

Patogênese Bacteriana – princípios e estágios

Prof. Marcio V. B. Dias
E-mail: mvbdias@usp.br

Microbiologia Médica – Patrick Muray, Ken Rosenthal e Mechael Pfaller, 6 ed. ou posterior

Mims – Microbiologia Médica – Goering, Dockrell, Zuckerman, Roitt, Chiodini, 5 ed ou posterior

Conceitos iniciais

Patogênese bacteriana = refere-se ao mecanismo em que bactérias infectam e causam doenças no seu hospedeiro.

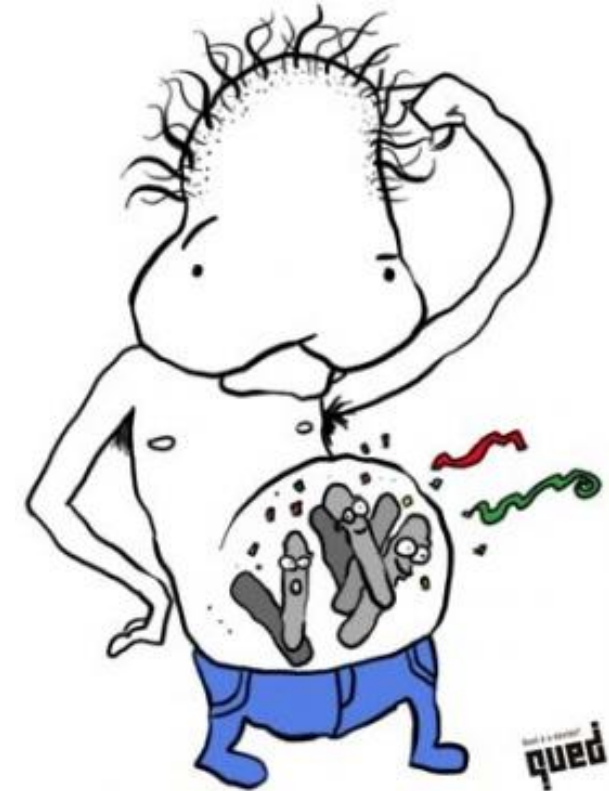
Nem todas as bactérias são patogênicas e tem habilidade para patogênese (também conhecido como **virulência**)

Fatores de virulência – estratégias que os microrganismos utilizam para causar a doença ou driblar o sistema imune. Pode ter influência dos **fatores de predisposição do hospedeiro**

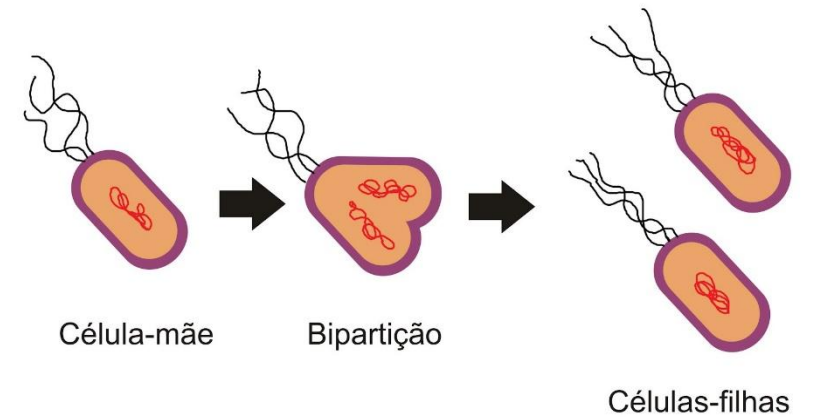
Como nosso corpo vê o patógeno?

X

Como o patógeno vê o nosso corpo?



Como as bactérias veem nosso corpo?



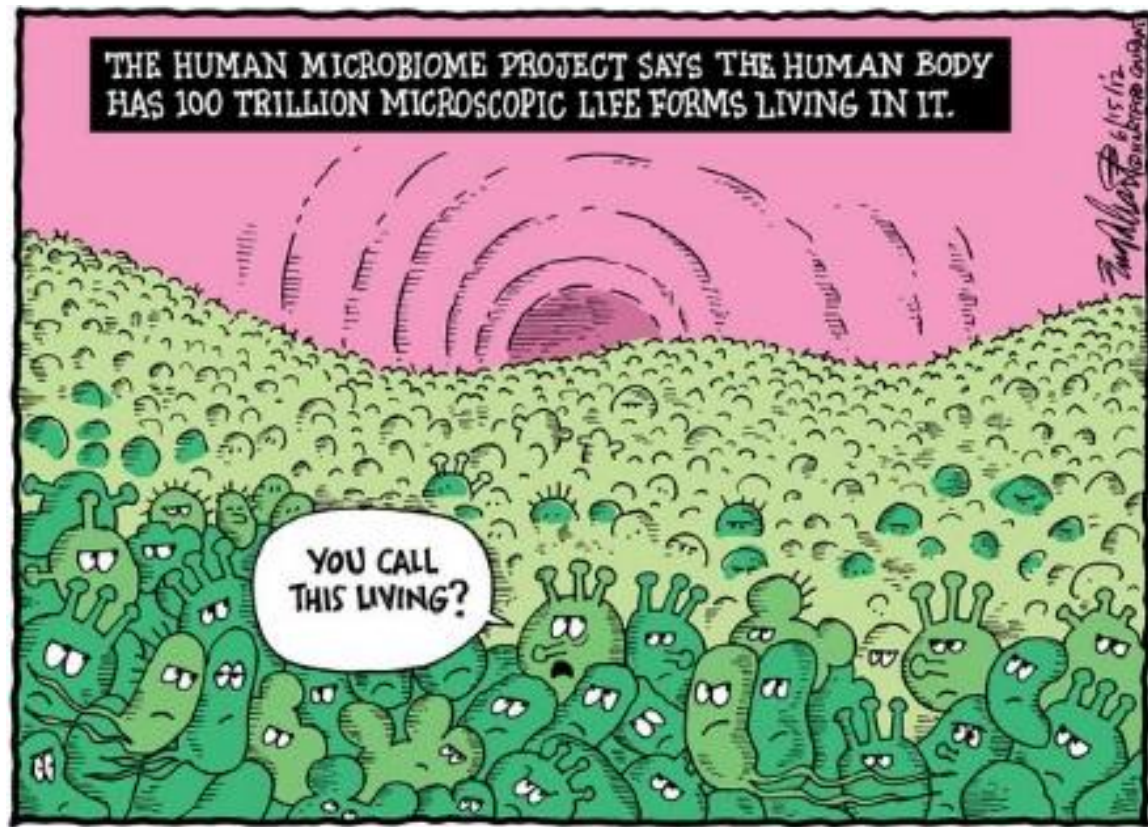
Para a bactéria nosso corpo é um conjunto de **nichos ambientais** que fornece calor, umidade e os alimentos necessários para seu crescimento e consequentemente perpetuação da espécie.

Relação parasito-hospedeiro

Os microrganismos patogênicos devem ser bem sucedidos em sua habilidade de se adaptar e evoluir, explorando pontos fracos nos mecanismos de defesa do hospedeiro



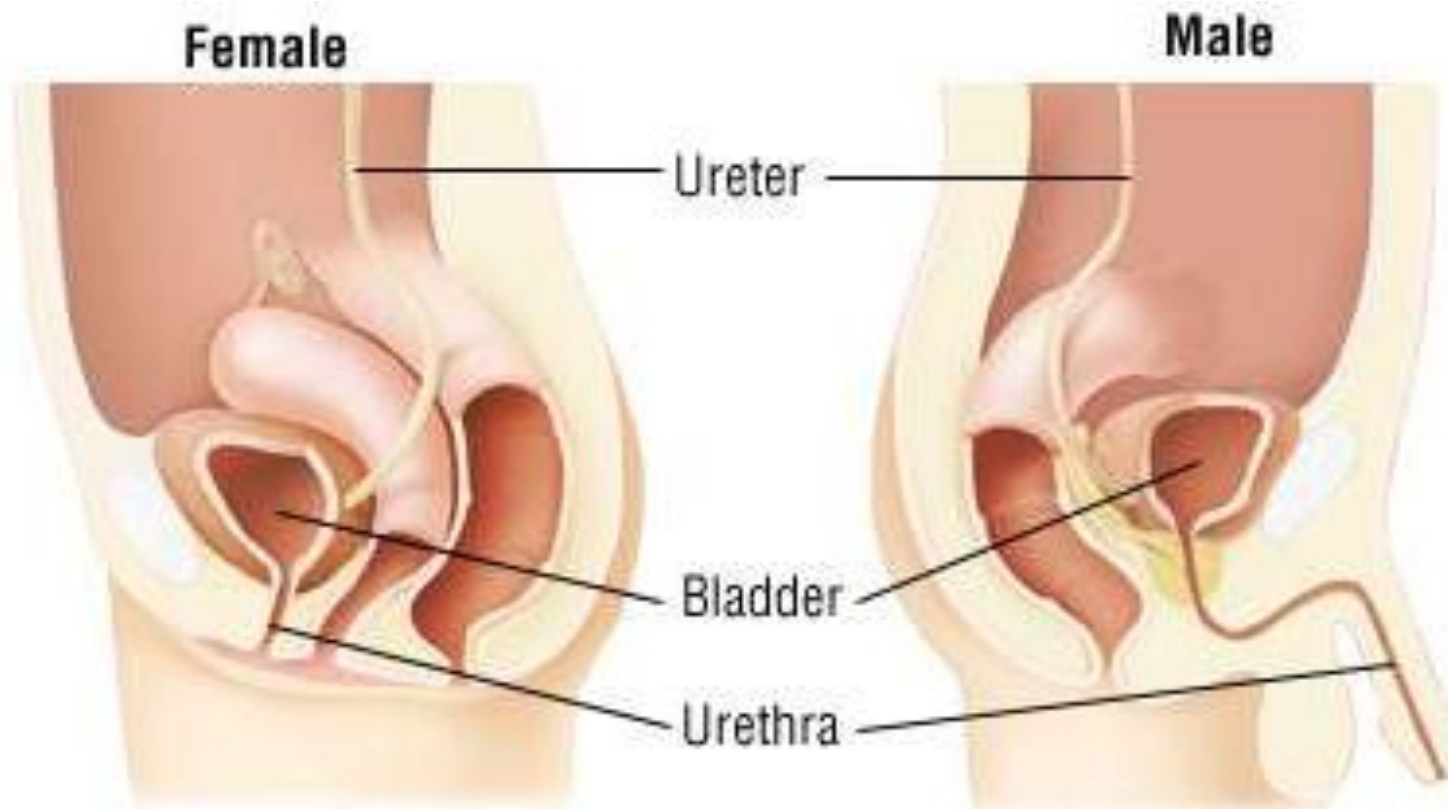
E a microbiota residente?



Bactérias virulentas são aquelas que promovem o seu crescimento à custa dos tecidos do hospedeiro

Bactérias oportunistas são aquelas que aproveitam de uma condição para causar uma infecção.

Microrganismo errado no lugar errado: Exemplo das infecções urinárias nas mulheres



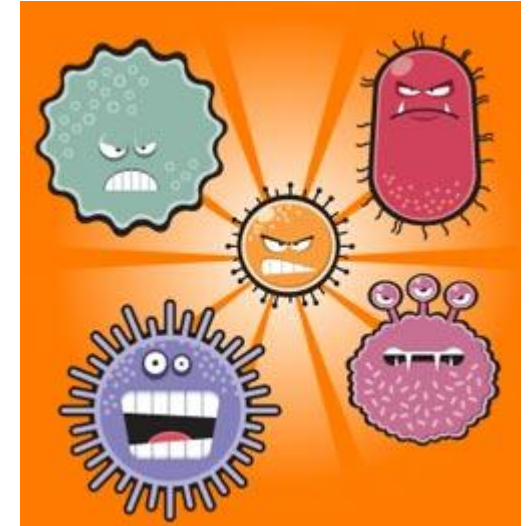
O problema é que nem todo mundo é bem vindo....

