UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Análise fenotípica e sequenciamento do genoma completo de linhagens de *Campylobacter coli* isoladas de diversas fontes durante 16 anos no Brasil

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Bioagentes e Biotecnologia Aplicados à Farmácia

Orientada: Carolina Nogueira Gomes

Orientadora: Juliana Pfrimer Falcão

Ribeirão Preto
2019

RESUMO

Gomes, C. N. **Análise fenotípica e sequenciamento do genoma completo de linhagens de *Campylobacter coli* isoladas de diversas fontes durante 16 anos no Brasil.** 2019. 111f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Campylobacter spp., principalmente as espécies *C. coli* e *C. jejuni*, são a causa mais comum de doença bacteriana veiculada por alimentos em diversos países do mundo. No Brasil, há uma escassez de estudos de *C. coli*, o que dificulta avaliar a dimensão do envolvimento dessa bactéria como causadora de doença nos seres humanos e em animais, bem como, determinar o impacto de sua presença em alimentos e no meio ambiente. O objetivo geral desse trabalho foi caracterizar e analisar comparativamente por testes fenotípicos e sequenciamento do genoma completo, 63 linhagens de *C. coli* isoladas de fontes clínicas e não-clínicas. Nos testes fenotípicos foram estudadas 50 linhagens isoladas de humanos (12), animais (15), alimentos (8) e ambiente (15). Nos ensaios realizados tanto a 37°C quanto a 4°C, após 0,5h e 24 horas de incubação, a maioria das linhagens de *C. coli* estudadas apresentaram crescimento maior ou igual as linhagens controle *Salmonella* Typhimurium ATCC 14028 e *C. jejuni* ATCC 3329. Após a primeira hora de incubação em BHI suplementado com 7,5% de NaCl e em BHI ácido (pH=4,5) todas as linhagens estudadas permaneceram viáveis. Após 2 horas de incubação, um total de 13 linhagens incluindo 12 (24%) linhagens de *C. coli* e a linhagem controle *S. Typhimurium* ATCC 14028 apresentaram 100% de sobrevivência na presença de 7,5% de NaCl. Da mesma maneira, seis linhagens de *C. coli* e os dois controles estudados apresentaram 100% de sobrevivência após 2 horas de incubação em BHI pH=4,5. Um total de 23 linhagens apresentaram crescimento após 24 horas de incubação em aerofilia e foram selecionadas para o ensaio de *stress* oxidativo para o qual 16 linhagens apresentaram dados de sobrevivência após 10 minutos de incubação. Dezesete linhagens de *C. coli* apresentaram porcentagens de invasão e sobrevivência, em células epiteliais Caco-2, maior ou igual à porcentagem apresentada pela *S. Typhimurium* ATCC 14028 (73,2%) e 50% das linhagens estudadas apresentaram porcentagens de invasão e sobrevivência maior ou igual a porcentagem apresentada pelo *C. jejuni* ATCC 33291 (64,6 %). No ensaio de sobrevivência em macrófagos humanos U-937 sete linhagens de *C. coli* apresentaram porcentagens de sobrevivência maior ou igual a que foi a apresentada pela *S. Typhimurium* ATCC 14028 (73,2 %) e todas as linhagens estudadas sobreviveram mais que o *C. jejuni* ATCC 33291 (30,4 %). No ensaio de sobrevivência em macrófagos de frango HD-11, duas linhagens apresentaram porcentagem de sobrevivência igual ou maior do que a apresentada pela *S. Typhimurium* ATCC 14028 (76,7 %) e 45 das 50

linhagens estudadas apresentaram porcentagens de sobrevivência igual ou maior a que foi apresentada pelo *C. jejuni* ATCC 33291 (46%). A pesquisa de genes de resistência para as 63 linhagens de *C. coli* estudadas revelou a presença do gene *bla*_{OXA-605} e *bla*_{OXA-61} em 54% dessas. O gene *tet*(O) foi detectado em 14 (22,2%) linhagens e mutações na região QRDR do *gyrA* foram detectadas em 8 (12,7%) linhagens. O gene *cmeB* foi detectado em 6 (9,5%) das linhagens estudadas e os genes *aadE*-Cc, *aph*(3')-IIIa, *sat4*, *aad9* foram detectados em 4 (6,3%), 1 (1,6%), 1 (1,6%) e 1 (1,6%) linhagens, respectivamente. A metodologia de MLST identificou 18 STs diferentes, sendo que 3 linhagens apresentaram STs novos ainda não descritos no banco de dados e 16 STs dentre os 18 STs encontrados pertencem ao Complexo Clonal (CC) 828. A análise filogenética do cgMLST agrupou as 63 linhagens estudadas em 5 *clusters* principais, que apresentaram uma alta diversidade genômica entre eles e foi observada uma alta similaridade genética entre algumas linhagens isoladas de diferentes fontes. A análise filogenética do cgMLST das 63 linhagens de *C. coli* isoladas no Brasil em comparação a 3.401 isolados de diversos países nos permitiu observar uma ampla distribuição das 63 linhagens de *C. coli* e que algumas dessas linhagens isoladas no Brasil apresentam uma alta similaridade genética entre elas. Conclui-se que o comportamento das *C. coli* estudadas frente a diferentes condições de *stress* é provavelmente linhagem-dependente. A alta capacidade de invasão e sobrevivência em células epiteliais Caco-2 e em macrófagos U-937 e HD-11 reforça o potencial patogênico dessas linhagens. A alta frequência do gene *bla*_{oxa605} (*bla*_{oxa61}) é preocupante e pode levar a falha terapêutica quando o tratamento é realizado com β -lactâmicos. As análises do MLST e cgMLST demonstraram uma alta similaridade entre algumas linhagens estudadas sugerindo que o meio ambiente e os alimentos tem sido uma possível fonte de contaminação e/ou transmissão para humanos e animais no Brasil.

Palavras-chave: *Campylobacter coli*, testes fenotípicos, sequenciamento do genoma completo, predição de genes de resistência a antimicrobianos, MLST e cgMLST.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. História e taxonomia

As bactérias que atualmente pertencem ao gênero *Campylobacter* foram descritas pela primeira vez em 1886 por Theodor Escherich que publicou uma variedade de artigos nos quais ele descrevia a presença de uma bactéria curva e não cultivável na biópsia do cólon de crianças que haviam morrido de uma doença denominada por ele de “*cholera infantum*”. Além disso, Theodor relatou a presença dessas bactérias curvas em amostras de fezes e muco intestinal associados a diarreia em recém-nascidos (KIST, 1986; BUTZLER, 2004).

Em 1909, dois cirurgiões veterinários, McFadyean e Stockman reportaram a presença de microrganismos curvos em fetos abortados de ovelhas (MCFADYEAN; STOCKMAN, 1913). Em 1919, Smith investigou doenças infecciosas que estavam causando aborto em bovinos nos Estados Unidos e isolou bactérias as quais ele denominou de “*spirillum*”. Ao finalizar o estudo Smith e Taylor concluíram que se tratava das mesmas bactérias isoladas por McFadyean e Stockman e a denominaram *Vibrio fetus* (SMITH; TAYLOR, 1919).

O primeiro relato de infecções em humanos causadas por bactérias do gênero, atualmente conhecido como *Campylobacter*, foi feito em Illinois em 1938. As infecções foram associadas ao consumo de leite cru por 355 pacientes e o microrganismo isolado da hemocultura desses pacientes foi denominado *Vibrio jejuni* (BUTZLER, 2004).

O gênero *Campylobacter*, cuja palavra de origem grega significa bacilo curvo, foi inicialmente proposto por Sebald e Véron em 1963. Baseados na relação Citosina/Guanina do DNA, o gênero *Vibrio* foi separado do gênero *Campylobacter* após verificarem que o teor de Guanina/Citosina das bactérias do gênero *Vibrio* oscilava em torno de 47% enquanto que no gênero *Campylobacter* essa variação era de 30 a 40% (KETLEY, 1997). Em 1973, Véron e Chatelain publicaram um estudo mais detalhado envolvendo a taxonomia desses microrganismos microaerófilos “*Vibrio-like*” e consideraram quatro espécies distintas como pertencentes ao gênero *Campylobacter*, sendo elas, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* e *Campylobacter sputorum* (VÉRON; CHATELAIN, 1973).

A partir dos anos 80, microrganismos então classificados como “*Campylobacter-like*” foram isolados de diversas fontes, tais como, ambiente, alimentos, animais e humanos. Estudos envolvendo os “*Campylobacter-like organisms (CLO)*” foram, gradativamente, identificando novas espécies de *Campylobacter* ou variantes bioquímicas das espécies pré-estabelecidas. Comparações utilizando uma porção do 16S rRNA identificaram clades distintos dentro do gênero e novos gêneros. Dessa maneira, várias espécies do grupo CLO foram transferidas, como

por exemplo o *Campylobacter pylori* que passou a pertencer ao gênero *Helicobacter*, e ocorreu a criação do gênero *Arcobacter* (GOODWIN *et al.*, 1989; ON, 2001; ENGBERG, 2006).

Em 1991, uma completa revisão da taxonomia e nomenclatura do gênero *Campylobacter* foi proposta (VANDAMME *et al.*, 1991) a partir da análise dos dados de hibridização DNA-rRNA e análise de dados fenotípicos e genéticos. Estes microrganismos ficaram agrupados na superfamília rRNA VI que compreende os grupos homólogos I, II e III representados pelos gêneros *Campylobacter*, *Arcobacter* e *Helicobacter*, respectivamente. Devido à estreita relação filogenética e características fenotípicas e genotípicas similares entre os grupos I e II foi proposto a criação e inclusão de ambos na família *Campylobacteraceae* (ENGBERG, 2006).

1.2. O gênero *Campylobacter*

O gênero *Campylobacter* pertence à família *Campylobacteraceae* e atualmente é composto por 32 espécies denominadas como, *Campylobacter coli*; *Campylobacter jejuni* (*Campylobacter jejuni* subsp. *doylei*, *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni*); *Campylobacter avium*; *Campylobacter canadensis*; *Campylobacter concisus*; *Campylobacter cuniculorum*; *Campylobacter curvus*; *Campylobacter fetus* (*Campylobacter fetus* subsp *fetus*; *Campylobacter fetus* subsp *venerealis*, *Campylobacter fetus* subsp *testudium*); *Campylobacter gracilis*; *Campylobacter helveticus*; *Campylobacter hominis*; *Campylobacter hyointestinalis* (*Campylobacter hyointestinalis* subsp. *hyointestinalis*, *Campylobacter hyointestinalis* subsp. *lawsonii*); *Campylobacter insulaenigrae*; *Campylobacter lanienae*; *Campylobacter lari* (*Campylobacter lari* subsp *lari*; *Campylobacter lari* subsp *concheus*); *Campylobacter mucosalis*; *Campylobacter peloridis*; *Campylobacter rectus*; *Campylobacter showae*; *Campylobacter sputorum* (*Campylobacter sputorum* bv *sporutum*, *Campylobacter sputorum* bv *faecalis*, *Campylobacter sputorum* bv *paraureolyticus*); *Campylobacter subantarcticus*; *Campylobacter upsaliensis*; *Campylobacter ureolyticus*; *Campylobacter corcagiensis*; *Campylobacter volucris* e *Campylobacter iguaniorum*; *Campylobacter geochelonis*; *Campylobacter pinnipediorum* (*Campylobacter pinnipediorum* subsp. *pinnipediorum*, *Campylobacter pinnipediorum* subsp. *caledonicus*); *Campylobacter blaseri*; *Campylobacter hepaticus*; *Campylobacter ornithocola* e *Campylobacter troglodytis* (FITZGERALD, 2015; PICCIRILLO *et al.* 2016; GILBERT *et al.* 2017; COSTA; IRAOLA, 2019).

Dentre todas as espécies de *Campylobacter* acima descritas, as espécies *C. coli* e *C. jejuni* são a principal causa de doenças gastrointestinais em humanos sendo o *C. coli*

responsável por 1-25% das infecções causadas por bactérias pertencentes ao gênero *Campylobacter* (MERCHANT-PATEL *et al.*, 2010; MAN, 2011; SILVA *et al.*, 2011; FITZGERALD, 2015; EFSA, 2018).

As espécies *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* e *C. upsaliensis* formam um grupo geneticamente relacionado e são espécies denominadas termotolerantes por apresentarem temperatura ótima de crescimento em torno de 42°C (ON, 2001). O restante das espécies pode ser dividido em 3 grupos, sendo, espécies que raramente causam doenças em humanos e estão associadas a bovinos, ovinos ou suínos, como por exemplo, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter sputorum*, e *Campylobacter hyointestinalis*; espécies que estão relacionadas com doença periodontal ou foram isoladas de humanos, como por exemplo, *Campylobacter curvus*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae* e *Campylobacter concisus*; e espécies que foram isoladas de água ou alimentos contaminados e não estão associadas a doenças em humanos, como por exemplo, *Campylobacter insulaenigrae* e *Campylobacter canadensis* (MILLER *et al.*, 2011; FITZGERALD, 2015).

1.2.1. Características do microrganismo

O gênero *Campylobacter* compreende microrganismos Gram-negativos de morfologia diversificada, apresentando-se, usualmente, na forma espiral ou curva, possuem de 0,2 a 0,8 µm de diâmetro por 0,5 a 5,0 µm de comprimento, não produzem esporos e são móveis devido à presença de um único flagelo polar em uma ou em ambas as extremidades, com exceção da espécie *C. gracilis* que não possui flagelo e da espécie *C. showae* que possui múltiplos flagelos (KETLEY, 1997; SILVA *et al.*, 2011; FITZGERALD, 2015; UMARAW *et al.*, 2017).

As bactérias pertencentes ao gênero *Campylobacter* são nutricionalmente exigentes e requerem condições específicas para o seu crescimento. A maioria das espécies de *Campylobacter* são consideradas microaerófilas estritas e necessitam de uma atmosfera com aproximadamente 5% de O₂, 10% de CO₂ e 85% de N₂ para proliferarem (KETLEY, 1997; JOHN *et al.*, 2011; MAN, 2011). No entanto, algumas espécies tais como, *Campylobacter concisus*, *Campylobacter curvus*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter mucosalis*, *Campylobacter showae* e *Campylobacter gracilis* requerem hidrogênio ou formiato como doador de elétrons para o crescimento microaerófilo e além disso, certas espécies preferem condições anaeróbicas e outras aeróbicas para o seu crescimento (MAN, 2011; EPPS, 2013; KAAKOUSH *et al.*, 2015).

O metabolismo oxidativo está presente em todas as espécies de *Campylobacter* com exceção da espécie *C. gracilis*. A obtenção de energia ocorre através da oxidação de aminoácidos ou ácidos intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico, uma vez que as bactérias pertencentes ao gênero *Campylobacter* não fermentam nem oxidam carboidratos para obtenção de energia (VANDAMME, 2000; SILVA, 2011). Especificamente a espécie *C. coli*, é produtora de oxidase e catalase, capaz de reduzir nitrato a nitrito, hidrolisar acetato de hidroxila e incapaz de hidrolisar hipurato, característica esta que a diferencia da espécie *C. jejuni* (DEBRUYNE *et al.*, 2008; SILVA, 2011; FACCIOLÀ *et al.*, 2017).

Campylobacter spp. não é capaz de crescer em ambientes com atividade de água (a_w) menor do que 0,987, são microrganismos sensíveis a concentrações de NaCl maiores do que 2% p/v e o pH ótimo para a multiplicação das bactérias desse gênero varia entre 6,5 e 7,5. A temperatura ótima de crescimento dos microrganismos desse gênero varia de 37°C a 42°C, sendo incapazes de crescer a temperaturas iguais ou superiores a 55°C e inferiores a 30°C, devido à ausência de genes que codificam as proteínas *cold shock* as quais desempenham um importante papel na adaptação a baixas temperaturas (BUTZLER, 2004; LEVIN, 2007; SILVA, 2011, FACCIOLÀ *et al.*, 2017).

