

Vibrio spp



2019

Prof. Bernadette D G M Franco

Vibrio spp

- 80 espécies conhecidas
- 12 espécies potencialmente patogênicas para o homem
- 8 espécies relacionadas a alimentos
- 3 espécies mais importantes:
 - *V. cholerae*
 - *V. parahaemolyticus*
 - *V. vulnificus*



Vibrio spp

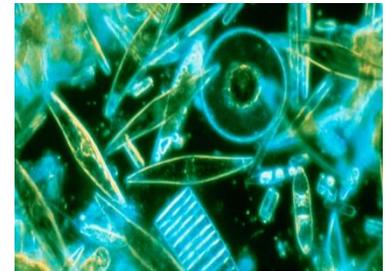
- **Bacilos Gram negativos**
- **Retos ou curvos**
- **Móveis - único flagelo polar**
- **Halofílicos (requerem NaCl para multiplicação)**
- **Produtores de catalase e de oxidase**
- **Fermentam glicose, sem produção de gás**



Vibrio spp

- **HABITAT**

- **Águas costeiras e estuarinas**
 - **Temperatura: mais comuns em água > 17°C**
 - **Concentração salina: grande amplitude**
 - **Nutrientes**
- **Sedimentos marinhos**
- **Zooplâncton**
- **Fitoplâncton**
- **Mariscos e outros frutos do mar com sistema de filtração**
- **Peixes**

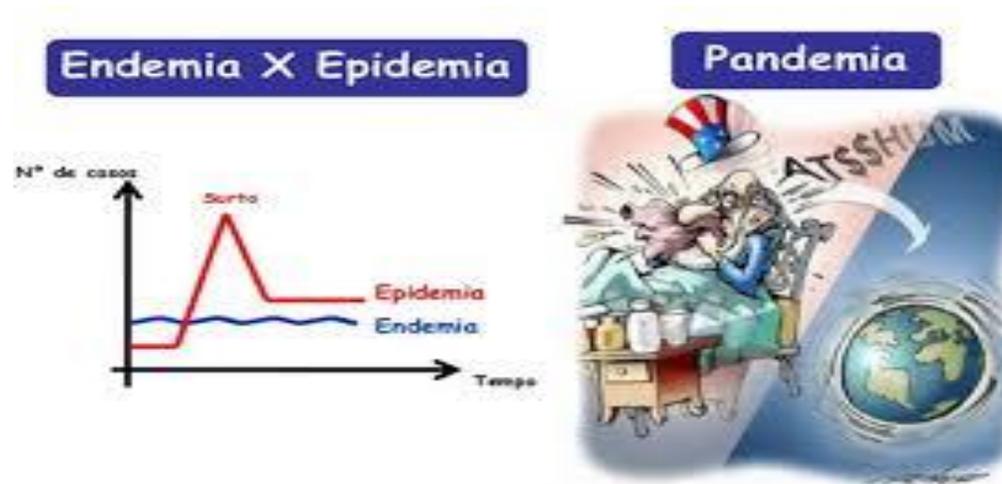


Vibrio spp

- **Epidemiologia**
 - *V. vulnificus* e *V. parahaemolyticus* : Frequencia sazonal, mais alta nos meses mais quentes
 - *V. cholerae*: ocorrencia não afetada pelo clima
 - Principais agentes etiológicos de ETA causadas por mariscos e frutos do mar
 - Gravidade da ETA é muito variável

Conceitos

- **SURTO:** quando uma mesma doença afeta duas pessoas no mínimo (OMS)
- **EPIDEMIA:** quando um surto acontece em diversas regiões
- **PANDEMIA:** epidemia que se espalha pelo planeta
- **ENDEMIAS:** quando uma doença ocorre com frequência em uma mesma região



Vibrio cholerae



Vibrio cholerae

- **Classificação**

- Antígenos O e H: 200 sorogrupos
- *V. cholerae* O1
 - Biotipos Clássico e El-Tor
 - Sorotipos Ogawa, Inaba e Hikojima
- *V. cholerae* O139 (grande surto de 1993 na Índia e Bangladesh)
- *V. cholerae* não O1 e não O139



Vibrio cholerae

- **Reservatórios**

- **Ambiente marinho / estuários – microbiota natural**

- **Zooplanton (produção de quitinase)**
 - **Sedimento marinho**
 - **Formas VBNC (Viáveis mas não cultiváveis)**