Algumas bactérias tem a capacidade de causar doenças e são portanto patogênicas.

O que seria então patogenicidade?

Como ela é medida?

O que faz algumas bactérias serem patogênicas e outras não?



Normal Lactococcus is friendly and non-threatening
The Ned Flanders of the microbial world

Lactococcus that expresses SpyCEP is unfriendly. It destroys organs, and resists arrest. Like a drunk jaded organ player

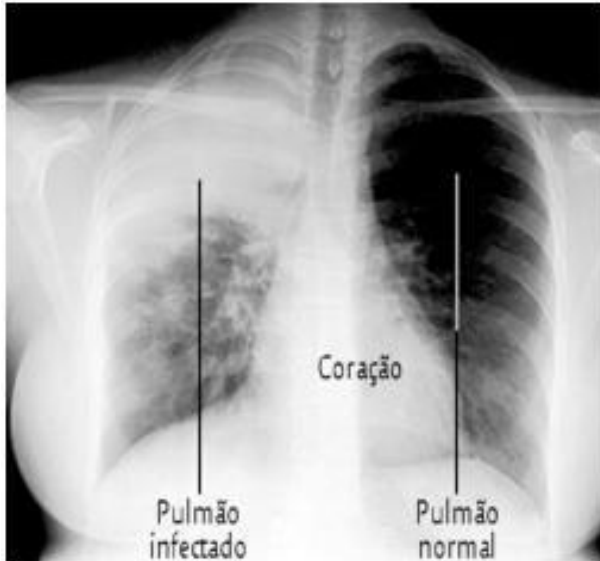


Nós temos uma relação dinâmica com o patógeno, e qualquer mudança em um causa uma mudança nas atividades do outro também



A doença infecciosa bacteriana resulta de:

- Dano ou perda de tecido
- Falência de função de órgãos
- Resposta inflamatório do hospedeiro

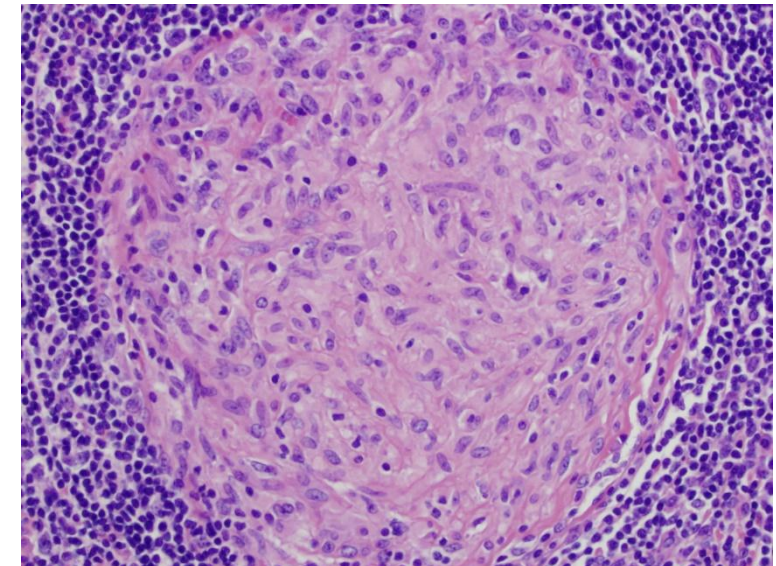


Pneumonia bacteriana



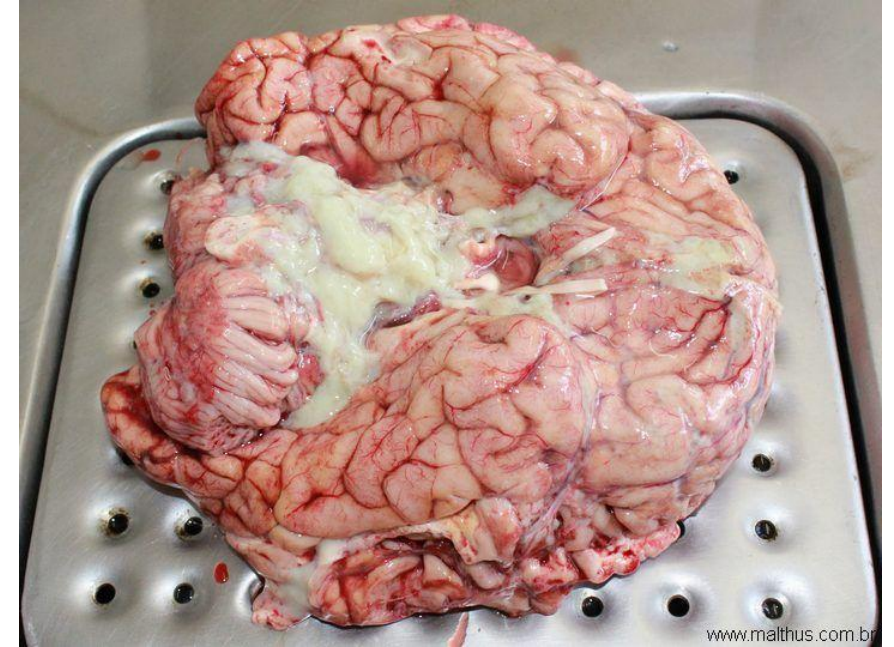
Hanseníase

Granuloma



Respostas sistêmicas são causada por toxinas e citosinas produzidas em resposta à infecção

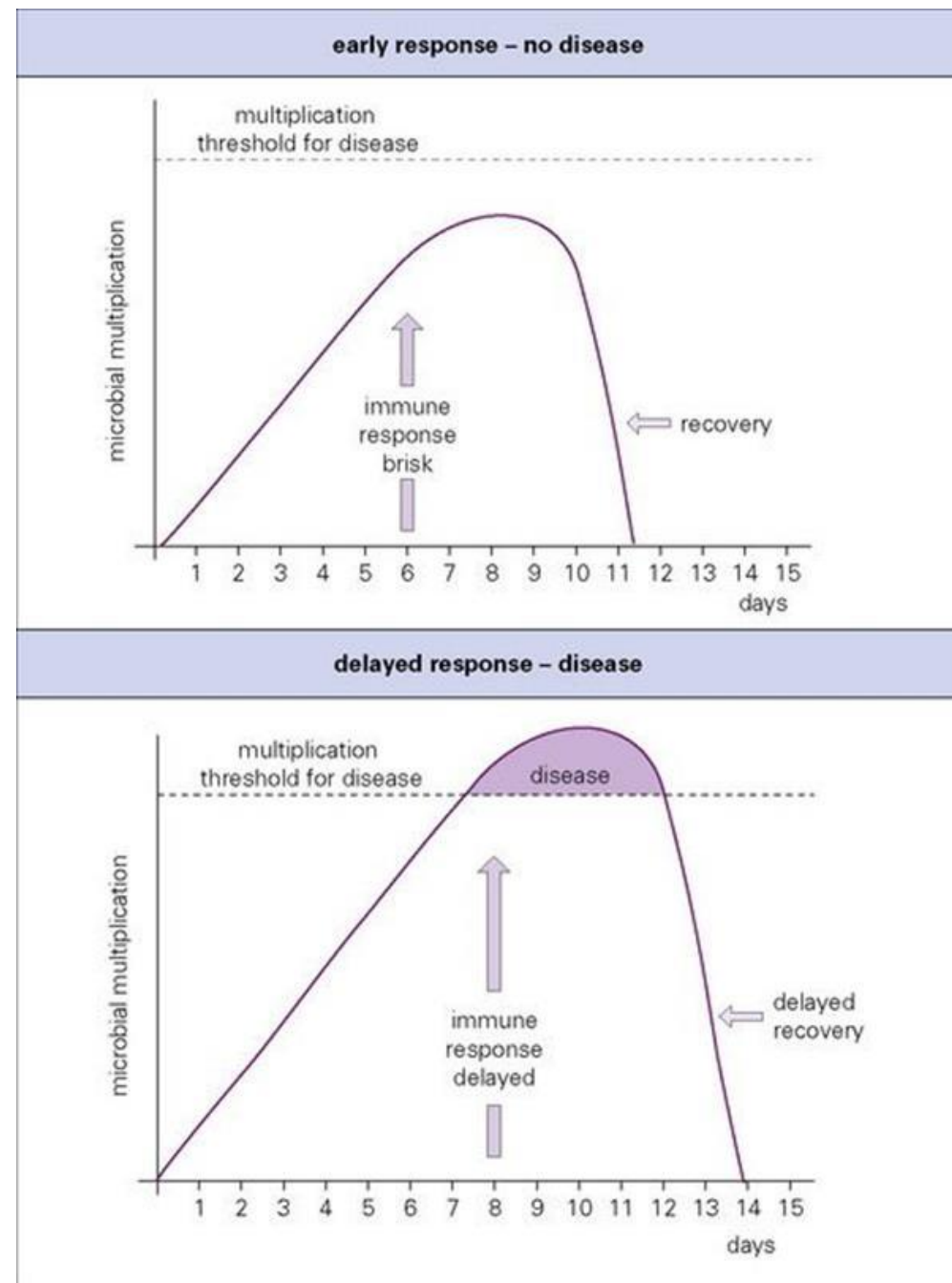
- A gravidade da doença depende do órgão afetado e da extensão do dano
- A cepa bacteriana, tamanho do inóculo e características do hospedeiro são fatores determinantes para a infecção



Relação parasito-hospedeiro



Microrganismos bem sucedidos são aqueles que não causam prejuízos ao hospedeiro



Número de microrganismos invasores:

DI_{50} = dose infectante para 50% de uma amostra da população

- varia conforme a porta de entrada

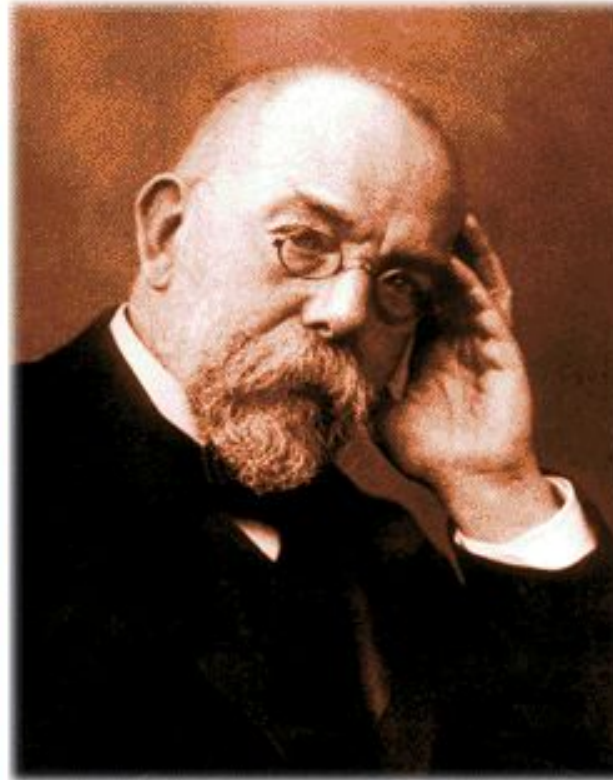
DL_{50} = dose infectante letal para 50% de uma amostra da população (termo geralmente utilizado para toxinas)
0,03 ng/Kg para a toxina botulínica

Quais são os critérios para um microrganismo ser considerado patogênico?

