

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

GEOVANA FERNANDES DA SILVA

***Campylobacter jejuni*: RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DESAFIADA COM
COMPLEXO DE PALÁDIO, PLATINA, COBRE E NÍQUEL**

UBERLÂNDIA – MG

2024

GEOVANA FERNANDES DA SILVA

***Campylobacter jejuni*: RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DESAFIADA COM
COMPLEXO DE PALÁDIO, PLATINA, COBRE E NÍQUEL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora como requisito à aprovação na disciplina de Conclusão de Curso II da graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Daise Aparecida Rossi

Coorientadora: Médica Veterinária MSc Letícia Roberta Martins Costa

UBERLÂNDIA – MG

2024

GEOVANA FERNANDES DA SILVA

***Campylobacter jejuni*: RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DESAFIADA COM
COMPLEXO DE PALÁDIO, PLATINA, COBRE E NÍQUEL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à banca examinadora como
requisito à aprovação na disciplina de
Conclusão de Curso II da graduação em
Medicina Veterinária da Universidade
Federal de Uberlândia.

Uberlândia, 25 de abril de 2024.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Daise Aparecida Rossi - Orientadora (FAMEV – UFU)

Prof^a. Dr^a. Roberta Torres de Melo (FAMEV – UFU)

Médica Veterinária Carolyne Ferreira Dumont (UFU)

UBERLÂNDIA – MG

2024

AGRADECIMENTOS

Aos que me conhecem bem, sabe que não foi fácil para eu ter chegado até aqui, pois acabei enfrentando alguns contratempos. Acredito que tudo acontece no seu tempo e que Deus sempre nos guia para o melhor caminho, mesmo que ele pareça tortuoso. Por isso, primeiramente agradeço a Deus e a Santos Reis por tudo que passei, pois me fez mais forte e confiante.

Agradeço aos meus pais e meu irmão que me apoiam em todas as escolhas, as minhas duas avós (*in memoriam*), que sempre torceram e se orgulharam de mim, minha gratidão e amor por elas será eterno. E a todos familiares e amigos que se permaneceram presentes na minha vida durante essa jornada.

Agradeço a minha professora e orientadora Daise, por ser atenciosa, acolhedora e uma ótima professora da minha graduação, que me apresentou à minha coorientadora Letícia, a qual agradeço imensamente por se dedicar a me ajudar com muito carinho, sempre me recebendo com sorriso no rosto tornando os dias cansativos bem mais agradáveis, juntamente com a Carlyne que nos auxiliava todos os dias e contribuiu com muito conhecimento e experiência. E a todos do LEPMOL e LABIO que indiretamente estiveram envolvidos durante minha passagem.

RESUMO

Campylobacter spp é o agente zoonótico mais envolvido na gastroenterite humana de causa bacteriana, e a espécie *C. jejuni* é a responsável pelo maior número nos casos e surtos. A ingestão de diferentes alimentos contaminados estão envolvidos na campilobacteriose, mas há destaque para a carne de frango como fonte da infecção, o que leva à necessidade de implementação de medidas de controle ao longo da cadeia de produção avícola. Várias estratégias são utilizadas na tentativa de mitigar a prevalência de *Campylobacter* em plantas de abate, sendo os processos de higienização considerado críticos. Porém, a higienização eficiente é um desafio, considerando a crescente resistência de *Campylobacter* aos antibióticos, incluindo os comumente utilizados como sanitizantes. Objetivou-se determinar a atividade antimicrobiana de compostos metálicos frente a cinco cepas de *C. jejuni* resistentes ao ciprofloxacino e eritromicina. As cepas foram reativas e foi determinada a Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos compostos de platina, paládio, níquel e cobre nas concentrações de 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56 e 0,78g/mL. A CBM foi determinada pelo teste de microdiluição em caldo em meio Mueller-Hinton com adição de Ca^{2+} , Mg^{2+} e 5% de sangue ovino desfibrinado e incubação em condições de microaerofilia a 37°C por 44±4 horas. Após a incubação, o conteúdo de cada um dos poços foi semeado em ágar CCDA e incubado nas mesmas condições anteriores para verificar a presença de colônias, a CBM foi determinada como a menor diluição em que não foi observado crescimento. Os resultados foram testados quanto a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e as comparações entre resultados pelo teste Durbin-Conover com 95% de probabilidade utilizando a versão 4.3.3 do programa R. Todos os compostos exibiram atividade bactericida, mas os compostos de cobre e níquel demonstraram eficiência mesmo em concentrações reduzidas (6,25 µg/mL) em comparação ao paládio e platina (25,00 µg/mL). É factível considerar esses compostos como promissores para o desenvolvimento de agentes terapêuticos e/ou sanitizantes de amplo espectro, mas há necessidade de estudos adicionais para elucidar suas efetividades em prevenir ou destruir biofilmes, além da avaliação da citotoxicidade.

Palavras-chave: campilobacteriose, resistência bacteriana, compostos metálicos.

ABSTRACT

Campylobacter spp is the zoonotic agent most commonly involved in bacterial human gastroenteritis, and the *C. jejuni* species is responsible for the largest number of cases and outbreaks. The ingestion of different contaminated foods is involved in campylobacteriosis, but chicken meat stands out as a source of infection, which leads to the need to implement control measures throughout the poultry production chain. Various strategies are used in an attempt to mitigate the prevalence of *Campylobacter* in slaughter plants, with sanitisation processes being considered critical. However, efficient sanitisation is a challenge, considering the growing resistance of *Campylobacter* to antibiotics and other antimicrobials, including those commonly used as sanitisers. The aim was to determine the antimicrobial activity of metallic compounds against five strains of *C. jejuni* resistant to ciprofloxacin and erythromycin. The strains were reactive and the Minimum Bactericidal Concentration (MBC) of the platinum, palladium, nickel and copper compounds was determined at concentrations of 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 and 0.78g/mL. CBM was determined by the broth microdilution test in Mueller-Hinton medium with the addition of Ca²⁺, Mg²⁺ and 5% defibrinated sheep's blood and incubation under microaerophilic conditions at 37°C for 44±4 hours. After incubation, the contents of each well were sown on CCDA agar and incubated under the same conditions as before to check for the presence of colonies, with CBM determined as the lowest dilution in which no growth was observed. The results were tested for normality using the Shapiro-Wilk test and comparisons between results using the Durbin-Conover test with 95% probability using version 4.3.3 of the R programme. All the compounds exhibited bactericidal activity, but the copper and nickel compounds showed efficiency even at low concentrations (6.25 µg/mL) compared to palladium and platinum (25.00 µg/mL). It is feasible to consider these compounds as promising for the development of broad-spectrum therapeutic and/or sanitising agents, but there is a need for further studies to elucidate their effectiveness in preventing or destroying biofilms, as well as evaluating their cytotoxicity.

Keywords: campylobacteriosis, bacterial resistance, metal compounds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do composto de paládio PdDMSOTTA	18
Figura 2: Estrutura química do composto de platina PtDMSO(SPAPF).....	19
Figura 3: Estrutura química do composto de cobre Cu(TTA)(bipy)NO ₃	19
Figura 4: Estrutura química do composto de níquel NiBta.....	19
Figura 5: Comparação entre a eficiência dos diferentes compostos metálicos baseados nas concentrações (µg/mL) necessária para destruir as cepas de <i>C. jejuni</i> pelo teste de Durbin-Conover.	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentração Bactericida Mínima em ($\mu\text{g/mL}$) dos compostos testados21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Importância mundial do mercado da carne de frango	12
2.2 Doenças veiculadas por alimentos	13
2.3 <i>Campylobacter</i> spp.	14
2.4 Resistência aos antimicrobianos	15
2.5 <i>Campylobacter</i> spp. e sua capacidade de formação de biofilme	16
2.6 Compostos químicos e suas atividades antimicrobianas	17
3 MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1 Compostos metálicos	18
3.2 Origem, seleção e reativação das cepas	20
3.3 Concentração Bactericida Mínima (CBM)	20
3.4 Análise estatística	21
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO	22
6 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1 INTRODUÇÃO

O Brasil se destaca globalmente pela produção e exportação de carne de frango, ocupando a posição de segundo maior produtor e principal exportador mundial (CONAB, 2023). Além disso, a carne de frango é amplamente consumida no Brasil devido à sua qualidade nutricional e praticidade (EMBRAPA, 2019; TONDO *et al.*, 2015).