Em culturas antigas, ou sob condições adversas de cultivo, esses microrganismos possuem a capacidade de se transformar em células esféricas ou cocóides que são denominadas formas viáveis, porém não cultiváveis (VNC). A transição da morfologia celular curva para a forma cocóide ocorre na fase estacionária do crescimento e, durante esse processo, não são detectáveis por metodologias convencionais de diagnóstico (BUTZLER, 2004; GARENAUX *et al.*, 2008; SILVA, 2011). A capacidade de recuperar-se de tal estado e causar infecções pode variar. Alguns estudos sugerem que as espécies de *Campylobacter* não são capazes de reverter de um estado VNC para uma forma capaz de realizar colonização (ZIPRIN *et al.*, 2003; ZIPRIN; HARVEY, 2004), enquanto outros relatam reversão bem-sucedida após a passagem pelos animais (SAHA *et al.*, 1991; TALIBART *et al.*, 2000; BAFFONE *et al.*, 2006). Portanto, essa área de pesquisa permanece controversa e inconclusiva (BRONOWSKI; JAMES; WINSTANLEY, 2014).

O genoma das bactérias do gênero *Campylobacter* varia entre 1,4 a 2,5 megabases (Mb) com conteúdo de citosina e guanina que podem variar de 28% a 45%, sendo, portanto, rico em adenina e timina (IRAOLA *et al.*, 2014). As espécies mais relacionadas a saúde humana e animal, *C. coli* e *C. jejuni*, possuem genomas em torno de 1,6 a 1,8 Mb com conteúdo de citosina e guanina em torno de 30% sendo considerados os menores genomas quando comparados a

maioria das espécies emergentes de *Campylobacter* (BIGGS *et al.*, 2011; FACCIOLÀ *et al.*, 2017; COSTA; IRAOLA, 2019).

As espécies de *Campylobacter* estão amplamente distribuídas na natureza podendo ser isoladas de humanos e animais, tais como, aves, mamíferos, animais domésticos, répteis, moluscos e protozoários, entretanto, 50%-80% dos reservatórios desse patógeno são atribuídos a aves de maneira geral (FITZGERALD; NACHAMKIN, 2007; HAVELAAR *et al.*, 2007; FITZGERALD, 2015;). Baseado em estudos epidemiológicos e avaliação da exposição estima-se que as rotas mais importantes de transmissão desse patógenos estão associadas ao manuseio, consumo e preparação de frango e produtos derivados de frango, consumo de alimentos crus ou sem o cozimento adequado, contaminação cruzada durante o processo de preparação dos alimentos e o contato direto com animais portadores de *Campylobacter* spp. (CORY; ATABAY, 2001; NADEAU *et al.*, 2002; HAVELAAR *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2011; EFSA, 2018).

1.2.2. Manifestações clínicas e patogênese

A doença causada por *C. coli* é denominada campilobacteriose e a sua transmissão ocorre pela ingestão de alimentos contaminados pela bactéria, tais como carne de aves, suínos e bovinos, leite não pasteurizado, água não tratada e também pelo contato com animais portadores, incluindo animais de estimação (ALLOS, 2001; MOORE *et al.*, 2005; GRAS *et al.*, 2013).

A campilobacteriose é clinicamente indistinguível das infecções causadas por outros importantes enteropatógenos, como *Salmonella*, *Shigella* e algumas espécies de *Yersinia*, e sua baixa dose infectante, aproximadamente 360 UFC/mL, pode ser considerada um agravante (HARA-KUDO; TAKATORI, 2011; KAAKOUSH *et al.*, 2015). A infecção é caracterizada por uma diarreia autolimitada, que pode apresentar-se sanguinolenta ou não, acompanhada de febre, dores abdominais e raramente de vômitos, dor de cabeça e dor muscular. O período de incubação é normalmente de 2 a 5 dias, podendo se estender por até 10 dias (BUTZLER, 2004; YOUNG *et al.*, 2007). Em casos mais graves, onde a reposição hidroeletrólítica não se faz suficiente, o uso de antimicrobianos é recomendado (SNELLING *et al.*, 2005; POLLETT *et al.*, 2012).

Embora a campilobacteriose seja geralmente considerada benigna, complicações pós infecção e manifestações extra intestinais podem ser graves e as vezes fatais. Existem relatos de bacteremia, sepse, meningite, artrite reativa, endocardite, aborto, periodontite, celulite e

abcessos em locais variados associados a infecção por espécies de *Campylobacter* posteriormente a infecção intestinal (BLASER *et al.*, 1986; SELANDER, 1993; BUTZLER, 2004; CRUSHELL *et al.*, 2004; MAN, 2011). As sequelas mais relevantes incluem a síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller-Fisher, artrite reativa, síndrome de Reiter, síndrome hemolítico-urêmica, doença de Crohn e colite ulcerativa (GILLESPIE *et al.*, 2002; MAN, 2011; AJENE *et al.*, 2013; KEITHLIN *et al.*, 2014; KEITHLIN *et al.*, 2015; ESAN *et al.*, 2017).

A síndrome de Guillain-Barré é uma complicação pós infecção grave e caracteriza-se pelo aparecimento de fraqueza muscular aguda e perda dos reflexos tendinosos (ACHESON; ALLOS, 2001; ALLOS, 2001; TAKAHASHI *et al.*, 2005; HALPIN *et al.*, 2018). O desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré se dá através de um mecanismo de mimetismo antigênico entre os lipopolissacarídeos da parede celular bacteriana e os gangliosídeos da membrana dos nervos periféricos. Uma vez que a estrutura do gangliosídeo GM1 presente na membrana das células nervosas é semelhante aos glicolipídios do polissacarídeo de parede celular do *Campylobacter*, os anticorpos produzidos devido à infecção pela bactéria podem produzir uma reação cruzada e atacar os nervos, interferindo na condução dos estímulos nervosos, causando fraqueza muscular que pode evoluir para paralisia muscular aguda (HADDEN; GREGSON, 2001; TAKAHASHI *et al.*, 2005; WILLISON *et al.*, 2016). Embora a infecção por *C. jejuni* seja responsável por aproximadamente 30% dos casos da síndrome de Guillain-Barré no mundo, o risco de desenvolver a síndrome após a infecção por essa espécie bacteriana é realmente pequeno (< 1 caso da síndrome de Guillain-Barré a cada 1.000 infecções por *C. jejuni*) entretanto, alguns estudos tem demonstrado um aumento desse risco após infecções com determinados sorotipos de *Campylobacter jejuni* (ALLOS, 1997; ALLOS *et al.*, 1998; ACHESON; ALLOS, 2001; YUKI; HARTUNG, 2012).

Embora saibamos que os mecanismos que envolvem a patogênese de *Campylobacter* spp. estão relacionados aos processos de adesão e invasão ao epitélio intestinal, a elucidação desse processo como um todo não está completa e muito do que se sabe está relacionado, especificamente à espécie *C. jejuni* (YOUNG *et al.*, 2007; REID *et al.*, 2008; BIRK *et al.*, 2012; KUMAR-PHILLIPS *et al.*, 2013). Entretanto, modelos *in vitro* de cultura celular humana e animal e modelos animais *in vivo* tem ajudado a desvendar os vários mecanismos que facilitam a infecção das espécies consideradas emergentes como é o caso de *C. coli* (MAN, 2011).

Após a ingestão, *C. coli* migra através do estômago e atinge o lúmen intestinal. As bactérias desse gênero possuem flagelo que confere a elas a capacidade de mover-se através da camada de muco que reveste o epitélio intestinal aderindo-se a essas células e posteriormente

invadindo-as. Existem evidências que sugerem que estas bactérias podem translocar-se através do epitélio intestinal tanto por via transcelular como por via paracelular (SNELLING *et al.*, 2005; MAN, 2011). Durante o processo de infecção por *C. coli*, ocorre a interação com células não-fagocíticas do epitélio intestinal, assim como, com células fagocíticas do sistema imune do hospedeiro (BLACK *et al.*, 1988; BABAKHANI; JOENS, 1993). Acredita-se que as diversas manifestações clínicas da campilobacteriose em seres humanos estão diretamente relacionadas com o potencial de virulência variável dos diferentes isolados em conjunto com a predisposição imunológica dos pacientes (ALLOS, 2001; JANSSEN *et al.*, 2008; DASTI *et al.*, 2010).

Ao atingirem a camada submucosa essas bactérias resistem a fagocitose devido à presença de uma camada protetora que atua inibindo a deposição do sistema complemento sobre a membrana bacteriana durante a fase sistêmica da infecção. Ademais, proteínas efetoras podem ser entregues às células epiteliais do hospedeiro através de um sistema de secreção do tipo IV (T4SS) (VAN VLIET; KETLEY, 2001; YOUNG *et al.*, 2007; MAN, 2011). O processo de patogênese também envolve a produção de toxinas, incluindo a toxina distensora citoletal (*cytolethal distending toxin*, CDT). A ligação desta toxina à superfície da célula hospedeira é mediada pelas proteínas CdtA e CdtC seguida da entrega de CdtB ao núcleo celular do hospedeiro causando danos ao DNA da célula hospedeira e promovendo a interrupção do ciclo celular. Outras toxinas, como por exemplo a hemolisina, também podem ser produzidas durante o processo de bacteremia promovendo a lise dos eritrócitos (VAN VLIET; KETLEY, 2001; Man, 2011).

Ao analisarmos todo o processo que resulta na infecção bacteriana, nos deparamos com uma gama de *stress* aos quais a bactéria é submetida e deve ser capaz de sobreviver para causar o processo infeccioso, tais como: exposição e sobrevivência a ambientes com baixo pH, sobrevivência frente a espécies reativas de oxigênio e nitrogênio dentre outros. A capacidade de lidar com o *stress* ambiental é fundamental para a sobrevivência bacteriana. No que se refere ao pH, a bactéria é primeiramente exposta a ácidos inorgânicos (H⁺) presente no fluido gástrico estomacal e no momento seguinte é exposta aos ácidos orgânicos do intestino delgado (AUDIA *et al.*, 2001; RAO *et al.*, 2004). A acidez do estômago humano é dependente de variáveis fisiológicas que incluem a ingestão de alimentos, na ausência destes a média do pH do lúmen estomacal está em torno de 2,0 com variações de 1,5 a 5,5 (DRESSMAN *et al.*, 1990; FOSTER, 2004). De maneira geral, as bactérias respondem ao baixo pH induzindo diferentes sistemas para a manutenção do pH tais como: sistemas que previnem a entrada de H⁺, retiram o H⁺

presente no interior da célula, consomem o H⁺ em reações químicas ou utilizam-no para o reparo de danos celulares (BAIK *et al.*, 1996; COTTER *et al.*, 2000).

Estudos recentes demonstraram que a limitação de oxigênio, quantidade de NaCl, flutuações de temperatura dentre outros fatores também possuem um grande impacto sobre a virulência. A modulação de uma resposta a esses fatores de *stress* pode ter implicações na patogênese de linhagens bacterianas. Esses dados foram obtidos tanto *in vitro*, através da análise de um modelo de crescimento em caldo e utilizando linhagem celular de origem humana, quanto *in vivo* utilizando um modelo animal (BO ANDERSEN *et al.*, 2007; OLESEN *et al.*, 2009).

1.2.3. Tratamento e susceptibilidade a antimicrobianos

A gastroenterite causada por *C. coli* é, na maioria dos casos, autolimitada e não necessita do uso de antimicrobianos, apenas de reposição hidroeletrólítica. Entretanto, sintomas graves e prolongados, pacientes imunocomprometidos ou infecções sistêmicas e crônicas associadas a infecção por *C. coli* devem ser tratadas com antibioticoterapia (SNELLING *et al.*, 2005; RUIZ-PALACIOS, 2007; POLLETT *et al.*, 2012; CDC, 2019). Nesses casos, fluoroquinolonas, tetraciclina e macrolídeos são medicamentos de escolha para o tratamento. Todavia, o aumento da resistência a esses antibióticos tem comprometido a eficácia dos tratamentos (AARESTRUP; ENGBERG, 2001; ENGBERG *et al.*, 2001; GIBREEL; TAYLOR, 2006; ALFREDSON; KOROLIK, 2007; SILVA *et al.*, 2011; DUARTE *et al.*, 2014; PERGOLA *et al.*, 2017). Alternativamente, o uso de aminoglicosídeos vem sendo utilizado em casos de infecções sistêmicas por linhagens de *C. coli* multirresistentes (AARESTRUP; ENGBERG, 2001; SILVA *et al.*, 2011; WHITEHOUSE *et al.*, 2018). Vale ressaltar, que todas as espécies de *Campylobacter* possuem resistência intrínseca a bacitracina, novobiocina, penicilinas, à maioria das cefalosporinas, vancomicina, rifampicina, sulfametoxazol e trimetoprim (MCNULTY, 1987; ALLOS, 2001; FITZGERALD *et al.*, 2008; WIECZOREK; OSEK, 2013; WHITEHOUSE *et al.*, 2018).

Estudos comparando a evolução dos padrões de resistência a antibióticos das espécies de *Campylobacter* demonstraram um rápido desenvolvimento de resistência tanto em linhagens de origem clínica como em isolados de alimentos (ENDTZ, 1991; RAUTELIN *et al.*, 1991; SÁNCHEZ *et al.*, 1994; LUCEY *et al.*, 2002; GALLAY *et al.*, 2007; MAZI *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2011; DUARTE *et al.*, 2014; KHALID *et al.*, 2015). Existem evidências de que o uso indiscriminado de antibióticos na produção animal ao longo de décadas, a fim de controlar,

prevenir e tratar infecções, além de estimular o crescimento dos animais tenha contribuído para o surgimento e propagação da resistência a antibióticos entre as espécies de *Campylobacter* (ROZYNEK *et al.*, 2007; IGIMI *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2011).

As fluoroquinolonas foram introduzidas na terapia clínica e produção animal na década de 1980 e o primeiro relato de bactérias do gênero *Campylobacter* resistentes a essa classe de antimicrobianos foi feito no final dos anos 80 na Europa (ENGBERG *et al.*, 2001; WEGENER; ENGBERG, 2003; ENGBERG, 2006). Desde então, um aumento drástico na incidência de *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas tem sido relatado em diferentes países do mundo (ENDTZ *et al.*, 1991; HOGE *et al.*, 1998; ALLOS, 2001; NACHAMKIN *et al.*, 2002; PADUNGTION; KANEENE, 2003; LUANGTONGKUM *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2011; NGUYEN *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016; WOZNIK-BIEL, *et al.*, 2018). Segundo a Organização mundial de saúde (OMS) as bactérias do gênero *Campylobacter* resistentes a fluoroquinolonas foram consideradas como um risco a saúde humana e classificadas como Prioridade 2 (alta) para a produção e desenvolvimento de novos antibióticos (OMS, 2017).

A resistência a tetraciclina tem sido frequentemente reportada por diversos programas de monitoramento como sendo moderada-alta (50%-100%) tanto para *C. coli* como para *C. jejuni* isolados de diversas fontes (CDC; NARMS, 2018; GOVERNMENT OF CANADA, 2018; EFSA; ECDC, 2019), o que pode ser explicado pela alta pressão seletiva exercida pelo uso indiscriminado desse antibiótico. Nos Estados Unidos, bem como, em diversos países do mundo, a tetraciclina é amplamente utilizada na medicina veterinária sendo considerada o antibiótico mais vendido para uso animal (EMA; ESVAC, 2018; FDA, 2018).

Comparada a resistência as fluoroquinolonas e tetraciclinas, a resistência aos macrolídeos é menos prevalente em *Campylobacter*. Entretanto, um aumento na prevalência de *C. coli* resistentes a macrolídeos tem sido relatado em diversos países ao redor do mundo (LI *et al.*, 2016; SHOBO *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016; BOLINGER; KATHARIOU, 2017; WHITEHOUSE *et al.*, 2018).