Os postulados de Koch (1890):

- 1º O microrganismo deve estar presente em todos os casos da doença
- 2º O microrganismo deve ser isolado do hospedeiro doente e crescer em cultura pura
- 3º A doença deve ser reproduzida quando uma cultura pura é introduzida em um hospedeiro susceptível não doente
- 4º O microrganismo deve ser isolado de um hospedeiro infectado experimentalmente

ROBERT KOCH (1843–1910)



THE GERMAN bacteriologist Robert Koch was one of the pioneers of bacteriology, the study of **bacteria**. He developed systematic techniques for isolating and testing bacteria, and for growing and studying cultures (growths) of bacteria. Koch's methods (now called Koch's postulates) became the basis of modern bacteriology.

Koch's first major breakthrough was to isolate and identify the **bacillus** causing anthrax, a disease mainly affecting cattle and sheep. He then went on to identify the tuberculosis bacillus, and also the organism that causes cholera. Koch was awarded the Nobel Prize for medicine in 1905 for his work on tuberculosis.

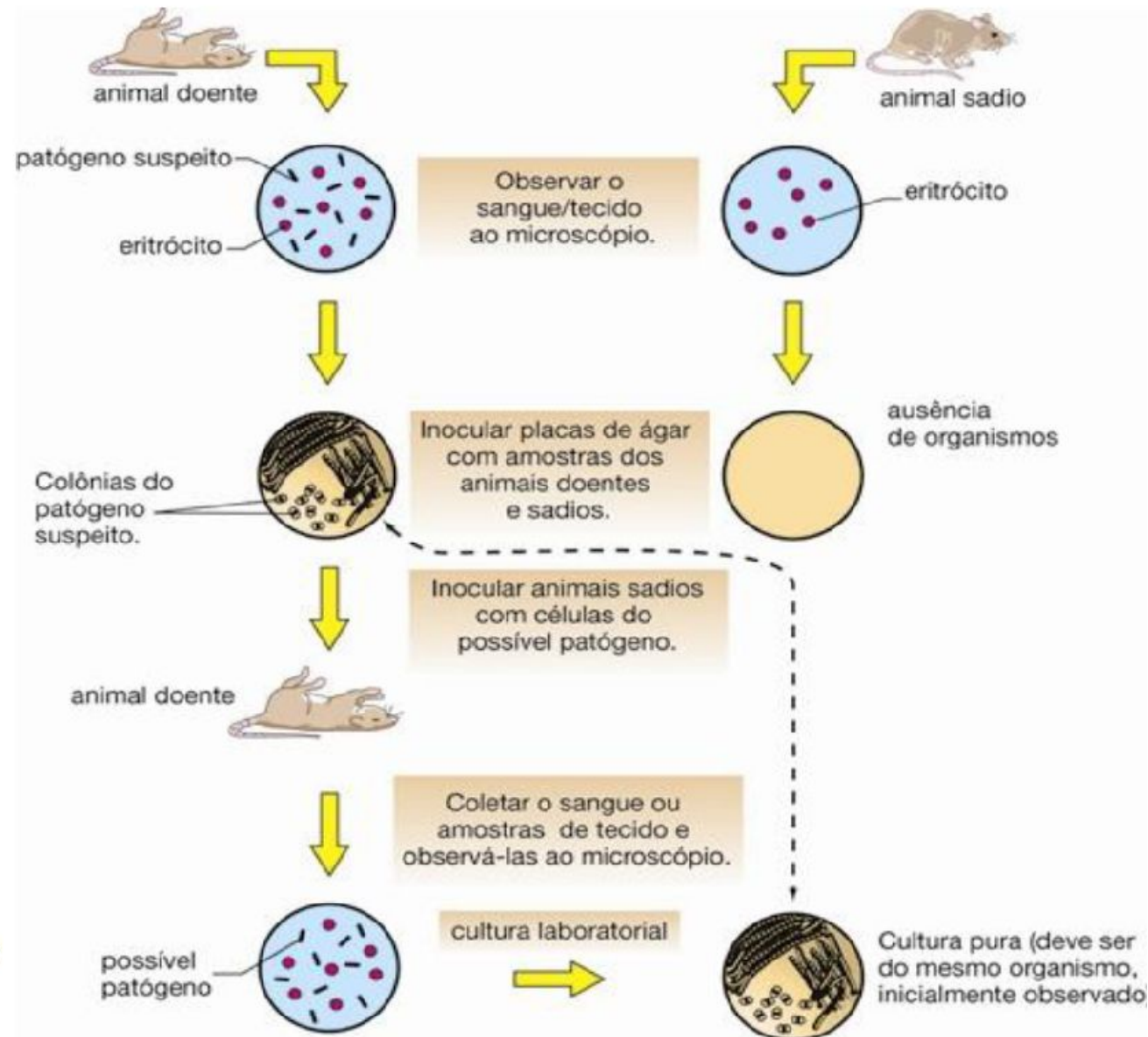
Postulados de Koch: A presença de um microrganismo em indivíduos doentes não prova seu significado patogênico

1 - O organismo patogênico suspeito deve estar presente em todos os casos da doença e ausente em animais saudáveis

2 - O organismo suspeito deve ser cultivado em cultura pura

3 - Células de uma cultura pura do organismo suspeito devem provocar a doença em um animal saudável

4 - O organismo deve ser isolado e caracterizado como o mesmo encontrado originalmente



Críticas aos postulados de Koch

É incomum um microrganismo causar exatamente a mesma doença em todos os indivíduos infectados

Muitas infecções são assintomáticas em > 90% dos indivíduos e a enfermidade caracterizada clinicamente se aplica a um hospedeiro desafortunado

Mas qual a importância dos indivíduos assintomáticos?

Postulados moleculares de Koch:

1. Um gene e seu produto de virulência devem ser expressos durante o processo infeccioso
2. O gene deve ser identificado no organismo causador da enfermidade e cepas avirulentas não devem apresentar tal gene
3. A deleção do gene deve atenuar a virulência da cepa e a re-inserção do gene deve retorná-la

Figura 22
Conceito de “Iceberg” em doenças infecciosas



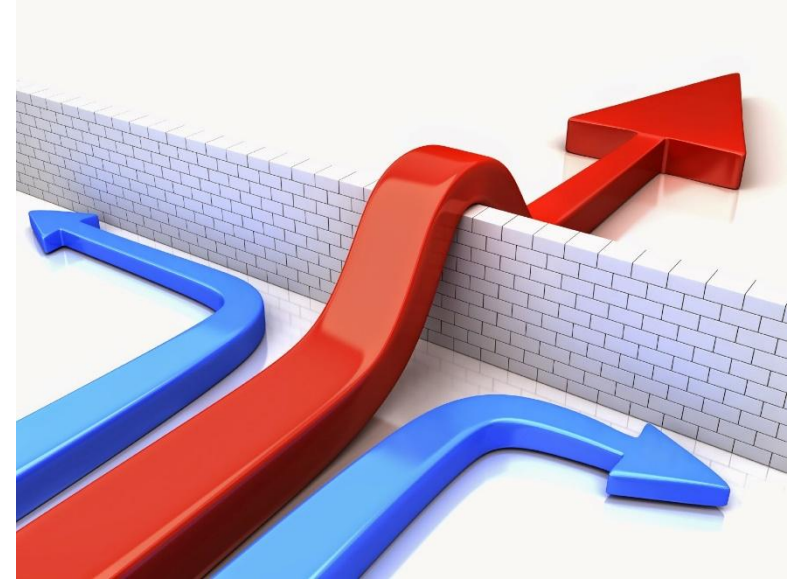
Fases do processo de uma infecção ou da patogênese

- Entrada no corpo humano
- adesão, colonização e invasão
- ação patogênica
- saída e transmissão



Antes da entrada:
Mecanismos de proteção contra o patógeno

**Para acessar nosso corpo as bactérias
precisam cruzar barreiras:**



Como entrar no corpo humano, essa fortaleza?

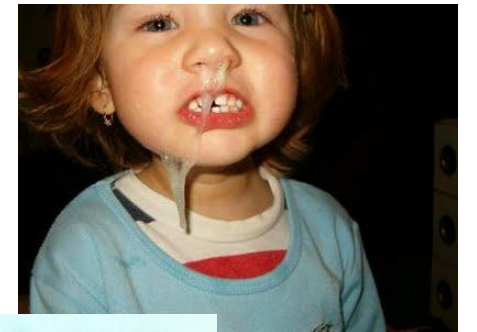
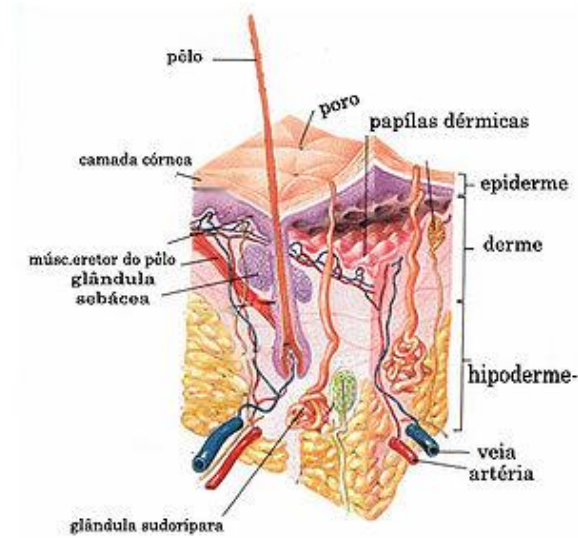
Pele

Saliva

Muco

Lágrimas

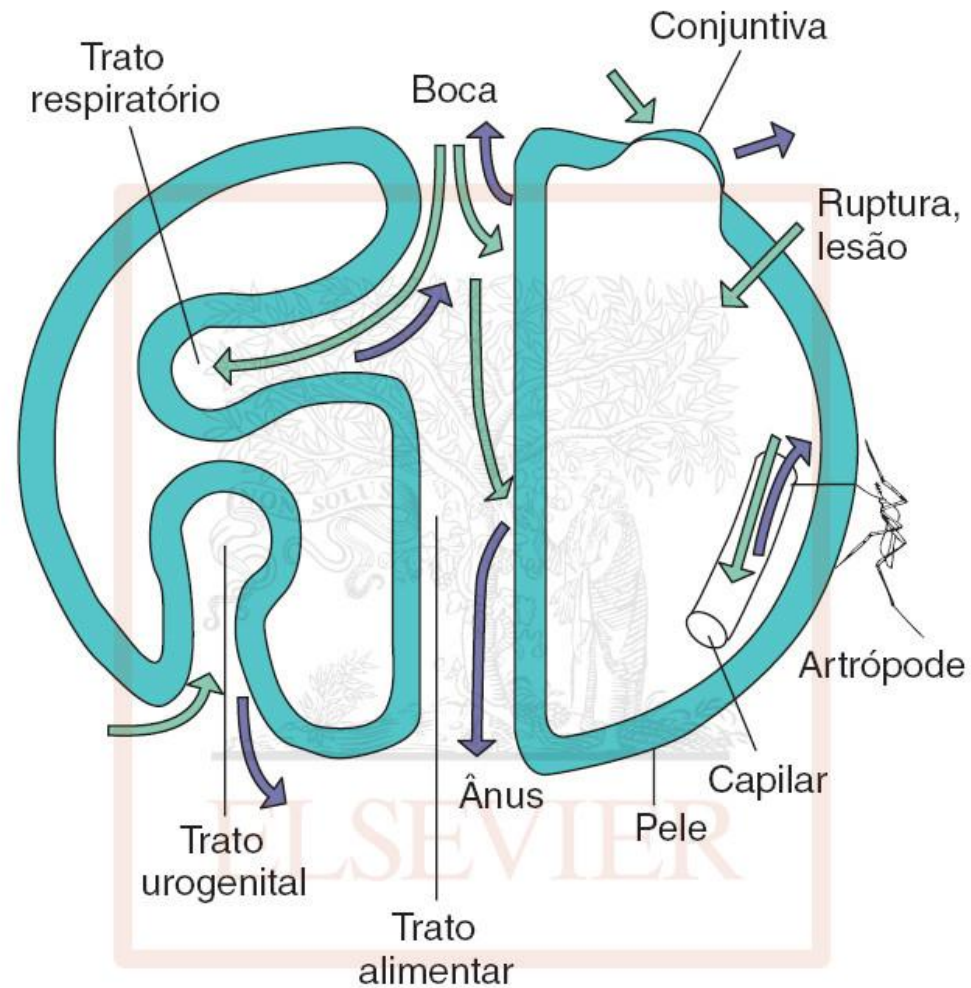
Epitélio ciliado



Obligatory steps for infectious microorganisms		
Step	Requirement	Phenomenon
Attachment ± entry into body	Evade natural protective and cleansing mechanisms	Entry (infection)
Local or general spread in the body	Evade immediate local defences	Spread
Multiplication	Increase numbers (many will die in the host, or en route to new hosts)	Multiplication
Evasion of host defences	Evade immune and other defences long enough for the full cycle in the host to be completed	Microbial answer to host defences
Shedding from body (exit)	Leave body at a site and on a scale that ensures spread to fresh hosts	Transmission
Cause damage in host	Not strictly necessary but often occurs ^a	Pathology, disease



