

Patologia das Doenças infecciosas intestinais

A- Agentes produtores de Toxinas

B- Agentes agressores da borda em escova

C- Agentes agressores dos enterócitos

D- Agentes invasores da mucosa

A compartimentalização da agressão

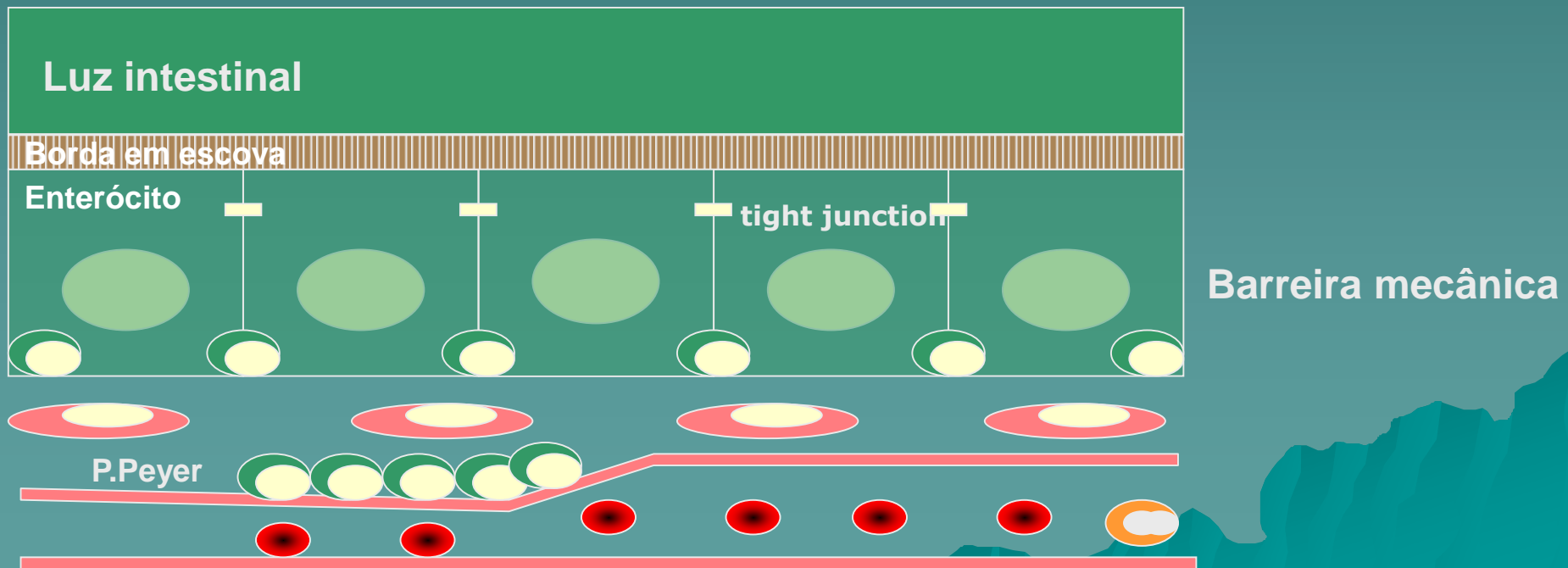
Diarréias agudas

Morbidade de 5 bilhões, mortalidade of 5 milhões casos por ano

Doenças infecciosas intestinais

O intestino e suas defesas

- Liozima
- pH Gástrico
- Enzimas
- Defensinas
- Anticorpos (IgA)
- Muco
- Sais biliares
- pH alcalino
- Peristaltismo
- Flora comensal



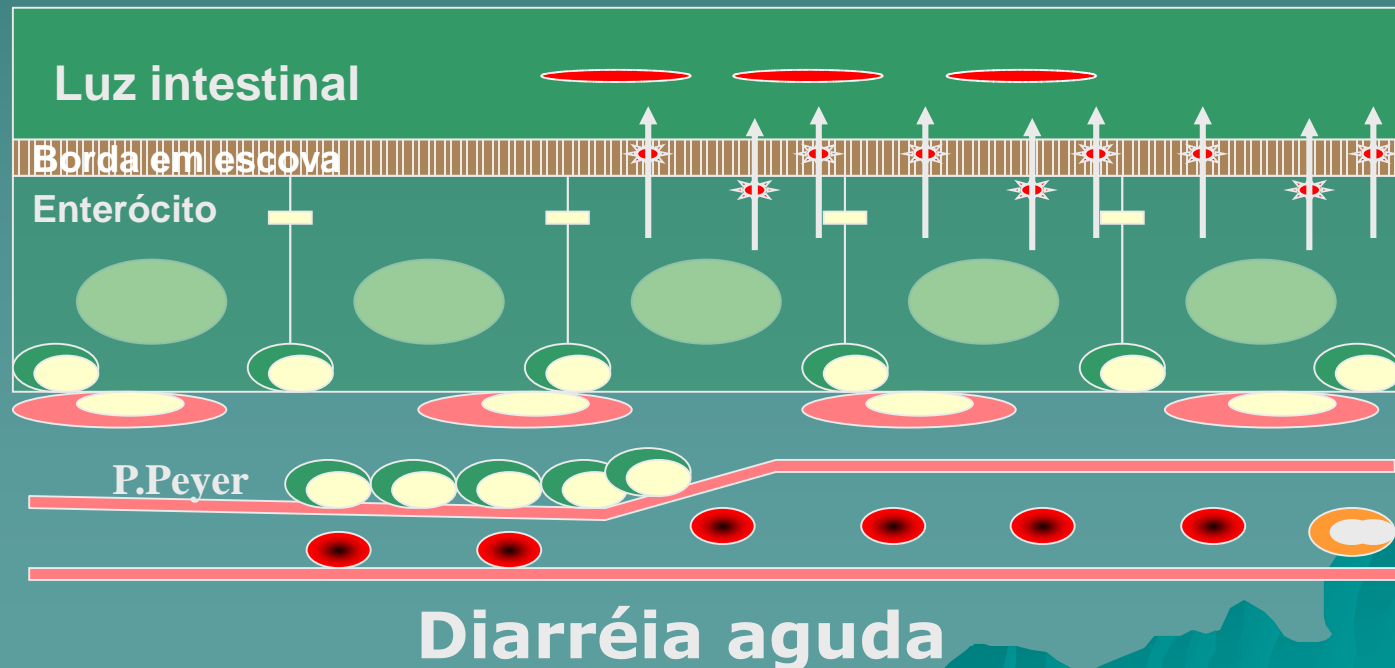
Doenças infecciosas intestinais

A- Doenças não inflamatórias mediadas por **TOXINAS** sem penetração do agente no hospedeiro

E.coli enterotoxigênica

Vibrio cholera Norwalk virus

Toxina estafilocócica



Toxinas sem agente vivo

A toxina estafilocócica

- ◆ 25% das pessoas são portadoras
- ◆ Cresce em molhos e outros produtos salgados.
- ◆ Vários tipos de exotoxinas termoresistentes
- ◆ Age diretamente provocando ativação imune e emese,
- ◆ Geralmente autolimitada
- ◆ Varias síndromes clínicas.
 - Intoxicação alimentar
 - Síndrome do choque tóxico

Doenças infecciosas intestinais por toxinas. O exemplo do cólera.