O nicho dos consumidores tem se tornado mais exigentes em relação à qualidade e segurança alimentar e a carne de frango pode ser veículo de transmissão de vários micro-organismos que apresentam riscos à saúde humana (STEFFENS *et al.*, 2017) por causarem doenças alimentares (MS, 2024). O relatório sobre incidência de zoonoses na União Europeia publicado pela *European Food Safety Authority* (EFSA) mostrou que a campilobacteriose é a infecção gastrointestinal bacteriana de origem alimentar mais frequente nos países europeus, e o consumo da carne de frango contaminada é responsável pelos maiores números de casos (EFSA, 2022).

As aves carregam *Campylobacter* em seu trato gastrointestinal que chega até as carcaças durante os procedimentos de abate. Assim, na maioria dos casos, a evolução da infecção por esse patógeno está relacionada ao consumo de alimentos contaminados advindos de aves (WESTENFIELD *et al.*, 2020), o que torna a inocuidade destes alimentos um desafio para as autoridades sanitárias.

Na indústria alimentícia é de extrema importância utilizar práticas sanitárias para evitar contaminação cruzada e assegurar a adequada desinfecção de instalações e instrumentos (MELO *et al.*, 2013). Sendo assim, a busca por novos meios de prevenção e controle é incessante, pois muitos antibióticos e desinfetantes disponíveis no mercado não possuem mais eficácia contra *Campylobacter*, tal resistência é em parte atribuída a capacidade de adaptação desses patógenos às várias dificuldades impostas pelo ambiente (MENDONÇA, FONSECA & MONTEIRO, 2016).

Apesar de ser um micro-organismo frágil e fastidioso (PARK, 2002), espécies de *Campylobacter* são capazes de sobreviver ao estresse ambiental por possuir capacidade de formar biofilme em diversas superfícies (ICA *et al.*, 2012). Além disso, são também hábeis nas trocas gênicas e suscetíveis a mutações em regiões específicas que conferem resistência. São capazes também de degenerar para formas cocóides, que são viáveis mas não cultiváveis (VNC) em condições ambientais e nutricionais desfavoráveis (HULL *et al.*, 2021).

Estudos que avaliam a atividade de compostos metálicos como antimicrobianos surgem como uma estratégia promissora para superar a resistência bacteriana e ampliar a utilidade clínica e industrial desses compostos (GUERRA *et al.*, 2016). Assim, diante da emergência da resistência aos antimicrobianos por *C. jejuni*, a posição de destaque internacional do Brasil na produção de carne de frango e resultados promissores associados ao uso de complexos metálicos como potenciais agentes antimicrobianos objetivou-se desafiar cepas de *Campylobacter jejuni* resistentes ao ciprofloxacino e eritromicina, com complexos de platina, paládio, níquel e cobre, para determinar seu potencial antimicrobiano.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Importância mundial do mercado da carne de frango

O Brasil se destaca no panorama mundial da carne de frango. De acordo com dados da Companhia Nacional de Abastecimento - CONAB, em 2023, o Brasil registrou produção de aproximadamente 103,5 milhões de toneladas, posicionando-se como o segundo maior produtor global, ficando atrás apenas dos Estados Unidos. No cenário das exportações, o Brasil se destaca como o principal país exportador, contribuindo com aproximadamente 35% do total das exportações globais de carne de frango. Destaca-se ainda que o Japão figura como o principal importador desse produto oriundo do Brasil (CONAB, 2023).

As projeções para 2024 são promissoras, com uma estimativa de produção de aproximadamente 16 milhões de toneladas, representando um aumento de cerca de 3,8% em relação a 2023. Além disso, espera-se um crescimento de 3,6% nas exportações de carne de frango, totalizando cerca de 5,3 milhões de toneladas exportadas. Tais perspectivas são sustentadas pela vigorosa demanda internacional, pelo aprimoramento do desempenho socioeconômico e pela otimização dos custos de produção (USDA, 2024). Além disso, os surtos de Influenza Aviária em regiões produtoras continuam a impulsionar as exportações de mercados livres dessa enfermidade, enfatizando o Brasil, que se destaca como um importante fornecedor para o restante do mundo (CONAB, 2023).

A proteína de frango é um dos alimentos mais prevalentes na dieta brasileira, graças à sua qualidade nutricional, praticidade no preparo, ampla disponibilidade e custo acessível (EMBRAPA, 2019). Consequentemente, contribui para uma alimentação equilibrada e saudável, uma vez que, é uma fonte completa de proteínas e aminoácidos essenciais, além de ser rica em vitaminas do complexo B, apresentando baixo teor de gordura e uma variedade de minerais, bem como uma quantidade reduzida de carboidratos (SAENGPOL; PIRAK, 2018; SARKER *et al.*, 2020).

Juntamente com o aumento na produção e consumo, existe um nicho de consumidores, que desempenham um papel central em todas as etapas da cadeia de produção e estão se tornando cada vez mais conscientes e exigentes em relação à qualidade e segurança dos alimentos (TONDO *et al.*, 2015).

2.2 Doenças veiculadas por alimentos

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar (DTHA) são síndromes, geralmente caracterizadas por anorexia, náuseas, vômitos e/ou diarreia, ocasionalmente acompanhada de febre, resultante da ingestão de alimentos ou água contaminados. Vale ressaltar, que além dos sintomas digestivos, podem ocorrer manifestações em órgãos diversos, como rins, fígado, sistema nervoso central, entre outros, como parte das complicações possíveis. As causas das DTHA's podem variar, desde bactérias e suas toxinas, vírus, parasitas intestinais oportunistas ou substâncias químicas. O conjunto de sintomas clínicos varia de acordo com o agente causador e pode abranger desde leve desconforto gastrointestinal até condições extremamente graves, como desidratação severa, diarreia com presença de sangue e insuficiência renal aguda (MS, 2024).

A carne de frango possui características intrínsecas importantes a respeito de sua composição química, como uma elevada atividade de água e pH próximo da neutralidade, o que proporciona um excelente meio para crescimento e multiplicação de microorganismos deteriorantes e patógenos de origem alimentar (MEHDIZADEH; LANGROODI, 2019). Sendo assim, pode ser veículo de transmissão de vários microorganismos, os quais podem ser prejudiciais à saúde dos seres humanos, destacando-se *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* enteropatogênica e *Staphylococcus aureus*. Tais microorganismos estão frequentemente associados a práticas inadequadas em diferentes etapas do processamento das aves, desde a criação até o manuseio das carcaças no comércio, que aumentam o risco de contaminação (STEFFENS, et al., 2017).

As aves são consideradas um reservatório natural de *Campylobacter* e sua temperatura corporal é adequada para o crescimento. A carne de ave é conhecida como uma das principais fontes de doenças transmitidas por alimentos atribuídas a *Campylobacter* (CORRY e ATABAY, 2001).

Segundo o relatório de zoonoses publicado pela EFSA, a campilobacteriose é a infecção gastrointestinal de origem alimentar mais frequente notificada na União Europeia desde 2007. O número de casos confirmado foi de 41,1 casos por 100.000 habitantes, sendo a carne de frango a maior causadora dos casos detectados na UE (EFSA, 2022).

Em uma abordagem mais específica sobre *Campylobacter* spp., sabe-se que dentre as espécies do gênero, as termotolerantes são as capazes de infectar o homem e causar gastroenterites, principalmente por consumo de alimentos contaminados. As principais

espécies causadoras da doença são *C. jejuni* e *C. coli* (MOORE, et al., 2005). Porém, *C. jejuni* é responsável pela maioria dos casos (THE EUROPEAN, 2019), e é a espécie mais comumente detectada em amostras de galinhas no Brasil (RAMIRES, et al., 2020).