Esquema de superfícies corporais suscetíveis a infecção



Setas verdes são mecanismos de entrada
e roxas são rotas de eliminação

Entrada

Barreiras:

pele:

- Camada rígida formada por células mortas e queratinizadas
- Entrada pelos folículos pilosos e ductos sudoríparos
- **Cortes via parenteral = através de perfurações, injeções, mordidas**

epitélio:

Boca, nariz, trato respiratório, ouvidos, olhos, trato urogenital e ânus

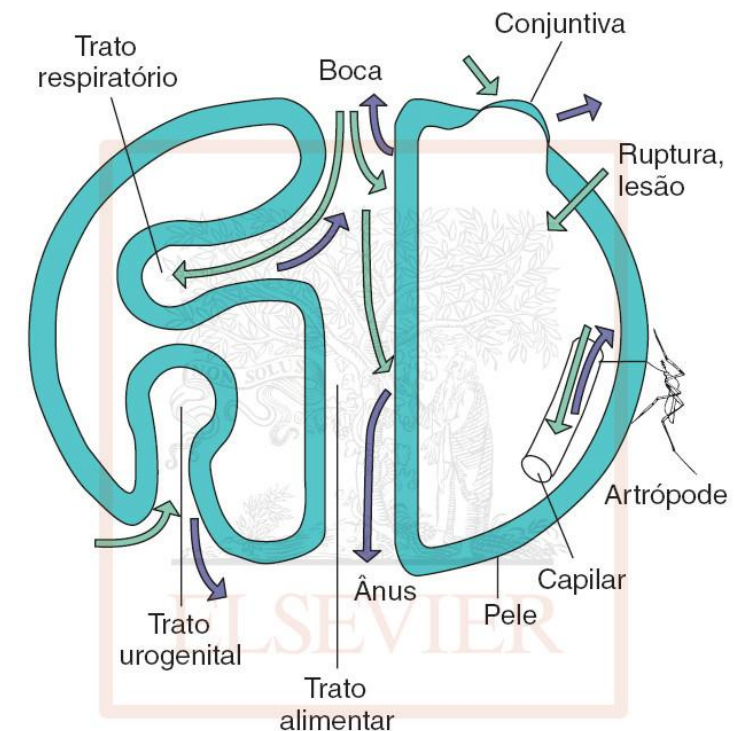
- Superfícies revestidas com epitélio ciliado e/ou muco
- Alta concentrações de lisozima
- Meio ácido
- **Bactérias podem produzir proteínas que modulam as funções do epitélio**

Via preferencial = pré-requisito para causar a doença

Ex. estreptococos devem ser inalados para causar doença.

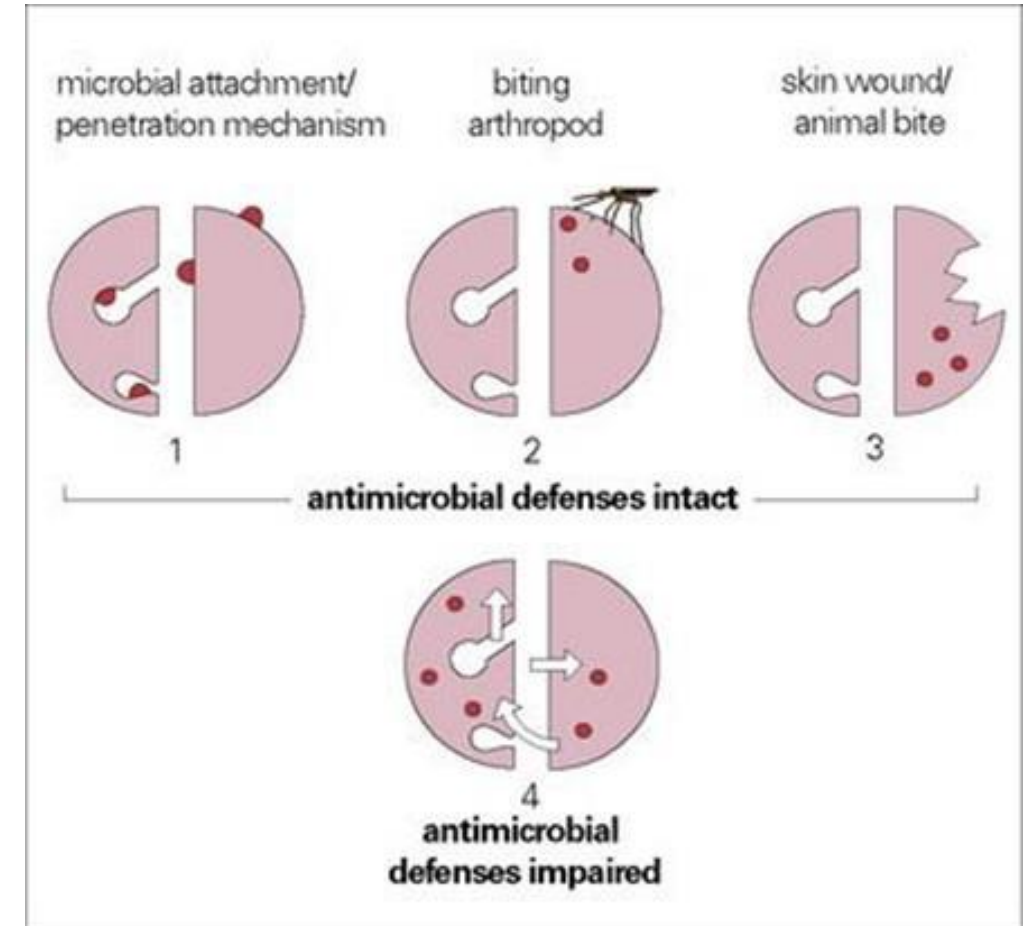


Microbiologia Médica - 6ª Edição
Murray & Rosenthal & Pfaller
ISBN: 9788535234466
Elsevier Editora



Os microrganismos podem entrar de 4 formas distintas e causar doença :

- microrganismos com mecanismos específicos de aderência e invasão das superfícies corporais do hospedeiro
- microrganismos introduzidos em hospedeiros saudáveis por picadas de artrópodes
- Microrganismos introduzidos em hospedeiros saudáveis, através de feridas na pele ou mordidas de animais
- Microrganismos capazes de infectar hospedeiro saudável apenas quando os mecanismos de defesa estão comprometidos



Microrganismos que infectam através da pele

Microorganism	Disease	Comments
Arthropod-borne viruses	Various fevers	150 distinct viruses, transmitted by bite of infected arthropod
Rabies virus	Rabies	Bite from infected animals
Human papillomaviruses	Warts	Infection restricted to epidermis
Staphylococci	Boils	Commonest skin invaders
<i>Rickettsia</i>	Typhus, spotted fevers	Infestation with infected arthropod
<i>Leptospira</i>	Leptospirosis	Contact with water containing infected animals' urine
Streptococci	Impetigo, erysipelas	Concurrent pharyngeal infection in one-third of cases
<i>Bacillus anthracis</i>	Cutaneous anthrax	Systemic disease following local lesion at inoculation site
<i>Treponema pallidum</i> and <i>T. pertenue</i>	Syphilis, yaws	Warm, moist skin susceptible
<i>Yersinia pestis</i> , <i>Plasmodia</i>	Plague, malaria	Bite from infected rodent flea or mosquito
<i>Trichophyton</i> spp. and other fungi	Ringworm, athlete's foot	Infection restricted to skin, nails, hair
<i>Ancylostoma duodenale</i> (or <i>Necator americanus</i>)	Hookworm	Silent entry of larvae through skin of, e.g. foot

Adesão de microrganismos ao trato respiratório

Microorganisms	Disease	Microbial adhesion	Receptor on host cell
Influenza A virus	Influenza	Haemagglutinin	Sialyloligosaccharides
Rhinovirus	Common cold	Capsid protein	ICAM-1 (CD54)
Coxsackie A viruses	Common cold, oropharyngeal vesicles	Capsid protein	Integrin or ICAM-1
Parainfluenza virus type 1, respiratory syncytial virus	Respiratory illness	Envelope protein	Sialoglycolipids
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Atypical pneumonia	Mediated by the terminal organelle, a membrane bound extension of the mycoplasma infected cell	Neuraminic acid
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Strep. pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Respiratory disease	Surface molecule	Carbohydrate sequence in glycolipid
Measles virus	Measles	Haemagglutinin	CD46

ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; CD46, membrane cofactor protein involved in complement regulation; integrins, family of adhesion receptors (e.g. laminin receptor) expressed on many cell types.

Adesão dos microrganismos ao trato intestinal

Microorganism	Disease	Attachment site	Mechanism
Poliovirus	Poliomyelitis	Intestinal epithelium	Viral capsid protein reacts with specific receptor on cell (CD155 ^a)
Rotavirus	Diarrhea	Intestinal epithelium	Viral outer capsid proteins binds to sialic acid-containing oligosaccharide receptor on cell
<i>Vibrio cholera</i> <i>Escherichia coli</i> (certain strains) <i>Salmonella typhi</i>	Cholera Diarrhea Enteric fever	} Intestinal epithelium	} Specific bacterial molecule (adhesin) ^b binds to fucose/mannose receptor on cell
<i>Shigella</i> spp.	Dysentery	Colonic epithelium	Lpa molecule on bacteria binds to integrin on host cell ^c
<i>Giardia lamblia</i>	Diarrhea	Duodenal, jejuna epithelium	Protozoa bind to mannose-6 phosphate on host cell; also have mechanical sucker
<i>Entamoeba histolytica</i>	Dysentery	Colonic epithelium	Lectin on surface of amoebae binds to asialofetuin on host cell
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Hookworm	Intestinal epithelium	Buccal capsule