Vibrio cholera (O1 and O139)

Coloniza no intestino usando TCP e interage com receptores dos enterócitos (GM1)

Enterotoxina: complexa com estrutura heteromérica **A1B5**

Ativa a produção de líquidos isotônicos pelos enterócitos superando enormemente a capacidade de reabsorção entérica

Provoca diarreia isotônica abundante (água de arroz)

Desidratação maciça (mortalidade de 25 a 50%)

Proteção IgA secretora

Resposta imune eficiente
em 8-10 dias

Escape das barreiras intestinais

Muco (VC produz mucinase)

Sais biliares não afetam o VC

pH alcalino favorece seu crescimento

Motilidade e quimiotaxia do VC

Peristaltismo não “lava” a bactéria ou a toxina.

Adesinas

Enterotoxina colérica

1- Afinidade GMI

2- Endocitose

3- Formação do endocitoma

4- Transporte retrogrado

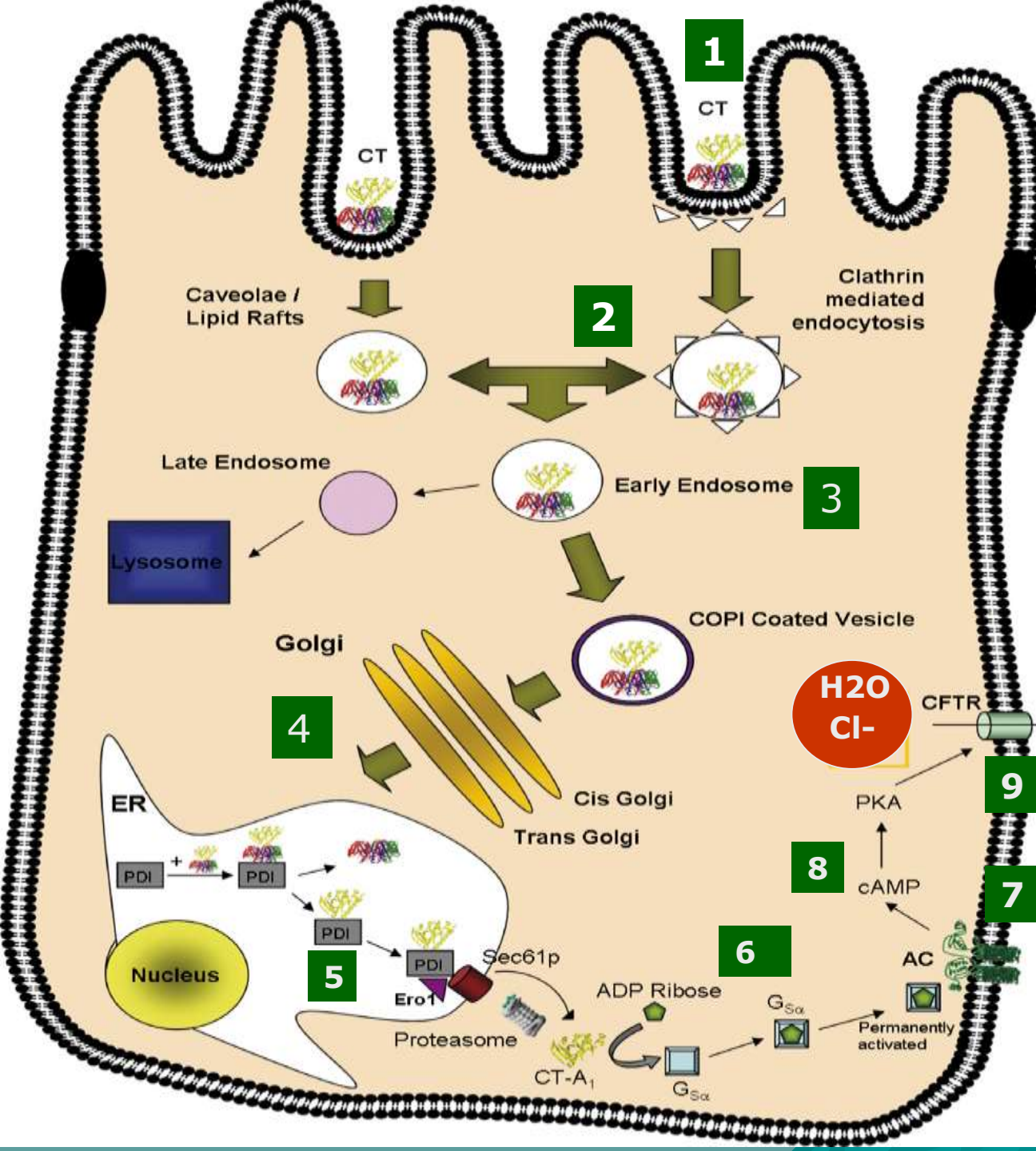
5- Dissociação em CT-A1, CT-A2

6- Translocação CT-A1

7- Associação Adenilato ciclase

8- > concentração cAMP

9- Fosforilação dos canais de calcio



Doenças infecciosas intestinais

B- Agentes infectantes da borda em escova

- *Cryptosporidium*

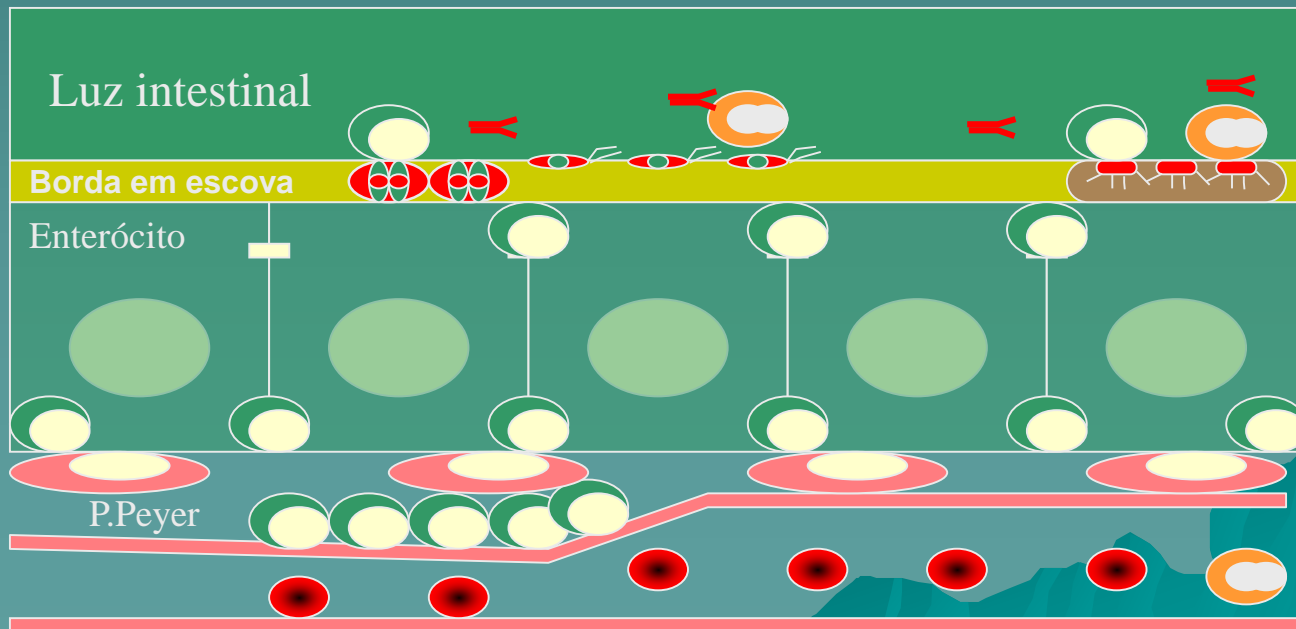
- ◆ Cresce no interior da borda em escova, retirando seus nutrientes tanto da luz como do enterócito

