

Enterobactérias

Profa Liliane.

Enterobacteriaceae:

- Uma das maiores famílias.
- Habitam o trato intestinal.
- São de vida livre.
- Anaeróbios facultativos → fermentadores da glicose, o que permite diferenciá-las da Pseudomonas e de outras bactérias.
- Bacilos gram-negativos grosseiros (bastonetes).
- Oxidase negativos (identifica o tipo de citocromo presente na cadeia respiratória).
- Imóveis ou móveis: as móveis apresentam flagelação peritríquia ao contrário da Pseudomonas que apresenta flagelação no colo.
- Reduzem Nitratos a Nitritos.

OBS:

EAS (Elementos Anormais e Sedimentoscopia): indica se ocorre essa redução de nitratos a nitritos na urina e pode, desse modo, sugerir uma infecção.

- São as bactérias mais comuns do trato urinário.
- Cápsula presente ou ausente.

OBS:

O gênero Klebsiella produz muito muco.

➤ LPS: com ação citotóxica. Quando liberados na corrente sanguínea os LPS podem conduzir ao choque tóxico e por isso são considerados um Fator de Virulência.

➤ Principais gêneros (muitos pertencem à microbiota normal do homem):

- **Escherichia**
- **Shigella**: todas espécies são patogênicas.
- **Salmonella**: com 2 espécies e mais de 2 mil sorotipos, muitos dos quais patógenos.
- **Yersinia**
- Edwardsiella
- Citrobacter
- Klebsiella
- Enterobacter
- Hafnia
- Serratia
- Proteus
- Morganella
- Providencia
- Erwinia

Os quatro primeiros gêneros (em negrito) são formados por espécies patogênicas.

Essas bactérias podem causar infecções intestinais ou extra-intestinais.

Estrutura antigênica

- **Ag somáticos (O)**
 - Possuem uma variedade muito grande, mesmo dentro de uma espécie.
 - Utilizados para determinar se a cepa é patogêna e assim, permitir estudos epidemiológicos.
- **Ag flagelar (H)**: idem anterior.
- **Ag Capsular (K)**

Infecções Extra-intestinais

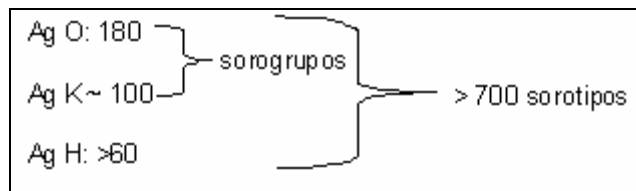
- Na comunidade
 - Trato urinário: 90% das infecções urinárias são causadas por E. coli. Outra parcela dessas infecções é causada por Klebsiella.
 - Trato respiratório inferior: as infecções dessa região são causadas por Klebsiella pneumoniae que não existe naturalmente no local. Desse modo, algumas condições favorecem a colonização dessa bactéria no trato

respiratório superior e permitem sua aspiração para o trato inferior. São elas: alcoolismo, doença broncopulmonar crônica e diabetes melitus.

- No hospital
 - Trato urinário: a E. coli responde por 50% dessas infecções que também podem ser causadas por Proteus, Enterobacter, Morganella. Essas infecções são comuns em pacientes que ficam submetidos a cateterização por mais de 6 dias.
 - Sítio cirúrgico.
 - Queimados.
 - Trato respiratório inferior.
 - Meningite.
 - Bacteremia.

Escherichia

- **Espécies:** E. coli (espécie predominante), E. hermanni, E. Blatta, E. Vulneris, E. Fergussoni.



OBS: A E. coli pode ser K- ou H-. Ou seja, não apresentar antígeno Capsular ou Flagelar.

Escherichia coli

- Causa infecções intestinais e extra-intestinais:

A) Infecções extra-intestinais

A.1) Infecção urinária: responsável por 90% dessas infecções na comunidade.

- Adesinas:
 - Fímbria tipo 1: man. Fímbria manose sensível que se liga em receptor que possui manose. É a mais comum no intestino e na cistite.
 - Pili P ou PAP : D-gal-D-gal. Causa pielonefrite.
 - Fímbria S, fímbria F1C.
- ChuA: receptor para hemina. Receptor da membrana para captar ferro.
- Sideróforo: aerobactina (proteína quelante → vai para o meio captar ferro).
- Hemolisina alfa e beta: a beta é responsável pela lise de hemácias, leucócitos, células epiteliais da bexiga.
- Fator necrotizante citotóxico 1: responde pela lise de células.
- Cápsula.
- Infecções repetidas na bexiga: a região apresenta muitos receptores para a bactéria ou a bactéria encontra-se dentro da célula.