- **Seres humanos e animais**

- **Não são portadores por muito tempo**
 - **Pessoas com cólera aguda excretam entre 10^7 e 10^8 UFC/g nas fezes**

Vibrio cholerae

- **Características**

- **Temperatura**

- **Faixa de 10 a 44°C**
 - **Ótima: 37oC**

- **pH**

- **Faixa de 5,0 a 9,7**
 - **Ótima: 7,6**

- **[NaCl]**

- **0 a 4% (levemente halofílico)**

- **Resistencia térmica: $D_{60oC} = 2,65$ min**



Vibrio cholerae

- **Características da doença**

- **Cólera - Diarréia aquosa**

- **Leve**

- **Grave ("água de arroz") levando a desidratação (11% dos casos)**

- **Perda de 0,5 a 1 L de líquido por hora**

- **Taquicardia, hipotensão, colapso vascular**

- **Sem reposição adequada de líquido: morte**

- **Incubação**

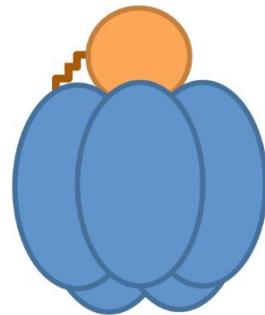
- **Algumas horas a 5 dias**

- **Dose infectante depende do veículo e do indivíduo (10^3 a 10^{11} cels)**



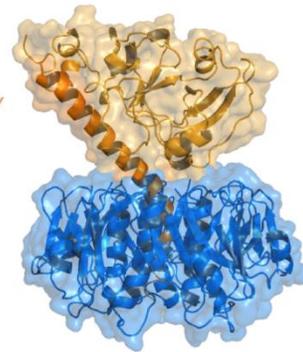
Vibrio cholerae

- **Mecanismos de virulência**
 - **Toxina Ctx (cholera toxin)**
 - **exotoxina secretada no lumen do ID**
 - **1 sub-unidade A – atividade**
 - **5 sub-unidades B – adesão ao enterócito**



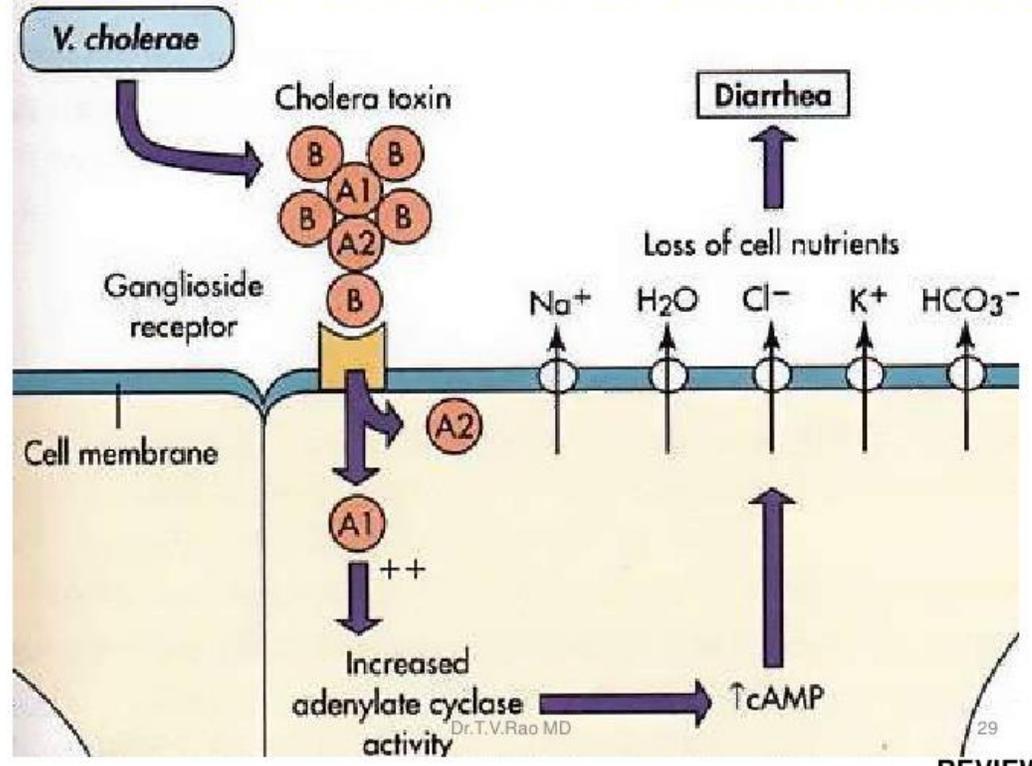
A subunit
enzymatic toxicity

B₅ subunit
cell binding



Vibrio cholerae

Mechanism of Action of Cholera Toxin



Mecanismo "clássico"