- *Giardia*

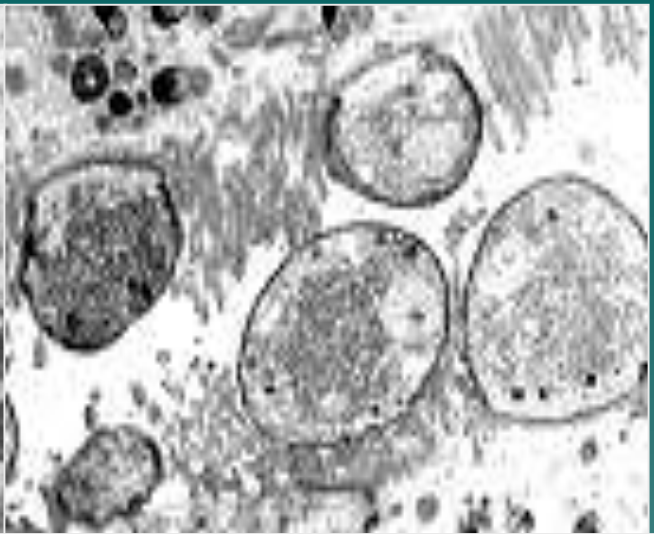
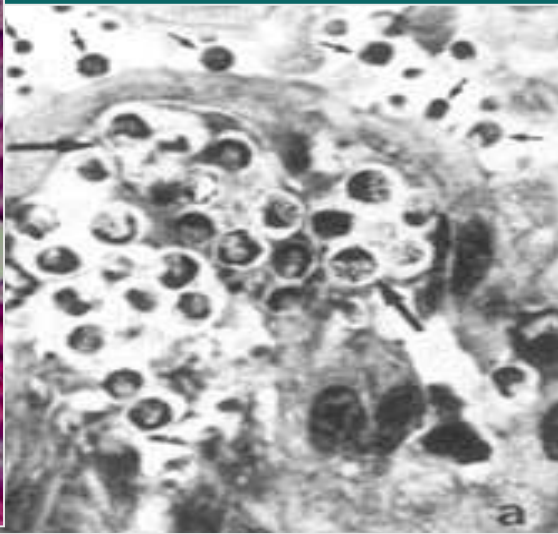
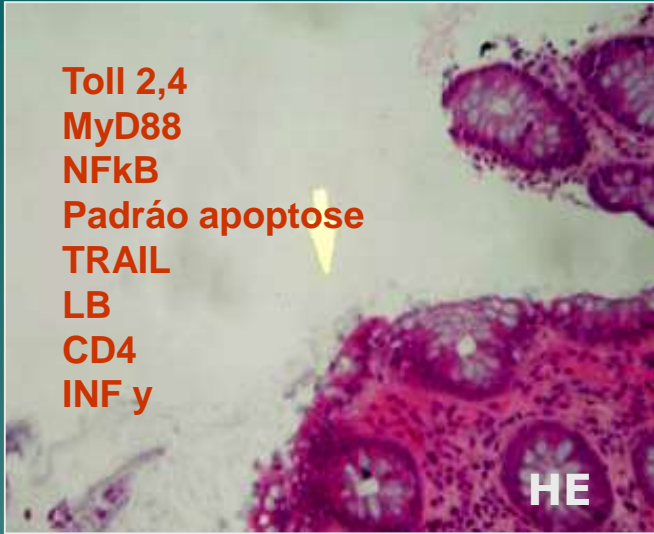
- ◆ Forma um tapete sobre a borda em escova

- *E.coli* enteropatogênica

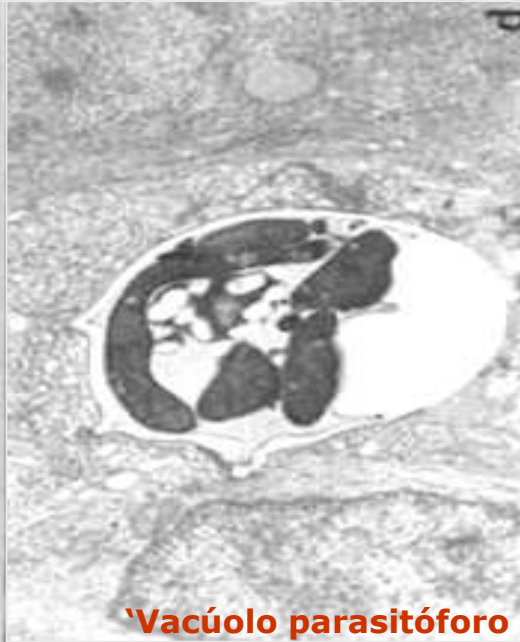
- ◆ Modifica a superfície da borda em escova criando um nicho onde pode crescer e utilizar os nutrientes.



Toll 2,4
MyD88
NFkB
Padrão apoptose
TRAIL
LB
CD4
INF y



Merozoitos



Vacúolo parasitóforo

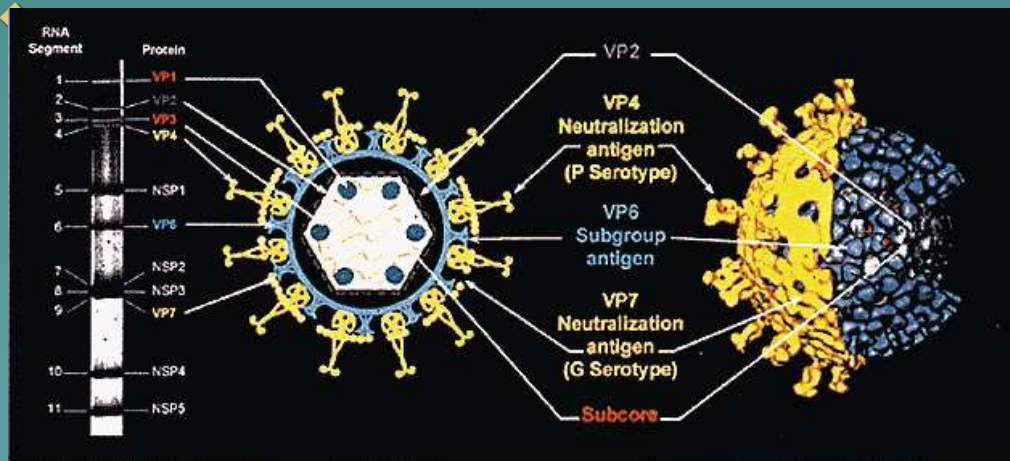
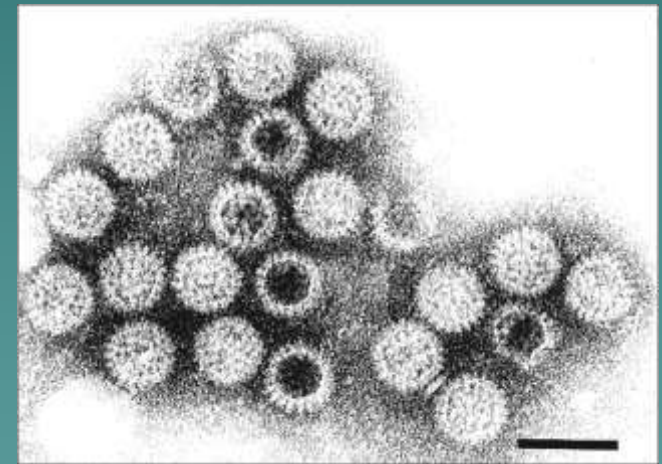
Cryptosporidium sp

Doenças infecciosas intestinais

Rotavirus

Agridem a borda em escova e penetram nos enterócitos

- ◆ Vírus estáveis no ambiente
- ◆ Montagem puramente citoplasmática
- ◆ Liberação de virion protegido