Campylobacter é o agente causador da campilobacteriose, que é uma forma grave de diarreia, e uma das principais doenças bacterianas transmitidas por alimentos que causam gastroenterites no mundo. A maioria das pessoas apresentam recuperação em um período de dois a cinco dias, embora possa perdurar por até 10 dias (WHO, 2011). Os sintomas mais comuns apresentados é a diarreia que pode ser sanguinolenta, com dores abdominais, febre e vômitos (ESCALLAN, et al., 2015). Além disso, a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), que é uma doença autoimune e que provoca paralisia flácida generalizada pode estar associada a esse patógeno (BRASIL, 2009). Outra enfermidade associada é a Síndrome de Reiter ou artrite reativa, que é uma resposta autoimune que provoca inflamação em diferentes articulações (MURRAY, et al., 2007).

2.3 *Campylobacter* spp.

O gênero *Campylobacter* pertence à família Campylobacteriaceae. Possuem estrutura delgada, com cerca de 0,2 - 0,8 μm de largura e 0,5 - 5,0 μm de espessura, são bacilos gram-negativos, não esporulados e quando agrupados podem ter um formato de “S” ou “V”, semelhante a asa de uma gaviota (DEBRUYANE; GEVERS; VANDAMME, 2005). São móveis, pois possuem um flagelo polar em uma ou em cada uma de suas extremidades, se movimentam em forma de “saca-rolha” ou “vai e vem”. São microaerófilas e precisam de cerca de 10% de CO_2 e 5% de O_2 para se desenvolverem (HUMPHREY; O'BRIEN; MADSEN, 2007), o pH ótimo para crescimento é próximo ao neutro (6,5 - 7,5) e a atividade mínima da água é cerca de 0,987 (LAWLEY, 2013).

Campylobacter spp. é considerada fastidiosa, ou seja, a multiplicação ocorre de forma lenta, essa característica se deve ao fato do seu genoma ser pequeno, o qual possui de 1600 Kb a 1700 Kb, e ao fato de não fermentarem carboidratos (VANDAMME, 2000). Necessita de um meio complexo para o seu desenvolvimento, isso porque possui um número de genes menor comparado a outros micro-organismos patogênicos, o que dificulta a sobrevivência fora do ambiente intestinal dos animais de sangue quente (BHUNIA, 2008). Está presente no intestino de diversas espécies de animais, sendo as aves são os principais reservatórios (LIN, 2009) e geralmente não apresentam sinais clínicos (HORROCKS et al., 2009).

São classificadas como termofílicas, pois apresentam temperatura ótima de multiplicação em torno de 42°C, sendo que a temperatura máxima é de aproximadamente 46°C e a mínima de 30°C (HUMPHREY; O'BRIEN; MADSEN, 2007). Porém, não são termorresistentes, sendo destruídas por pasteurização ou cocção dos alimentos (CDC, 2005).

2.4 Resistência aos antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos emergiu como um desafio para a saúde global, ecoando em todas as esferas da saúde pública em escala mundial (BRYCE et al., 2016). Segundo a Organização Mundial da Saúde, resistência antimicrobiana caracteriza-se como a capacidade intrínseca de micro-organismos, abrangendo bactérias, fungos, vírus e parasitas, de se modificarem geneticamente em resposta à exposição a agentes antimicrobianos, e nesse processo, desafiar a eficácia desses medicamentos, minando seu propósito terapêutico (WHO, 2017).

A origem dessa resistência tem sido associada à utilização indiscriminada de antimicrobianos na agricultura, tanto para prevenção quanto tratamento de infecções em animais de produção e criação. Tais animais podem funcionar como reservatórios para cepas resistentes, que posteriormente podem ser transmitidas aos seres humanos através do consumo de alimentos (O'NEILL, 2015).

Campylobacter spp. demonstra uma capacidade notável de adquirir resistência aos antimicrobianos, representando um desafio significativo no contexto do tratamento de infecções. Esta resistência tem sido documentada para diversos antimicrobianos frequentemente empregados na prática clínica, tais como fluoroquinolonas, macrolídeos e tetraciclina (EFSA/ECDC, 2016). Entre os principais métodos de resistência a antimicrobianos observados em *Campylobacter* spp. se incluem a capacidade de modificar ou bloquear a expressão do local de ligação do antimicrobiano, alterar a permeabilidade da membrana celular, modificar ou mudar a estrutura do princípio ativo e a existência de sistemas de efluxo (IOVINE, 2013; WIECZOREK; OSEK, 2013).

As fluoroquinolonas agem inibindo a replicação de DNA bacteriano sobre as enzimas DNA girase e topoisomerase IV (ALTE et al., 2012). Em *Campylobacter* o principal mecanismo de resistência contra as fluoroquinolonas é uma mutação na região determinante de resistência à quinolona (QRDR) no gene *gyrA*. Este gene codifica a subunidade 'A' da enzima DNA girase, causando uma sensibilidade reduzida a essa classe de antibióticos (WILSON et al., 2000). Outras mutações nessa região já foram descritas

relacionadas à resistência dessa bactéria, e também mutações no gene *parC*, da topoisomerase IV e da ação intensa da bomba de efluxo CmeABC devido a mutação do gene *cmeR* (QIN et al. 2011, WIECZOREK e OSEK 2013; IOVINE 2013; HUNGARO et al., 2015).

Quanto a resistência aos macrolídeos em *Campylobacter*, existem três principais mecanismos, são eles: mutações do gene alvo, bombas de efluxo de antibióticos e metilação ribossômica realizada por uma metilase ribossômica codificada por *erm(B)* (BOLINGER; KATHARIOU, 2017). O mecanismo *erm(B)* é transferível horizontalmente entre cepas de *Campylobacter* e confere alta resistência, além disso, está associado às ilhas genômicas de resistência a múltiplos medicamentos, entre eles os aminoglicosídeos, tetraciclina e fosfomicinas (WANG et al., 2014). Dessa maneira observa-se que a capacidade de *Campylobacter* desenvolver resistência antimicrobiana é multifatorial e inclui diversos mecanismos (O'NEILL, 2015).

2.5 *Campylobacter* spp. e sua capacidade de formação de biofilme

Campylobacter spp é capaz de formar biofilmes em superfícies, o que favorece sua sobrevivência em condições ambientais adversas (ICA et al., 2012).

Biofilmes são aglomerados resultantes da união de células bacterianas envolvidas por uma matriz polimérica, que atua como uma barreira protetora, concentra nutrientes e dificulta a entrada de moléculas grandes como os desinfetantes (AZEVEDO; CERCA, 2012). As bactérias, por natureza, demonstram preferência por crescerem em biofilmes e comunidades complexas, onde estarão protegidas de traumas físicos, respostas imunes do hospedeiro, agentes antimicrobianos e dessecação (CULOTTI, 2014; PHILLIPS e SCHULTZ, 2012).

A bactéria transita habilmente entre a existência livre e a forma sésil, ancorando-se tanto em superfícies bióticas quanto abióticas, enquanto é envolta por uma matriz viscosa (MELO et al., 2017). Esta matriz viscosa, corresponde a uma camada de exopolissacarídeo (EPS), responsável por oferecer proteção à comunidade bacteriana contra as variações do ambiente. Além disso, as bactérias dentro do biofilme demonstram um crescimento e metabolismo mais lentos (BORGES et al., 2016).

A estrutura do biofilme é sustentada por uma matriz polimérica extracelular (EPM), composta por uma combinação de polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos. Tais características contribuem para a estabilidade, adesão, absorção, manutenção de nutrientes

e resistência a agentes estressores (LIMOLI; JONES; WOZNIAK, 2015; FLEMMING et al., 2016).

Campylobacter é capaz de formar biofilme nos mais diferentes ambientes, como no trato gastrointestinal dos animais, em sistemas de abastecimento de água, encanamento de instalações de criação de animais e em plantas de processamentos de alimentos (SIRINGAN; RIBEIRO; PAYNE, 2011). Assim, transformam-se em fonte contínua de contaminação, liberando células bacterianas na cadeia de produção de alimentos, o que torna possível a transmissão para a cadeia alimentar humana (CAPPITELLI; POLO; VILLA, 2014).

Nos abatedouros de frango, a formação de biofilme é bastante comum devido à geração de resíduos ricos em proteínas e lipídeos. Esses resíduos podem acumular-se em superfícies, promovendo o desenvolvimento de camadas bacterianas de *Campylobacter*, o que representa um grande problema nas indústrias e, conseqüentemente, para saúde pública (BROWN et al., 2015; BRONNEC et al., 2016).