1. Ctx secretada no lumen do ID se liga aos receptores gangliosídeos GM1 nos enterócitos via subunidades B
2. Ctx é endocitada e transportada ao complexo de Golgi, liberando a subunidade A
3. A subunidade A estimula a adenilato ciclase, resultando no aumento de cAMP
4. O aumento do cAMP resulta no aumento da excreção de íons e na perda de nutrientes, causando a diarreia

Vibrio cholerae

- **Outras toxinas**
 - **Toxina zot (zonula occludens toxin)**
 - Afeta a junção celular (zonula occludens) no epitélio intestinal, aumentando a permeabilidade
 - **Toxina Ace (accessory cholera enterotoxin)**
 - Causa acúmulo de fluido em modelos animais
 - **Hemolisina (citolisina ou hemolisina El Tor)**
 - Diferencia os biotipo El Tor e clássico (não hemolítico)
 - Forma canais na membrana do enterócito, com efluxo de ions
 - **Toxina rtxA**
 - **Citotoxina que despolimeriza as fibras de actina do enterócito**
-

Vibrio cholerae

- **Fatores de colonização**
 - **TCP (toxin coregulated pilus)**
 - Pili associados em feixes (pili tipo IV)
 - Codificado pelo gene *tcpA*, no cluster *tcp*, que fica na ilha de patogenicidade VPI (Vibrio Pathogenicity Island), presente em todas as cepas clínicas O1 e O139 e ausente nas cepas não clínicas
 - **Motilidade e flagelo**
 - Flagelo único, com quimiotaxia complexa
 - **LPS e Cápsula polissacarídica (O139)**
 - Proteção à fagocitose
 - **Outros fatores de adesão (não O1 e não O139): pouco conhecidos ainda**
-

Vibrio cholerae

- **Surtos**

- **Conhecido desde 1817**
- **1854: John Snow, medico epidemiologista que associou o surto em Londres com a água do poço de abastecimento da cidade**
- **Grande surto das Américas em 1991-2000**
 - **1 milhão de casos, 12.700 mortes (OPAS)**
 - **Brasil: 168.598 casos, 2037 mortes (OPAS)**
- **Brasil (2002 a 2004)**
 - **21 casos, sem mortes (SVS, MS)**

www.youtube.com/watch?v=753XHXPLrn4
<https://www.youtube.com/watch?v=ne1KZY03jp8>

Vibrio cholerae

- **Surtos**
 - **2010 – Haiti**
 - **Após o terremoto**
 - **665 mil casos, 8183 mortes**
 - **Estirpe O1 Ogawa El Tor, diferente da do surto das Américas, mas semelhante ao da Índia**
 - **2013 – México**
 - **184 casos, 1 morte**
 - **Estirpe O1 Ogawa, semelhante ao do Haiti**

Vibrio cholerae

- **Surtos**
 - **2014 – Gana (Africa)**
 - **Mais de 5000 casos, 67 mortes**
 - **2018 – Iemen (sul da Península da Arábia)**
 - **Mais de 1 milhão de casos, com 2.227 mortes até o momento**
 - **2018 – Africa (Angola, Kenia, Malawi, Moçambique, Ruanda, Somália, Tanzania, Uganda, Zambia e Zimbabwe)**
 - **36.257 casos e 425 mortes (em 18 nov, 2018)**

Vibrio cholerae

- **Tratamento**

- **Reidratação**
- **Transmissão intravenosa (IV)**
- **Antibiótico (casos severos)**
 - **Sulfametoxazol + trimetoprim, tetraciclina ou ampicilina**