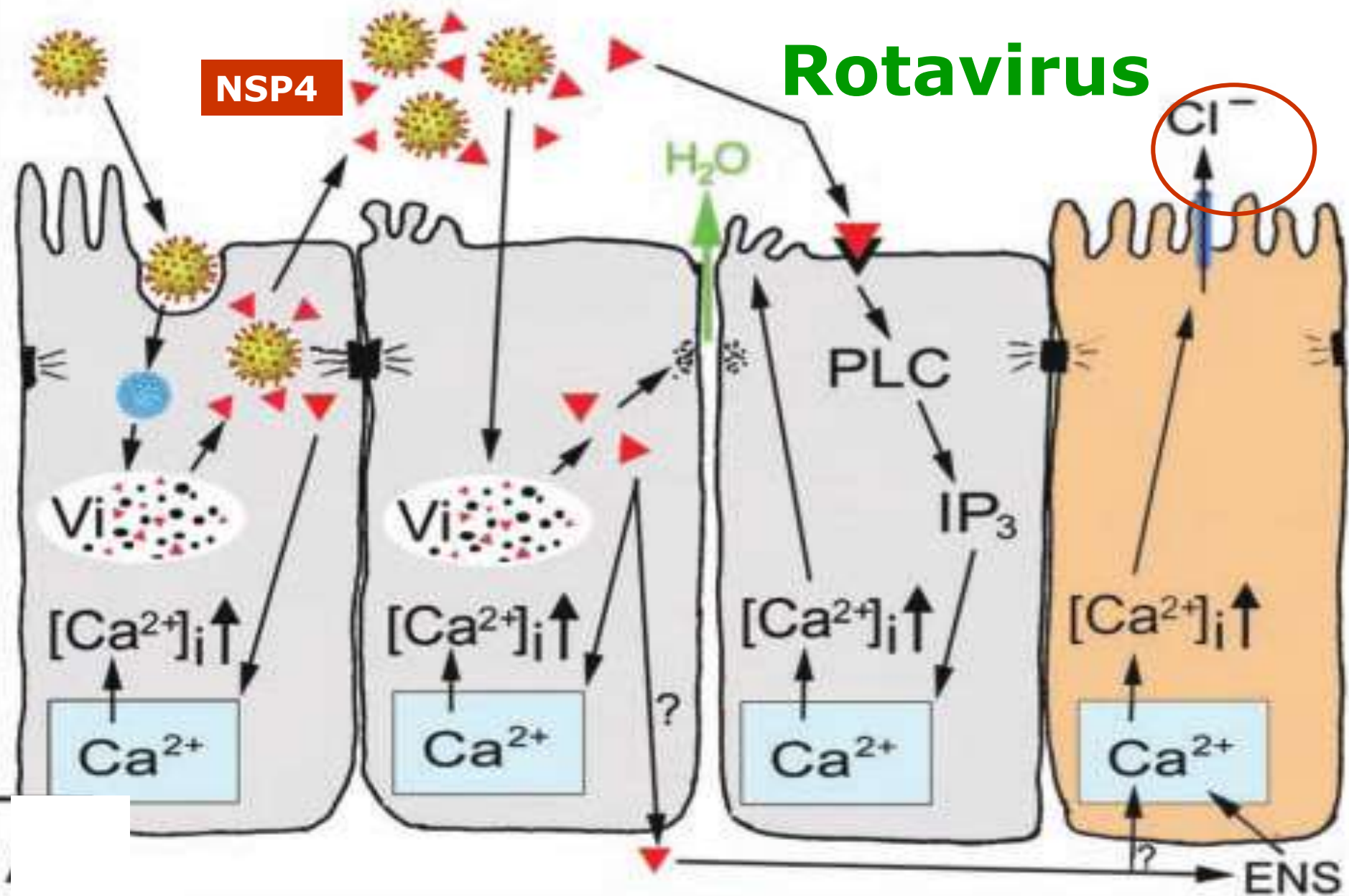


Diarréia aguda

Parashar et al CDC, 1998.

Anderson EJ and Weber SG Lancet Infect Dis 2004; 4: 91-99

Rotavirus



O vírus invade a célula, multiplica na camada superficial do enterócito, montando múltiplos virions que são eliminados e completam o ciclo

Doenças infecciosas intestinais

Rotavirus

Afetam primariamente a borda em escova, induzindo uma diarréia multifatorial com defeito de absorção

Destruição dos enterócitos pelo crescimento viral.



NSP4 toxina-like

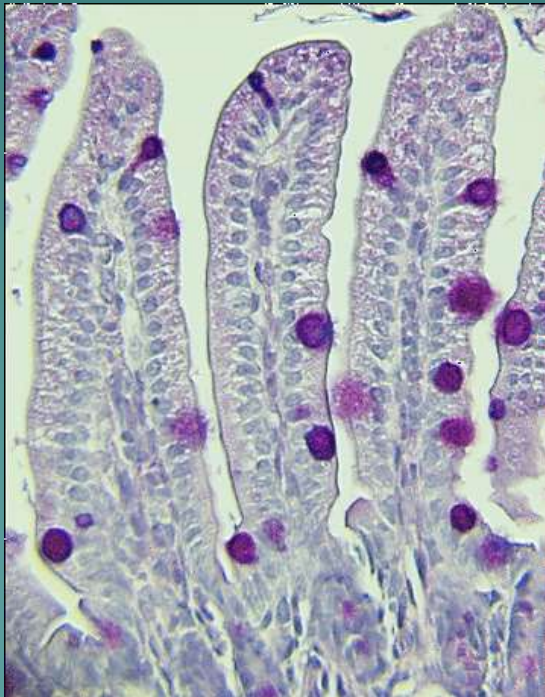
Vacuolização, perda, achatamento de vilos, hiperplasia das criptas.

Inflamação escassa

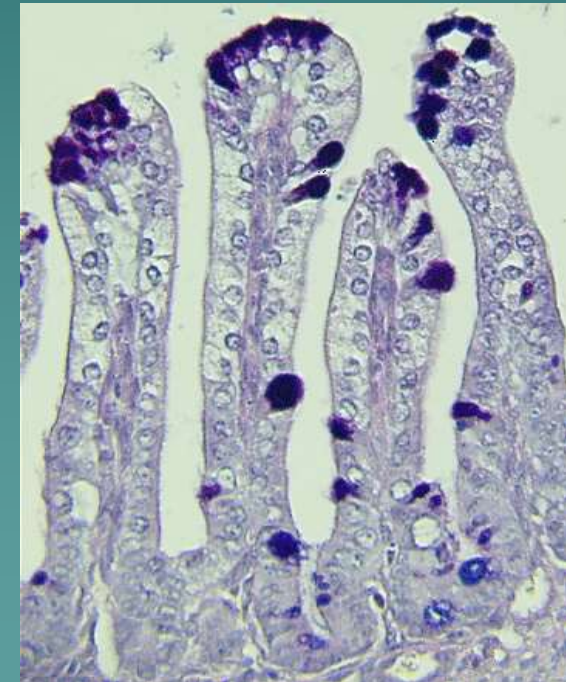
Alta excreção viral nas fezes

Disseminação extra-intestinal

A diarréia é mantida mais tempo porque os enterócitos em regeneração também têm defeitos de absorção.