No que se refere aos aminoglicosídeos, a incidência de *Campylobacter* resistente a essa classe de antimicrobianos é considerada baixa na maioria dos países (CARREIRA *et al.*, 2012; PÉREZ-BOTO *et al.*, 2013; KASHOMA, *et al.*, 2016; NGUYEN *et al.*, 2016; CANTERO *et al.*, 2018). No entanto, de acordo com o *National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria* (NARMS) as taxas de resistência a gentamicina aumentaram bruscamente em *C. coli* isolados de humanos e frangos entre os anos de 2007 a 2011. Ademais, na China diversos estudos têm demonstrado altas taxas de resistência a gentamicina em *Campylobacter*

isolados de frangos e suínos (CHEN *et al.*, 2010; QIN *et al.*, 2011; MA *et al.*, 2014; YAO *et al.*, 2017).

Torna-se imprescindível salientar, que por razões ainda não esclarecidas, a espécie *C. coli* é comumente mais resistente a múltiplos antibióticos do que os isolados de *C. jejuni* (D'LIMA *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2011; TANG *et al.*, 2017).

1.2.4. Mecanismos de resistência em *Campylobacter*

Os mecanismos de resistência mais frequentemente adquiridos e utilizados pelas bactérias estão relacionados a alteração da permeabilidade da parede celular, degradação enzimática, alteração do sítio de ação do antimicrobiano e efluxo ativo do antimicrobiano através da parede celular. Dados da literatura demonstram que as espécies de *Campylobacter* desenvolveram múltiplos mecanismos de resistência antimicrobiana (ALLOS, 2001; SILVA *et al.*, 2011; DUARTE *et al.*, 2014; KHALID *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2017; WHITEHOUSE *et al.*, 2018).

As fluoroquinolonas inibem a síntese do DNA bacteriano ligando-se a DNA girase e bloqueando a replicação do DNA o que resulta na morte celular. A DNA girase ou topoisomerase II e a topoisomerase IV, desempenham funções essenciais na replicação, transcrição, recombinação e reparo do DNA bacteriano e são alvos da ação de tais antimicrobianos. Ambas as enzimas são constituídas por dois pares de subunidades denominadas GyrA e GyrB e ParC e ParE, respectivamente (HOOPER, 2001; PAYOT *et al.*, 2006; TADESSE *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2017; WHITEHOUSE *et al.*, 2018). Embora as duas enzimas estejam presentes na maioria das bactérias, *Campylobacter* não possui os genes *parC* e *parE* e dessa maneira a topoisomerase IV não é sítio de ação para as fluoroquinolonas nessa espécie bacteriana (BACHOUAL *et al.*, 2001; PAYOT *et al.*, 2002; PIDDOCK *et al.*, 2003; KINANA *et al.*, 2007; SMITH; FRATAMICO, 2010). Além disso, ainda que existam relatos de mutações no gene *gyrB*, estas não são associadas a resistência a fluoroquinolonas em *Campylobacter* (BACHOUAL *et al.*, 2001; IOVINE, 2013; TANG *et al.*, 2017; WHITEHOUSE *et al.*, 2018).

A substituição de aminoácidos na região QRDR (*quinolone resistance determining region*) é o mecanismo de resistência a fluoroquinolonas mais frequentemente descrito em *Campylobacter*. Embora na maioria das bactérias Gram-negativas seja necessário dois pontos de mutação na região QRDR do *gyrA* para que a resistência a quinolonas seja observada, um único ponto de mutação é suficiente para que se obtenha níveis clinicamente relevantes de

resistência a quinolonas em *Campylobacter*. A mutação mais frequentemente reportada é a troca de uma citosina por uma timina na posição 257 no gene *gyrA* (C257T), que promove a substituição de uma treonina por uma isoleucina na posição 86 (Thr86Ile) e confere um alto nível de resistência a antimicrobianos dessa classe (PAYOT *et al.*, 2006; IOVINE, 2013; WIECZOREK; OSEK, 2013; YANG *et al.*, 2017).

As tetraciclina são antibióticos que inibem a síntese de proteínas ligando-se a porção 16S da subunidade 30S do ribossomo. O mecanismo mais importante de resistência tetraciclina em bactérias resulta da aquisição de genes (*tet*) de resistência que codificam bombas de efluxo ou proteínas de proteção ribossômica (RPPs) (CHOPRA; ROBERTS, 2001). Em *Campylobacter*, o mecanismo de resistência a tetraciclina predominante é a proteção do sítio de ligação no ribossomo pelas proteínas de proteção ribossômicas (RPPs) codificadas pelo gene *tet(O)*. O gene *tet(O)* pode ser encontrado no cromossomo ou plasmídeo bacteriano e confere altos níveis de resistência a tetraciclina (512µg/mL) (IOVINE, 2013; WIECZOREK; OSEK, 2013; YANG *et al.*, 2017).

Os macrolídeos são antimicrobianos usualmente utilizados no tratamento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas incluindo as espécies de *Campylobacter*, para as quais a eritromicina é frequentemente uma droga de escolha. Essa classe de antimicrobianos atua interrompendo a síntese proteica do ribossomo bacteriano na subunidade 50S e dois mecanismos de resistência tem sido reportado em *Campylobacter*: a modificação no sítio de ligação do ribossomo causada por mutações no gene 23S rRNA e/ou alterações nas proteínas ribossômicas L4 e L22 e a modificação do alvo ribossômico por metilação através do gene *erm(B)* (WIECZOREK; OSEK, 2013; BOLINGER; KATHARIOU, 2017). Substituições de base nas posições 2074 e 2075 nos resíduos de adenina no gene 23S rRNA conferem resistência a eritromicina em *Campylobacter*, sendo as substituições A2074T e A2075G associadas a altos níveis de resistência em *C. coli* e *C. jejuni* (GIBREEL; TAYLOR, 2006; BOLINGER; KATHARIOU, 2017).

A gentamicina é um importante aminoglicosídeo utilizado em casos de infecções sistêmicas por linhagens de *C. coli* multirresistentes. Esse antibiótico atua ligando-se a subunidade 30S do ribossomo impedindo, dessa maneira, a síntese proteica. Vários mecanismos de resistência têm sido descritos em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e um grande número de genes de resistência aos aminoglicosídeos foram identificados, entretanto, apenas os genes *aad9*, *aadE*, *sat4*, *aphA-1*, 3, 4, e 7, *aac(6')*, *ant(6')*, *aacA4*, *aph(3')-Ic*, *aph(3')-IIIa*, *aph(2'')-If*, *f1*, *f2*, e *f3*, *aph(2'')-Ib*, *Ic*, *Ih*, e *Ig*, *aac(6')-Ie/aph(2'')-Ia* (também denominado

aacA/aphD), e *aac(6')-Ie/aph(2'')-Ia* foram identificados em *Campylobacter* (QIN *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2015; YAO *et al.*, 2017; WHITEHOUSE *et al.*, 2018).

As bombas de efluxo CmeABC e CmeDEF tem sido reportada em *Campylobacter*. A CmeABC é codificada por um operon composto de três genes *cmeA*, *cmeB* e *cmeC* que codificam uma proteína de fusão periplasmática, um transportador de membrana interna e uma proteína de membrana externa, respectivamente e é descrita como o principal mecanismo de efluxo de drogas causando a resistência de *Campylobacter* a varios antimicrobianos. Ademais, a bomba de efluxo atua sinergicamente com os mecanismos de resistência acima descritos para fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrolídeos e aminoglicosídeos (IOVINE, 2013; WIECZOREK; OSEK, 2013; YANG *et al.*, 2017).

1.3. Métodos de tipagem bacteriana

A tipagem molecular microbiana tem como objetivo principal avaliar as relações entre os microrganismos isolados. Compreender as relações clonais entre microrganismos é essencial para a determinação de rotas e fontes de infecção, identificação de surtos e contaminações cruzadas de patógenos relacionados a saúde, identificação de linhagens virulentas e na avaliação da eficácia de medidas de controle microbiológico. Dessa maneira, a tipagem bacteriana tem contribuído substancialmente na melhora da eficácia dos sistemas de vigilância e nas estratégias de controle em saúde pública (TENOVER *et al.*, 1997; MACCANNELL, 2013; RANJBAR *et al.*, 2014).

Os métodos tradicionais de tipagem bacteriana são baseados em metodologias fenotípicas tais como, sorotipo, biotipo, fagotipo, padrão de resistência a antimicrobianos, entre outros. Entretanto, essas metodologias de tipagem são, muitas vezes, limitadas devido a sua baixa capacidade em discriminar linhagens pertencentes a uma mesma espécie e também por sua baixa reprodutibilidade intra e inter laboratoriais (OLIVE; BEAN, 1999; FOXMAN *et al.*, 2005). Assim, métodos genotípicos têm sido cada vez mais utilizados na identificação, caracterização e estudos epidemiológicos e taxonômicos bacterianos complementando os métodos convencionais baseados em características fenotípicas e auxiliando na compreensão da estrutura genômica de diferentes patógenos (COOPER; FEIL, 2004).

O sucesso da implementação e utilização de um método de tipagem molecular depende do seu poder discriminatório, que mede a capacidade de um método em atribuir um padrão molecular específico para um isolado, a proporção de linhagens distintas designadas por um método e a reprodutibilidade do método (HUNTER, 1990; MASLOW *et al.*, 1993). A

concordância epidemiológica, ou seja, a similaridade entre o agrupamento de determinadas linhagens por um determinado método, as informações epidemiológicas disponíveis para essas linhagens, e a possibilidade de automação para que se tenha um elevado rendimento também são considerações importantes (VAN BELKUM *et al.*, 2007)

Vários métodos de tipagem molecular, tais como *pulsed field gel electrophoresis* (PFGE), sequenciamento da pequena região variável (*short variable region*, SVR) do gene *flaA*, *clustered, regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR), *high resolution melting analysis* (HRMA), *multilocus sequence typing* (MLST) e sequenciamento do genoma completo, dentre outros, vêm sendo utilizados com sucesso na tipagem molecular e nos estudos epidemiológicos e filogenéticos de bactérias do gênero *Campylobacter* (MEINERSMANN *et al.*, 1997; DINGLE *et al.*, 2001; SAILS *et al.*, 2003; CLARK *et al.*, 2005; KARENLAMPI *et al.*, 2007; PRICE *et al.*, 2007; SHEPPARD *et al.*, 2009; AQUINO *et al.*, 2010; OPORTO *et al.*, 2011; AHAMED *et al.*, 2012; WIECZOREK *et al.*, 2013; ABAY *et al.*, 2014; DUARTE *et al.*, 2014; LLARENA *et al.*, 2015; GOMES *et al.*, 2016; CODY *et al.*, 2017; FRAZÃO *et al.*, 2017; PERGOLA *et al.*, 2017; COLLADO *et al.*, 2018; WÜRFEL *et al.*, 2019).

1.3.1. Multilocus Sequence Typing

A metodologia do MLST foi proposta por Maiden e colaboradores como uma metodologia capaz de superar os problemas de reprodutibilidade inter-laboratoriais enfrentados pelas metodologias de tipagem tradicionais (MAIDEN *et al.*, 1998).

Essa metodologia baseia-se no sequenciamento de genes essenciais ou de manutenção denominados genes *housekeeping*. Após o sequenciamento, as sequências são depositadas em um banco de dados *online*, sendo cada sequência correspondente a um alelo. Sequências distintas são caracterizadas como diferentes alelos e recebem, arbitrariamente, um número de identificação. O conjunto de alelos de cada amostra bacteriana dá origem ao *sequence typing* (ST) que é utilizado em análises filogenéticas, populacionais e evolucionárias de diversos patógenos bacterianos (MAIDEN *et al.*, 1998; URWIN; MAIDEN, 2003).

A técnica de MLST possui a vantagem de ser altamente reprodutível além do fato de que seus resultados podem ser disponibilizados e compartilhados em bancos de dados específicos e disponíveis *online*, possibilitando assim, a análise comparativa da diversidade genética de bactérias isoladas em diferentes regiões do mundo (MAIDEN *et al.*, 1998).

Para as espécies de *Campylobacter*, especialmente, *C. jejuni*, a metodologia de MLST foi estabelecida por Dingle e colaboradores no ano de 2001 e os sete genes utilizados foram

aspa, *glnA*, *gltA*, *pmg*, *tkt* e *unc* que são responsáveis por codificar aspartase A, glutamato sintetase, citrato sintase, serina hidroximetil transferase, fosfoglutamase, transquetolase e ATP sintase unidade α , respectivamente (DINGLE *et al.*, 2001; AHMED *et al.*, 2012). Desde o seu desenvolvimento essa metodologia vem sendo utilizada com êxito na tipagem molecular e nos estudos filogenéticos de linhagens de *Campylobacter* spp. (DINGLE *et al.*, 2001; SCHOULS *et al.*, 2003; KARENLAMPI *et al.*, 2007; RAGIMBEAU *et al.*, 2008; SHEPPARD *et al.*, 2009; OPORTO *et al.*, 2011; ASAKURA *et al.*, 2012; DE HAAN *et al.*, 2013; DUARTE *et al.*, 2014; LLARENA *et al.*, 2015; COLLADO *et al.*, 2018; LEVICAN *et al.*, 2019). Na última década, o método de sequenciamento de Sanger, inicialmente utilizado para a realização da metodologia de MLST, vem sendo substituído com sucesso por sequenciamentos de nova geração (NGS) ampliando, dessa maneira, as possibilidades de estudo dessa espécie bacteriana (FARHAT *et al.*, 2014; MÉRIC *et al.*, 2014; SHEPPARD; MAIDEN, 2015; LIU *et al.*, 2019).

1.3.2. Sequenciamento do genoma completo

O sequenciamento do genoma completo é uma poderosa ferramenta, capaz de fornecer importantes informações genéticas, que vêm sendo amplamente utilizada em estudos que abrangem evolução, investigação epidemiológica e detecção de surtos de patógenos transmitidos por alimentos (GHATAK *et al.*, 2017; ALLARD *et al.*, 2018).

As tecnologias de sequenciamento podem ser divididas em três gerações, sendo a primeira geração denominada “*Whole-genome shotgun*” que tem como base o método de sequenciamento de Sanger, a segunda geração é denominada “*high-throughput sequencing*” e a terceira geração baseia-se no sequenciamento “*single-molecule long-read sequencing*”. As plataformas de sequenciamento denominadas de nova geração (NGS) abrangem as metodologias empregadas nos sequenciadores de segunda e terceira gerações e são capazes de gerar milhões de *reads* (com tamanho de aproximadamente 35 a 700pb para as metodologias de segunda geração) em uma única corrida. Embora o sequenciamento de terceira geração supere a limitação do comprimento das *reads*, o custo dessa tecnologia é significativamente mais alto, o que limita a sua ampla utilização (LOMAN; PALLAN, 2015; GOODWIN *et al.*, 2016).

As plataformas Illumina (MiSeq®, NextSeq® e HiSeq®) são exemplos de sequenciadores de segunda geração amplamente utilizados no sequenciamento do genoma completo de diversos gêneros bacterianos (LIU *et al.*, 2012; IRAOLA *et al.*, 2014; QUAINOO, *et al.*, 2017). A metodologia de sequenciamento nessas plataformas é denominada de

sequenciamento por síntese que pode ser dividida em quatro etapas basicamente, sendo: preparação das amostras, onde é feita a fragmentação do DNA genômico e implementação de adaptadores utilizados na identificação das diferentes amostras processadas na mesma corrida; geração do *cluster*, caracterizada pela amplificação dos fragmentos de DNA através de uma reação de PCR; sequenciamento e análises de dados utilizando *softwares* específicos (LIU *et al.*, 2012; LOMAN; PALLAN, 2015; GOODWIN *et al.*, 2016).

Atualmente, a análise do sequenciamento do genoma completo vem sendo utilizada com êxito em linhagens de *Campylobacter*, especialmente em linhagens de *C. jejuni*, tanto em estudos epidemiológicos quanto filogenéticos (BIGGS *et al.*, 2011; REVEZ *et al.*, 2014; CLARK *et al.*, 2016; CODY *et al.*, 2017; JOENSEN *et al.*, 2018). Entretanto, estudos genômicos da espécie *C. coli* são mais escassos e torna-se imprescindível salientar que não existem, até o momento, trabalhos publicados que compararam linhagens de *C. coli* circulantes no Brasil através de metodologias de sequenciamento de nova geração (LIU *et al.*, 2016; CODY *et al.*, 2017; GHATAK *et al.*, 2017; CANTERO *et al.*, 2018).