A.2) Meningite em recém-nascido:

- Mais comumente acompanha por Streptococcus.
- Acomete 1/2000-1/4000 nascidos vivos.
- Polissacarídeo capsular: K1.

A.3) Bacteremia

- Responde por 40 a 50% dos casos hospitalares.

B) Infecções intestinais

- B.1) E. coli Enteropatogênica (EPEC) → padrão de aderência localizada.
- B.2) E. coli Enterotoxigênica (ETEC)
- B.3) E. coli Enteroinvasora (EIEC)
- B.4) E. coli Enterohemorrágica (EHEC)
- B.5) E. coli Enteroagregativa (EAEC) → padrão de aderência agregativa.
- B.6) E. coli de aderência difusa (DAEC) → padrão de aderência difusa.

EAEC e DAEC estão associadas a gastroenterite aguda.

ETEC

- Sítio de colonização: intestino delgado.
 - Reservatório: homem (crianças e adultos).
 - Transmissão: água e alimentos contaminados.
 - Nas regiões endêmicas (países subdesenvolvidos) atacam jovens que logo desenvolvem resistência aos Fatores de Virulência. Entretanto, quando o turista adulto chega a esse local pode ser acometido pela chamada Diarréia dos Viajantes uma vez que não possui resistência contra essa bactéria.
 - Fatores de Virulência:
 - CFA: fator de colonização. São fímbrias que constituem mais de 20 tipos antigênicos. Numa região normalmente existem 3 ou 4 destas fímbrias, o que permitem aos residentes do local a aquisição de resistência.
 - Enterotoxinas: existem 2 tipos de enterotoxinas (termolábil e termoestável) codificadas por plasmídeos e que podem estar presentes uma a uma ou ao mesmo tempo .
- LT → termolábil (LT-I e LT-II) → formam anticorpos.
 ST → termoresistente (STa e STb) → não formam anticorpos.

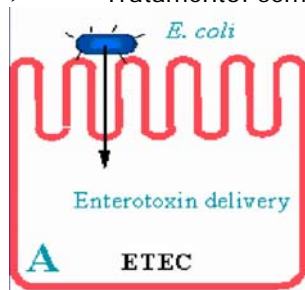
A LT é formada por duas subunidades, A e B, e segundo Trabulsi:

“Quando liberada na mucosa intestinal, a toxina fixa-se ao receptor GM através de suas subunidades B, ocorrendo, então, a entrada da subunidade A na célula, por um mecanismo de endocitose. Uma vez no interior da célula, a molécula A é clivada nas subunidades peptídicas A1 e A2, a última tomando destino desconhecido. A subunidade A1 por sua vez, **ADP-ribosila a subunidade alfa da proteína Gs**. Esta proteína controla a atividade da adenilciclase, que transforma o ATP em AMPc. Como resultado deste processo ocorre a produção de AMPc em grande quantidade, com alteração profunda do metabolismo hidrossalino da célula, que se caracteriza por uma menor absorção de sódio pelas células das microvilosidades e maior excreção de cloro e bicarbonato pelas células das criptas intestinais, com acúmulo de líquido no lúmen intestinal e diarréia.” Ou seja o aumento de sódio e cloreto na luz intestinal, aumenta a PO do local e responde pela diarréia aquosa. Essa toxina apresenta homologia com a toxina colérica.

A ST liga-se a receptor. Auxilia a conversão de GTP em GMPC e, dessa forma, aumenta a secreção de cloreto. Segundo Trabulsi:

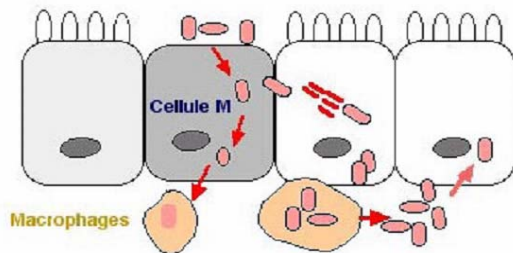
“O mecanismo de ação da STa envolve sua fixação e ativação através da guanilato ciclase, uma enzima localizada na membrana apical da célula intestinal e que possui um domínio extracelular que atua como receptor e um domínio intracelular responsável pela atividade enzimática. A ligação da toxina no domínio extracelular de guanilato ciclase induz a atividade enzimática da mesma, o que provoca o acúmulo de elevados níveis de GMPC no citoplasma da célula. O aumento da quantidade dessa substância determina alterações profundas no metabolismo celular, promovendo maior secreção de cloro e/ou menor excreção de cloreto de sódio, resultando no acúmulo de água e eletrólitos no lúmen intestinal.”