- **Vacinas aprovadas pela OMS**

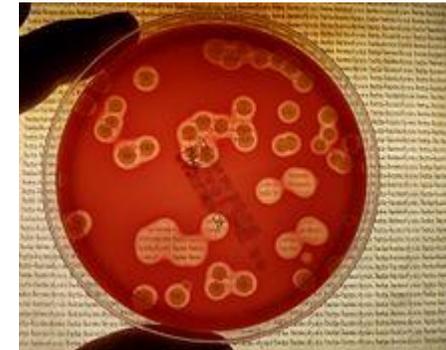
- **Vaxchora[®], PaxVax, EUA: vacina oral, viva, dose única, para adultos (18-64) se deslocando para áreas com cólera ativa**
 - **Dukoral[®], SBL Vaccines, Suécia**
 - **ShanChol, Shanta Biotec, Índia**
 - **Euvichol, Eubiologics, Coreia do Sul**
- } Vacinas orais, atenuadas, proteção parcial

Vibrio parahaemolyticus



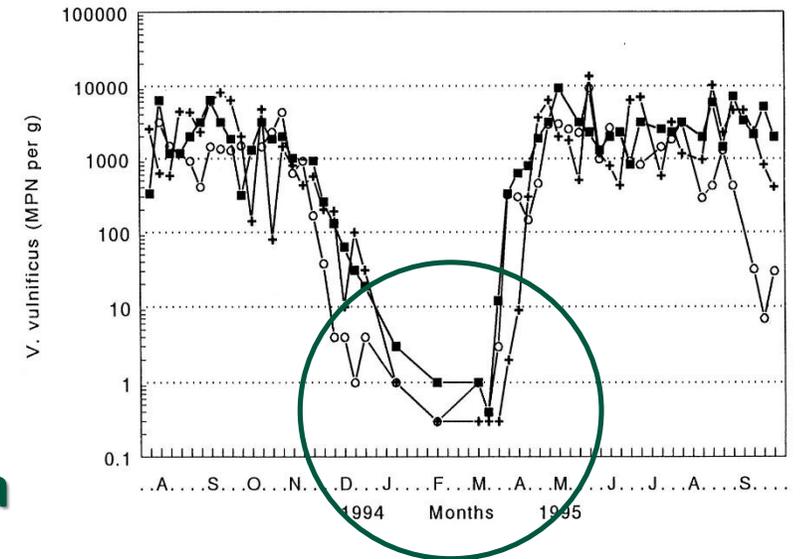
Vibrio parahaemolyticus

- **Classificação**
 - Baseada nos antígenos O (n=13) e K (n=71)
 - *V. parahaemolyticus* O3:K6 é pandêmico
 - Produção de TDH (thermostable direct hemolysin), ou hemolisina de Kanagawa
 - TDH detectada em agar Wagatsuma (agar com sangue humano fresco)
 - β -hemólise (hemólise total das hemáceas)
 - KP+ = Kanagawa positivo = patogênico
 - KP- = Kanagawa negativo = não patogênico



Vibrio parahaemolyticus

- **Reservatórios**
 - **Ambiente marinho e regiões estuarinas**
 - **Sedimento**
 - **Plancton**
 - **Frutos do mar**
 - **ostras, mariscos, peixes, etc**
 - **Sobrevivencia depende da temperatura da água**
 - **Sobrevivencia depende da salinidade da água**



Meses + frios
Salinidade + baixa

Vibrio parahaemolyticus

- **Características**
 - **Temperatura**
 - **Faixa de 5 a 44°C**
 - **ótimo: 35-37°C (mesófila)**
 - **pH**
 - **Faixa de 4,8 a 11**
 - **Ótimo: 7,6-8,6**
 - **[NaCl]**
 - **Faixa de 0,5 a 8%**
 - **Ótimo: 2-3% (halófila)**

Vibrio parahaemolyticus

- **Características da doença**
 - **Multiplica-se rapidamente (TG = 8 a 9 min a 37°C)**
 - **Gastroenterite**
 - **Diarréia, náuseas, cólicas abdominais, vomito, calafrios e febre**
 - **Tempo de incubação**
 - **4 h a 4 dias (média 15h)**
 - **Dose infecciosa (DI)**
 - **10^5 a 10^7 UFC de KP+**
 - **O3:K6 tem DI mais baixa**
 - **Duração da doença: 2 a 3 dias**