1.4. Epidemiologia

A campilobacteriose é uma zoonose de distribuição mundial com repercussões significativas no nível da Saúde Pública e com elevado impacto socioeconômico, sendo desde 2005 mais comumente reportada do que *Salmonella* em diversos países no mundo (EFSA, 2018; CDC, 2019). Segundo dados do *Centers for Diseases Control and Prevention* dos Estados Unidos (CDC, 2019), bactérias do gênero *Campylobacter* são a principal causa de gastroenterite em humanos nos Estados Unidos, afetando cerca de 1,3 milhões de pessoas a cada ano.

De acordo com a *European Food Safety Authority* (EFSA), a campilobacteriose foi a zoonose mais comumente reportada na Europa no ano de 2017 representando cerca de 70% de todos os casos de doenças veiculadas por alimentos. O número de casos confirmados em humanos no ano de 2017 foi de aproximadamente 246 mil, apresentando uma taxa de 64,8 casos para cada 100.000 habitantes, contabilizando mais de 20 mil hospitalizações (EFSA, 2018).

No Canadá, entre os anos de 2011 a 2015, foram reportados em média 9.828 casos ao ano (PHAC, 2018). Na Austrália, a campilobacteriose foi a causa mais comum de gastroenterite relacionada a alimentos no ano de 2010 com aproximadamente 17 mil casos notificados com uma taxa de incidência de aproximadamente 112 casos para cada 100 mil habitantes do país. O mesmo foi observado na Nova Zelândia, entre os anos de 2002 a 2006 foram reportados aproximadamente 354 casos a cada 100.000 habitantes (KAAKOUSH *et al.*, 2015).

O Brasil, assim como a maioria dos países em desenvolvimento, não possui um programa de vigilância para notificação de campilobacteriose e, dessa maneira, não é possível estimar o número de casos de gastroenterite relacionados a bactérias do gênero *Campylobacter*, bem como, a incidência da doença em termos de densidade populacional (COKER *et al.*, 2002; EPPS, 2013; GOMES *et al.*, 2016). Assim, o estudo e o isolamento de *C. coli* em nosso país é escasso o que dificulta avaliar a real dimensão do envolvimento dessa espécie como causadora de doenças em seres humanos e animais, assim como, determinar o impacto da sua presença nos alimentos e no meio ambiente (ANDRADE *et al.*, 2007; KUANA *et al.*, 2008; AQUINO *et al.*, 2010; DA SILVA QUETZ, *et al.*, 2010; VAZ *et al.*, 2014; GOMES *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2018; WÜRFEL *et al.*, 2019).

Conclusões

7. CONCLUSÕES

- A análise dos ensaios de sobrevivência realizados tanto a 37°C quanto a 4°C após 0,5 hora e 24 horas de incubação demonstrou que a maioria das linhagens de *C. coli* estudadas apresentaram crescimento maior ou igual as linhagens controle *Campylobacter jejuni* ATCC 33291 e *Salmonella* Typhimurium ATCC 14028 demonstrando uma alta resistência das linhagens dessa espécie.
- As altas taxas de multiplicação observadas nos ensaios de flutuação de temperatura e as altas taxas de sobrevivência observadas nos ensaios de tolerância a presença de 7,5% de NaCl, *stress* ácido e oxidativo demonstram o potencial patogênico das linhagens de *C. coli* estudadas;
- Os resultados obtidos reforçam a ideia de que o comportamento das linhagens frente a diferentes condições de *stress* é provavelmente linhagem-dependente e não está relacionado com a fonte de isolamento;
- A alta capacidade de invasão e sobrevivência em células epiteliais Caco-2, em células fagocíticas U-937 e HD-11 observada para as *C. coli* estudadas reforça o potencial patogênico dessas linhagens e são dados de extrema relevância uma vez que além de serem inéditos para linhagens isoladas no Brasil, não são extensivamente encontrados para *C. coli* na literatura;
- A alta frequência do gene *bla*OXA₆₀₅ (*bla*OXA₆₁) nas linhagens de *C. coli* estudadas é preocupante pois pode levar a falha terapêutica quando o tratamento é necessário e esse é realizado com β -lactâmicos;
- Apesar da resistência a quinolonas ter sido relativamente baixa nas *C. coli* estudadas esse dado é de extrema importância e será melhor analisado, uma vez que a OMS aponta como de alta prioridade a busca de alternativas terapêuticas para *Campylobacter* spp. resistente a fluoroquinolonas;
- A metodologia de *Multilocus Sequence Typing* (MLST) tipou as linhagens estudadas em 18 STs dos quais 16STs pertencem ao Complexo Clonal (CC) 828 sugerindo, dessa maneira, uma possível relação filogenética entre as linhagens estudadas;

- As análises do *core genome Multilocus Sequence Typing* (cgMLST) e do MLST demonstraram uma alta similaridade genética entre algumas linhagens estudadas, sugerindo que o meio ambiente e os alimentos tem sido uma possível fonte de contaminação e/ou transmissão para humanos e animais no Brasil;
- A análise filogenética do *core genome Multilocus Sequence Typing* (cgMLST) das linhagens de *C. coli* isoladas no Brasil em comparação a 3.401 isolados de diversos países nos permitiu observar uma alta diversidade genética dessas linhagens quando comparadas a isolados de diferentes locais do mundo e uma alta similaridade genética entre algumas das linhagens isoladas no Brasil.

Referências bibliográficas¹

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. M.; ENGBERG, J. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. **Veterinary Research**, v. 32, n. 3-4, p. 311-321, 2001.

ABAY, S.; KAYMAN, T.; OTLU, B.; HIZLISOY, H.; AYDIN, F.; ERTAS, N. Genetic diversity and antibiotic resistance profiles of *Campylobacter jejuni* isolates from poultry and humans in Turkey. **International Journal of Microbiology**, v.178, p. 29-38, 2014.

ACHESON, D.; ALLOS, B. M. *Campylobacter jejuni* Infections: Update on Emerging Issues and Trends. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32(8), p. 1201-1206, 2001.

ADAMS, J. Transcriptome: connecting the genome to gene function. **Nature Education**, v. 1(1), n.195, 2008.

AHMED, M. U.; DUNN, L.; IVANOVA, E. P. Evaluation of current molecular approaches for genotyping of *Campylobacter jejuni* strains. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 9, n. 5, p. 375-385, 2012.

AJENE, A. N.; FISCHER WALKER, C. L.; BLACK, R. E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 31, p. 299–307, 2013.

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.

ALLARD, M. W.; BELL, R.; FERREIRA, C. M.; GONZALEZ-ESCALONA, N.; HOFFMANN, M.; MURUVANDA, T.; OTTESSEN, A.; RAMACHANDRAN, P.; REED, E.; SHARMA, S.; STEVENS, E.; TIMME, R.; ZHENG, J.; BROWN, E. W. Genomics of foodborne pathogens for microbial food safety. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 49, p. 224–229, 2018.

ALLEN, K.J.; GRIFFITHS, M.W. Use of luminescent *Campylobacter jejuni* ATCC 33291 to assess eggshell colonization and penetration in fresh and retail eggs. **Journal of Food Protection**, v. 64(12), p. 2058-62, 2011.

ALLOS, B. M. Association between *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. **Journal of Infectious Diseases**, v. Suppl 2, p. S125-S128, 1997.

ALLOS, B. M.; LIPPY, F. E.; CARLSEN, A. R.; BLASER, M. J. Serotype, serum resistance and 125I-C3 binding among *C. jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome or with uncomplicated enteritis. **Emerging Infectious Disease**, v. 4, p. 263-268, 1998.

ALLOS, B. M. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. **Clinical Infectious Diseases**, v.32, n. 8, p.1201-1206, 2001.

ALMEIDA, F.; MEDEIROS, M. I.C.; KICH, J. D.; FALCÃO, J.P. Virulence-associated genes, antimicrobial resistance and molecular typing of *Salmonella* Typhimurium strains isolated from swine from 2000 to 2012 in Brazil. **Journal of Applied Microbiology**, v 120 (6), p. 1677-1690, 2016.

ALTER, T.; SCHERER, K. Stress response of *Campylobacter* spp. and its role in food processing. **Journal of Veterinary Medicine Series B**, v. 53, p. 351–357, 2006.

ÁLVAREZ-ORDÓÑEZ, A.; FERNÁNDEZ, A.; BERNARDO, A.; LÓPEZ, M. A comparative study of thermal and acid inactivation kinetics in fruit juices of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and *Salmonella enterica* serovar Senftenberg grown at acidic conditions. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 6, p. 1147–55, 2009.

ANDERSEN, J. B.; ROLDGAARD ,B. B.; CHRISTENSEN, B. B.; LICHT, T. R. Oxygen restriction increases the infective potential of *Listeria monocytogenes* in vitro in Caco-2 cells and in vivo in guinea pigs. **BMC Microbiology**, v. 7, p. 7, 2007.

ANDRADE, M. C.; GABEIRA, S. C.; ABREU-LOPES, D.; ESTEVES, W. T.; VILARDO, M. C.; THOMÉ, J. D.; CABELLO, P. H.; LAURIA-FILGUEIRAS, A. L. Circulation of *Campylobacter* spp. in rhesus monkeys (*Macaca mulata*) held in captivity: a longitudinal study. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 1, p. 53-57, 2007.

AQUINO, M. H. C.; FILGUEIRAS, A. L. L.; MATOS, R.; SANTOS, K. R. N.; FERREIRA, T.; FERREIRA, M. C. S. Diversity of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* genotypes from human and animal sources from Rio de Janeiro, Brazil. **Research in Veterinary Science**, v. 88, n. 2, p. 214-217, 2010.

ASAKURA, H.; BRÜGGEMANN, H.; SHEPPARD, S. K.; EKAWA, T.; MEYER, T. F.; YAMAMOTO, S.; IGIMI, S. Molecular evidence for the thriving of *Campylobacter jejuni* ST-4526 in Japan. **Plos One**, v. 7, n. 11, p. 15, 2012.

AUDIA, J. P.; WEBB, C. C.; FOSTER, J. W. Breaking through the acid barrier: An orchestrated response to proton stress by enteric bacteria. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 291, n. 2, p. 97-106, 2001.

BABAKHANI, F. K.; JOENS, L. A. Primary swine intestinal-cells as a model for studying *Campylobacter-jejuni* invasiveness. **Infection and Immunity**, v. 61, n. 6, p. 2723-2726, 1993.

BACHOUAL, R.; OUABDESSELAM, S.; MORY, F.; LASCOLS, C.; SOUSSY, C. J.; TANKOVIC, J. Single or double mutational alterations of *gyrA* associated with fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. **Microbial Drug Resistance**, v. 7, p. 257–261, 2001.

BAFFONE, W.; CASAROLI, A.; CITTERIO, B.; PIERFELICI, L.; CAMPANA, R.; VITTORIA, E.; GUAGLIANONE, E.; DONELLI, G. *Campylobacter jejuni* loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. **International Journal of Food Microbiology**, v. 107, p. 83– 91, 2006.

BAIK, H. S.; BEARSON, S.; DUNBAR, S.; FOSTER, J. W. The acid tolerance response of *Salmonella Typhimurium* provides protection against organic acids. **Microbiology-Uk**, v. 142, p. 3195-3200, 1996.

BEUG, H. A.; VON KIRCHBACH, G. D.; ODERIEIN, J. F. Chicken hematopoietic cells transformed by seven strains of defective avian Leukemia viruses display three distinct phenotypes of differentiation. **Cell**, v. 18, p.377–390, 1979.

BIGGS, P. J.; FEARNHEAD, P.; HOTTER, G.; MOHAN, V.; COLLINS-EMERSON, J.; KWAN, E.; BESSER, T. E.; COOKSON, A.; CARTER, P. E.; FRENCH, N. P. Whole-genome comparison of two *Campylobacter jejuni* isolates of the same sequence type reveals multiple loci of different ancestral lineage. **Plos One**, v. 6 (11), p. e27121, 2011.

BIRK, T.; WIK, M. T.; LAMETSCH, R.; KNØCHEL, S. Acid stress response and protein induction in *Campylobacter jejuni* isolates with different acid tolerance. **BMC Microbiology**, v. 12, p. 13, 2012.

BLACK, R. E.; LEVINE, M. M.; CLEMENTS, M. L.; HUGHES, T. P.; BLASER, M. J. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. **Journal of Infectious Diseases**, v. 157, n. 3, p. 472-479, 1988.

BLASER, M. J.; PEREZ, G. P.; SMITH, P. F.; PATTON, C. TENOVER, F. C.; LASTOVICA, A. J.; WANG, W. I. Extraintestinal *Campylobacter jejuni* and *campylobacter coli* infections - host factors and strain characteristics. **Journal of Infectious Diseases**, v. 153, n. 3, p. 552-559, 1986.

BO ANDERSEN, J.; ROLDGAARD, B. B.; CHRISTENSEN, B. B.; LICHT, T. R. Oxygen restriction increases the infective potential of *Listeria monocytogenes* in vitro in Caco-2 cells and in vivo in guinea pigs. **BMC Microbiology**, v. 7, p. 7, 2007.

BOLINGER, H.; KATHARIOU, S. The current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp.: Trends and impacts of resistance mechanisms. **Applied and Environmental Microbiology**, v.83(12), 2017.

BRONOWSKI, C.; JAMES, C. E.; WINSTANLEY, C. Role of environmental survival in transmission of *Campylobacter jejuni*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 356, p.8-19, 2014.

BOX, G. E. P.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. Statistics for experimenters: an introduction to design, data analysis, and model building. New York: **Wiley**, 1978.

BUTZLER, J. P. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. 10, p. 868-876, 2004.

CAMPIONI, F.; FALCAO, J. P. Genotypic diversity and virulence markers of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A strains isolated from clinical and non-clinical origins. **Apmis**, v. 122, n. 3, p. 215-222, 2014.

CANTERO, G.; CORREA-FIZ, F.; RONCO, T.; STRUBE, M.; CERDÀ-CUÉLLAR, M.; PEDERSEN, K. Characterization of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* broiler isolates by whole-genome sequencing. **Foodborne Pathogens and Disease**, v.15(3), p. 145–152, 2018.

CARREIRA, A. C.; CLEMENTE, L.; ROCHA, T.; TAVARES, A.; GERALDES, M.; BARAHONA, M. J.; BOTELHO, A.; CUNHA, M. V. Comparative genotypic and antimicrobial susceptibility analysis of zoonotic *Campylobacter* species isolated from broilers in a nationwide survey, Portugal. **Journal of Food Protection**, v. 75(12), p. 2100–2109, 2012.

CATTOIR, V.; NARASIMHAN, G.; SKURNIK, D.; ASCHARD, H.; ROUX, D.; RAMPHAL, R.; JYOT, J.; LORYA, S. Transcriptional response of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* to human respiratory mucus. **mBio**, v. 3(6), 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). NATIONAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE MONITORING SYSTEM FOR ENTERIC BACTERIA (NARMS): Human Isolates Surveillance Report for 2015 (Final Report). Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, **CDC**, 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, 2019. Acessado em 26 de junho de 2019, disponível em: <https://www.cdc.gov/campylobacter/index.html>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States. **Centers for Disease Control and Prevention**, Atlanta, GA, 2019. Acessado em 23 de novembro de 2019, disponível em : <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.

CHAN, K. F.; LE, T. H.; KANENAKA, R. Y.; KATHARIOU, S. Survival of clinical and poultry-derived isolates of *Campylobacter jejuni* at a low temperature (4 degrees C). **Applied and Environmental Microbiology**, v. 67, n.9, p. 4186-419, 2001.

CHAUDHURI, R. R.; YU, L.; KANJI, A.; PERKINS, T. T.; GARDNER, P. P.; CHOUDHARY, J.; MASKELL, D. J.; ANDREW J. Quantitative RNA-seq analysis of the *Campylobacter jejuni* transcriptome. **Microbiology**, v. 157, p. 2922-2932, 2011.