O desenvolvimento do biofilme pode ser otimizado com a presença do “*chicken juice*” (exsudado de frango), que é composto por partículas nutritivas, que podem formar uma fina película sobre as superfícies não vivas, facilitando a adesão bacteriana. Conseqüentemente, pode resultar em biofilmes altamente aderentes, criando uma forma de persistência em instalações de abatedouros frigoríficos (BROWN et al., 2015; MELO et al., 2017).

A resistência dos biofilmes de *Campylobacter* aos métodos convencionais de limpeza e desinfecção representa um desafio significativo para as indústrias de alimentos. Isso pode resultar em produtos contaminados, colocando em risco a saúde dos consumidores e acarretando prejuízos econômicos para as empresas (OLSEN et al., 2012). Assim, torna-se crucial buscar soluções inovadoras para controlar o biofilme e aumentar a eficácia de antimicrobianos tradicionais.

2.6 Compostos químicos e suas atividades antimicrobianas

É notória a preocupação com cepas resistentes aos antimicrobianos, e conseqüentemente é primordial a busca por novos agentes eficazes e que melhorem ou substituam os disponíveis. Assim, a utilização de compostos metálicos com ação antimicrobiana emerge como uma estratégia interessante, não apenas para contornar o cenário de resistência, mas também para expandir a aplicabilidade clínica (GUERRA et al., 2016).

Os compostos metálicos apresentam uma estrutura mais tridimensional em comparação com as moléculas orgânicas. Essa tridimensionalidade tem sido amplamente associada a uma maior taxa de sucesso clínico (LOVERING; BIKKER; HUMBLET, 2009; LOVERING et al., 2013), pois a forma da molécula é crucial para determinar seu destino biológico e atividade (HUNG et al., 2011; GALLOWAY; ISIDRO-LLOBET; SPRING, 2010).

Compostos contendo metal desempenharam resultado significativo na química medicinal ao longo do século XX. Diversos medicamentos à base de compostos metálicos, são utilizados na medicina, como o anticâncer à base de platina (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016), e o de ouro, aprovado para tratamento de artrite reumatoide (CHAMPION; GRAHAM; ZIEGLER, 1990; HARBUT et al., 2015). Diante desse sucesso, estudos se expandiram para o uso de outros compostos como níquel, cobre, paládio, platina, ferro, rutênio, gálio, bismuto, dentre outros. Suas aplicações variam de anticâncer, antimalárico, doença neurodegenerativa e aplicações antimicrobianas (ZENG et al., 2017). Tais descobertas impulsionam novos estudos sobre complexos com possíveis ação antitumorais e antibacterianos.

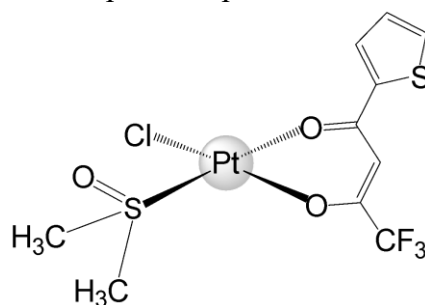
3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Compostos metálicos

Todos os compostos metálicos foram sintetizados e cedidos pelo Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. Foram utilizados compostos de paládio, platina, cobre e níquel.

O composto de paládio (PdDMSOTTA) com beta-dicetonas possui massa molar de 529,84g/mol e estrutura química conforme figura 1.

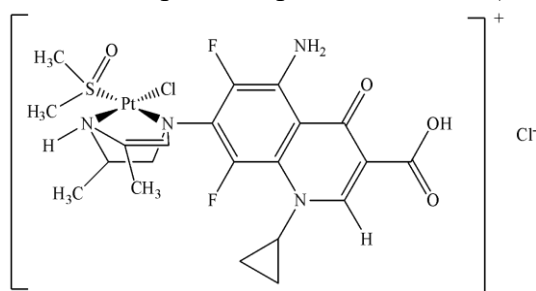
Figura 1: Estrutura química do composto de paládio PdDMSOTTA.



Fonte: ALMEIDA, J. C. et al. 2014.

O composto de platina (PtDMSO(SPARF)) contém o antibiótico sparfloxacin e massa molar de 734,50g/mol (figura 2).

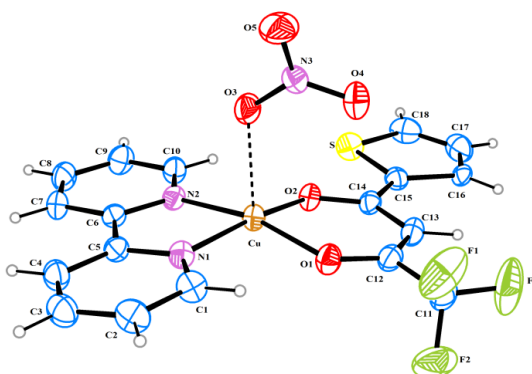
Figura 2: Estrutura química do composto de platina PtDMSO(SPARF).



Fonte: ALMEIDA, J. C. et al. 2014.

Como complexo de cobre foi utilizado $\text{Cu}(\text{TTA})(\text{bipy})\text{NO}_3$, contendo o antibiótico sparfloxacin e massa molar de 502,92g/mol (figura 3).

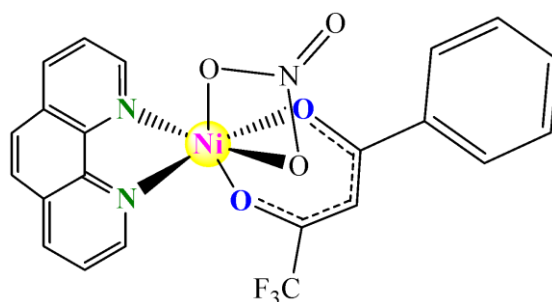
Figura 3: Estrutura química do composto de cobre $\text{Cu}(\text{TTA})(\text{bipy})\text{NO}_3$.



Fonte: ALMEIDA, J.C. et al., 2015.

O complexo de níquel (NiBta) contém beta-dicetonas e massa molar de 516,06g/mol (figura 4).

Figura 4: Estrutura química do composto de níquel NiBta.



Fonte: SOUSA, Luana, 2020.

3.2 Origem, seleção e reativação das cepas

Foram selecionadas cinco diferentes cepas de *C. jejuni* a partir de um banco de amostras previamente isoladas e identificadas em estudo exploratório conduzido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil (MAPA) e gentilmente cedidas para o estudo. As cepas estavam armazenadas congeladas em crioprotetor enriquecido com leite no banco de culturas do Laboratório de Epidemiologia Molecular (LEPMOL) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Para o estudo selecionou-se cepas já caracterizadas em estudos anteriores, resistentes aos antimicrobianos eritromicina e ciprofloxacino.

A reativação das cepas foi realizada em caldo seletivo Bolton (Oxoid®) com 5% de sangue desfibrinado de carneiro (Laborclin®), em condições de microaerofilia (Probac), a 37°C por 44± 4 horas. Posteriormente, foi realizado o repique em ágar CCDA (*Campylobacter* Blood-Free Selective Agar Base) (Oxoid®), com incubação nas mesmas condições anteriores (ISO, 2006). As colônias típicas foram então analisadas morfolologicamente quanto a presença de bacilos gram-negativos curvos, pela coloração de GRAM.

3.3 Concentração Bactericida Mínima (CBM)

As cepas foram submetidas à análise fenotípica de susceptibilidade aos compostos de platina, paládio, níquel e cobre nas concentrações de 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56 e 0,78g/mL. Foi determinada a concentração bactericida mínima (CBM) utilizando o teste de microdiluição em caldo.

Resumidamente, foi utilizado o caldo Mueller-Hinton (MH) com adição de Ca^{2+} , Mg^{2+} e 5% de sangue de carneiro desfibrinado (Laborclin®), que foi adicionado das diferentes concentrações dos compostos e colocados nos poços das microplacas. Suspensões bacterianas (20µL) padronizadas em concentração correspondente a 0,5 na escala de McFarland foram então adicionados, seguido de incubação a 37°C por 44±4 horas em condições de microaerofilia. Para determinar a CBM, 10µL de cada um dos poços foi repicado em ágar CCDA, seguido de incubação nas mesmas condições já descritas anteriormente. A CBM foi determinada pela menor diluição em que não foi observado crescimento de colônias. Para todos os testes foram utilizados controles negativos constituídos pelo meio sem adição de bactérias e positivos constituídos pelo meio sem a adição dos compostos.