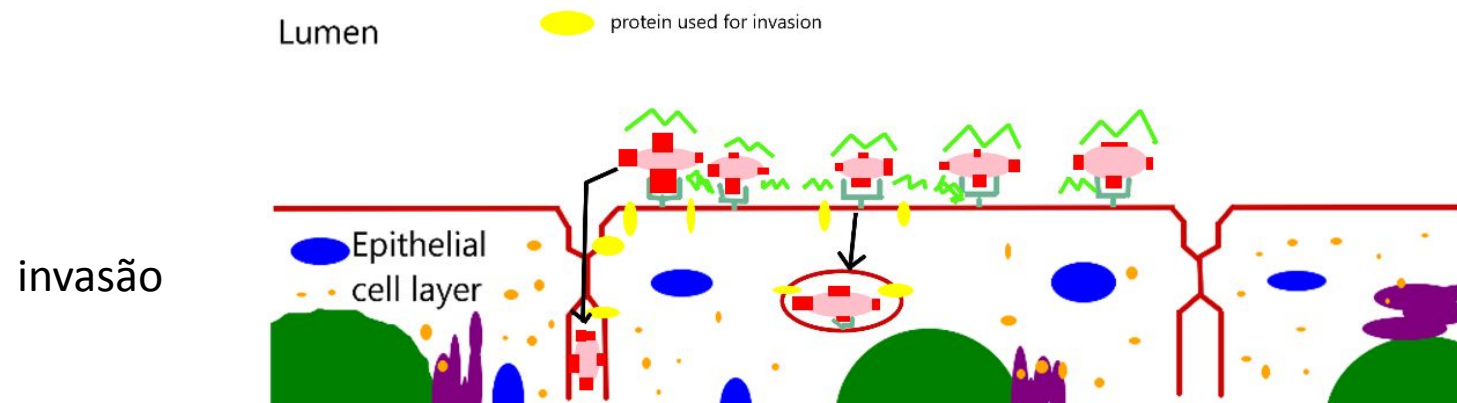
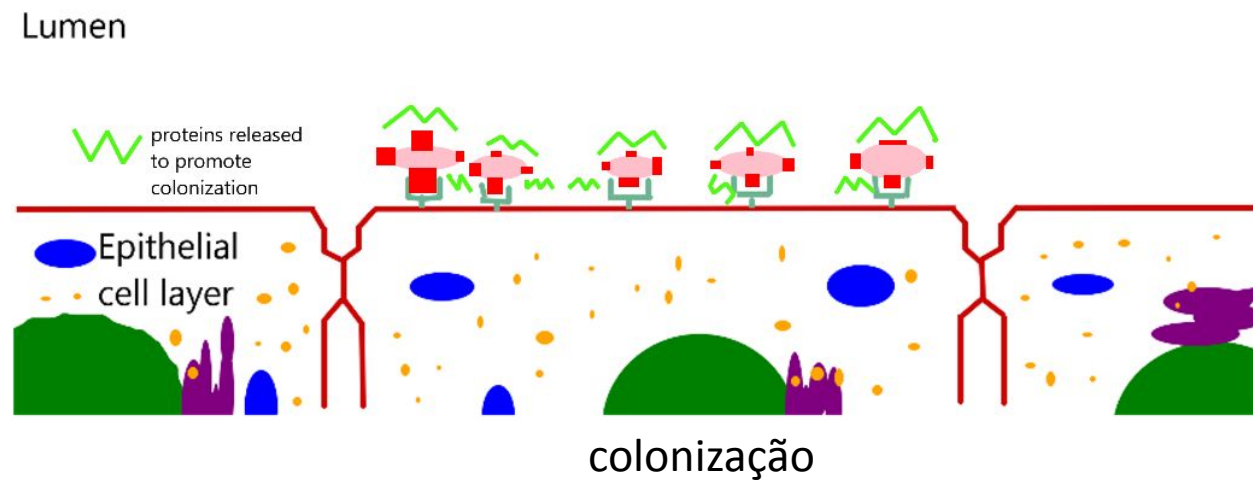
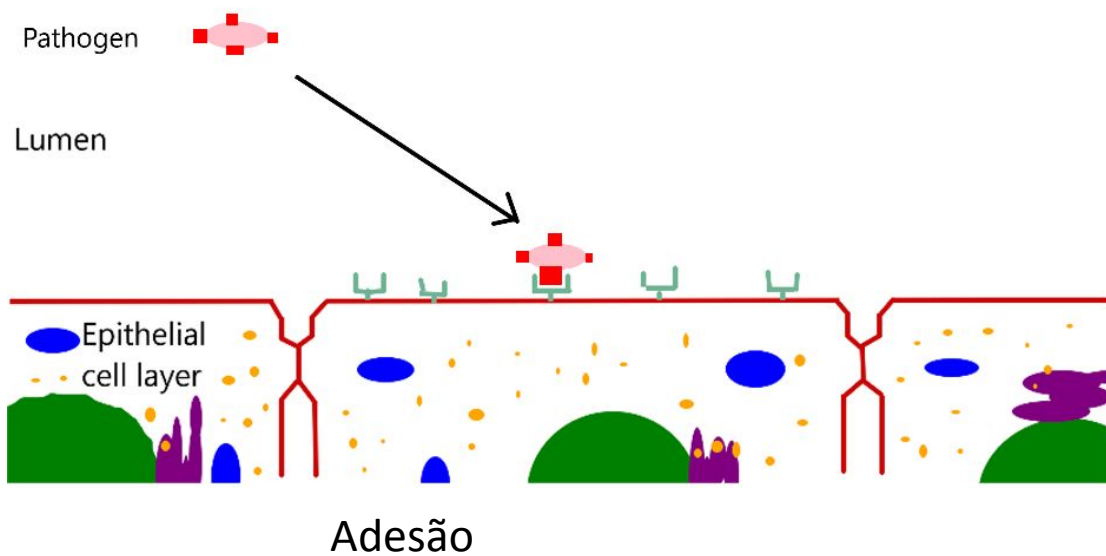
^aCD155 is immunoglobulin-like and of unknown function in the normal cell.

^bOften on pili or fimbriae (e.g. up to 200 pili, each bearing adhesins, on *E. coli*).

^cAfter attachment *Shigella* (and other pathogenic bacteria) induces epithelial cell to engulf it.

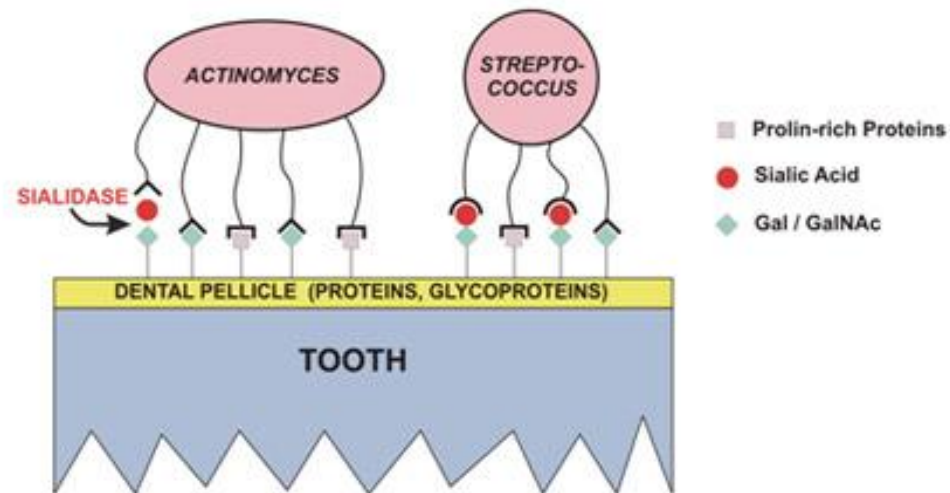
Adesão, Colonização e Invasão

Adesão, Invasão e Colonização



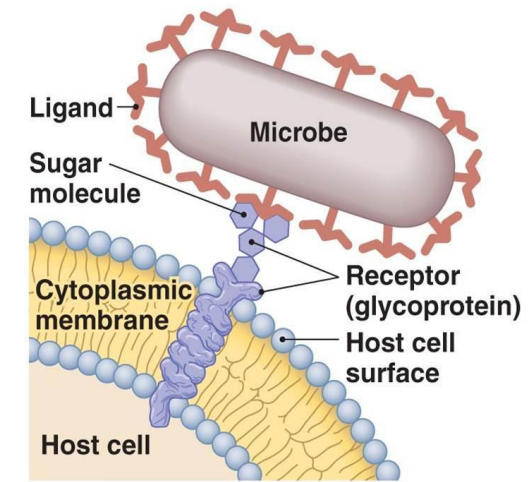
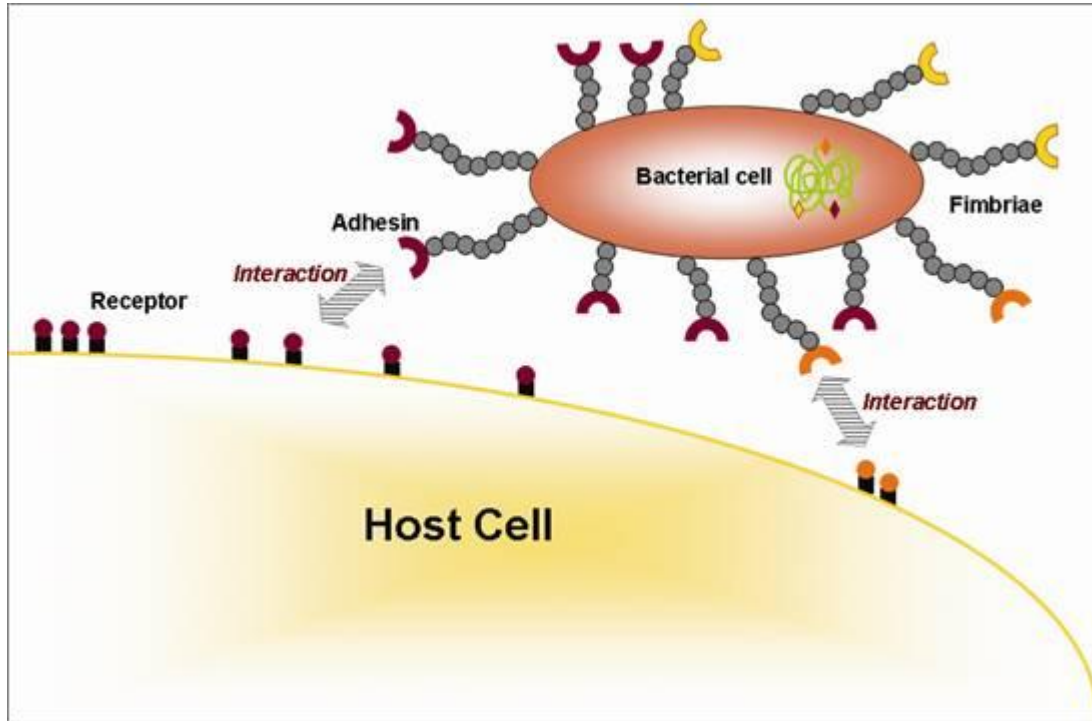
Adesão, Colonização e Invasão

Colonização: aderência da bactéria a superfície mucosa (geralmente através de adesinas)



Adhesin-mediated binding of early colonizing bacteria to oral surfaces.