CHEN, X.; NAREN, G. W.; WU, C. M.; WANG, Y.; DAI, L.; XIA, L. N.; LUO, P. J.; ZHANG, Q.; SHEN, J. Z. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates in broilers from China. **Veterinary Microbiology**, v.144(1-2), p. 133-139, 2010.

CHEN, Y.; MUKHERJEE, S.; HOFFMANN, M.; KOTEWICZ, M. L.; YOUNG, S.; ABBOTT, J.; LUO, Y.; DAVIDSON, M. K.; ALLARD, M.; MCDERMOTT, P.; ZHAO, S. Whole-genome sequencing of gentamicin-resistant *Campylobacter coli* isolated from U.S. retail meats reveals novel plasmid-mediated aminoglycoside resistance genes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57(11), p.5398-5405, 2013.

CHOPRA, I.; ROBERTS, M. Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 65 (2), p. 232-260, 2001.

CLARK, C. G.; BRYDEN, L.; CUFF, W. R.; JOHNSON, P. L.; JAMIESON, F.; CIEBIN, B.; WANG, G. Use of the Oxford Multilocus Sequence Typing Protocol and Sequencing of the Flagellin Short Variable Region To Characterize Isolates from a Large Outbreak of Waterborne *Campylobacter* sp. Strains in Walkerton, Ontario, Canada. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43 (5), p. 2080-2091, 2005.

CLARK, C. G.; BERRY, C.; WALKER, M.; PETKAU, A.; BARKER, D. O.; GUAN, C.; REIMER, A.; TABOADA, E. N. Genomic insights from whole genome sequencing of four clonal outbreak *Campylobacter jejuni* assessed within the global *C. jejuni* population. **BMC Genomics**, v. 17, n. 990, p.2080-2091, 2016.

COKER, A. O.; ISOKPEHI, R. D.; THOMAS, B. N.; AMISU, K. O.; OBI, C. L. Human Campylobacteriosis in Developing Countries. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, p.237-243, 2002.

CODY, A. J.; BRAY, J. E.; JOLLEY, K. A.; MCCARTHY, N. D.; MAIDEN, M. C. 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, p. 2086 – 2097, 2017.

COLLADO, L.; MUÑOZ, N.; PORTE, L.; OCHOA, S.; VARELA, C.; MUÑOZ, I. Genetic diversity and clonal characteristics of ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* isolated from Chilean patients with gastroenteritis. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 58, p. 290-293, 2018.

CONDON, C. Maturation and degradation of RNA in bacteria. **Current Opinion in Microbiology**, v. 10, p. 271–278, 2007.

COOPER, J. E.; FEIL, E. J. Multilocus sequence typing - what is resolved? **Trends in Microbiology**, v. 12, n. 8, p. 373-377, 2004.

CORCORAN, D.; QUINN, T.; COTTER, L.; WHYTE, P.; FANNING, S. Antimicrobial resistance profiling and fla-typing of Irish thermophilic *Campylobacter* spp. of human and poultry origin. **Lett Appl Microbiol.**, v.43 (5), p. 560-565, 2006.

CORRY, J.E.L; ATABAY, H.I. Poultry as a source of *Campylobacter* and related organisms. **Journal of Applied Microbiology**, v. 90, p. 96S–114S, 2001.

COSTA, D.; IRAOLA, G. Pathogenomics of emerging *Campylobacter* species. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32 (4), p. e00072-18, 2019.

COTTER, P. D.; GAHAN, C. G. M.; HILL, C. Analysis of the role of the *Listeria monocytogenes* F0F1-ATPase operon in the acid tolerance response. **International Journal of Food Microbiology**, v. 60, n. 2-3, p. 137-146, 2000.

COUPADE, C.; SOLITO, E.; LEVINE, J. D. Dexamethasone enhances interaction of endogenous Annexin 1 with L-selectin and triggers shedding of L-selectin in the monocytic cell line U-937. **British Journal of Pharmacology**, v.140, p.133–145, 2003.

CROUCHER N. J.; THOMSON N. R. Studying bacterial transcriptomes using RNA-seq. **Current Opinion in Microbiology**, v. 13, p. 619–624, 2010.

CRUSHELL, E.; HARTY, S.; SHARIF, F.; BOURKE, B. Enteric *Campylobacter*: Purging its secrets? **Pediatric Research**, v. 55, n. 1, p. 3-12, 2004.

DANIEL, W. W. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences, 5th Edition, **John Wiley & Sons, Inc.**, 1991.

DA SILVA QUETZ, J.; LIMA, I. F.; HAVT, A.; DE CARVALHO, E. B.; LIMA, N. L.; SOARES, A. M.; MOTA, R. M.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in children from communities in Northeastern Brazil: molecular detection and relation to nutritional status. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 67 (3), p. 220-227, 2010.

DASTI, J.I.; TAREEN, A. M.; LUGERT, R.; ZAUTNER, A. E.; GROSS, U. *Campylobacter jejuni*: A brief overview on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 300, n. 4, p. 205-211, 2010.

DE BOER, P.; WAGENAAR, J. A.; ACHTERBERG, R. P.; VAN PUTTEN, J. P.; SCHOOLS, L. M.; AND DUIM, B. Generation of *Campylobacter jejuni* genetic diversity in vivo. **Molecular Microbiology**, v. 44, p. 351–359, 2002.

DEBRUYNE, L.; GEVERS, D.; VANDAMME, P. Taxonomy of the Family Campylobacteraceae. In: Nachamkin, I.; Szymanski, C.; Blaser, M. editors. **Campylobacter**. Third Edition. Washington, DC: ASM Press, pp. 3–25, 2008.

DE HAAN, C. P. A.; LAMPÉN, K.; CORANDER, J.; HÄNNINEN, M. L. Multilocus Sequence Types of Environmental *Campylobacter jejuni* isolates and their similarities to those of Human, Poultry and Bovine *C. jejuni* isolates. **Zoonoses and Public Health**, v. 60, n. 2, p. 125-133, 2013.

DETWEILER, C.S.; MONACK D. M.; BRODSKY, I. E.; MATHEW, H.; FALKOW, S. *virK*, *somA* and *rscC* are important for systemic *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection and cationic peptide resistance. **Molecular Microbiology**, 48, p.385–400, 2003.

DEUTSCHER, M. P. Degradation of stable RNA in bacteria. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, p. 45041–45044, 2003

DINGLE, K. E.; VAN DEN BRAAK, N.; COLLES, F. M.; PRICE, L. J.; WOODWARD, D. L.; RODGERS, F. G.; ENDTZ, H. P.; VAN BELKUM, A.; MAIDEN, M. C. Sequence typing confirms that *Campylobacter jejuni* strains associated with Guillain-Barre and Miller-Fisher syndromes are of diverse genetic lineage, serotype, and flagella type. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 9, p. 3346-3349, 2001.

D'LIMA, C. B.; MILLER, W. G.; MANDRELL, R. E.; WRIGHT, S. L.; SILETZKY, R. M.; CARVER, D. K.; KATHARIOU, S. Clonal population structure and specific genotypes of multidrug-resistant *Campylobacter coli* from turkeys. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 73, n. 7, p. 2156-2164, 2007.

DOYLE, M. P.; ROMAN, D. J. Response of *Campylobacter jejuni* to Sodium Chloride. **Applied And Environmental Microbiology**, v. 43, p. 561-565, 1982.

DRESSMAN, J. B.; BERARDI, R. R.; DERMENTZOGLOU, L. C.; RUSSELL, T. L.; SCHMALTZ, S. P.; BARNETT, J. L.; JARVENPAA, K. M. Upper gastrointestinal (gi) ph in young, healthy-men and women. **Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 7, p. 756-761, 1990.

DUARTE, A.; SANTOS, A.; MANAGEIRO, V.; MARTINS, A.; FRAQUEZA, M. J.; CANIÇA, M.; DOMINGUES, F. C.; OLEASTRO, M. Human, food and animal *Campylobacter* spp. isolated in Portugal: High genetic diversity and antibiotic resistance rates. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 44, n. 4, p. 306-313, 2014.

DUGAR, G.; HERBIG, A.; FÖRSTNER, K. U.; HEIDRICH, N.; REINHARDT, R.; NIESEL, T. K.; SHARMA, C. M. High-resolution transcriptome maps reveal strain-specific regulatory features of multiple *Campylobacter jejuni* isolates. **PLoS Genetics**, v. 9 (5), p. e1003495, 2013.

EBNET, K.; VESTWEBER, D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation: the selectins and the chemokines. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 112, p. 1–23, 1999.

EGGER, R., B.M. KORCZAK, L. NIEDERER, G. OVERESCH, AND P. KUHNERT. Genotypes and antibiotic resistance of *Campylobacter coli* in fattening pigs. **Veterinary Microbiology**, v. 155, p. 272-278, 2012.

EIDEH, A. M.; AL-QADIRI, H. M. Effect of refrigerated and frozen storage on the survival of *Campylobacter jejuni* in cooked chicken meat breast. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 1, p. 17-21, 2011.

ENDTZ, H. P. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 27, p. 199–208, 1991.

ENGBERG, J.; AARESTRUP, F. M.; TAYLOR, D. E.; GERNER-SMIDT, P.; NACHAMKIN, I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, n. 1, p. 24-34, 2001.

ENGBERG, J. Contributions to the epidemiology of *Campylobacter* infections - A review of clinical and microbiological studies. **Danish Medical Bulletin**, v. 53, n. 4, p. 361-389, 2006.

EPPE, S. V. R.; HARVEY, R. B.; HUME, M. E.; PHILLIPS, T. D.; ANDERSON, R. C.; NISBET, D. J. Foodborne *Campylobacter*: Infections, Metabolism, Pathogenesis and Reservoirs. **International Journal Environmental Research and Public Health**, v.10, p. 6292-6304, 2013.

ESAN, O. B.; PEARCE, M.; VAN HECKE, O.; ROBERTS, N.; COLLINS, D. R. J.; VIOLATO, M.; MCCARTHY, N.; PERERA, R.; FANSHAW, T. R. Factors Associated with Sequelae of *Campylobacter* and Non-typhoidal *Salmonella* Infections: A Systematic Review. **EBioMedicine**, v. 15, p. 100–111, 2017.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. **EFSA Journal**, 2018.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY AND EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. **EFSA Journal**, v.15(2), p. 4694, 2019.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA); EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION (ESVAC). ‘Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016’. **EMA, ESVAC**, 2018.

EVGUENIEVA-HACKENBERG, H.; KLUG, G. New aspects of RNA processing in prokaryotes. **Current Opinion in Microbiology**, v. 14, p. 587-592, 2011.

FÀBREGA, A.; VILA, J. *Salmonella* enterica Serovar Typhimurium skills to succeed in the host: virulence and regulation. **Clinical Microbiology Reviews**, vol. 26, p. 308-341, 2013.

FACCIOLÀ, A.; RISO, R.; AVVENTUROSO, E.; VISALLI, G.; DELIA, S. A.; LAGANÀ, P. *Campylobacter*: from microbiology to prevention. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 58 (2), p. E79–E92, 2017.

FARHAT, M. R.; SHAPIRO, B. J.; SHEPPARD, S. K.; COLIJN, C.; MURRAY, M. A phylogeny-based sampling strategy and power calculator informs genome-wide associations study design for microbial pathogens. **Genome Medicine**, v. 6, n. 11, p. 101, 2014.

FAUCHERE, J. L.; ROSENAU, A.; VERON, M.; MOYEN, E. N.; RICHARD, S.; PFISTER, A. Association with HeLa cells of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from human feces. **Infection and Immunity**, v. 54, p.283–287, 1986.

FEARNLEY, C.; MANNING, G.; BAGNALL, M.; JAVED, M. A.; WASSENAAR, T. M.; NEWELL, D.G. Identification of hyperinvasive *Campylobacter jejuni* strains isolated from poultry and human clinical sources. **Journal of Medical Microbiology**, v. 57, p. 570-580, 2008.

FIELDS, P.I.; SWANSON, R.V.; HAIDARIS, C.G.; HEFFRON, F. Mutants of *Salmonella* Typhimurium that cannot survive within the macrophage are avirulent. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 83 (14), p. 5189-5193, 1986.

FILGUEIRAS, A. L. L.; HOFER, E. Occurrence of thermophilic *Campylobacter* in different points of a sewage-treatment station in Rio de Janeiro, RJ. **Revista de Microbiologia**, v.20, n. 3, p. 303-308, 1989.

FITZGERALD, C. *Campylobacter*. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 35 (2), p.289-298, 2015.

FITZGERALD, C.; NACHAMKIN, I. *Campylobacteri* and *Arcobacter*. In: Murray, P. R.; Baron, E. J.; Jorgensen, J. H.; Landry, M. L.; Pfaller, M. A. **Manual of Clinical Microbiology**, Washington: ASM PRESS, p.933-942, 2007.

FITZGERALD, F.; WHICHARD, J.; NACHAMKIN, I. Diagnosis and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. In: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*. Washington, DC, USA: American Society for Microbiology; 2008. pp. 227–243.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2017 Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals, Rockville, MD, 2018.

FOSTER, J. W. *Escherichia coli* acid resistance: Tales of an amateur acidophile. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 11, p. 898-907, 2004.

FOXMAN, B.; ZHANG, L.; KOOPMA, J. S.; MANNING, S. D.; MARRS, C. F. Choosing an appropriate bacterial typing technique for epidemiologic studies. **Epidemiologic Perspectives & Innovations**, n.2, p.01-08, 2005.

FRAZÃO, M. R.; MEDEIROS, M. I.; DUQUE, S. D.; FALCÃO, J. P. Pathogenic potential and genotypic diversity of *Campylobacter jejuni*: a neglected food-borne pathogen in Brazil. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66(3), p. 350-359, 2017.

GALLAY, A.; PROUZET-MAULÉON, V.; KEMPF, I.; LEHOURS, P.; LABADI, L.; CAMOU, C.; DENIS, M.; DE VALK, H.; DESENCLOS, J. C.; MÉGRAUD, F. *Campylobacter* antimicrobial drug resistance among humans, broiler chickens, and pigs, France. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 259-266, 2007.

GANAN, M.; CAMPO, G.; MUNOZ, R.; CARRASCOSA, A. V.; PACUAL-TERESA, S.; MARTINEZ-RODRIGUEZ, A. J. Effect of growth phase on the adherence to and invasion of Caco-2 epithelial cells by *Campylobacter*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 140, p. 14-18, 2010.

GARCÍA-QUINTANILLA, M.; CASADESÚS, J. Virulence plasmid interchange between strains ATCC 14028, LT2, and SL1344 of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **Plasmid**, v. 65 (2), p. 169-175, 2011.

GARENAUX, A.; JUGIAU, F.; RAMA, F.; DE JONGE, R.; DENIS, M.; FEDERIGHI, M.; RITZ, M. Survival of *Campylobacter jejuni* strains from different origins under oxidative stress conditions: Effect of temperature. **Current Microbiology**, v. 56, n. 4, p. 293-297, 2008.

GHATAK, S.; HE, Y.; REED, S.; JR, T. S.; IRWIN, P. Whole genome sequencing and analysis of *Campylobacter coli* YH502 from retail chicken reveals a plasmid-borne type VI secretion system. **Genomics Data**, v.11, p. 128-131, 2017.

GIACOMELLI, M.; ANDRIGHETTO, C.; ROSSI, F.; LOMBARDI, A.; RIZZOTTI, L.; MARTINI, M.; PICCIRILLO A. Molecular characterization and genotypic antimicrobial resistance analysis of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from broiler flocks in northern Italy. **Avian Pathology**, v. 41, n. 6, p. 579-588, 2012.

GIBREEL, A.; TAYLOR, D. E. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 243-255, 2006.

GILBERT, M. J.; MILLER, W. G.; LEGER, J. S.; CHAPMAN, M. H.; TIMMERMAN, A. J.; DUIM, B.; FOSTER, G.; WAGENAAR, J. A. *Campylobacter pinnipediorum* sp. nov., isolated from pinnipeds, comprising *Campylobacter pinnipediorum* subsp. *pinnipediorum* subsp. nov.

and *Campylobacter pinnipediorum* subsp. *caledonicus* subsp. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 67, p.1961-1968, 2017.