3.4 Análises Estatísticas

Inicialmente os dados foram testados quanto a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e resultados não paramétricos foram avaliados pelo teste de Durbin-Conover para a comparação entre os tratamentos com 95% de probabilidade utilizando a versão 4.3.3 do programa R.

4 RESULTADOS

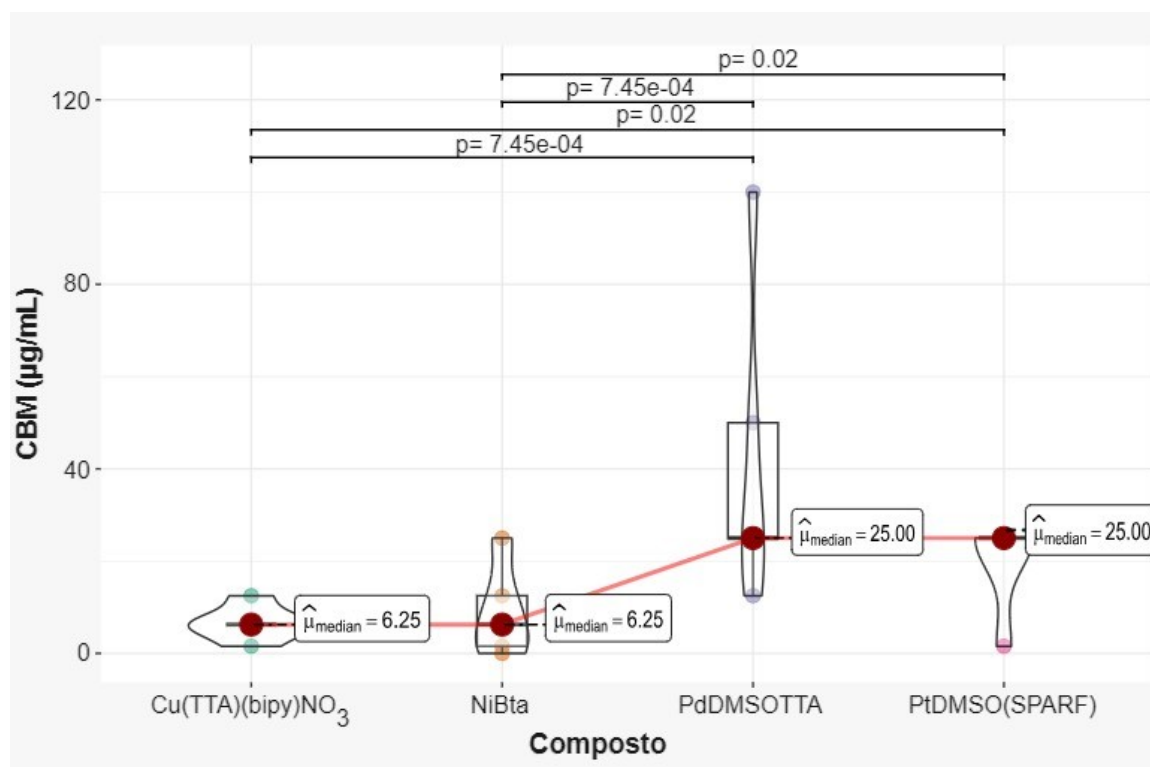
As CBMs determinadas para cada um dos compostos e diferentes cepas estão discriminados na Tabela 1 e Figura 5.

Tabela 1: Concentração Bactericida Mínima ($\mu\text{g/mL}$) de compostos de paládio, platina, cobre e níquel frente a cinco cepas de *C. jejuni*.

Composto metálico	Cepas de <i>C. jejuni</i>				
	1	2	3	4	5
Paládio: PdDMSOTTA	25	25	50	100	12,5
Platina: PtDMSO(SPARG)	25	25	25	25	1,56
Cobre: Cu(TTA)(bipy)NO ₃	6,25	6,25	12,5	6,25	1,56
Níquel: NiBta	1,56	12,5	25	6,25	IT

IT – Inibição Total: Inibiu o crescimento de colônias em todas as concentrações testadas.

Figura 5: Comparação entre a eficiência dos diferentes compostos metálicos baseados nas concentrações ($\mu\text{g/mL}$) necessária para destruir as cepas de *C. jejuni* pelo teste de Durbin-Conover.



Cu(TTA)(bipy)NO₃= composto de cobre. NiBta= composto de níquel. PdDMSOTTA= composto de paládio. PtDMSO(SPARG)= composto de platina.

Todos os compostos metálicos foram capazes de eliminar *C. jejuni*. A concentração de CBM para os compostos de cobre e níquel apresentaram valores com medianas estatisticamente iguais ($p > 0,05$), de 6,25 $\mu\text{g/mL}$. O mesmo ocorreu com os compostos de paládio e platina, que apresentaram mediana de 25,00 $\mu\text{g/mL}$ ($p > 0,05$).

Os compostos de cobre e níquel apresentaram CBM com valores estatisticamente menores quando comparado aos compostos de paládio e platina ($p < 0,05$), demonstrando que os compostos de níquel e cobre são mais eficientes em eliminar *C. jejuni* em menores concentrações que os compostos de paládio e platina.

5 DISCUSSÃO

Diante do cenário preocupante de resistência bacteriana aos antimicrobianos, a busca por novos agentes com ação antimicrobiana é incessante e primordial, tanto para saúde pública quanto para saúde animal. Nossos resultados e dados da literatura

corroboram a possibilidade de que compostos metálicos possam representar uma das soluções futuras para esse desafio para o controle de *C. jejuni* na forma planctónica.

No presente estudo, o composto de cobre foi um dos mais promissores, uma vez que, apresentou baixos valores de CBM com uma mediana de 6,25 µg/mL. O cobre vem sendo estudado devido às suas diversificadas ações benéficas. Em 2008, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) reconheceu o cobre como o pioneiro entre os agentes antimicrobianos metálicos. Esse reconhecimento desencadeou uma série de pesquisas explorando as diversas propriedades do cobre como um agente com atividade antibacteriana, antifúngica e antiviral (VINCENT *et al*, 2017).

Noyce e colaboradores (2006) analisaram o efeito antimicrobiano do cobre em cepas da bactéria gram-negativa *Escherichia coli*, e observaram evidências positivas do seu efeito antimicrobiano. As ações do cobre também foram estudadas por Weaver e colaboradores (2008) contra o micro-organismo *Clostridium difficile*. Verificaram que houve redução significativa na sobrevivência de células vegetativas e esporos com eliminação completa após 24-48 horas.

Souli e colaboradores (2013) investigaram a atividade bacteriana do cobre sobre isolados clínicos de *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, todos patógenos gram-negativos. Houve atividade inibidora sobre todas as cepas, com os compostos contendo 99% de cobre apresentando efeito bactericida dentro de 2, 3, 5 e 6 horas para *A. baumannii*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, respectivamente.

Assim como o cobre, nossos testes demonstraram que a formulação com níquel também apresentou mediana da CBM de 6,25 µg/mL. Esses resultados reforçam a ação antimicrobiana do níquel, que também já foi verificado por outros pesquisadores.

Egbewole e colaboradores (2022) analisaram a eficácia antifúngica e antimicrobiana de um composto metálico a base de níquel contra as espécies bacterianas gram-negativas *Salmonella Typhi*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Observaram que o níquel foi eficaz para todas as espécies avaliadas, e ainda, que as bactérias foram mais sensíveis que os fungos. Também Şahin e colaboradores (2013) verificaram a ação do níquel em cepas de *P. aeruginosa* utilizando a Concentração Inibitória Mínima (CIM). Obtiveram valores de concentrações menores ou iguais ao CIM àqueles obtidos para a ampicilina, demonstrando a eficácia do níquel como agente antibactericida.