- Fezes: copiosa (abundante), aquosa, sem sangue, sem leucócitos.
- Tratamento: sem antibióticos, com reposição de água e eletrólitos.



EIEC

- Semelhante à Shigella.
- 14 sorotipos.
- Transmissão: água e alimentos contaminados/contato pessoal.
- Maiores de 2 anos – adulto: atinge o indivíduo a partir de 2 anos de idade.
- Patogênese:
 - Invasão das células do I. Grosso não pela parte apical. Penetram antes pela célula M.
 - Iniciam produção de **enterotoxina (Eiet)** que age no início do processo.
 - Leva à **disenteria**, ou seja, **fezes pio-muco-sanguinolentas**, assim como a Shigella.



Consta no slide da professora:

- “Invasão de células: Invasividade (por genes plasmidiais) → Proliferação celular (por genes plasmidiais e cromossômicos) → Inflamação e necrose da mucosa do cólon.
- Produção de enterotoxinas (Eiet)”

- Fezes: escassa, purulenta, comumente com sangue e com leucócitos (advindos pela invasão do epitélio).

EPEC

- Diarréia infantil: menores de um ano.
- Sítio de colonização: intestino delgado.
- Reservatório: homem.
- Transmissão: oro-fecal, contato pessoal.
- Fatores de virulência

A) Aderência inicial:

▪ EPEC típica: produz o pili formador de feixes. BFP: bundle forming pilus. Há um plasmídeo EAF → gene bfp → proteína BFP → aderência inicial da célula e formação de feixes entre bactérias. Colonizam a célula já aderidas. Causam **aderência localizada** (Fig. 1).

▪ EPEC atípica: não possui o plasmídeo com o gene bfp e, desse modo, não apresenta aderência localizada.

▪ Genes de virulência:

As duas bactérias apresentam genes eae (attachment/effacing) que codificam a proteína intimina no cromossomo. Esta proteína liga-se na superfície da célula promovendo aderência íntima.

Tir → receptor produzido pela bactéria e que é posto na célula hospedeira. Ou seja, é um receptor translocado para intimina.

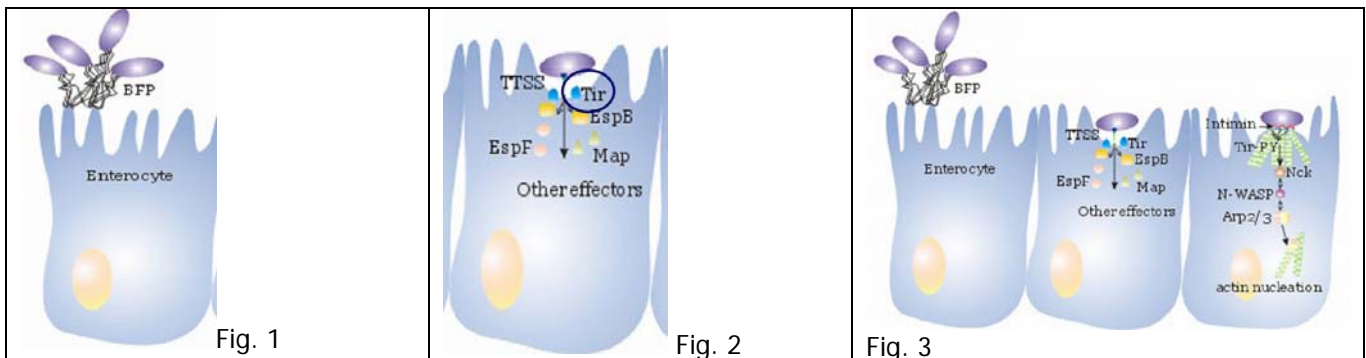
Só a EPEC típica apresenta o plasmídeo.

B) Transdução do sinal: proteínas permitem a passagem de moléculas para a célula hospedeira, inclusive do TIR.

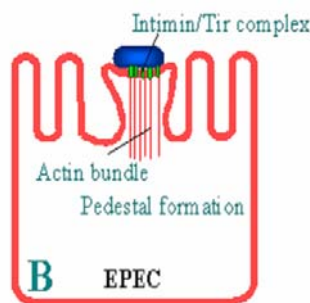
O TIR é fosforilado pela célula hospedeira e, assim, adere-se à intimina da bactéria (Fig. 2).

C) Aderência íntima: concentra componentes na parte inferior da célula, onde estão as bactérias. Assim, promove o achatamento das vilosidades (isso ocorre pelo aumento de cálcio e pela desestruturação do citoesqueleto) (Fig3).