Normal

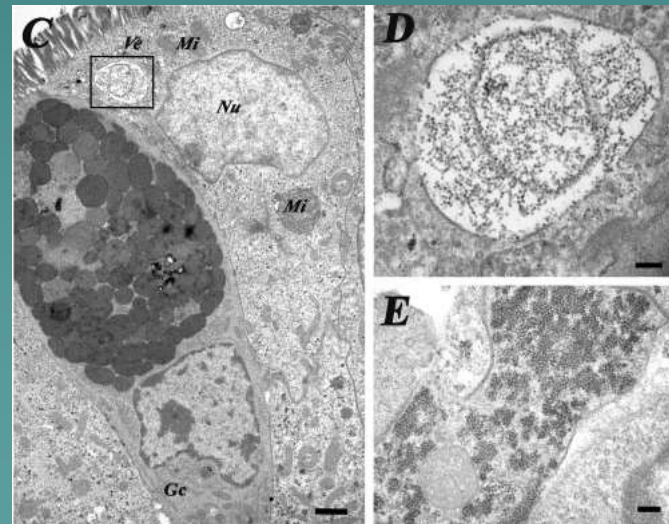
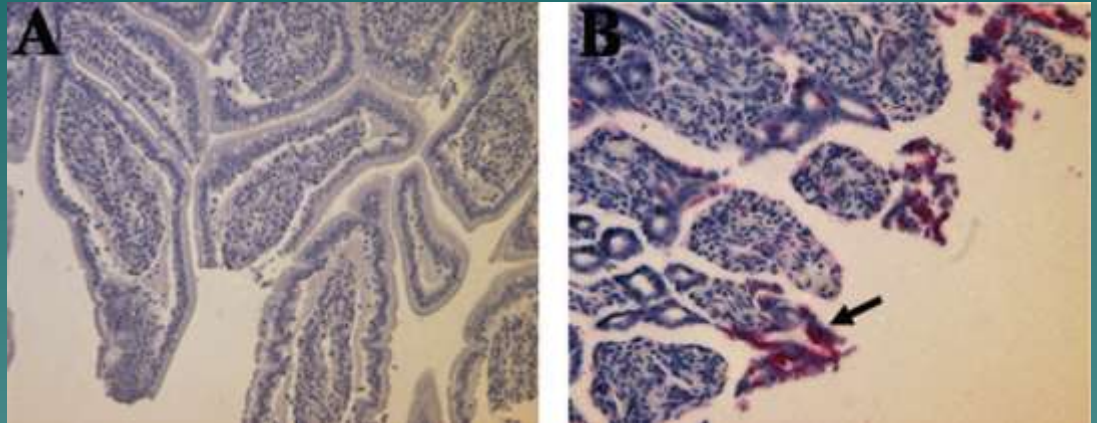


Rotavirus

Doenças infecciosas intestinais

◆ Norovirus

- Patogenia semelhante a do rotavírus, mas com menor intensidade
- Transmissão eficiente por fomites
- Proteção por imunidade inata e com pouca resposta adaptativa



Norovirus gosta de muito contato e pouca água

◆ Praias de rios

- Pouca água doce
- Aglomerações
- Migração efêmera e intensa

◆ Navios

- Pouca água
- Aglomerações
- Muita gente em pouco espaço
- Muitas áreas com fomites.



Informações sobre o navio	
Ano de Construção	1991
Capacidade de passageiros	184
Bandeira	Nassau, Bahamas

Histórico de Inspeções

Data	Índice de Conformidade*	Pontuação de Risco**	Padrão***
06/04/2015	100%	0	A
15/11/2015	95,35%	145	A

*Índice de conformidade: porcentagem dos itens do roteiro de inspeção que foram atendidos pela embarcação.

**Pontuação de Risco: somatório dos valores de risco de cada item do roteiro de inspeção. Este índice pode variar de 0 (navios com maior índice de segurança possível) a 5000 (navio com menor índice de segurança possível)

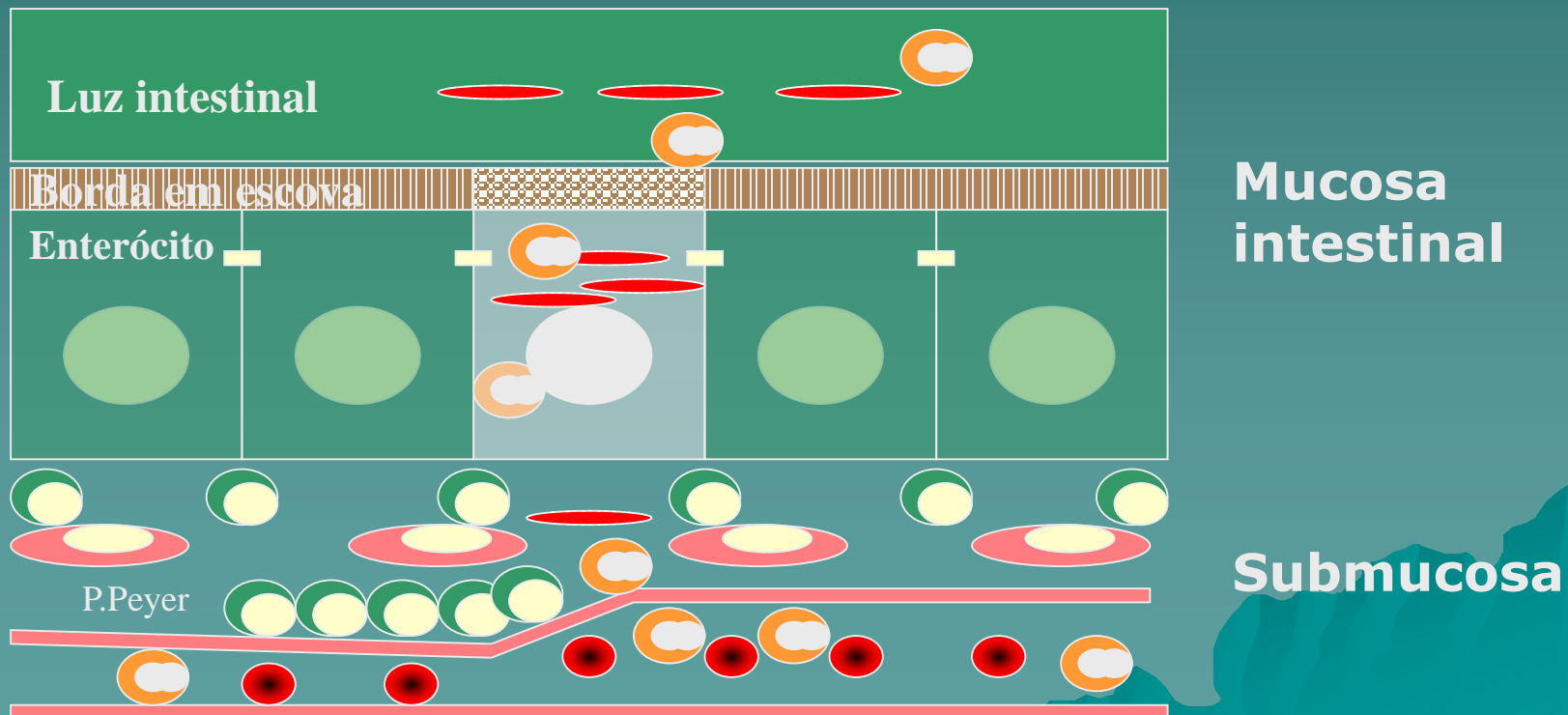
***Padrão A: valores até 250 (excelentes condições); Padrão B: valores entre 251 e 500 (condições satisfatórias); Padrão C: valores entre 501 e 750 (aceitável); e Padrão D: valor de risco acima de 750 (condições insatisfatórias).