GILLESPIE, I. A.; O'BRIEN, S. J.; FROST, J. A.; ADAK, G. K.; HORBY, P.; SWAN, A. V.; PAINTER, M. J.; NEAL, K. R. *Campylobacter* sentinel surveillance scheme collaborators. A case-case comparison of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* infection: A tool for generating hypotheses. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 9, p. 937-942, 2002.

GOMES, C. N., SOUZA, A., PASSAGLIA, J., MEDEIROS, M. C., DUQUE, S. S., FALCÃO, J. P. Genotyping of *Campylobacter coli* strains isolated in Brazil suggests possible contamination among environmental, human, animal and food sources. **Journal of Medical Microbiology**, v.65, p.80-90, 2016.

GOMES, C. N.; PASSAGLIA, J.; VILELA, F. P.; PEREIRA DA SILVA, F. M. H.S.; DUQUE, S. S.; FALCÃO, J. P. High survival rates of *Campylobacter coli* under different stress conditions suggest that more rigorous food control measures might be needed in Brazil. **Food Microbiology**, v.73, p. 327-333, 2018.

GOODWIN, C. S.; ARMSTRONG, J. A.; CHILVERS, T.; PETERS, M.; COLLINS, M. D.; SLY, L.; MCCONNELL, W.; HARPER, W. E. S. Transfer of *Campylobacter-pylori* and *Campylobacter-mustelae* to *Helicobacter* gen-nov as *Helicobacter pylori* comb-nov and *Helicobacter mustelae* comb-nov, respectively. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 39, n. 4, p. 397-405, 1989.

GOODWIN, S.; MCPHERSON, J. D.; MCCOMBIE, W. R. Coming of age: ten years of nextgeneration sequencing technologies. **Nature Reviews Genetics**, v.17, p. 333-351, 2016.

GOULD, G. W. New methods of food preservation. **Blackie Academic & Professional**, London, p. 324, 1995.

GOVERNMENT OF CANADA. Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) 2016 Annual Report. **Public Health Agency of Canada**, Guelph, Ontario, 2018.

GRAS, L. M.; SMID, J. H.; WAGENAAR, J. A.; KOENE, M. G.; HAVELAAR, A. H.; FRIESEMA, I. H.; FRENCH, N. P.; FLEMMING, C.; GALSON, J. D.; GRAZIANI, C.; BUSANI, L.; VAN PELT, W. Increased risk for *Campylobacter jejuni* and *C. coli* infection of pet origin in dog owners and evidence for genetic association between strains causing infection in humans and their pets. **Epidemiology and Infection**, v. 141, n. 12, p. 2526-2535, 2013.

GRIGGS, D. J.; PEAKE, L.; JOHNSON, M. M.; GHORI, S.; MOTT, A.; PIDDOCK, L. J. V. β -Lactamase-Mediated β -Lactam Resistance in *Campylobacter* Species: Prevalence of Cj0299 (blaOXA-61) and Evidence for a Novel β -Lactamase in *C. jejuni*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 53(8), p. 3357–3364, 2009.

GULIG, P.A.; CURTISS, R. Plasmid-associated virulence of *Salmonella* Typhimurium. **Infection and Immunity**, v. 55 (12), p. 2891-2901, 1987.

GUNDOGDU, O.; DA SILVA, D. T.; MOHAMMAD, B.; ELMİ, A.; WREN, B. W.; VAN VLIET, A. H.; DORRELL, N. The *Campylobacter jejuni* oxidative stress regulator RrpB is associated with a genomic hypervariable region and altered oxidative stress resistance. **Frontiers in Microbiology**, v.7, p. 2117, 2016.

HABIB, I.; LOUWEN, R.; UYTENDAELE, M.; HOUF, K.; VANDENBERG, O.; NIEUWENHUIS, E. E.; MILLER, W. G.; VAN BELKUM, A.; DE ZUTTER, L. Correlation between genotypic diversity, lipooligosaccharide gene locus class variation, and Caco-2 cell invasion potential of *Campylobacter jejuni* isolates from chicken meat and humans: contribution to virulotyping. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 75, p. 4277-4288, 2009.

HADDEN, R. D. M.; GREGSON, N. A. Guillain–Barré syndrome and *Campylobacter jejuni* infection. **Journal of Applied Microbiology**, v.90, p. 145S-154S, 2001.

HALPIN, A. L.; GU, W.; WISE, M.; SEJVAR, J. J.; HOEKSTRA, R. M.; MAHON, B. E. Post-*Campylobacter* Guillain Barré Syndrome in the United States: Secondary Analysis of Surveillance Data Collected during the 2009–2010 Novel Influenza A (H1N1) Vaccination Campaign. **Epidemiology & Infection**, v 146(13), p. 1740–1745, 2018.

HARA-KUDO, Y.; TAKATORI, K. Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections. **Epidemiology and Infection**, v.39 (10), p. 1505–1510, 2011.

HARRINGTON, K. A.; HORMAECHE, C. E. Expression of the innate resistance gene *Ity* in mouse Kupffer cells infected with *Salmonella* typhimurium in vitro. **Microbial Pathogenesis**, v. 1, p. 269-274, 1986.

HAVELAAR, A. H.; MANGEN, M. J. J.; DE KOEIJER, A. A.; BOGAARDT, M.J.; EVERS, E. G.; JACOBS-REITSMA, W. F.; VAN PELT, W.; WAGENAAR, J. A.; DE WIT, G. A.; VANDER DER ZEE, H.; NAUTA, M. J.. Effectiveness and Efficiency of Controlling *Campylobacter* on Broiler Chicken Meat. **Risk Analysis**, v. 27(4), p. 831–844, 2007.

HOGUE, C. W.; GAMBEL, J. M.; SRIJAN, A.; PITARANGSI, C.; ECHEVERRIA, P. Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. **Clinical infectious diseases**, v. 26, p. 341–345, 1998.

HOLLER, C.; WITTHUHN, D.; JANZEN-BLUNCK, B. Effect of low temperatures on growth, structure, and metabolism of *Campylobacter coli* SP10. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 64, p. 581–587, 1998.

HOOVER, D. C. Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 337–41, 2001.

HU, L.; TALL, B. D.; CURTIS, S. K.; KOPECKO, D. J. Enhanced microscopic definition of *Campylobacter jejuni* 81-176 adherence to, invasion of, translocation across, and exocytosis from polarized human intestinal Caco-2 cells. **Infection and Immunity**, v. 76 (11), p. 5294–5304, 2008.

HUNTER, P. R. Reproducibility and indexes of discriminatory power of microbial typing methods. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 28, n. 9, p. 1903–1905, 1990.

HWANG, S.; KIM, M.; RYU, S.; JEON, B. Regulation of oxidative stress response by CosR, an essential response regulator in *Campylobacter jejuni*. **PLoS One**, v. 6, p. e22300, 2011.

IGIMI, S.; OKADA, Y.; ISHIWA, A.; YAMASAKI, M.; MORISAKI, N.; KUBO, Y.; ASAKURA, H.; YAMAMOTO, S. Antimicrobial resistance of *Campylobacter*: prevalence and trends in Japan. **Food Additives and Contaminants Part a-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment**, v. 25, n. 9, p. 1080–1083, 2008.

IMLAY, J. A. Cellular defences against superoxide and hydrogen peroxide. **Annual Review of Biochemistry**, v. 77, p. 77, 755–776, 2008.

IOVINE, N. M. Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni*. **Virulence**, v. 4(3), p. 230–240, 2013.

IRAOLA, G.; PÉREZ, R.; NAYA, H.; PAOLICCHI, F.; PASTOR, E.; VALENZUELA, S.; CALLEROS, L.; VELILLA, A.; HERNÁNDEZ, M.; MORSELLA, C. Genomic evidence for the emergence and evolution of pathogenicity and niche preferences in the genus *Campylobacter*. **Genome Biology and Evolution**, v. 6(9), p. 2392–2405, 2014.

JACKSON, N.D., DAVIS, B., TIRADO, S.M., DUGGAL, M., VAN FRANKENHUYZEN, J.K., DEAVILLE, D., WIJESINGHE, M.A.K., TESSARO, M., TREVORS, J.T. Survival

mechanisms and culturability of *Campylobacter jejuni* under stress conditions. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 96, p. 337-394, 2009.

JANSSEN, R.; KROGFELT, K. A.; CAWTHRAW, S. A.; VAN PELT, W.; WAGENAAR, J. A.; OWEN, R. J. Host-pathogen interactions in *Campylobacter* infections: the host perspective. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 3, p. 505-518, 2008.

JARVIS, N. A.; DONALDSON, J. R.; O'BRYAN, C. A.; RICKE, S. C.; CRANDALL, P. G. *Listeria monocytogenes* infection of HD11, chicken macrophage-like cells. **Poultry Science**, v. 96, p. 950-956, 2017).

JOENSEN, K.G.; KUHN, K.G.; MÜLLER, L.; BJORKMAN, J.T.; TORPDAHL, M.; ENGBERG, J.; HOLT, H. M.; NIELSEN, H. L.; PETERSEN, A.M.; ETHELBERG, S.; NIELSEN, E. M. Whole-genome sequencing of *Campylobacter jejuni* isolated from Danish routine human stool samples reveals surprising degree of clustering. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, p.5-8, 2018.

JOHN, A.; CONNERTON, P. L.; CUMMINGS, N.; CONNERTON, I. F. Profound differences in the transcriptome of *Campylobacter jejuni* grown in two different, widely used, microaerobic atmospheres. **Research in Microbiology**, v. 162, n. 4, p. 410-418, 2011.

JONES, D. M. E. M.; SUTCLIFFE, R.; RIOS, A. J.; FOX, A.C. *Campylobacter jejuni* adapts to aerobic metabolism in the environment. **Journal of Medical Microbiology**, v. 38, p. 145-150, 1993.

KAAKOUSH, N. O.; CASTAÑO-RODRÍGUEZ, N.; MITCHELL, H. M.; MAN, S. M. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28 (3), p. 687-720, 2015.

KARENLAMPI, R.; RAUTELIN, H.; SCHÖNBERG-NORIO, D.; PAULIN, L.; HÄNNINEN, M. L. Longitudinal study of Finnish *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates from humans, using multilocus sequence typing, including comparison with epidemiological data and isolates from poultry and cattle. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 73, n. 1, p. 148-155, 2007.

KASHOMA, I. P.; KASSEM, I. I.; JOHN, J.; KESSY, B. M.; GEBREYES, W.; KAZWALA, R. R.; RAJASHEKARA, G. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolated from dressed beef carcasses and raw milk in Tanzania. **Microbial Drug Resistance**, v. 22(1), p. 40-52, 2016.

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, p. 1203, 2014.

KEITHLIN, J.; SARGEANT, J. M.; THOMAS, M. K.; FAZIL, A. Systematic review and meta-analysis of the proportion of non-typhoidal *Salmonella* cases that develop chronic sequelae. **Epidemiology & Infection**, v. 143, p. 1333–1351, 2015.

KETLEY, J. M. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. **Microbiology-Uk**, v. 143, p. 5-21, 1997.

KHALID, M. I.; TANG, J. Y.; BAHARUDDIN, N. H.; RAHMAN, N. S.; RAHIMI, N. F.; RADU, S. Prevalence, Antibigram, and cdt Genes of Toxigenic *Campylobacter jejuni* in Salad Style Vegetables (Ulam) at Farms and Retail Outlets in Terengganu. **Journal of Food Protection**, v. 78, n. 1, p. 65-71, 2015

KIM, J. S.; KIM, J. W.; KATHARIOU, S. Differential effects of temperature on natural transformation to erythromycin and nalidixic acid resistance in *Campylobacter coli*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, n. 19, p. 6121-6125, 2008.

KINANA, A. D.; CARDINALE, E.; BAHSOUN, I.; TALL, F.; SIRE, J. M.; GARIN, B.; BOYE, C. S.; DROMIGNY, J. A.; PERRIER-GROS-CLAUDE, J.D. Analysis of topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant and -susceptible *Campylobacter jejuni* strains isolated in Senegal. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.4, p. 397–401, 2007.

KIST, M. [Who discovered *Campylobacter jejuni/coli*? A review of hitherto disregarded literature]. **Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A**, v.261 (2), p. 177-186, 1986.

KOOLMAN, L.; WHYTE, P.; BURGUESS, C.; BOLTON, D. Virulence gene expression, adhesion and invasion of *Campylobacter jejuni* exposed to oxidative stress (H₂O₂). **International Journal of Food Microbiology**, v. 220, p. 33-38, 2016.

KOREN, H. S.; ANDERSON, S. J.; LARRICK, J. W. In vitro activation of a human macrophage-like cell line. **Nature**, v. 279, p. 328-331, 1979.

KREUDER, A. J.; SCHLEINING, J. A.; YAEGER, M.; ZHANG, Q.; PLUMMER, P. J. RNAseq reveals complex response of *Campylobacter jejuni* to ovine bile and in vivo gallbladder environment. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 940, 2017.

KUANA, S. L.; SANTOS, L. R.; RODRIGUES, L. B.; BORSOI, A.; MORAES, H. L.; SALLE, C. T.; NASCIMENTO, V. P. Occurrence and characterization of *Campylobacter* in the Brazilian production and processing of broilers. **Avian Diseases**, v. 52 (4), p. 680-684, 2008.

KUMAR-PHILLIPS, G. S.; HANNING, I.; SLAVIK, M. Influence of Acid-Adaptation of *Campylobacter jejuni* on Adhesion and Invasion of INT 407 Cells. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 10, n. 12, p. 1037-1043, 2013.

LEUTZ, A., H.; BEUG, C.; GRAF, T. Hematopoietic growth factor glycosylation. Multiple forms of chicken myelomonocytic growth factor. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 263, p. 3905– 3911, 1988.

LEYER, G. J.; JOHNSON, E. A. Acid adaptation promotes survival of *Salmonella* spp. in cheese. **Applied and Environmental Microbiology**, v.58, p. 2075–80, 1992.

LEVICAN, A.; RAMOS-TAPIA, I.; BRICEÑO, I.; GUERRA, F.; MENA, B.; VARELA, C.; PORTE, L. Genomic analysis of Chilean strains of *Campylobacter jejuni* from human faeces. **Biomed Research International**, p. 1-12, 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.

LI, B.; MA, L.; LI, Y.; JIA, H.; WEI, J.; SHAO, D.; LIU, K.; SHI, Y.; QIU, Y.; MA, Z. Antimicrobial resistance of *Campylobacter* species isolated from Broilers in Live Bird Markets in Shanghai, China. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 14, p. 96–102, 2016.

LIGOWSKA, M.; COHN, M. T.; STABLER, R. A.; WREN, B. W.; BRØNDSTED, L. Effect of chicken meat environment on gene expression of *Campylobacter jejuni* and its relevance to survival in food. **International Journal of Food Microbiology**, v. 145, p. 111–115, 2011.

LIU, K. C.; JINNEMAN, K. C.; NEAL-MCKINNEY, J.; WU, W. H.; RICE, D. H. Genome sequencing and annotation of a *Campylobacter coli* strain isolated from milk with multidrug resistance. **Genomics Data**, v.8, p. 123–125, 2016.

LIU, L.; LI, Y.; LI, S.; HU, N.; HE, Y.; PONG, R.; LIN, D.; LU, L.; LAW, M. Comparison of Next-Generation Sequencing Systems. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012, p.11, 2012.

LIU, Y. Y.; LIN, J. W.; CHEN, C. C. cano-wgMLST_BacCompare: A bacterial genome analysis platform for epidemiological investigation and comparative genomic analysis. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1687, 2019.

LLARENA, A. K.; HUNEAU, A.; HAKKINEN, M.; HÄNNINEN, M. L. Predominant *Campylobacter jejuni* sequence types persist in Finnish chicken production. **Plos One**, v. 10, n. 2, p. 18, 2015.

LLARENA, A-K.; TABOADA, E.; ROSSIA, M. Whole-genome sequencing in epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, p.1269 –1275, 2017.

LOOFT, T.; CAI, G.; CHOUDHURY, B.; LAI, L. X.; LIPPOLIS, J. D.; REINHARDT, T. A.; SYLTE, M. J.; CASEY, T. A. Avian intestinal mucus modulates *Campylobacter jejuni* gene expression in a host-specific manner. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 3215, 2019.