Os compostos de paládio e platina apresentaram resultados de medianas de CBM estatisticamente iguais ($p > 0,05$), de 25,0 $\mu\text{g/mL}$. Ambos apresentaram ação antimicrobiana em todas as cepas testadas, porém em concentrações maiores que as determinadas para o cobre e níquel.

Dois compostos de paládio e platina foram testados quanto à capacidade de inibir o crescimento celular, prevenir a formação e reduzir a massa dos biofilmes das bactérias Gram positivas *Listeria monocytogenes*, e *Staphylococcus aureus* e das Gram negativas *Escherichia coli* e *Salmonella Infantis*. Foi constatada a ruptura bacteriana com extravasamento de componentes intracelulares, e o estudo de citotoxicidade *in vitro* demonstrou que ambos os compostos não exibiram citotoxicidade aguda, mas foram capazes de inibir células bacterianas viáveis. Os efeitos mais significativos foram observados nas concentrações mais altas (CHLUMSKY et al., 2021).

Silva e colaboradores (2023) estudaram a ação de quatro complexos de paládio em cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. Resultados da CIM indicaram que três deles mostraram boa atividade inibitória, e um dos complexos exibiu valor de CIM abaixo de 3,28 $\mu\text{g/mL}$. Nesse mesmo estudo verificaram resultados promissores para o controle de *C. jejuni* resistentes às fluoroquinolonas e macrolídeos.

A ação antimicrobiana de compostos de platina, paládio e ouro foram testadas por Vaidya et al. (2017). Os autores avaliaram a CBM frente a bactérias Gram negativas *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, e a Gram positiva *Enterococcus faecium*. Observaram um padrão semelhante em relação ao CBM, com maior atividade bactericida para platina, ouro e paládio, com CBM de 390 $\mu\text{g/L}$ para *K. pneumoniae*; 585 $\text{m}\mu\text{/L}$ (ouro) e 781 $\text{m}\mu\text{/L}$ (platina e paládio) para *A. baumannii*, e 312 $\text{m}\mu\text{/L}$ (ouro, platina e paládio) para *E. faecium*. Estes resultados corroboram os valores de mediana idênticos da CBM obtidos em nosso estudo para platina e paládio, demonstrando que provavelmente estes dois compostos apresentam atividades antibacterianas similares.

O uso de compostos metálicos emerge como estratégia promissora no controle de bactérias resistentes, já que há evidências que comprovam as vantagens do seu uso. A aplicação envolve também o encapsulamento dos metais na forma de nanopartículas, que desencadeiam estresse oxidativo nas bactérias por meio da geração de espécies reativas de oxigênio, as quais danificam os envelopes celulares, membranas, estruturas celulares e biomoléculas (QAYYUM e KHAN, 2016). Essas nanopartículas também possuem ação antibiofilme, já que perturbam a integridade da forma sésil ao interagirem com as substâncias poliméricas extracelulares (EPSs), DNA, proteínas e lipídios presentes nesses

agregados microbianos. Porém, além da atividade antibacteriana e antibiofilme pode haver limitações para o seu uso, sendo necessário avaliações complementares limitantes como período de validade, estabilidade e citotoxicidade (QAYYUM; KHAN, 2016; WANG, HU e SHAO, 2017).

6 CONCLUSÃO

Esse estudo investigou a eficácia de compostos metálicos de paládio, platina, níquel e cobre frente a cepas de *C. jejuni* resistentes a ciprofloxacina e eritromicina. Todos as classes de compostos exibiram resultados promissores em termos de atividade bactericida, mas os compostos de cobre e níquel demonstraram eficiência mesmo em concentrações reduzidas. Diante desses achados, é factível considerar esses compostos como candidatos promissores para o desenvolvimento de agentes terapêuticos e/ou sanitizantes de amplo espectro, assim como a necessidade de estudos adicionais para elucidar suas efetividades em prevenir ou destruir biofilmes e citotoxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABPA – Associação Brasileira de Proteína Animal. Relatório anual ABPA 2022. São Paulo, p. 47. Disponível em: <https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2023/01/abpa-relatorio-anual-2022.pdf>. Acesso em: 22 de janeiro de 2024.

ALMEIDA, J. C.; MARZANO, I. M.; SILVA DE PAULA, F. C.; et. al. Complexes of platinum and palladium with b-diketones and DMSO: synthesis, characterization, molecular modeling, and biological studies. **Journal of Molecular Structure**, 2014.

ALMEIDA, J. C.; PAIXÃO, Drielly A.; MARZANO, I. M.; et al. Copper (II) complexes with b-diketones and N-donor heterocyclic ligands: crystal structure, spectral properties, and cytotoxic activity. **Polyhedron**, 2015.

ALTE, M. A. et al. Avaliação da atividade tóxico-genética da enrofloxacina. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, n. 10, p. 21-26, 2012.

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

BELUSSO, D.; HESPANHOL, A. N. A evolução da avicultura industrial brasileira e seus efeitos territoriais. **Revista Percurso**, v. 2, n. 1, p. 25-51, 2010.

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

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, e00416-17, 2017.

BORGES, A.; ABREU, A.; DIAS, C.; SAAVEDRA, M.; BORGES, F. *et al.* New perspectives on the use of phytochemicals as an emergent strategy to control bacterial infections including biofilms. **Molecules**, v. 21, n.7, p. 877, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Síndrome de Guillain-Barré. Portaria SAS/MS nº 497, de 23 de dezembro de 2009.

BRONNEC, V.; TURNOVÁ, H.; BOUJU, A.; CRUVEILLER, S.; RODRIGUES *et al.* Adhesion, biofilm formation, and genomic features of *Campylobacter jejuni* Bf, an atypical strain able to grow under aerobic conditions. **Frontiers in Microbiology**, v.7, 2016.

BROWN, H. L.; REUTER, M.; HANMAN, K.; BETTS, R. P.; van VLIET, A. H. Prevention of biofilm formation and removal of existing biofilms by extracellular DNases of *Campylobacter jejuni*. **PLoS One**, v.10, n.3, 2015.

BRYCE A; HAY A. D.; LANE I.F.; THORNTON H. V.; WOOTTON M., COSTELLOE C. Global prevalence of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections caused

by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, 2016.

CAPPITELLI, F.; POLO, A.; VILLA, F. Biofilm formation in food processing environments is still poorly understood and controlled. **Food Engineering Reviews**, v. 6, n. 1, p. 29-42, 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Emerging Infectious Diseases, 2005. Disponível em: <www.cdc.gov/eid>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2024.

CHAMPION, G. D.; GRAHAM, G. G.; ZIEGLER, J. B. The gold complexes. **Clin. Rheumatol.**, vol. 4, p. 491–534, 1990.

CHLUMSKY, O., PURKRTOVA, S., MICHOVA, H., SYKOROVA, H., SLEPICKA, P., FAJSTAVR, D., ULBRICH, P., VIKTOROVA, J., & DEMNEROVA, K. Antimicrobial Properties of Palladium and Platinum Nanoparticles: A New Tool for Combating Food-Borne Pathogens. **International Journal of Molecular Sciences**, 22(15), 7892, 2021.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO (CONAB). Produção de carne de frango pode chegar a 16 milhões de toneladas em 2024 e atingir novo recorde, 2023. Disponível em: <https://www.conab.gov.br/ultimas-noticias/5174-producao-de-carne-frango-pode-chegar-a-16-milhoes-de-toneladas-em-2024-e-atingir-novo-recorde>. Acesso em: 14 de abril de 2024.

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

CULOTTI, A. Tese de Doutorado. Biofilmes Ambientais: Um Reservatório para Patógenos em Sistemas de Distribuição de Água. **Universidad Northwestern**; Evanston, IL, EUA, 2014.

DEBRUYANE, L.; GEVERS, D.; VANDAMME, P. Taxonomy of the family *Campylobacteraceae*. **Campylobacter**, v. 3, p. 3-27, 2005.

DEMIRARSLAN, Ö. A.; ALASALVAR, H.; YILDIRIM, Z. Biocontrol of *Salmonella* Enteritidis on Chicken Meat and Skin Using Lytic SE-P3, P16, P37, and P47 bacteriophages. **Journal Pre-Proof**, p. 1-36, out. 2020.