A PARTIR DA TEMPORADA 2013/2014 A ANVISA DISPONIBILIZA O RESUMO DE SUAS INSPEÇÕES. PARA VISUALIZAR BASTA CLICAR SOBRE A DATA DESEJADA

Doenças infecciosas intestinais

C- Agentes disentéricos(intestino distal)

- ◆ Invasão e destruição de enterócitos
- ◆ Shigelose, Amebíase, outros



Doenças infecciosas intestinais

Shigella também afeta a função celular

Agressão direta ao enterócito - ação digestiva e tóxica

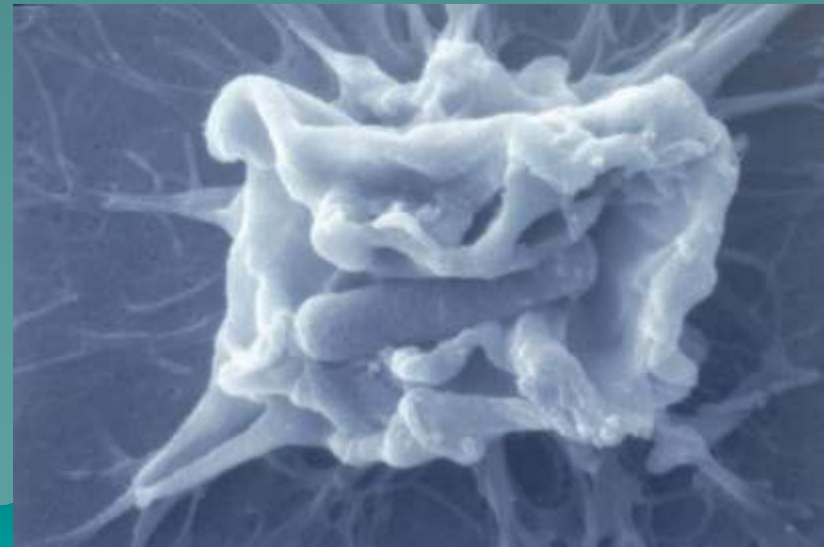
Resposta local intensa com PMN e fibrina

Pseudomembranas fibrinosas e úlceras

Hiperplasia linfóide em placas de Peyer Proliferação

vascular - reparação

***Shigella dysenteriae* Shiga-toxin
disfunção celular**



Shigella dysenteriae

→ Produz toxina de Shiga

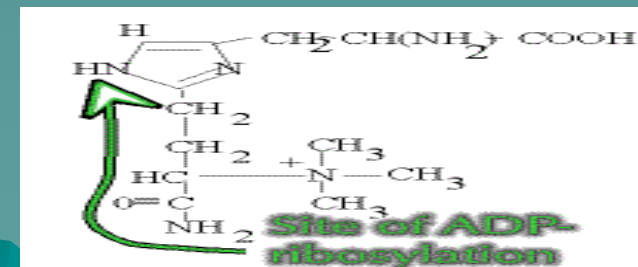
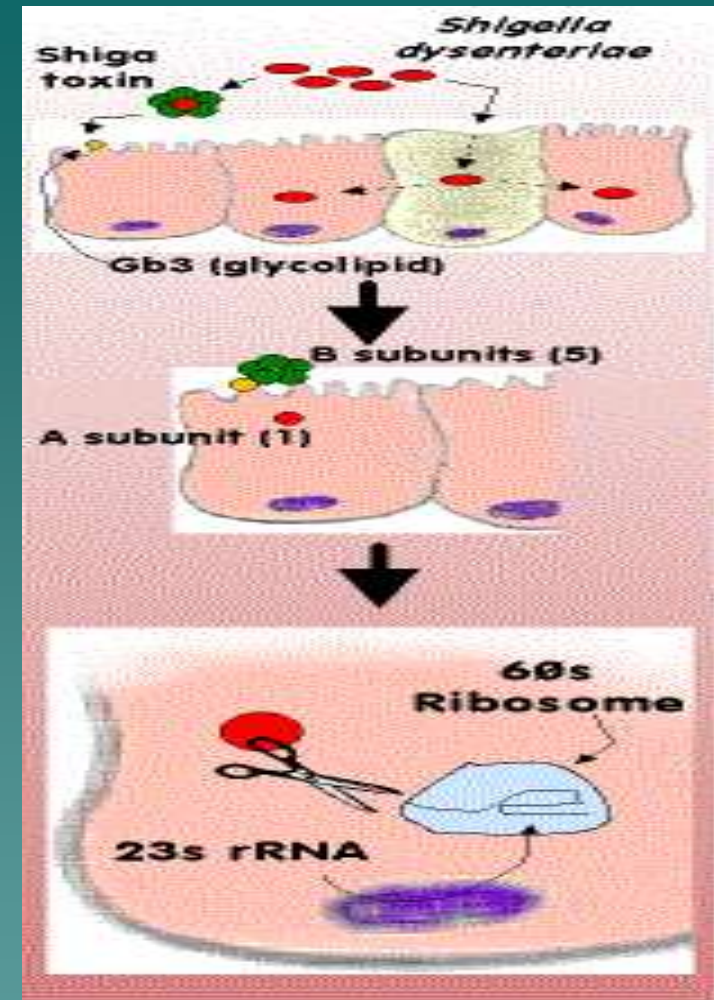
- toxinas AB₅,
- Subunidade A tem 32 kDa e é enzimática
- Subunidades B 7.7 kDa, receptores para glicolípido Gb3 da superfície do enterócito
- Expressas no DNA da bactéria, por genes específicos.
- Induz morte celular, age contra ribossomos

→ Patogenia

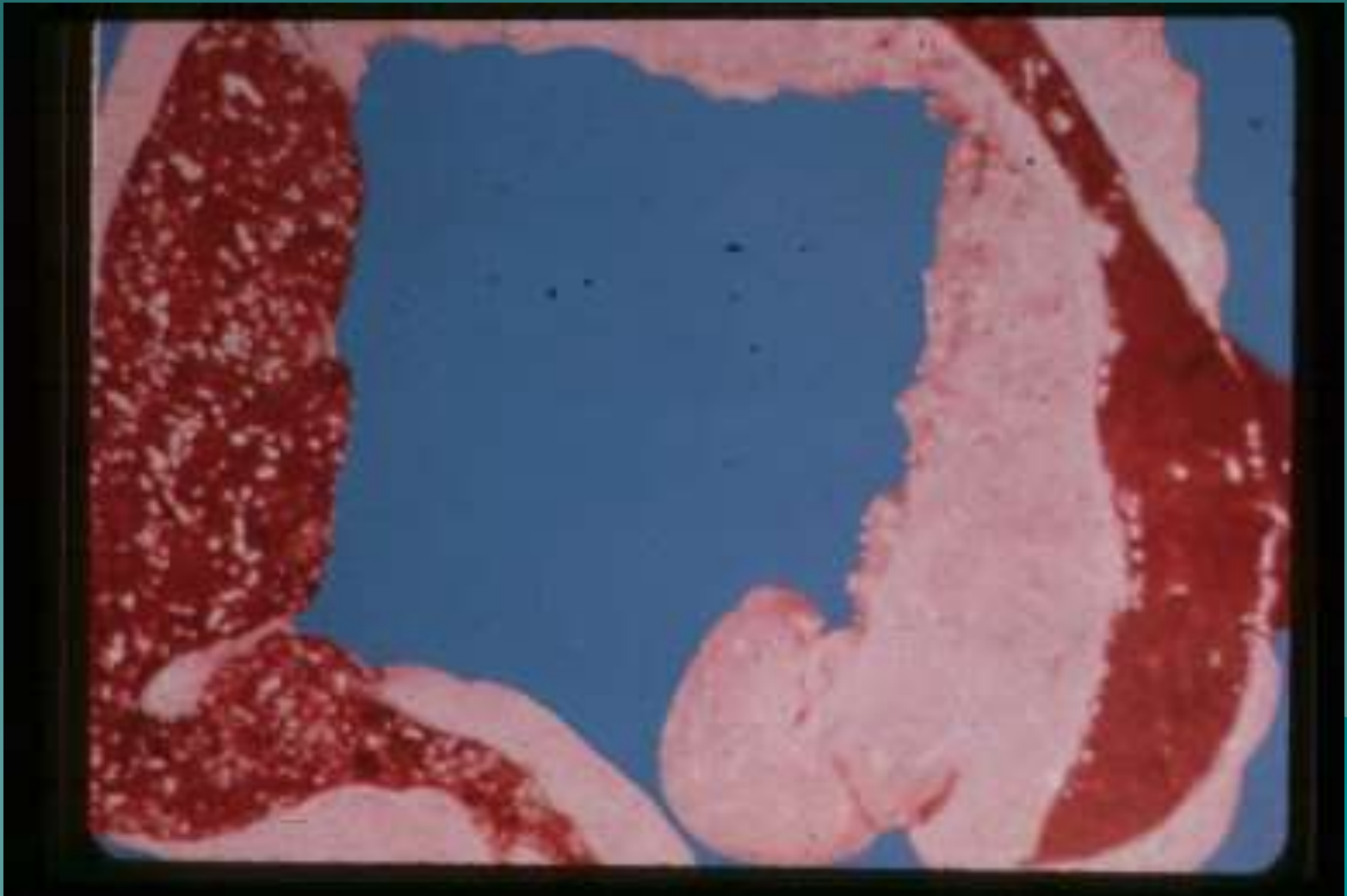
- Toxina provoca perda de líquido no intestino delgado, pode causar paralisia ileal e morte das células contíguas, mas não é necessária para a invasão dos enterócitos pela bactéria. Ulceras e erosões aparecem.
- Hemorragia intestinal e morte
- Sua ação também sobre as células endoteliais pode resultar em síndrome hemolítica-urêmica (SHU)
- SHU também é produzida por cepas com maior produção de toxina e que *E.coli* com toxina semelhante também leva a SHU. A toxina também libera IL-1, TNF, e outras citocinas, que associadas ao LPS, induzem dano endotelial, semelhante a SHU.

