARK, P. The physiology of *Campylobacter* species and its relevance to their role as foodborne pathogens. **International Journal of Food Microbiology**, [online], vol. 74, p. 177-188, 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016816050100678X>. Acesso em: 28 ago 2011.

PEI, Z.; BURUCOA, C.; GRIGNON, B.; BAQAR, S.; HUANG, Z. X.; KOPECKO, D. J.; BOURGEOIS, A. L.; FAUCHERE, J. L.; BLASER, M. J. Mutation in the *peb1A* locus of *Campylobacter jejuni* reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice. **Infection and Immunity**, Nashville, [online], v. 66, p. 938–943, 1998. Disponível em: <http://iai.asm.org/cgi/content/short/66/3/938>. Acesso em: 27 ago 2011.

QUARONI, A.; ISSELBACHER, K. J; RUOSLAHTI, E. Fibronectin synthesis by epithelial crypt cells of rat small intestine. **Proc. Natl. Acad. Sci**, Washington, [online], v. 75, p. 5548-5552, 1978. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/103096>. Acesso em: 13 ago 2011.

REES, J. H.; SOUDAIN, S. E.; GREGSON N. A.; HUGHES, R. A. C. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. **The New England Journal of Medicine**, England, [online], v. 333, p. 1374-1379, 1995. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199511233332102>. Acesso em: 15 ago 2011.

RIVERA-AMILL, V.; KIM, B. J.; SESHU, J.; KONKEL, M. E. Secretion of the virulence associated Campylobacter invasion antigens from Campylobacter jejuni requires a stimulatory signal. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, p. 1607–1616, 2001.

ROLLINS, D.M.; COLWELL, R.R. Viable but non-culturable stage of *Campylobacter jejuni* and its role in survival in the aquatic environment. **Applied Environmental Microbiology** [online], v. 52, p. 531-538, 1986. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC203568/>. Acesso em: 17 ago 2011.

SILVA, N.; JUNQUEIRA, V.C. A.; TANIWAKI, M.H.; SANTOS, R.F.S.; GOMES, R.A.R. **Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos**. 3. ed. São Paulo: Livraria Varela, 2010. p.536.

SKIRROW, M.B; BLASER, M.J. Clinical aspects of Campylobacter infection. **Campylobacter**, Washington , 2 ed, cap 4, p. 69-88, 2000.

SMITH, J. L.; BAYLES, D. O. The contribution of cytolethal distending toxin to bacterial pathogenesis. **Critical Reviews in Microbiology**, Pennsylvania, [online] v.32, n.4, p.227-248, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123907>. Acesso em: 18 ago 2011.

STEPHENS, B. B.; LOAR, S. N.; GLADYS A. Role of CheB and CheR in the Complex Chemotactic and Aerotactic Pathway of *Azospirillum brasilense*. **Journal of Bacteriology**, v. 188, n. 13, p. 4759- 4768, 2006.

STRUGALA, V.; ALLEN, A.; DETTMAR P, W.; P, P. J. Colonic mucin: methods of measuring mucus thickness. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 62, p. 237–243, 2003.

TAKAHASHI, M.; KOGA, M.; YOKOYAMA, K.; YUKI, N. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* Isolated from Patients with Guillain-Barré and Fisher Syndromes in Japan. **Journal of Clinical Microbiology**, Japan, [online] v. 43, n. 1, p. 335-339, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC540119>. Acesso em: 15 ago 2011.

TU, Q. V.; MC GUCKIN, M. A.; MENDZ, G. L. *Campylobacter jejuni* response to human mucin MUC2: modulation of colonization and pathogenicity determinants. **Journal of Medical Microbiology**, v. 57, p. 795–802, 2008.

VAILLANT V.; VALK, H.; BARON, E.; ANCELLE, T.; COLIN, P. Foodborne Infections in France. **Foodborne Pathogens and Disease**, France, p. 221- 232, 2005.

VANDAMME, P. Taxonomy of the family Campylobacteraceae. **Campylobacter**, Washington, 2 ed, p 3-44, 2000.

VAN VLIET, A. H. M., KETLEY, J. M., Pathogenesis of enteric Campylobacter infection, **Journal of Applied Microbiology**, v. 90, p. 45S–56S, 2001

VUCIC, S.; KIERNAN, M C.; CORNBLATH, D. R. Guillain-Barré syndrome: an update. **Journal of Clinical Neuroscience** , v. 16, p. 733-741, 2009.

WASSENAAR, T. M. Toxin production by Campylobacter spp. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v.10, p.466-476, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO. **Water-related diseases**. 2011. Disponível em: http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/campylobacteriosis/en Acesso em 23 de agosto de 2011.