LOMAN, N. J.; PALLAN, M. J. Twenty years of bacterial genome sequencing. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13(12), p. 787–794, 2015.

LUANGTONGKUM, T.; JEON, B.; HAN, J.; PLUMMER, P.; LOGUE, C. M.; ZHANG, Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. **Future Microbiology**, v. 4, p. 189–200, 2009.

LUCEY, B.; CRYAN, B.; O'HALLORAN, F.; WALL, P. G.; BUCKLEY, T.; FANNING, S. Trends in antimicrobial susceptibility among isolates of *Campylobacter* species in Ireland and the emergence of resistance to ciprofloxacin. **Veterinary Record**, v. 151, n. 11, p. 317-320, 2002.

MA, L.; WANG, Y.; SHEN, J.; ZHANG, Q.; WU, C. Tracking *Campylobacter* contamination along a broiler chicken production chain from the farm level to retail in China. **International Journal of Food Microbiology**, 181, 77–84, 2014.

MACCANNELL, D. Bacterial strain typing. **Clinics in Laboratory Medicine**, v.33, p. 629-650, 2013.

MAIDEN, M. C. J.; BYGRAVES, J. A; FEIL, E.; MORELLI, G.; RUSSELL, J. E.; URWIN, R.; ZHANG, Q.; ZHOU, J.; ZURTH, K.; CAUGANT, D. A.; FEAVERS, I. M.; ACHTMAN, M.; SPRATT, B. G. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 6, p. 3140-3145, 1998.

MALAGÓN, I.; GARCÍA, S.; HEREDIA, N. Adherence, invasion, toxigenic, and chemotactic properties of Mexican *Campylobacter* strains. **Journal of Food Protection**, v. 73, n.11, p. 2093-2098, 2010.

MALHEIROS, P. S.; PAULA, C. M. D.; TONDO, E. C. Cinética de crescimento de *Salmonella* Enteritidis envolvida em surtos alimentares no RS: uma comparação com linhagens de outros sorovares. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, vol.27 (4), 2007.

MAN, S. M. The clinical importance of emerging *Campylobacter* species. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 8, p. 669–685, 2011.

MASLOW, J. N.; MULLIGAN, M. E.; ARBEIT, R. D. Molecular epidemiology - Application of contemporary techniques to the typing of microorganisms. **Clinical Infectious Diseases**, v. 17, n. 2, p. 153-164, 1993.

MAZI, W.; SENOK, A.; AL-MAHMEED, A.; ARZESE, A.; BINDAYNA, K.; BOTTA, G. Trends in antibiotic sensitivity pattern and molecular detection of tet(O)-mediated tetracycline resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from human and poultry sources. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 61, n. 1, p. 82-84, 2008.

MCFADYEAN, J.; STOCKMAN, S. Report of the Departmental Committee appointed by the Board of Agriculture and Fisheries to inquire into Epizootic Abortion. III. Abortion in Sheep. London: **HMSO**, 1913.

MCNULTY, C. A. M. The treatment of *Campylobacter* infections in man. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.19(3), p. 281–284, 1987.

MEINERSMANN, R.; HELSEL, L. O.; FIELDS, P. I.; HIETT, K. L. Discrimination of *Campylobacter jejuni* isolates by *fla* gene sequencing. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 35, n. 11, p. 2810-2814, 1997.

MÉRIC, G.; YAHARA, K.; MAGEIROS, L.; PASCOE, B.; MAIDEN, M. C.; JOLLEY, K. A.; SHEPPARD, S. K. A reference pan-genome approach to comparative bacterial genomics: identification of novel epidemiological markers in pathogenic *Campylobacter*. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e92798, 2014.

MERCHANT-PATEL, S.; BLACKALL, P. J.; TEMPLETON, J.; PRICE, E. P.; TONG, S. Y.; HUYGENS, F.; GIFFARD, P. M. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Genotyping

by High-Resolution Melting Analysis of a *flaA* Fragment. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 76, n. 2, p. 493-499, 2010.

MILLER W.G.; PARKER, C. T. *Campylobacter* and *Arcobacter*. In: Fratamico P, Liu Y, Kathariou S, editors. **Genomes offoodborne and waterborne pathogens**. Washington, DC: ASM Press; 2011. p. 49–65.

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

MOREIRA, C. G.; WEINSHENKER, D.; SPERANDIO, V. QseC mediates *Salmonella* enterica serovar Typhimurium virulence in vitro and in vivo. **Infection and Immunity**, v. 78, p. 914-926, 2010.

MURPHY, H.; COGAN, T.; HUGHES, R.; HUMPHREY, T. Porcine intestinal epithelial responses to *Campylobacter* infection. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v.34, n.6, p. 489–495, 2001.

NACHAMKIN, I.; UNG, H.; LI, M. Increasing fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982–2001. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, p. 1501–1503, 2002.

NADEAU, E.; MESSIER, S.; QUESSY, S. Prevalence and comparison of genetic profiles of *Campylobacter* strains isolated from poultry and sporadic cases of campylobacteriosis in humans. **Journal of Food Protection**, v. 65, p.73–78, 2002.

NEWELL, D. G.; PEARSON, A. The invasion of epithelial cell lines and the intestinal epithelium of infant mice by *Campylobacter jejuni/coli*. **Journal of Diarrhoeal Diseases Research**, v. 2, n. 1, p. 19-26, 1984.

NGUYEN, T. N.; HOTZEL, H.; EL-ADAWY, H.; TRAN, H. T.; LE, M. T.; TOMASO, H.; NEUBAUER, H.; HAFEZ, H. M. Genotyping and antibiotic resistance of thermophilic *Campylobacter* isolated from chicken and pig meat in Vietnam. **Gut Pathogens**, v. 8, p. 19, 2016.

NIELSEN, E. M.; ENGBERG, J.; FUSSING, V. Genotypic and serotypic stability of *Campylobacter jejuni* strains during in vitro and in vivo passage. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 291, p. 379–385, 2001.

OLESEN, I.; VOGENSEN, F. K.; JESPERSEN, L. Gene Transcription and Virulence Potential of *Listeria monocytogenes* Strains After Exposure to Acidic and NaCl Stress. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 6, n. 6, p. 669-680, 2009.

OLIVE, D. M.; BEAN, P. Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 6, p. 1661-1669, 1999.

ON, S. L. W. Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter* and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns. **Journal of Applied Microbiology**, v. 90, p. 1S-15S, 2001.

OPORTO, B.; JUSTE, R. A.; LÓPEZ-PORTOLÉZ, J. A.; HURTADO, A. Genetic diversity among *Campylobacter jejuni* isolates from healthy livestock and their links to humans isolates in Spain. **Zoonoses and Public Health**, v.58, n. 5, p. 365-375, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Lista de agentes patogênicos prioritários da OMS para a P&D de novos antibióticos. OMS, 2017. Acessado em 10 de outubro de 2019, disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812.

PADUNGTON, P.; KANEENE, J. B. *Campylobacter* spp in human, chickens, pigs and their antimicrobial resistance. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, p. 161–170, 2003.

PAN, H.; GE, Y.; XU, H.; ZHANG, J.; KUANG, D.; YANG, X.; XUDONG, SU.; HUANG, Z.; SHI, X.; XU, X.; MENG, J. Molecular Characterization, Antimicrobial Resistance and Caco-2 Cell Invasion Potential of *Campylobacter jejuni/coli* from Young Children with Diarrhea. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35(3), p. 330–334, 2016.

PARKHILL, J.; WREN, B. W.; MUNGALL, K.; KETLEY, J. M.; CHURCHER, C.; BASHAM, D.; CHILLINGWORTH, T.; DAVIES, R. M.; FELTWELL, T.; HOLROYD, S.; JAGELS, K.; KARLYSHEV, A. V.; MOULE, S.; PALLAN, M. J.; PENN, C. W.; QUAIL, M. A.; RAJANDREAM, M. A.; RUTHERFORD, K. M.; VAN VLIET, A. H.; WHITEHEAD, S.; BARRELL, B.G. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. **Nature**, v. 403, n. 6770, p.665-668, 2000.

PAYOT, S.; BOLLA, J. M.; CORCORAN, D.; FANNING, S.; MEGRAUD, F.; ZHANG, Q. Mechanisms of fluoroquinolone and macrolide resistance in *Campylobacter* spp. **Microbes and Infection/Institut Pasteur**, v. 8, p. 1967–1971, 2006.

PAYOT, S.; CLOECKAERT, A.; CHASLUS-DANCLA, E. Selection and characterization of fluoroquinolone-resistant mutants of *Campylobacter jejuni* using enrofloxacin. **Microbial Drug Resistance**, v. 8, p. 335–343, 2002.

PÉREZ-BOTO, D.; GARCÍA-PEÑA, F. J.; ABAD-MORENO, J. C.; ECHEITA, M. A. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains isolated from two early stages of poultry production. **Microbial Drug Resistance**, v.19(4), p. 323–330, 2013.

PERGOLA, S.; FRANCIOSINI, M. P.; COMITINI, F.; CIANI, M.; DE LUCA, S.; BELLUCCI, S.; MENCHETTI, L.; CASAGRANDE PROIETTI, P. Genetic diversity and antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* isolated from broiler chicken in farms and at time of slaughter in central Italy. **Journal of Applied Microbiology**, v.122 (5), p. 1348-1356, 2017.

PICCIRILLO, A.; NIERO, G.; CALLEROS, J.; PÉREZ, R.; NAYA, H.; IRAOLA, G. *Campylobacter geochelonis* sp. nov. isolated from the western Hermann's tortoise (*Testudo hermanni hermanni*). **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v.66, p.3468-3476, 2016.

PIDDOCK, L. J.; RICCI, V.; PUMBWE, L.; EVERETT, M. J.; GRIGGS, D. J. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detection of mutations in topoisomerase genes. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, p.19–26, 2003.

PIKE, M. C.; FISCHER, D. G.; KOREN, H. S.; SNYDERMAN, R. Development of specific receptors for N-formylated chemotactic peptides in a human monocyte cell line stimulated with lymphokines. **The Journal of Experimental Medicine**, v.152, p. 31-40, 1980.

POLI, V. F.; THORSEN, L.; OLESEN, I.; WIK, M. T.; JESPERSEN, L. Differentiation of the virulence potential of *Campylobacter jejuni* strains by use of gene transcription analysis and a Caco-2 assay. **International Journal of Food Microbiology**, v. 155, n. 1-2, p. 60-68, 2012.

POLLETT, S.; ROCHA, C.; ZERPA, R.; PATIÑO, L.; VALENCIA, A.; CAMIÑA, M.; GUEVARA, J.; LOPEZ, M.; CHUQUIRAY, N.; SALAZAR-LINDO, E.; CALAMPA, C.; CASAPIA, M.; MEZA, R.; BERNAL, M.; TILLEY, D.; GREGORY, M.; MAVES, R.; HALL, E.; JONES, F.; ARRIOLA, C. S.; ROSENBAUM, M.; PEREZ, J.; KASPER, M. *Campylobacter* antimicrobial resistance in Peru: a ten-year observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, p. 7, 2012.

PRICE, E. P.; SMITH, H.; HUYGENS, F.; GIFFARD, P. M. High-resolution DNA melt curve analysis of the clustered, regularly interspaced short-palindromic-repeat locus of

Campylobacter jejuni. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 73, n. 10, p. 3431-3436, 2007.

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA'S 2018 Estimates of Food-borne Illness in Canada. **Public Health Agency of Canada**, 2018. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/campylobacteriosis-campylobacter/surveillance.html#a1>.

PURDY, D.; CAWTHRAW, S.; DICKINSON, J.H.; NEWELL, D.G.; PARK, S. F. Generation of a Superoxide Dismutase (SOD)-deficient mutant of *Campylobacter coli*: evidence for the significance of SOD in *Campylobacter* survival and colonization. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 65 (6), p. 2540–2546, 1999.

QIN, S.; WANG, Y.; ZHANG, Q.; CHEN, X.; SHEN, Z.; DENG, F.; WU, C.; SHEN, J. Identification of a novel genomic island conferring resistance to multiple aminoglycoside antibiotics in *Campylobacter coli*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56(10), p. 5332–5339, 2012.

QIN, S. S.; WU, C. M.; WANG, Y.; JEON, B.; SHEN, Z. Q.; WANG, Y.; ZHANG, Q.; SHEN, J. Z. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* isolated from pigs in two provinces of China. **International Journal of Food Microbiology**, v. 146(1), p.94–98, 2011.

QUAINOO, S.; COOLEN, J. P. M.; VAN HIJUM, S. A. F. T.; HUYNEN, M. A.; MELCHERS, W. J. G.; VAN SCHAIK, W.; WERTHEIMB, H. F. L. Whole-genome sequencing of bacterial pathogens: the future of nosocomial outbreak analysis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30 (4), p. 1015-1063, 2017.

RAGIMBEAU, C.; SCHENEIDER, F.; LOSCH, S.; EVEN, J.; MOSSONG, J. Multilocus sequence typing, pulsed-field gel electrophoresis, and *flaA* short variable region typing of clonal complexes of *Campylobacter jejuni* strains of human, bovine and poultry origins in Luxembourg. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, n. 24, p. 7715-7722, 2008.

RANJBAR, R.; KARAMI, A.; FARSHAD, S.; GIAMMANCO, G. M.; MAMMINA, C. Typing methods used in the molecular epidemiology of microbial pathogens: a how-to guide. **New Microbiologica**, v. 37, p. 1-15, 2014

RAO, K.; YAZAKI, E.; EVANS, D.; CARBON, R. Objective evaluation of small bowel and colonic transit time using pH telemetry in athletes with gastrointestinal symptoms. **British Journal of Sports Medicine**, v. 38, n. 4, p. 482-487, 2004.

RAUTELIN, H.; RENKONEN, O. V.; KOSUNEN, T. U. Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in subjects from Finland. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, p. 2065–2069, 1991.

REID, A. N.; PANDEY, R.; PALYADA, K.; NAIKARE, H.; STINTZI, A. Identification of *Campylobacter jejuni* genes involved in the response to acidic pH and stomach transit. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, n. 5, p. 1583-1597, 2008.

REVEZ, J.; LLARENA, A. K.; SCHOTT, T.; KUUSI, M.; HAKKINEN, M.; KIVISTÖ, R.; HÄNNINEN, M. L.; ROSSI, M1. Genome analysis of *Campylobacter jejuni* strains isolated from a waterborne outbreak. **BMC Genomics**, v. 15, n. 768, p. 1-8, 2014.

RIDLEY, A. M.; TOSZEGHY, M. J.; CAWTHRAW, S. A.; WASSENAAR, T. M.; NEWELL, D. G. Genetic instability is associated with changes in the colonization potential of *Campylobacter jejuni* in the avian intestine. **Journal of Applied Microbiology**, v. 105, p. 95–104, 2008.

ROZYNEK, E.; DZIERZANOWSKA-FANGRAT, K.; KORSK, D.; WARDAK, S.; SZYCH, J.; DZIERZANOWSKA, D. Prevalence of antimicrobial resistance among Polish *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains isolated from humans and chicken meat. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, p. S241-S242, 2007.

RUIZ-PALACIOS, G. M. The health burden of *Campylobacter* infection and the impact of antimicrobial resistance: playing chicken. **Clinical Infectious Disease**, v. 44, p. 701–703, 2007.

RUSSELL, R. G.; O'DONNOGHUE, M.; BLAKE, D. C. JR.; ZULTY, J.; DETOLLA, L.J. Early colonic damage and invasion of *Campylobacter jejuni* in experimentally challenged infant *Macaca mulatta*. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 168, n. 1, p. 210-215, 1993.

SAILS, A. D.; SWAMINATHAN, B.; FIELDS, P. A. Utility of multilocus sequence typing as an epidemiological tool for investigation of outbreaks of gastroenteritis caused by *Campylobacter jejuni*. **Journal of Clinical Microbiology**, v.41, p.4733-4739, 2003.