Surto de *E. coli* O104:H4 na Europa

Shiga-toxin



Macroscopicamente, úlceras e sangramento.



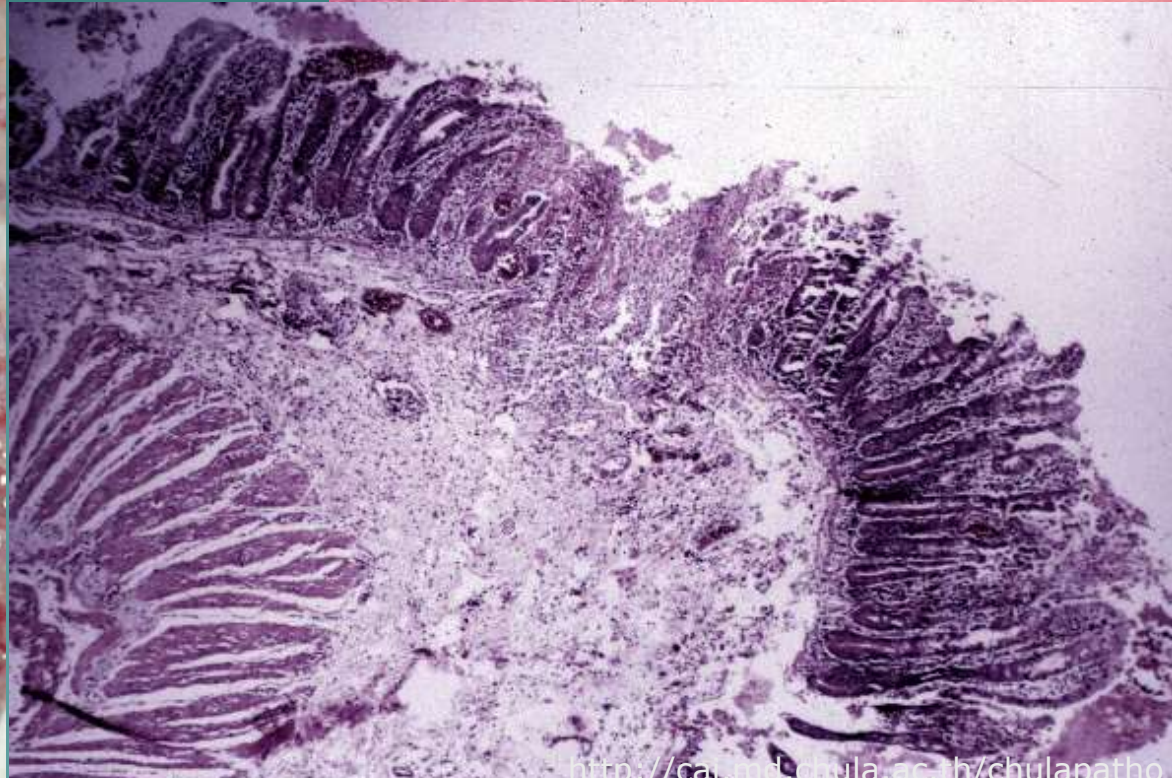
Enterite amebiana

- ◆ Entamoeba histolytica
 - Contaminação fecal oral pela ingestão de cistos
 - ◆ Trofozoítos liberados no íleo vão para o colon onde colonizam a camada mucosa
 - Ligação com acetil galactose(Gal-lectina)
 - ◆ Infecção em geral assintomática ou autolimitada(90%)
 - Amebíase em 10%
 - ◆ Enterite amebiana.
 - ◆ Amebíase extraintestinal