➤ Fezes: copiosa, aquosa, sem sangue e com poucos leucócitos.

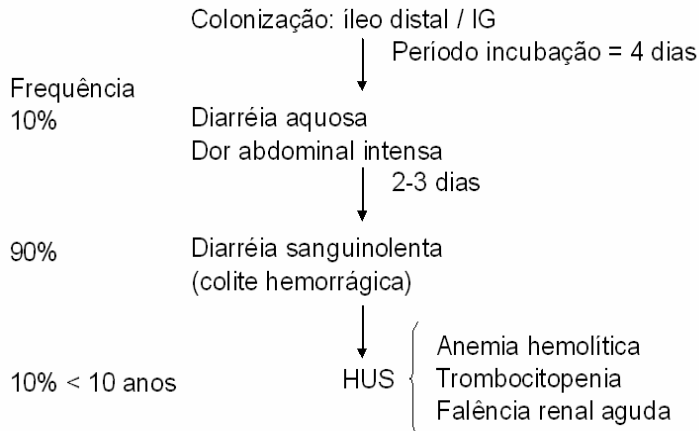


Promove a Lesão A/E: formação da célula de pedestal.



EHEC ou STEC (toxina de Shigella)

- 2 trabalhos:
 - Riley et al. (1983) descreveu 2 surtos de colite hemorrágica pelo consumo de hambúrguer → O157:H7.
 - Karmali et al. (1983) estudou crianças com HUS (síndrome hemolítica urêmica) analisou filtrado de amostras fecais → citotóxica p/ células Vero.
- Acredita-se que tenha evoluído da EPEC atípica (sem plasmídeo).
- Possui toxina semelhante a da Shigella.
- Diversos sorotipos: O157:H7 (protótipo).
- Reservatório: gado (inclusive búfalo) e outros domésticos (cão, gato).
- Transmissão: leite e derivados, hambúrguer, sidra, contato pessoal.
- Dose infecciosa: <10 UFC (muita baixa).



- Fatores de virulência:
 - Fator de aderência (plasmídeo): fimbria responsável pela colonização.
 - Intimina (gene eae – cromossômico): responsável pela lesão A/E.
 - Citotoxinas (fago lisogênico):

Toxina de Shiga = Stx

Stx-1

Stx-2, 2b, 2c, 2e

Essas toxinas ligam-se ao receptor Gb3. A porção tóxica remove adenina do RNAr e impede a ligação do RNAt. Desse modo, não há síntese de proteínas.

São células que expressam Gb3: intestino, hemácias (que transportam a toxina) e rins. O córtex renal apresenta muito Gb3 nos túbulos distais (célula endotelial) e desse modo, em crianças menores de 10 anos com HUS, costumava haver muita deposição de plaqueta e de fibrina nessa região, seguida da formação de trombos. As hemácias colidiam com esses trombos e eram lisadas. A hemodiálise reduziu a mortalidade de 50% para 10% (Fig. 1).

- Salienta-se que a bactéria não invade a célula e a toxina realiza transcitose.

Figs. 3 e 4.

- Fezes copiosas, com sangue e sem leucócitos.