Vibrio parahaemolyticus

- **Mecanismos de patogenicidade**
 - **Produção da TDH (therostable direct hemolysin)**
 - TDH resiste 30 min a 100°C
 - 96,5% das cepas clinicas são KP+
 - 99% das cepas ambientais são KP-
 - TDH forma poros nos eritrócitos
 - TDH altera transporte de ions pela membrana celular do enterócito
 - Ação depende de Ca²⁺
 - Mediada pelo genes *tdh1* e *tdh2*
 - **Produção de TRH (TDH-related hemolysin)**
 - Detectada em cepas KP- potencialmente patogênicas
-

Vibrio parahaemolyticus

- **Surtos / casos**

- **1950 – Japão**

- **272 casos, 20 mortes**
 - **Alimento envolvido: shirasu**



shirasu

- **1978 – EUA**

- **1133 casos**
 - **Alimento envolvido: camarão cozido recontaminado**

- **2002 – Fortaleza**

- **720 casos**
 - **Alimento envolvido: pata de caranguejo (cru)**

Vibrio parahaemolyticus

- **Surtos / casos**
 - **2006 – EUA (NY)**
 - **177 casos, sem mortes**
 - **Alimento envolvido: diferentes frutos do mar**
 - **2013 – EUA Costa do Atlantico (13 estados)**
 - **104 casos, 6 hospitalizações, sem mortes**
 - **Alimento envolvido: ostras cruas**
 - **2018 – EUA (DC) começou em abril**
 - **26 casos, 9 hospitalizações, sem morte**
 - **Alimento envolvido: caranguejo cru importado da Venezuela**

Vibrio vulnificus



Vibrio vulnificus

- **Classificação**

- **Lactose positivo (colonias verde-azuladas em agar TCBS)**
- **Halófilo estrito**
- **3 biotipos (biotipo 1 mais importante para humanos)**



	Biotipo 1	Biotipo 2	Biotipo 3
Ornitina descarboxilase	V	-	+
Produção de indol	+	-	+
Produção de ácido a partir de			
D-manitol	V	-	-
D-sorbitol	-	+	-
celobiose	+	+	-
salicina	+	+	-

Vibrio vulnificus

- **Reservatórios**
 - **Ambiente marinho, águas estuarinas, águas salobras**
 - **Sedimento**
 - **Plancton**
 - **Frutos do mar**
 - **ostras, mariscos, peixes, etc**
 - **Mais comum em águas mais quentes**
 - **Não há multiplicação em $t < 10^{\circ}\text{C}$**
 - **Mais sensível ao frio que os demais *Vibrio***

Vibrio vulnificus

- **Características**
 - **Temperatura**
 - Faixa de 13 a 44°C
 - ótimo: 20-35°C
 - **[NaCl]**
 - Faixa de 0,5 a 6%
 - Ótimo: 0,5-6% (halófila)
 - **Resistencia térmica**
 - 50°C 5 min : redução 6 log

Vibrio vulnificus

- **Características da(s) doença(s)**

- **2 tipos:**

- **Gastroenterites, por consumo de frutos do mar crus**
 - Febre e calafrios
 - Dores abdominais, náuseas, vomito e diarreia
 - Hipotensão
 - **Infecções de pele, por contato direto com o microrganismo**
 - Dor, eritema, gangrena, vasculite, necrose
 - Casos graves: cirurgia e amputação
 - **Ambos podem levar à bacteremia e septicemia**



Figure 2 - Swollen of patient's right foot.

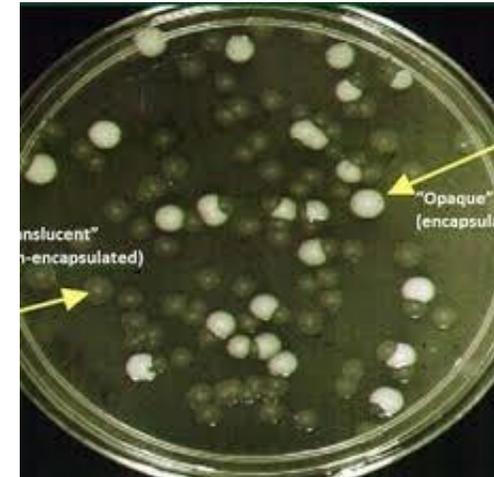


Vibrio vulnificus

- **Características da(s) doença(s)**
 - **Hospitalização em 94% dos casos**
 - **Requer antibioticoterapia**
 - **Tempo de incubação**
 - **7h a 10 dias, geralmente 36h**
 - **Dose infectante**
 - **Depende das condições hepáticas**
 - **Predomina em homens**