Enterite amebiana

Forma com orifício de entrada e invasão da submucosa

Lesões tipicamente puntiformes

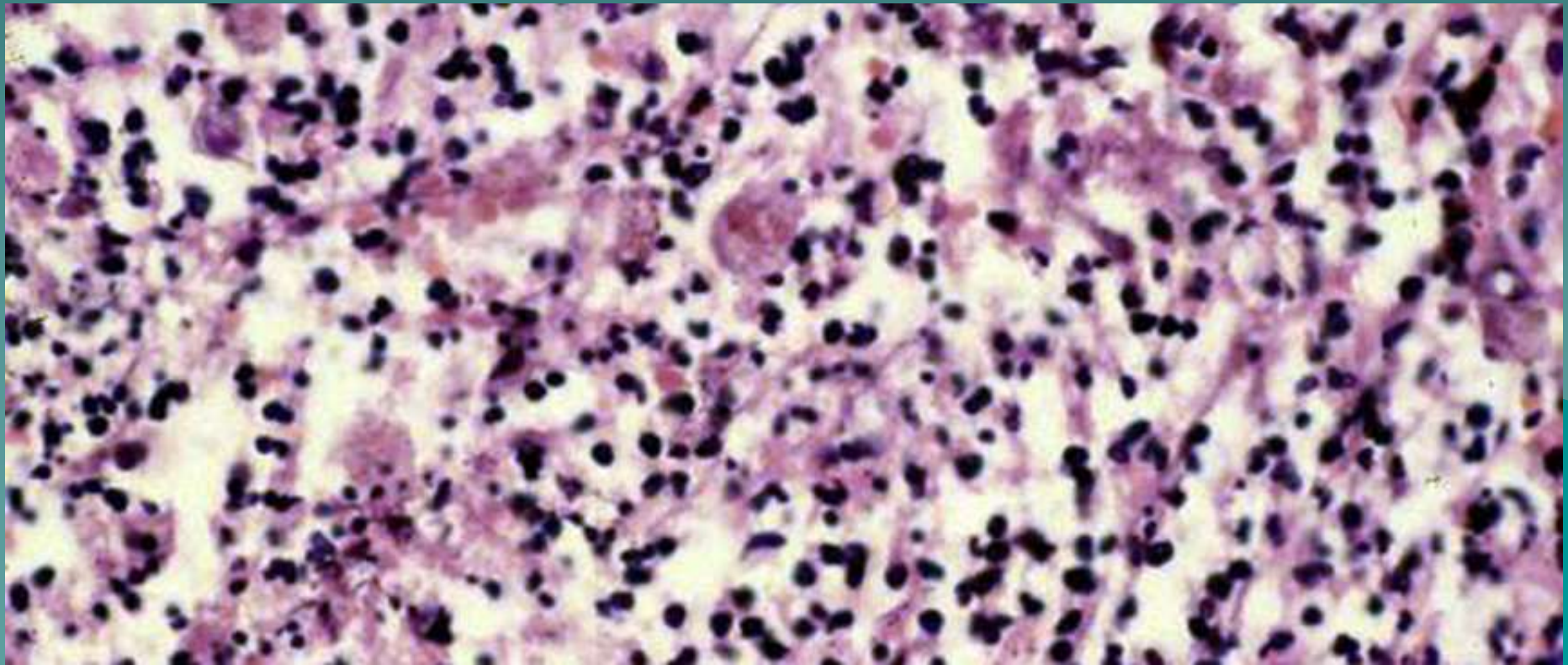
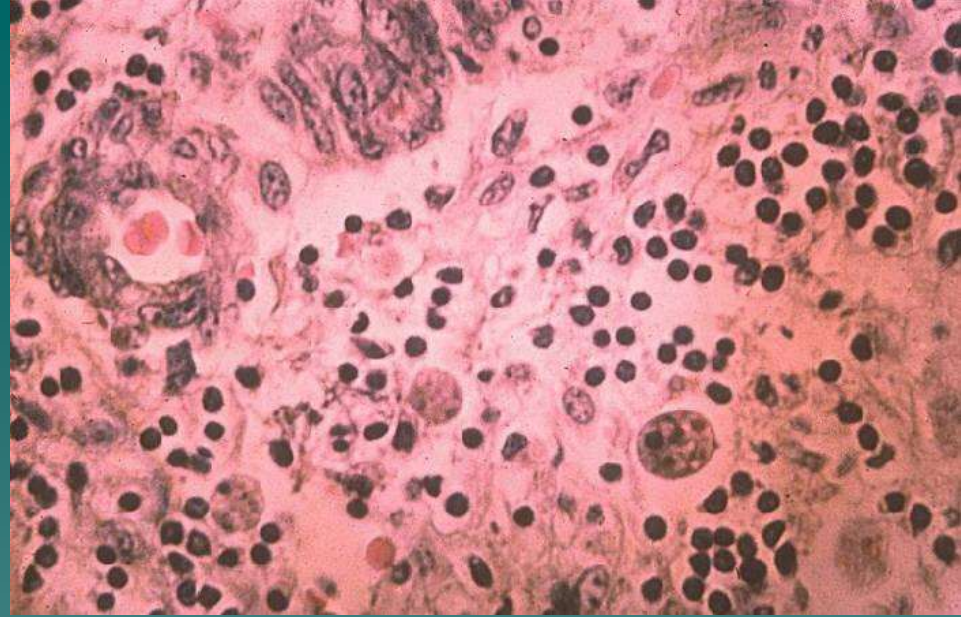


Trofozoítos visíveis na
submucosa

Núcleos pequenos

Colorações especiais são
melhores

Muito metabólicas as vezes com
halo claro em volta



Disenteria de evolução mais lenta

Localizações extra intestinais

- ◆ Abcesso amebiano do fígado
 - Geralmente único
 - Amebas são anaeróbias
 - TLR9
 - Possui porinas amebianas
 - Proteases
- ◆ O agente pode ser achado no fluido do abcesso.

Epidemiologia é essencial



Colite pseudomembranosa

Clostridium difficile



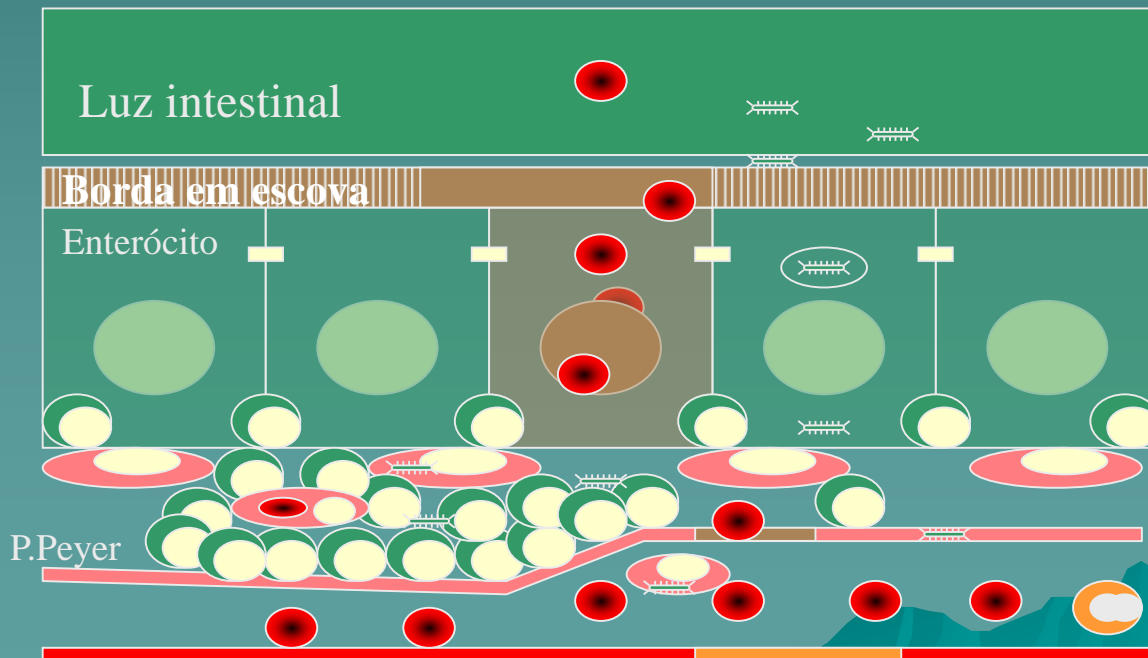
Campylobacter e outros

Doenças infecciosas intestinais

D- Agentes invasores da mucosa

- ◆ Passagem pelo enterócito e invasão do hospedeiro

Salmonella typhi



Febre tifóide



Salmonella typhi

HLA

Célula M

Junção oclusiva

Vi
SPI
LPS

Macrófago

TLR 4

NK

IFN γ

IL-8

IL-12

Nódulo linfóide mesentérico

IFN γ

IL-12

TGF β

Cura

Baço

Sangue

1ª exposição da placa de Peyer à *Salmonella typhi*

1ª bacteremia

Placa de Peyer ulcerada

Caspase 1

Colonização

Re-entrada da *Salmonella typhi* no trato gastrointestinal

vesícula biliar

Fígado

Fenômeno de Shwartzman

Lesão

Febre tifóide

- ◆ Após a invasão dos macrófagos ocorre ativação inicial dos linfócitos em placas de Peyer e disseminação pelos órgãos do sistema fagocítico mononuclear. A morte das bactérias leva a aumento de LPS, potente agente estimulador imune via TLR2, e flagelina via TLR5, aumentando a produção de TNF e IFN