SAHA, S. K.; SAHA, S.; SANYAL, S. C. Recovery of injured *Campylobacter jejuni* cells after animal passage. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 57, p. 3388– 3389, 1991.

SÁNCHEZ, R.; FERNANDEZ-BACA, V.; DIAZ, M. D.; MUNOZ, P.; RODRIGUEZ-CRÉIXEMS, M.; BOUZA, E. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, p. 1879–1882, 1994.

SANTOS, C. S.; SANTOS, L. S.; SOUZA, M. C.; DOURADO, F. S.; DIAS, A. A. S. O.; SABBADINI, P. S.; PEREIRA, G. A.; CABRAL, M. C.; JUNIOR, R. H.; MATTOS-GUARALDI, A. L. Non-opsonic phagocytosis of homologous non-toxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains by human U-937 macrophages. **Microbiology and Immunology**, v. 54, p.1-10, 2010.

SCHOULS, L. M.; REULEN, S.; DUIM, B.; WAGENAAR, J. A.; WILLEMS, R. J.; DINGLE, K. E.; COLLES, F. M.; VAN EMBDEN, J. D. Comparative genotyping of *Campylobacter jejuni* by amplified fragment length polymorphism, multilocus sequence typing, and short repeat sequencing: strain diversity, host range, and recombination. **Journal of Clinical Microbiology**, v.41, n.1, p. 15-26, 2003

SELANDER, B.; RYDBERG, J.; LENNER, C.; HAGERSTRAND, I. Unusual infectious complication in a pregnant woman. Spontaneous abortion caused by *Campylobacter coli*. **Lakartidningen**, v. 90, p. 4356-4357, 1993.

SHAH, J.; DESAI, P. T.; CHEN, D.; STEVENS, J. R.; WEIMER, B. C. Preadaptation to cold stress in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium increases survival during subsequent acid stress exposure. **Applied and Environmental Microbiology**, n. 79(23), p. 7281–7289, 2013.

SHARMA, C. M.; HOFFMANN, S.; DARFEUILLE, F.; REIGNIER, J.; FINDEISS, S.; SITTKA, A.; CHABAS, S.; REICHE, K.; HACKERMÜLLER, J.; REINHARDT, R.; STADLER, P. F.; VOGEL, J. The primary transcriptome of the major human pathogen *Helicobacter pylori*. **Nature**, v. 464, p. 250-255, 2010.

SHEN, H.W.; YU, R.C.; CHOU, C.C. Acid adaptation affects the viability of *Salmonella* Typhimurium during the lactic fermentation of skim milk and product storage. **International Journal of Food Microbiology**, v. 114, p. 380–85, 2007.

SHEPPARD, S. K.; DALLAS, J. F.; MACRAE, M.; MCCARTHY, N. D.; SPROSTON, E. L.; GORMLEY, F. J.; STRACHAN, N. J.; OGDEN, I. D.; MAIDEN, M. C.; FORBES, K. J. *Campylobacter* genotypes from food animals, environmental sources and clinical disease in Scotland 2005/6. **International Journal of Food Microbiology**, v. 134, n. 1-2, p. 96-103, 2009.

SHEPPARD, S. K.; MAIDEN, M. C.J. The Evolution of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 8, p. a018119, 2015.

SHOBO, C. O.; BESTER, L. A.; BAIJNATH, S.; SOMBORO, A. M.; PEER, A. K.; ESSACK,

S. Y. Antibiotic resistance profiles of *Campylobacter* species in the South Africa private health care sector. **Journal of Infection in Developing Countries**, v.10, p. 1214–1221, 2016.

SILVA, D. T.; TEJADA, T. S.; BLUM-MENEZES, D.; DIAS, P. A. *Campylobacter* species isolated from poultry and humans, and their analysis using PFGE in southern Brazil. **International Journal of Food Microbiology**, v.217, p. 189-194, 2016.

SILVA, J.; LEITE, D.; FERNANDES, M.; MENA, C.; GIBBS, P. A.; TEIXEIRA, P. *Campylobacter* spp. as a foodborne pathogen: a review. **Frontiers in Microbiology**, v. 2, p. 12, 2011.

SMITH, J. L.; FRATAMICO, P. M. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter*. **Journal of Food Protection**, v. 73(6), p. 1141–1152, 2010.

SMITH, T.; TAYLOR, M. S. Some morphological and biological characters of *Spirilla* (*Vibrio fetus* n.sp.) associated with disease of fetal membranes in cattle. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 30, p.299-311, 1919.

SNELLING, W. J.; MATSUDA, M.; MOORE, J. E.; DOOLEY, J. Under the microscope - *Campylobacter jejuni*. **Letters in Applied Microbiology**, v. 41, n. 4, p. 297-302, 2005.

SU, M.; SATOLA, S. W.; READA, T. D. Genome-based prediction of bacterial antibiotic resistance. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57 (3), p. e01405-18, 2019.

SULAEMAN, S.; HERNOULD, M.; SCHAUMAN, A.; COQUET, L.; BOLLA, J.M.; DÉ, E.; TRESSE, O. Enhanced adhesion of *Campylobacter jejuni* to abiotic surfaces is mediated by membrane proteins in oxygen-enriched conditions. **PLoS One**, v. 7, p. e46402, 2012.

SUNDSTRÖM, C.; NILSSON, K. Establishment and characterization of a human histiocytic lymphoma cell line (U-937). **International Journal of Cancer**, v. 17 (5), p. 565-577, 1976.

TADESSE, D. A.; ZHAO, S.; KUMAR, A. Antimicrobial agent mechanisms of action and resistance. In C. R. Mahon, D. C. Lehman, & G. Manuselis (Eds.), **Textbook of Diagnostic Microbiology** (5th ed.): Saunders Elsevier, 2015.

THAKUR, S.; MORROW, W. E.; FUNK, J. A.; BAHNSON, P. B.; GEBREYES, W. A. Molecular epidemiologic investigation of *Campylobacter coli* in swine production systems, using multilocus sequence typing. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 72, p. 5666-5669, 2006.

TALIBART, R.; DENIS, M.; CASTILLO, A.; CAPPELIER, J. M.; ERMEL, G. Survival and recovery of viable but noncultivable forms of *Campylobacter* in aqueous microcosm. **International Journal of Food Microbiology**, v. 55, p. 263–267, 2000.

TANG, Y.; FANG, L.; XU, C.; ZHANG, Q. Antibiotic resistance trends and mechanisms in the foodborne pathogen, *Campylobacter*. **Animal Health Research Reviews**, p. 1-12, 2017.

TAVEIRNE, M. E.; THERIOT, C. M.; LIVNY, J.; DIRITA, V. J. The complete *Campylobacter jejuni* transcriptome during colonization of a natural host determined by RNAseq. **Plos One**, v. 8 (8), e73586, 2013.

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**, v. 14(4), p. e0215275, 2019.

TENOVER, F.C.; ARBEIT, R. D.; GOERING, R.V. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies for bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v.5, p. 426-439, 1997.

THWAITES; R. T.; FROST, J. A. Drug resistance in *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, and *C. lari* isolated from humans in north west England and Wales, 1997. **J Clin Pathol.**, v. 52(11), p. 812-4, 1999.

UMARAW, P.; PRAJAPATI, A.; VERMA, A. K.; PATHAK, V.; SINGH, V. P. Control of *Campylobacter* in poultry industry from farm to poultry processing unit: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57 (4), p. 659-665, 2017.

URWIN, R.; MAIDEN, M. C. J. Multilocus sequence typing: a tool for global epidemiology. **Trends in Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 479-487, 2003.

VANDAMME, P.; FALSSEN, E.; ROSSAU, R.; HOSTE, B.; SEGERS, P.; TYTGAT, R.; DE LEY, J. Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* taxonomy - emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen-nov. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 41, n. 1, p. 88-103, 1991.

VANDAMME, P. Taxonomy of the family *Campylobacteraceae*. In: Namchamkin, I.; Blaser, M. J., eds. **Campylobacter**. Washington, DC: ASM, 3–27, 2000.

VAN BELKUM, A.; TASSIOS, P. T.; DIJKSHOORN, L.; HAEGGMAN, S.; COOKSON, B.; FRY, N. K.; FUSSING, V.; GREEN, J.; FEIL, E.; GERNER-SMIDT, P.; BRISSE, S.; STRUELENS, M.; EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES (ESCMID); STUDY GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL MARKERS (ESGEM). Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, p. 1-46, 2007.

VAN OPIJNEN T.; CAMILLI A. Transposon insertion sequencing: a new tool for systems-level analysis of microorganisms. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, p. 435–442, 2013.

VAN VLIET A. H. Next generation sequencing of microbial transcriptomes: challenges and opportunities. **FEMS Microbiology Letters**. 302, 1–7, 2010.

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

VAZ, C. S.; VOSS-RECH, D.; POZZA, J. S.; COLDEBELLA, A.; SILVA, V. S. Isolation of *Campylobacter* from Brazilian broiler flocks using different culturing procedures. **Poultry Science**, v. 93 (11), p. 2887-2892, 2014.

VÉRON. M.; CHATELAIN, R. Taxonomic study of the genus *Campylobacter* Sebald and Véron and designation of the neotype strain for the type species, *Campylobacter fetus* (Smith and Taylor) Sebald and Véron. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v.23 (2), p.122-134, 1973.

VIEIRA, F. C. S.; NAHAS. E. Quantificação de Bactérias Totais e Esporuladas no Solo, **Scientia Agricola**, v.57, n.3, p.539-545, 2000.

VINUEZA-BURGOS, C., M.; MARTINY, M. D.; CISNEROS, M.; VAN DAMME, I.; DE ZUTTER, L. Prevalence, antimicrobial resistance and genetic diversity of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* Ecuadorian broilers at slaughter age. **Poultry Science**, v. 96, p. 2366-2374, 2017.

XAVIER, B. B.; DAS, A. J.; COCHRANE, G.; DE GANCK, S.; KUMAR-SINGH, S.; AARESTRUP, F. M.; GOOSSENS, H.; MALHOTRA-KUMAR, S. Consolidating and exploring antibiotic resistance gene data resources. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, p.851– 859, 2016.

YANG, W.; ZHANG, M.; ZHOU, J.; PANG, L.; WANG, G.; HOU, F. Molecular mechanisms of ciprofloxacin resistance in clinical *Campylobacter jejuni* and their genotyping characteristics in Beijing, China. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 14, n. 7, p. 386-392, 2017.

YAO, H.; LIU, D.; WANG, Y.; ZHANG, Q.; SHEN, Z. High prevalence and predominance of the *aph(2'')*-*If* gene conferring aminoglycoside resistance in *Campylobacter*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.61(5), 2017.

YOUNG, K. T.; DAVIS, L. M.; DIRITA, V. J. *Campylobacter jejuni*: molecular biology and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 9, p. 665-679, 2007.

YUKI, N.; HARTUNG, H. P. Guillain–Barré syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 366 (24), p. 2294–2304, 2012.

WANG, Y.; DONG, Y.; DENG, F.; LIU, D.; YAO, H.; ZHANG, Q.; SHEN, J.; LIU, Z.; GAO, Y.; WU, C.; SHEN, Z. Species shift and multidrug resistance of *Campylobacter* from chicken and swine, China, 2008–14. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, p. 666–669, 2016.

WANG, Y.; GHAFARI, N.; JOHNSON, C. D.; BRAGA-NETO, U. M.; WANG, H.; CHEN, R.; ZHOU, H. Evaluation of the coverage and depth of transcriptome by RNA-Seq in chickens. **BMC Bioinformatics**, v. 12, n. 5, 2011.

WANG, Z.; GERSTEIN, M.; SNYDER, M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 1, p. 57–63, 2009.

WEGENER, H. C.; ENGBERG, J. Veterinary use of quinolones and impact on human infections. In: Hooper DC, Rubenstein E, editors. **Quinolone Antimicrobial Agents**. Washington, D.C., ASM Press, 2003.

WHITE, D. The physiology and biochemistry of prokaryotes. **Oxford University Press Inc**, New York, 2000.

WHITEHOUSE, C. A.; ZHAO, S.; TATE, H. Antimicrobial Resistance in *Campylobacter* Species: Mechanisms and Genomic Epidemiology. **Advances in Applied Microbiology**, p.1–47, 2018.

WIECZOREK, K.; DENIS, E.; LYNCH, O.; OSEK, J. Molecular characterization and antibiotic resistance profiling of *Campylobacter* isolated from cattle in Polish slaughterhouses. **Food Microbiology**, v. 34, n. 1, p. 130-136, 2013.

WIECZOREK, K.; OSEK, J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. **Biomed Research International**, v. 2013, p. 1-12, 2013

WILLISON, H. J.; JACOBS, B. C.; VAN DOORN, P. A. Guillain-Barré syndrome. **Lancet**, v. 388, p. 717-727, 2016.

WILSON, D. J.; GABRIEL, E.; LEATHERBARROW, A. J.; CHEESBROUGH, J.; GEE, S.; BOLTON, E.; FOX, A.; HART, C. A.; DIGGLE, P. J.; FEARNHEAD, P. Rapid evolution and the importance of recombination to the gastroenteric pathogen *Campylobacter jejuni*. **Molecular Biology and Evolution**, v. 26, p. 385–397, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Food safety. Acessado em 18 de novembro de 2019, disponível em : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>.

WOZNIAK-BIEL, A.; BUGLA-PLOSKONSKA, G.; KIELSZNIA, A.; KORZEKWA, K.; TOBIASZ, A.; KORZENIOWSKA-KOWAL, A.; WIELICZKO, A. High prevalence of resistance to fluoroquinolones and tetracycline *Campylobacter* spp. Isolated from Poultry in Poland. **Microbial Drug Resistance**, v. 24(3), p. 314-322, 2018.

WÜRFEL, S. F. R.; SILVA, W. P.; OLIVEIRA, M. G.; KLEINUBING, N. R.; LOPES, G. V.; GANDRA, E. A.; DELLAGOSTIN, O. A. Genetic diversity of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from poultry meat products sold on the retail market in Southern Brazil, **Poultry Science**, v. 98 (2), p. 932–939, 2019.

WYSOK, B.; WOJTACKA, J. Detection of virulence genes determining the ability to adhere and invade in *Campylobacter* spp. from cattle and swine in Poland. **Microbial Pathogenesis**, v. 155, p-257-263, 2018.

ZHANG, M. J.; LIU, X.; XU, X.; GU, Y.; TAO, X.; YANG, X.; YAN, G.; ZHANG, J. Molecular subtyping and antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter coli* isolates from diarrheal patients and food-producing animals in China. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 11, n. 8, p. 610-619, 2014.

ZHAO, S.; MUKHERJEE, S.; CHEN, Y.; LI, C.; YOUNG, S.; WARREN, M.; ABBOTT, J.; FRIEDMAN, S.; KABERA, C.; KARLSSON, M.; MCDERMOTT, P. F. Novel gentamicin resistance genes in *Campylobacter* isolated from humans and retail meats in the USA. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70(5), p. 1314–1321, 2015.

ZHENG, J.; MENG, J.; ZHAO, S.; SINGH, R.; SONG, W. Adherence to and invasion of human intestinal epithelial cells by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates from retail meat products. **Journal of Food Protection**, v. 69, p. 768-774, 2006.

ZHENG, J.; MENG, J.; ZHAO, S.; SINGH, R.; SONG, W. *Campylobacter*-induced interleukin-8 secretion in polarized human intestinal epithelial cells requires *Campylobacter*-secreted cytolethal distending toxin- and Toll-like receptor-mediated activation of NF-kappaB. **Infection and Immunity**, v. 76, n. 10, p. 4498-4508, 2008.

ZIPRIN, R.L.; DROLESKEY, R. E.; HUME, M. E.; HARVEY, R. B. Failure of viable nonculturable *Campylobacter jejuni* to colonize the cecum of newly hatched leghorn chicks. **Avian Diseases**, v. 47, p. 753– 758, 2003.

ZIPRIN, R. L.; HARVEY, R. B. Inability of cecal microflora to promote reversion of viable non culturable *Campylobacter jejuni*. **Avian Diseases**, v. 48, p. 647– 650, 2004.