EFSA - European Food Safety Authority. The European Union One Health 2021 Zoonose Report. Parma: EFSA; 2022. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2022.7666>. Acesso em: 14 de abril de 2024.

EFSA/ECDC (European Food Safety Authority, 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 2014. **EFSA Journal**, v. 14, n. 2, 207 pp, 2016.

EGBEWOLE, B., OGUNSILE, B., ADEOLA, A., OLAWADE, D., ADEKUNLE, Y., & NOMNGONGO, P. *Mallotus oppositifolius*-mediated biosynthesis of bimetallic nanoparticles of silver and nickel: antimicrobial activity and plausible mechanism(s) of action. **Biomass Conversion and Biorefinery**, 1–12, 2022.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). Carne de aves, 2019. Disponível em: <https://www.embrapa.br/qualidade-da-carne/carne-de-aves#:~:text=A%20carne%20de%20frango%20%C3%A9,custo%2C%20garantindo%20a%20nutri%C3%A7%C3%A3o%20sa%C3%A9vel>. Acesso em: 14 de abril de 2024.

ESCALLAN, R. M.; HOEKSTRA, B. E.; MAHON, T. F.; JONES P. M. GRIFFIN. An assessment of the human health impact of seven leading foodborne pathogens in the United States using disability adjusted life years. **Epidemiology and Infection**, v.143, p. 2795-2804, 2015.

FLEMMING, H. C.; WINGENDER, J.; SZEWZYK, U.; STEINBERG, P.; RICE, S. A. *et al.* Biofilms: an emergent form of bacterial life. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, p. 563–575, 2016.

FRICKER, S. P. **Dalton Trans.**, vol. 4903, p. 4903, 2007.

GALLOWAY, W. R. J. D.; ISIDRO-LLOBET, A.; SPRING, D. R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. **Nat. Comm.**, vol. 1, p. 80, 2010.

GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. **Coord. Chem. Rev.**, vol. 253, p. 1384, 2009.

GIBSON, R. S. Strategies for preventing multi-Micronutrient deficiencies: a review of experiences with food-based approaches in developing countries. In: B. THOMPSON; L. AMOROSO (Eds.). **Combating Micronutrient Deficiencies: Food-based Approaches**, pp. 7-27. Rome, FAO, and Wallingford, UK, CABI, 2011. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/013/am027e/am027e.pdf>. Acesso em: 22 de janeiro de 2024.

GUERRA, W.; AZEVEDO, E. A.; MONTEIRO, A. R. S.; BUCCIARELLI-RODRIGUEZ, M.; CHARTONE-SOUZA, E.; NASCIMENTO, A. M. A.; FONTES, A. P. S.; LE MOYEC, L.; PEREIRA MAIA, E. C. J. **Inorg. Biochem.**, vol. 99, p. 2348, 2005.

GUERRA, W.; SILVA, I. R.; AZEVEDO, E. A.; MONTEIRO, A. R. de S.; BUCCIARELLI-RODRIGUEZ, M.; CHARTONE-SOUZA, E.; SILVEIRA, J. N.; FONTES, A. P. S.; PEREIRA-MAIA, E. C. J. **Braz. Chem. Soc.**, vol. 17, p. 1627, 2006.

GUERRA, W.; SILVA-CALDEIRA, P. P.; TERENCEZ, H.; PEREIRA-MAIA, E. C. **Coord. Chem. Rev.**, vol. 327, p. 188–199, 2016.

HARBUT, M. B.; VILCHÈZE, C.; LUO, X.; HENSLER, M. E.; GUO, H.; YANG, B.; CHATTERJEE, A. K.; NIZET, V.; JACOBS, W. R.; SCHULTZ, P. G.; et al. Aurano-fin exerts broad-spectrum bactericidal activities by targeting thiol-redox homeostasis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, vol. 112, p. 4453–4458, 2015.

HORROCKS, S.M.; ANDERSON R.C.; NISBET D.J.; RICKE S.C. Incidence and ecology of *Campylobacter jejuni* and coli in animals. **Anaerobe** v. 15, p. 18-25, 2009.

HULL, D. M.; HARRELL, E.; VAN VLIET, A. H. M.; CORREA, M.; THAKUR, S. Antimicrobial resistance and interspecies gene transfer in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* isolated from food animals, poultry processing, and retail meat in North Carolina. **PLoS ONE**, 16(2), e0246571, 2021.

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

HUNG, A. W.; RAMEK, A.; WANG, Y.; KAYA, T.; WILSON, J. A.; CLEMONS, P. A.; YOUNG, D. W. Route to three-dimensional fragments using diversity-oriented synthesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, vol. 108, p. 6799–6804, 2011.

HUNGARO, H. M.; MENDONÇA, R. C. S.; ROSA, V. O.; BADARÓ, A. C. L.; MOREIRA, M. A. S.; CHAVES, J. B. P. Low contamination of *Campylobacter* spp. on chicken carcasses in Minas Gerais state, Brazil: molecular characterization and antimicrobial resistance. **Food Control**, vol. 51, p. 15-22, 2015.

ICA, T. V.; CANER, O.; ISTAMBUL, H. D.; RIBEIRO, B.; AHMED, D. R.; LIGUE, H. BEYENAL. Caracterização de biofilmes de *Campylobacter jejuni* mono e de cultura mista. **Appl. Meio Ambiente. Microbiol.**, v. 78, pp. 1033-1038, 2012.

IOVINE, N.M. Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni*. **Virulence**, v.4, n.3, p.230-240, 2013.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. **Chem. Rev.**, vol. 116, p. 3436–3486, 2016.

KESKIN, B.; DEMIRBAS, N. Developments arised in poultry meat sector in Turkey: problems and precautions. **Journal of Agricultural Faculty of Uludağ University**, v. 26, n. 1, p. 117-130, 2012. Disponível em: <<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/154165>>. Acesso em: 22 de janeiro de 2024.

LACERDA, M. L.; ROSSI, D. A.; LOURENZATTO, E. C. A.; TAKEUCHI, M. G.; SOUZA, W. A.; SILVA, R. T. C.; GUERRA, W.; MELO, R. T. Antimicrobial resistance challenged with platinum (II) and palladium (II) complexes containing 1,10-phenanthroline and 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-thione in *Campylobacter jejuni*. **Antibiotics**, 2021.

LAWLEY, R. *Campylobacter* Food Safety Watch. 2013. Disponível em: <http://www.foodsafetywatch.org/factsheets/campylobacter>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2024.

LIMOLI D.; JONES C.; WOZNIAK D. Bacterial extracellular polysaccharides in biofilm formation and function. **Microbiology Spectre**, v.3, n.3, 2015.

LIN, J. Novel approaches for *Campylobacter* control in poultry. **Foodborne Pathogens and Diseases**, v.6, p.755-765, 2009.

LOGINOVA, N. V., HARBATSEVICH, H. I., OSIPOVICH, N. P., KSENDZOVA, G. A., KOVAL'CHUK, T. V., & POLOZOV, G. I. Metal Complexes as Promising Agentes for Biomedical Applications. **Current Medicinal Chemistry**. Volume 27, Edição 31, 5213-5249, 2020.

LOVEJOY, K. S.; LIPPARD, S. J.; SADLER, P. **Dalton Trans.**, vol. 48, p. 10651–10659, 2009.

LOVERING, F. Escape from Flatland 2: Complexity and promiscuity. **MedChemComm**, vol. 4, p. 515–519, 2013.

LOVERING, F.; BIKKER, J.; HUMBLET, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. **J. Med. Chem.**, vol. 52, p. 6752–6756, 2009.

MEHDIZADEH, T.; LANGROODI, A. M. Revestimentos de quitosana incorporados com extrato de própolis e óleo de *Zataria multiflora* Boiss para embalagem ativa de peito de frango. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 141, p. 401-409, 2019.

MELO, R. T.; MENDONÇA, E. P.; MONTEIRO, G. P.; SIQUEIRA, M. C.; PEREIRA, C. B.; *et al.* Intrinsic and Extrinsic Aspects on *Campylobacter jejuni* Biofilms. **Frontiers in Microbiology**, v.8, 2017.