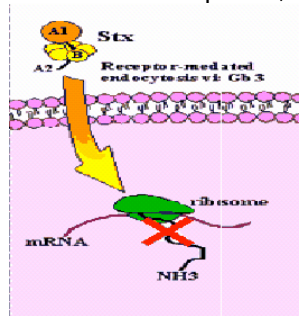


Fig. 1

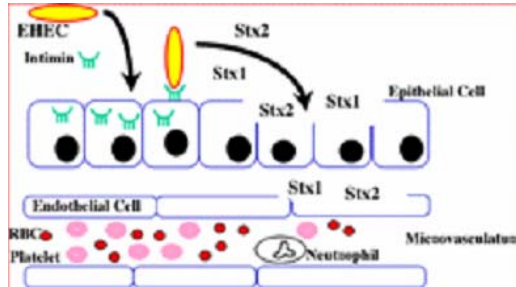


Fig. 2

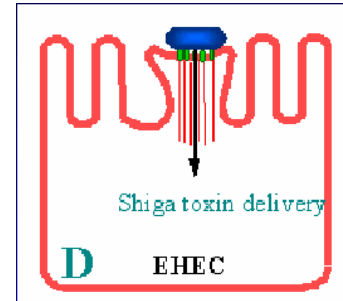


Fig.3

EAEC

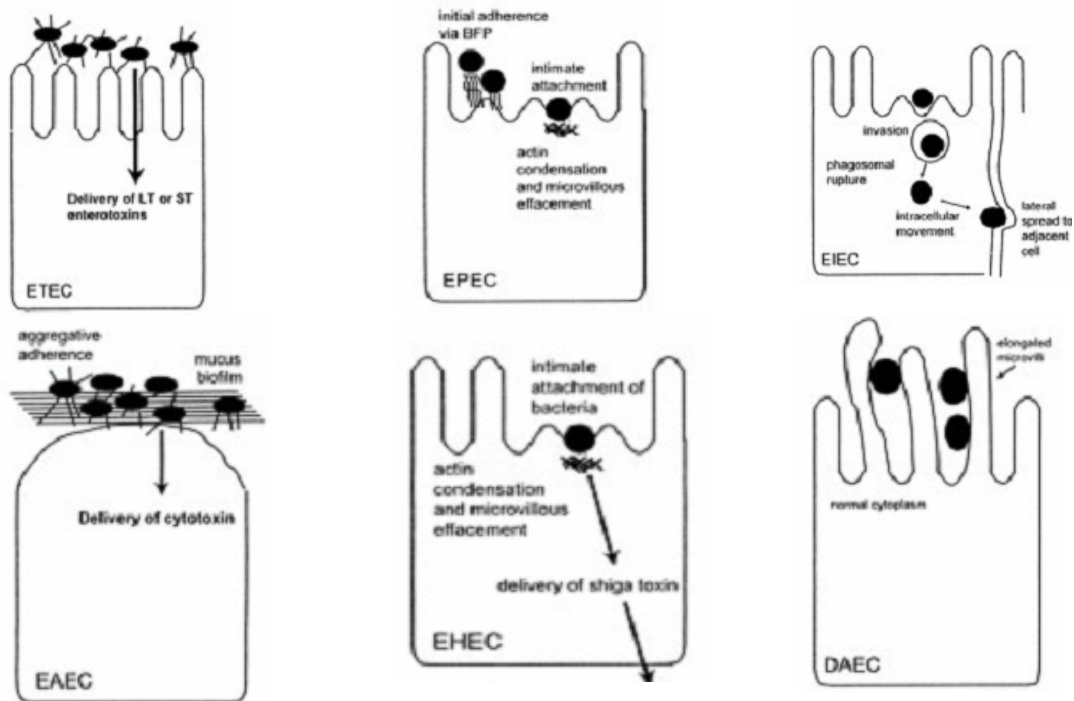
- Aderência agregativa.

- Associada à diarréia com duração prolongada (de 7 a 14 dias). Entretanto, também provoca diarréia aguda.
- Está se tornando mais freqüente do que a ETEC.
- Forma biofilmes na superfície das células.
- Dá gastroenterite.

DAEC

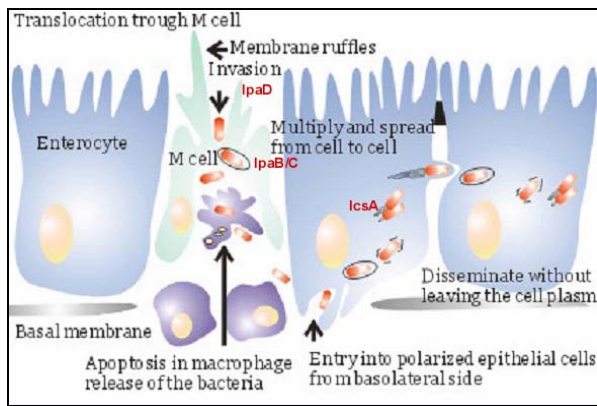
- Alguns trabalhos associam a gastroenterites outros não.

Revisão (SLIDE 65)



Shigella

- São imóveis (~EIEC).
- Lactose negativo.
- Todas espécies causam são patógenas e causam disenterias (diarréia piomucosanguinolenta).
- Espécies: *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* (tipo I - toxina Stx) e *S. boydii*.
- Só a *Shigella dysenteriae* produz a toxina Stx.
- Invade a célula intestinal a partir da célula M e não penetra pela parte apical (como a EIEC).
- Indivíduos manifestam diarréia com muitos PMN: a quimiotaxia promove fezes purulentas.
- A *S. dysenteriae* também leva à HUS.
- Fatores de virulência:
 - Ipa (invasion plasmide antigen)
 - Ics (intracellular spread): permite movimento dentro da célula de invasão de células vizinhas.
 -

**Diagnóstico:** ver slides.

- Sorologia: permite identificar EPEC, EIEC, EHEC e *Shigella*. Nestes casos o soro reage com os antígenos somáticos.