As adesinas podem estar localizadas no glicocálice, pilli, fímbrias e flagelo



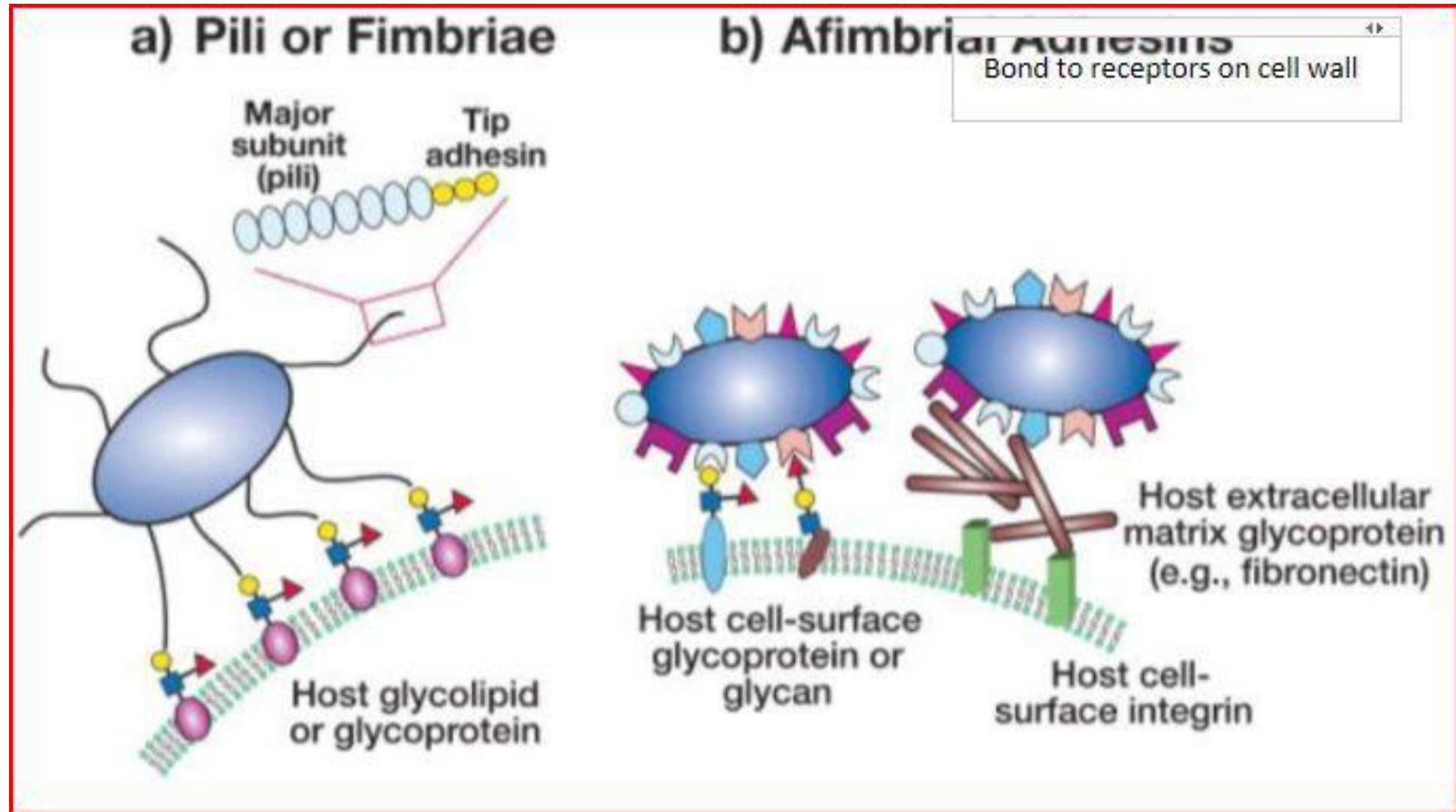
(a)



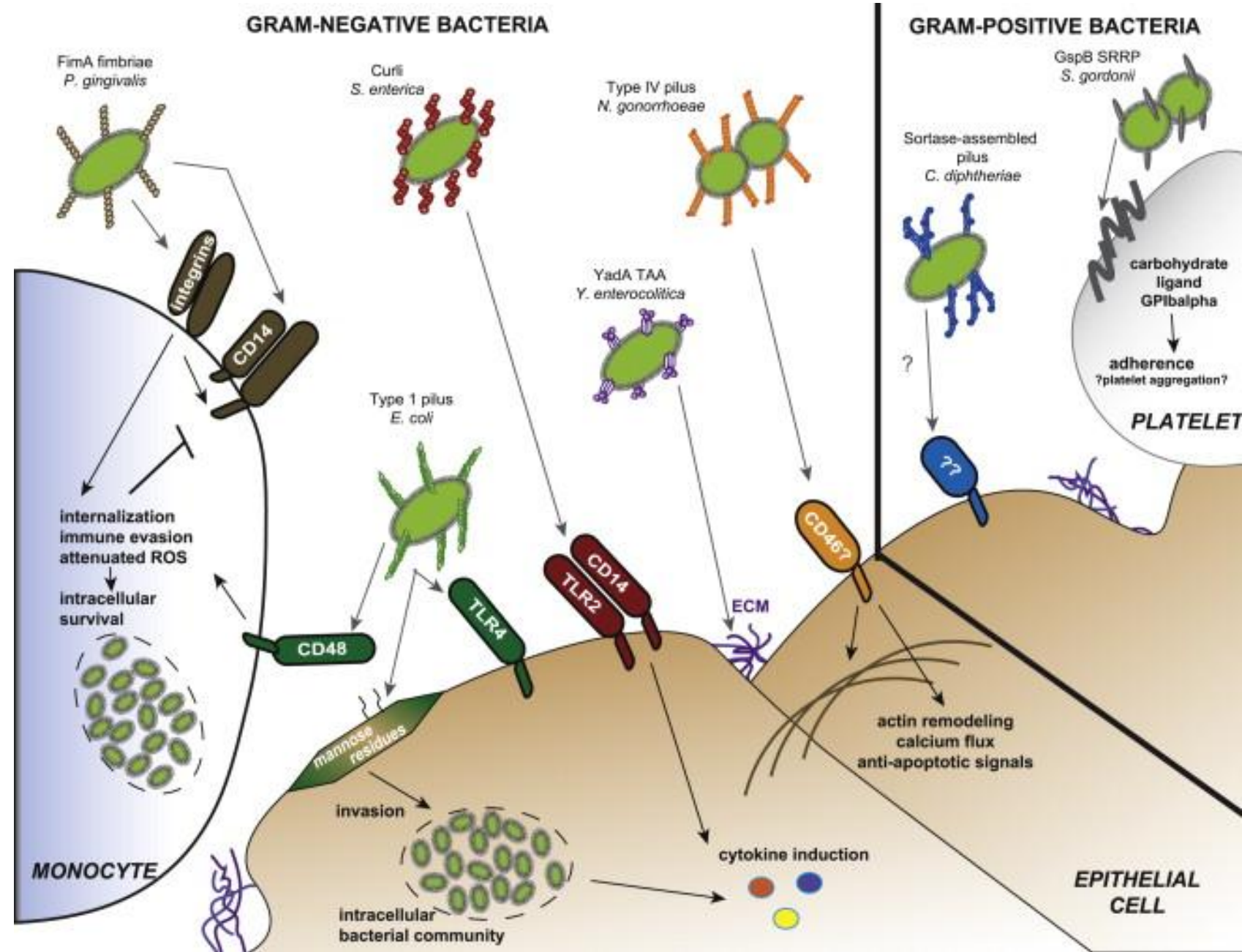
(b) TEM 2 μm

As adesinas bacterianas geralmente são constituídas de glicoproteínas e lipoproteínas, enquanto os receptores celulares são moléculas de açúcar.

Adesão fimbrial e afimbrial



Mecanismo de reconhecimento de adesinas presentes em pilli e fimbrias

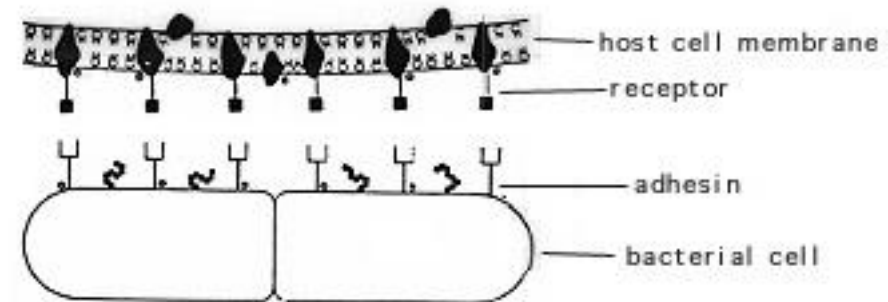


Geralmente a aderência da bactéria para uma determinada superfície é específica

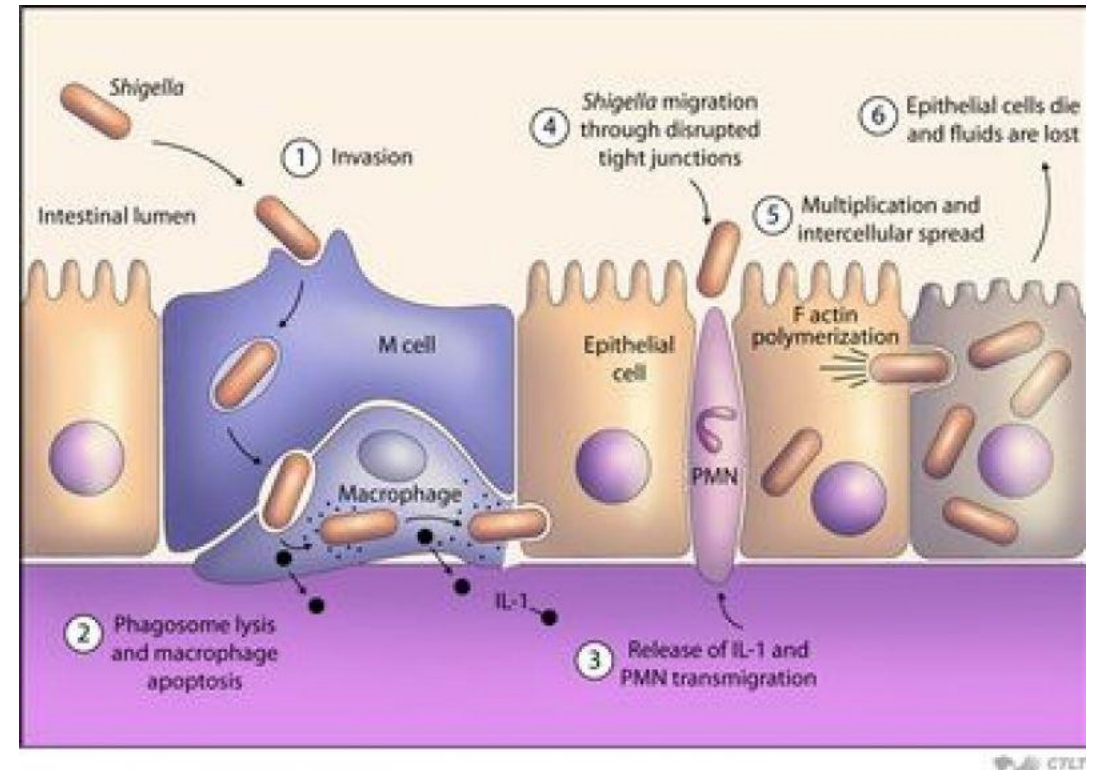
- tropismo por certos tecidos – pode ser determinado por receptores específicos
- as espécies são espécie específicas
- pode haver especificidade genética em certas espécies

Mecanismos de aderência:

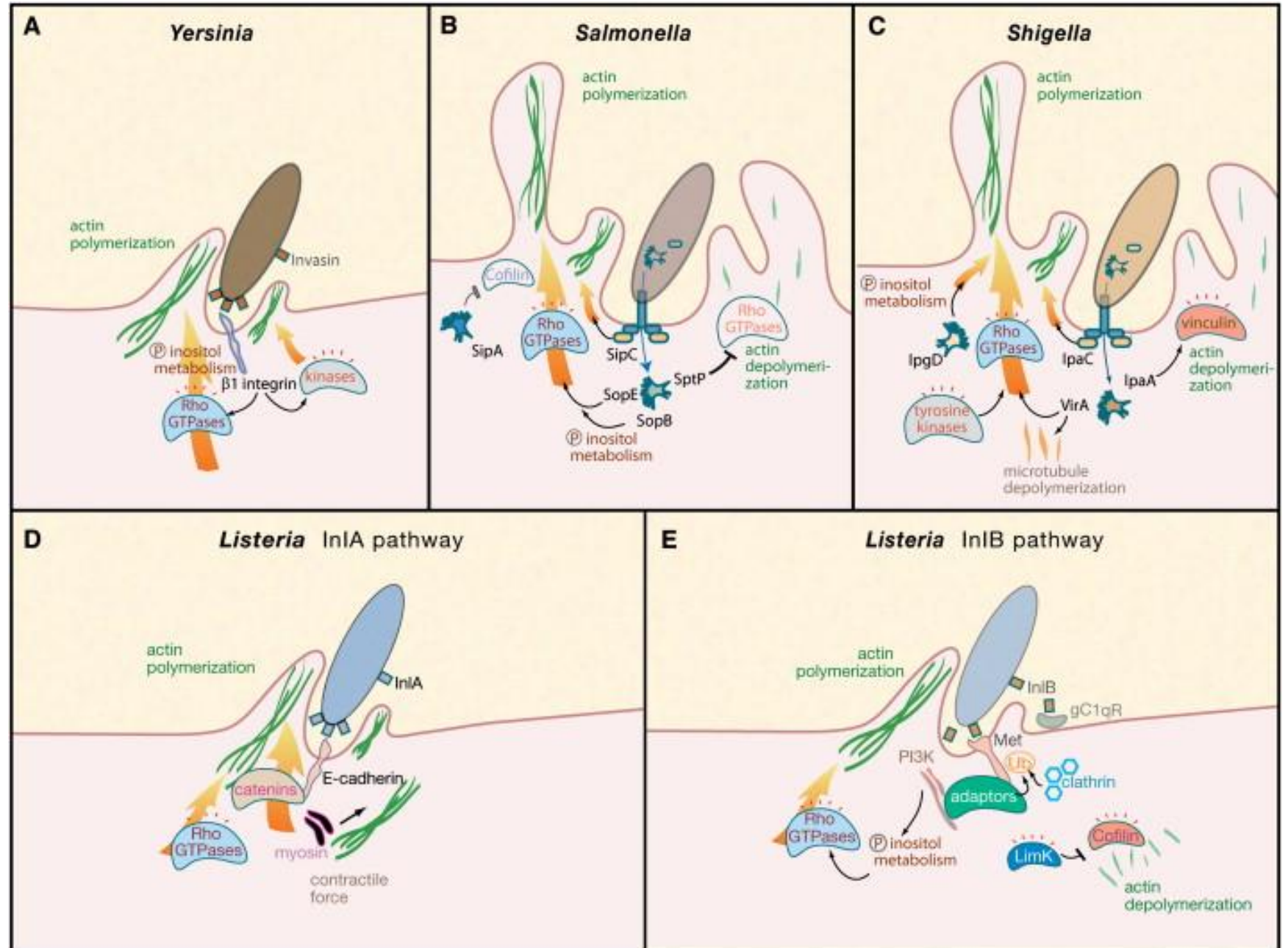
- Aderência não-específica
- Aderência específica



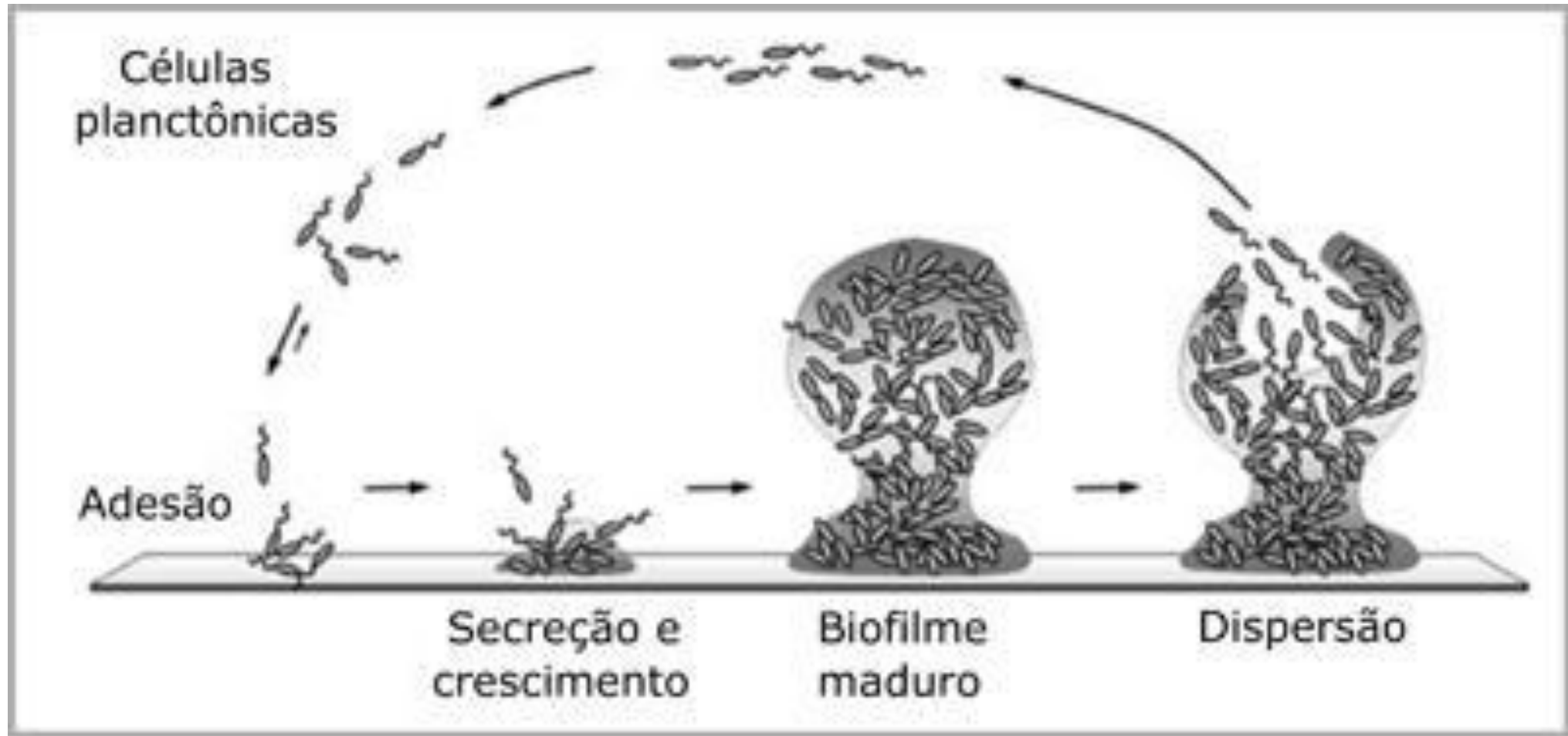
Uma vez sobre o epitélio, ela pode crescer na superfície como *Bordetella pertussis* ou entrar na célula e infectá-la, como *Shigella*



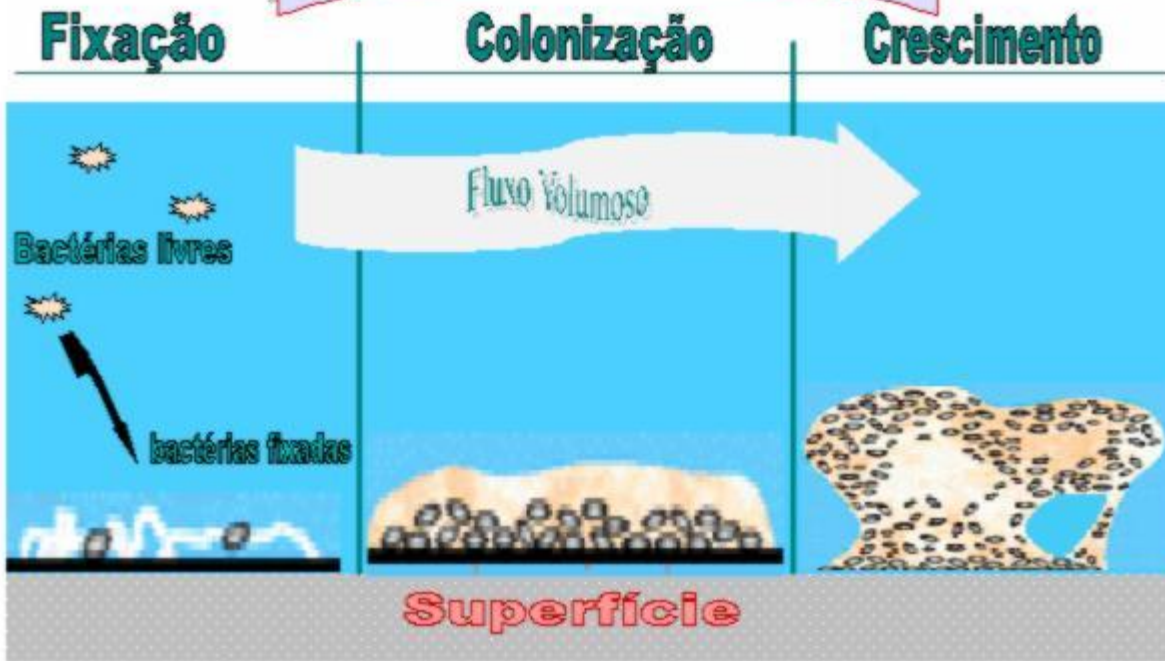
Diferentes estratégias para a infecção celular por bactérias