MELO, Roberta T. *et al.* *Campylobacter jejuni* strains isolated from chicken meat harbour several virulence factors and represent a potential risk to humans. **Food Control**, v. 33, n. 1, p. 227-231, set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.02.032>. Acesso em: 14 janeiro de 2024.

MENDONÇA, Eliane Pereira; FONSECA, Belchiolina Beatriz; MONTEIRO, Guilherme Paz. Epidemiology of *Campylobacter* in Farms. In: MENDONÇA, Eliane Pereira; FONSECA, Belchiolina Beatriz; MONTEIRO, Guilherme Paz. ***Campylobacter spp. and Related Organisms in Poultry***. Cham: Springer International Publishing, 2016. p. 125-135. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-29907-5_7. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

Ministério da Saúde (MS). Manual Integrado de Vigilância, Prevenção e Controle de Doenças Transmitidas por Alimentos, 2024. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_integrado_vigilancia_doencas_alimentos.pdf. Acesso em: 14 de abril de 2024.

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

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

NOYCE, J. O.; MICHELS, H.; KEEVIL, C. W. Inactivation of influenza A virus on copper versus stainless steel surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 73, p. 2748-2750, 2007.

OLSEN, K. N.; LARSEN, M. H.; GAHAN, C. G.; KNOCHEL, S.; INGMER, H. *Campylobacter jejuni* biofilms contain extracellular DNA and are sensitive to DNase I treatment. *Microbial Ecology*, 2012.

O'NEILL, J. Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste the Review on Antimicrobial Resistance [Internet]. 2015. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>. Acesso em: 26 de março de 2024.

PARK, P. The physiology of *Campylobacter* species and its relevance to their role as foodborne pathogens. *International Journal of Food Microbiology*, [online], vol. 74, p. 177-188, 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016816050100678X>. Acesso em: 14 de abril de 2014.

PHILLIPS, P. L.; SCHULTZ, G. S. Mecanismos moleculares de infecção por biofilme: fatores de virulência do biofilme. *Adv. Cuidados com Feridas*, 1:109–114, 2012.

QAYYUM, S.; KHAN, A.U. Nanoparticles vs. biofilms: A battle against another paradigm of antibiotic resistance. *MedChemComm*, 7, 1479–1498, 2016.

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, n. 1, p. 94-98, 2011.

RAMIRES, T.; OLIVEIRA, M.G. de; KLEINUBING, N.R.; FÁTIMA RAUBER WÜRFEL, S. de; MATA, M.M.; IGLESIAS, M.A.; LOPES, G.V.; DELLAGOSTIN, O.A.; SILVA, W.P. Genetic diversity, antimicrobial resistance, and virulence genes of thermophilic *Campylobacter* isolated from broiler production chain. *Brazilian Journal of Microbiology*, v.51, p.2021-2032, 2020.

SAENGPOL, E.; PIRAK, T. Hoary basil seed mucilage as fat replacer and its effect on quality characteristics of chicken meat model. *Agriculture and Natural Resources*, v. 52, n. 4, p. 382-387, 2018.

ŞAHIN M, KOÇAK N, ERDENAY D, ARSLAN U. Zn(II), Ni(II), Cu(II) and Pb(II) complexes of tridentate asymmetrical Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2013.

SARKER, U. et al. Nutrients, minerals, antioxidant pigments and phytochemicals, and antioxidant capacity of the leaves of stem amaranth. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60252-7>. Acesso em: 22 de janeiro de 2024.

SILVA JUNIOR, E.A. Manual de controle higiênico-sanitário em serviços de alimentação. 7 ed. São Paulo: Varela, 2014.

SILVA, P. P.; DE PAULA, F. C. S.; GUERRA, W.; SILVEIRA, J. N.; BOTELHO, F. V.; VIEIRA, L. Q.; BORTOLOTO, T.; FISCHER, F. L.; BUSSI, G.; TERENCEZI, H.; PEREIRA-MAIA, E. C. J. **Braz. Chem. Soc.**, vol. 21, p. 1237, 2010.

SILVA, R. T. C., GUIDOTTI-TAKEUCHI, M., PEIXOTO, J. L. M., DEMARQUI, F. M., MORI, A. P., DUMONT, C. F., FERREIRA, G. R. A., PEREIRA, G. M., ROSSI, D. A., CORBI, P. P., PAVAN, F. R., REZENDE JÚNIOR, C. O., MELO, R. T., & GUERRA, W. New Palladium(II) Complexes Containing Methyl Gallate and Octyl Gallate: Effect against Mycobacterium tuberculosis and Campylobacter jejuni. **Molecules**, 28(9), 3887, 2023.

SIRINGAN, P.; RIBEIRO, P. L.; PAYNE, I. F. Dispersão bacteriófaga mediada por biofilmes de Campylobacter jejuni. **Appl. Meio Ambiente. Microbiol.**, v. 77, pp. 3320-3326, 2011.

SOULI, M.; GALANI, I.; PLACHOURAS, D.; PANAGEA, T.; ARMAGANIDIS, A.; PETRIKKOS, G.; GIAMARELLOU, H. Antimicrobial activity of copper surfaces against carbapenemase-producing contemporary Gram-negative clinical isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, p. 852-857, 2013.

SOUSA, Luana M.; et al. DNA binding, cleavage, apoptosis and cytotoxicity studies of three heteroleptic nickel complexes bearing β -diketones. **Inorganica Chimica Acta**, 2020.

STEFFENS, Juliana *et al.* Avaliação microbiológica do procedimento de redução de temperatura de cortes de frango em um abatedouro de aves, 2017.

THE EUROPEAN Union One Health 2018 Zoonoses Report. **EFSA Journal**, v.17, e05926, 2019.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). Brasil continua a expandir e a dominar exportação mundial de carne de frango também em 2024. Disponível em: <https://www.avisite.com.br/usda-brasil-continua-a-expandir-e-a-dominar-exportacao-mundial-de-carne-de-frango-tambem-em-2024/#gsc.tab=0>. Acesso em: 14 de abril de 2024.

VAIDYA, M.Y., MCBAIN, A.J., BUTLER, J.A. *et al.* Antimicrobial Efficacy and Synergy of Metal Ions against *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in Planktonic and Biofilm Phenotypes. **Sci Rep** 7, 5911, 2017.

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

VINCENT, MARIN; DUVAL, RAPHAËL E.; HARTEMANN, PHILIPPE; ENGELS-DEUTSCH, MARC. Contact killing and antimicrobial properties of copper. **Journal of Applied Microbiology**, 2017.

WANG, L.; HU, C.; SHAO, L. The antimicrobial activity of nanoparticles: Present situation and prospects for the future. **Int. J. Nanomed.** 12, 1227–1249, 2017.

WANG, Y.; ZHANG M.; DENG F.; SHEN Z.; WU C.; ZHANG J.; ZHANG Q.; SHEN J. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, p. 5405-12, 2014.

WEAVER, L.; MICHELS, H. T.; KEEVIL, C. W. Survival of *Clostridium difficile* on copper and steel: futuristic options for hospital hygiene. **Journal of Hospital Infection**, v. 68, p. 145-151, 2008.

WESTENFIELD, Kristen *et al.* Acute Myopericarditis Due to *Campylobacter jejuni*. **The American Journal of Medicine**, v. 133, n. 8, p. e428-e429, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.12.033>. Acesso em: 14 de janeiro de 2024.

WIECZOREK, K.; OSEK, J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1-12, 2013. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/340605/abs/>. Acesso em: 30 de março de 2024.

WILSON, D. L. et al. Identification of ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* by use of a fluorogenic PCR assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, p. 3971-3978, 2000.

WILSON, J. J.; LIPPARD, S. J. **Med. Chem.**, vol. 55, p. 5326, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Water-related diseases. 2011.

Disponível em:

http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/campylobacteriosis/em/. Acesso em: 03 de fevereiro de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of seventieth World Health Assembly. Antimicrobial Resistance [internet]. [Genebra]: WHO; 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: 26 de março de 2024.

ZENG, L.; GUPTA, P.; CHEN, Y.; WANG, E.; JI, L.; CHAO, H.; CHEN, Z.-S. The development of anticancer ruthenium (ii) complexes: From single molecule compounds to nanomaterials. **Chem. Soc. Rev.**, vol. 46, p. 5771–5804, 2017.