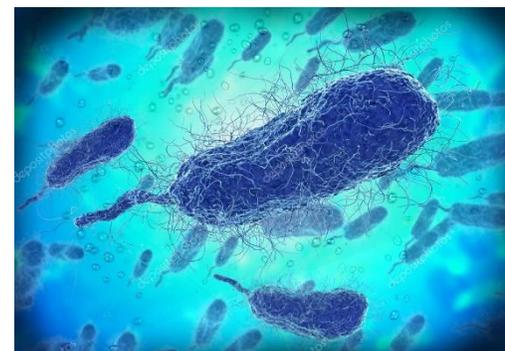
Vibrio vulnificus

- **Características de virulência**
 - **Cápsula (antígeno K): resistência à fagocitose**
 - **Colônias opacas: virulentas**
 - **Colônias translúcidas: avirulentas**
 - **Ferro plasmático**
 - **Relação direta com LD₅₀**
 - **Produção de sideróforos (captação de Fe)**
 - **LPS (endotoxina)**
 - **Choque endotóxico**
 - **Inibida pelo estrogênio (prevalência da doença em homens)**



Vibrio vulnificus

- **Características de virulência**
 - **Outras toxinas**
 - **Citotoxina (hemolisina termoestável)**
 - **Aumenta a permeabilidade e degrada colágeno**
 - **Compostos extracelulares**
 - **Hemolisina**
 - **Protease elastolítica**
 - **Colagenase**
 - **DNAse**
 - **Fibrinolisisina**
 - **Flagelo / pili/ motilidade: quimiotaxia**



Vibrio vulnificus

- **Casos/surtos**

- **Raros, (50 casos/ano EUA)**
- **Gravíssimos (taxa de mortalidade 50%)**
- **2001, Japão**
 - **7 casos (6 septicemia e 1 infecção de pele), 4 mortes**
 - **Todos tinham problemas hepáticos**
 - **Alimentos envolvidos: frutos do mar crus**
- **2018, EUA, Florida**
 - **1 caso com morte, consumo de ostra crua**
 - **Pessoa com sistema imune comprometido**



Resumo

Espécies	sintomas			fontes	Fatores de virulencia
	diarreia	sepse	ferida		
<i>V. cholerae</i> (Toxigênico)	severa	-	-	Água, alimentos, pessoas	Toxina da cólera (ctxA, ctxB); TCP (tcpA)
<i>V. cholerae</i> (Não-toxigênico)	moderada	+	+	Ostras	Variável
<i>V. parahaemolyticus</i>	moderada	+	++	Sushi, ostras	Hemolisinas (tdh/trh); sistema de secreção tipo III
<i>V. vulnificus</i>	moderada	+++	+++	Ostras, água do mar	Variável (vcg)

+++ mais frequente; ++ associação intermediária; + associação infrequente; - raramente associado.

Outros Vibrio

Outros Vibrio

Vibrio fluvialis

- Um dos biogrupos de *Vibrio* do grupo F
- Não produtor de gás e associado a casos clínicos
- Águas salobras e marinhas, peixes e frutos do mar
- Causa gastroenterite, em locais com água muito poluída
- Mecanismos de patogenidade desconhecidos (hemolisina)

Vibrio furnissii

- Outro biogrupo de *Vibrio* do grupo F
- Produtor de gás e não associado a casos clínicos
- Descoberto nos EUA em um surto com 23 turistas voltando do Japão
- Uma morte e duas hospitalizações
- Todos haviam consumido camarão e e caranguejo

Outros Vibrio

Vibrio hollisae

- **Descoberto recentemente**
- **Não cresce em agar TCBS**
- **Poucos casos ainda**
- **Gastroenterite e bacteremia**
- **TDH semelhante à do *V. parahaemolyticus***

Vibrio alginolyticus

- **Variante do do *V. parahaemolyticus***
- **Sacarose negativo**
- **Poucos casos**
- **Gastroenterite e infecção de pele (?)**