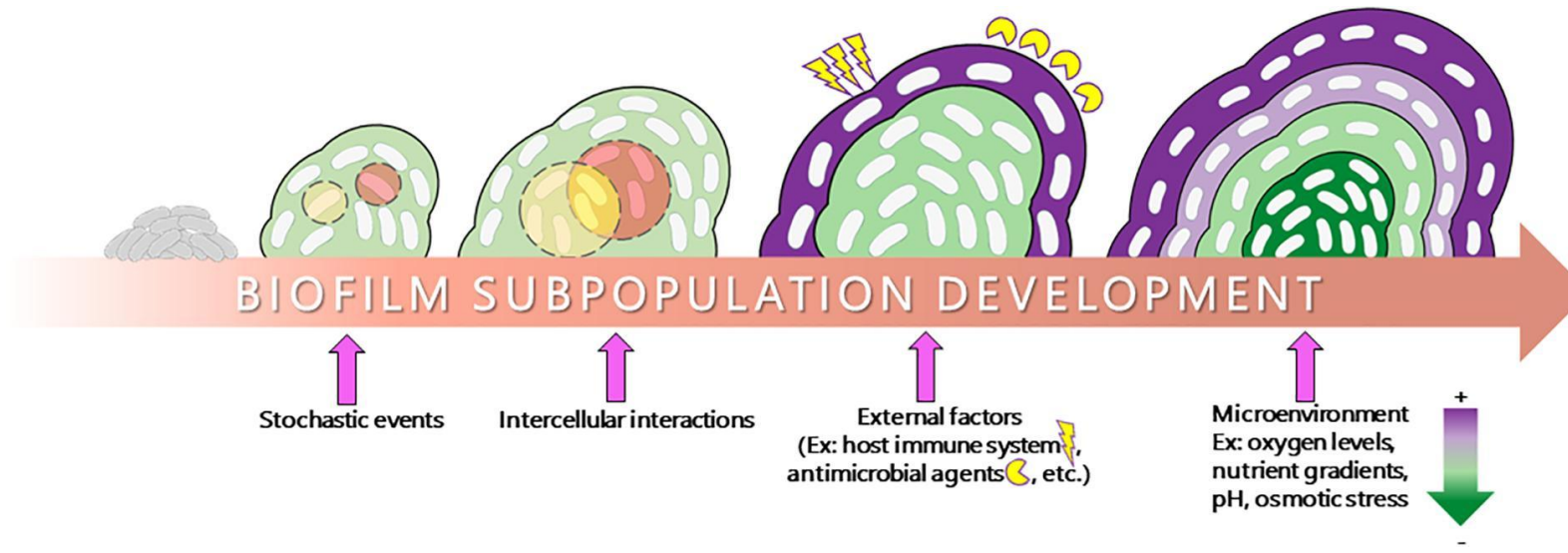
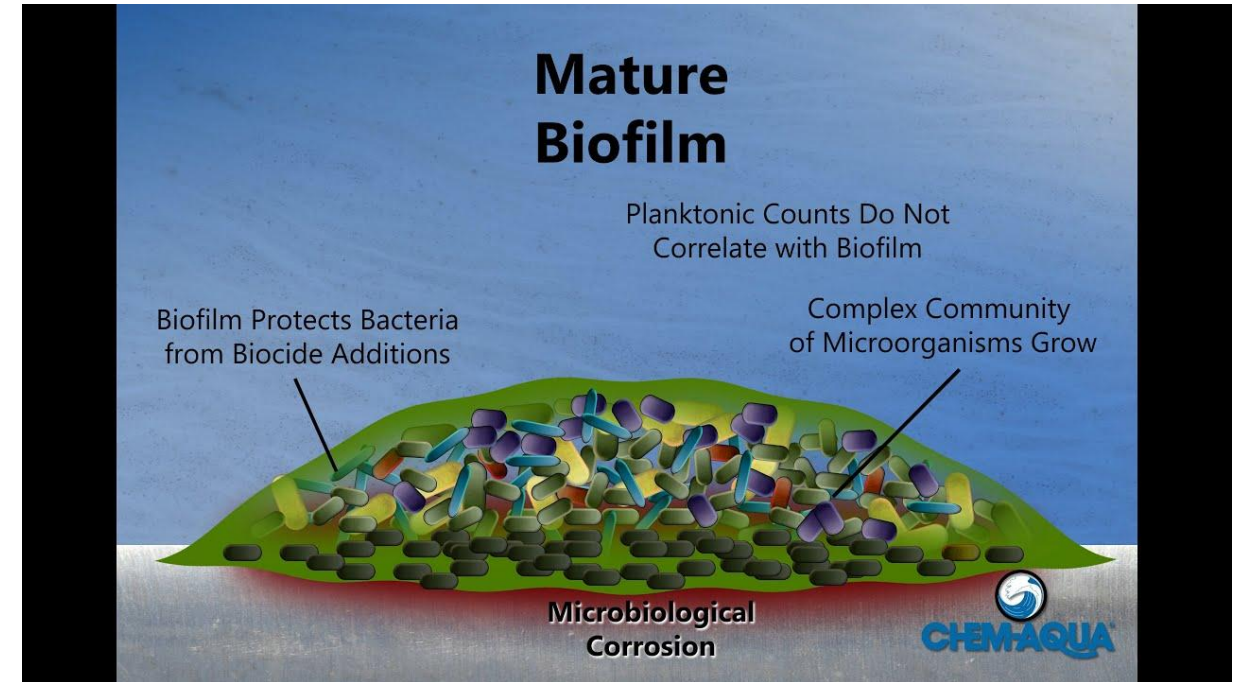
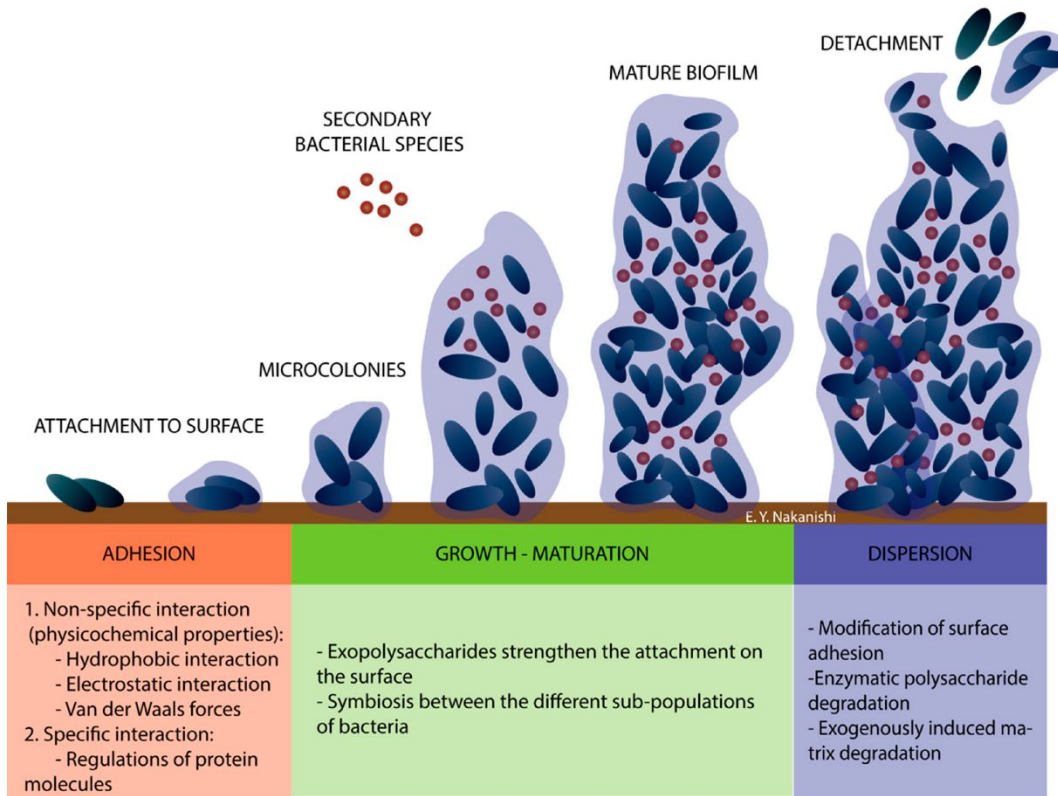


Importância do biofilme para infecção de superfícies



BIOFILME

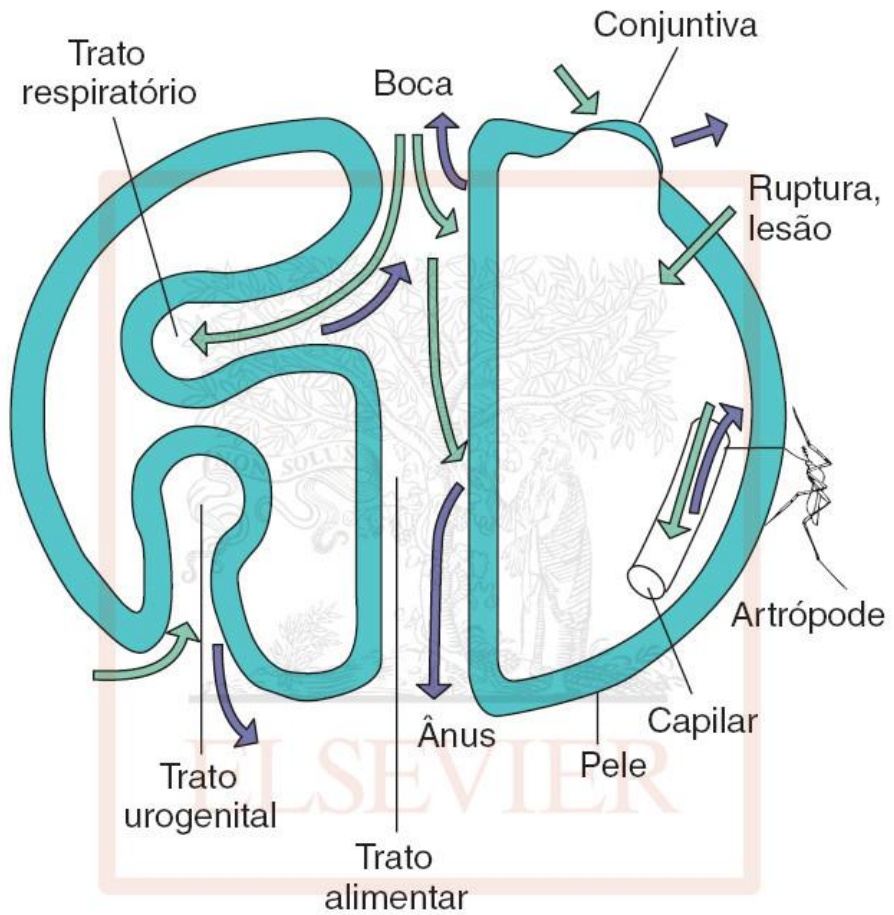




Saída do corpo



Microbiologia Médica - 6ª Edição
Murray & Rosenthal & Pfaller
ISBN: 9788535234466
Elsevier Editora



Um novo ciclo

A transmissão da doença depende:

- Do número de microrganismos liberados
- Da estabilidade do microrganismo no ambiente
- Do número de microrganismos necessários para infectar um novo hospedeiro
- Fatores genéticos do microrganismos

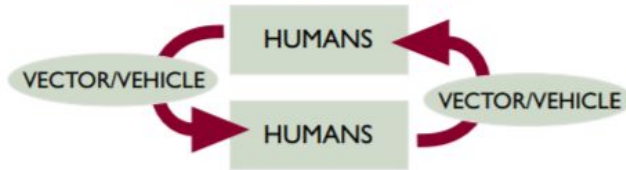
Mecanismos de transmissão das doenças infecciosas

Anthroponoses

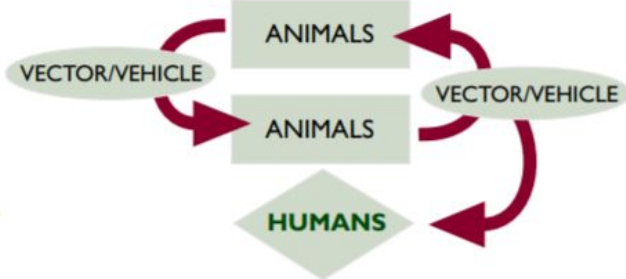
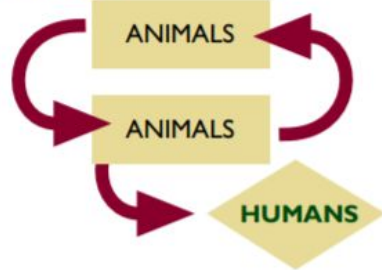
Direct transmission



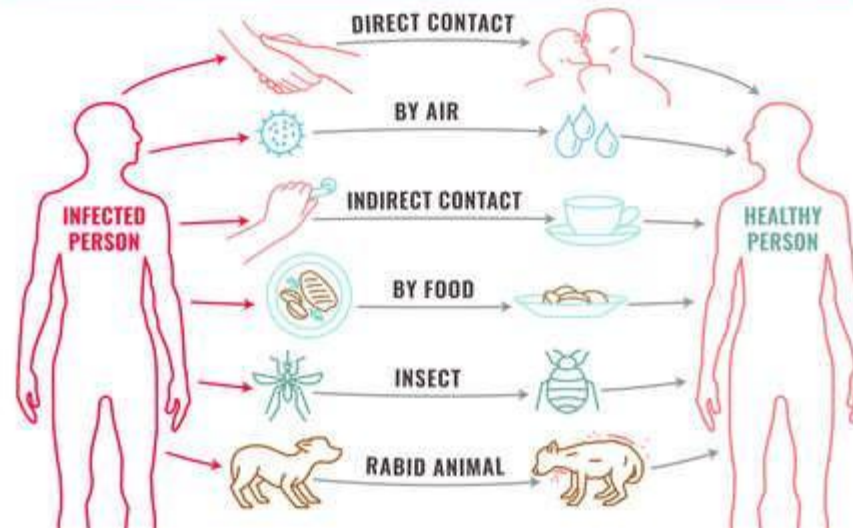
Indirect transmission



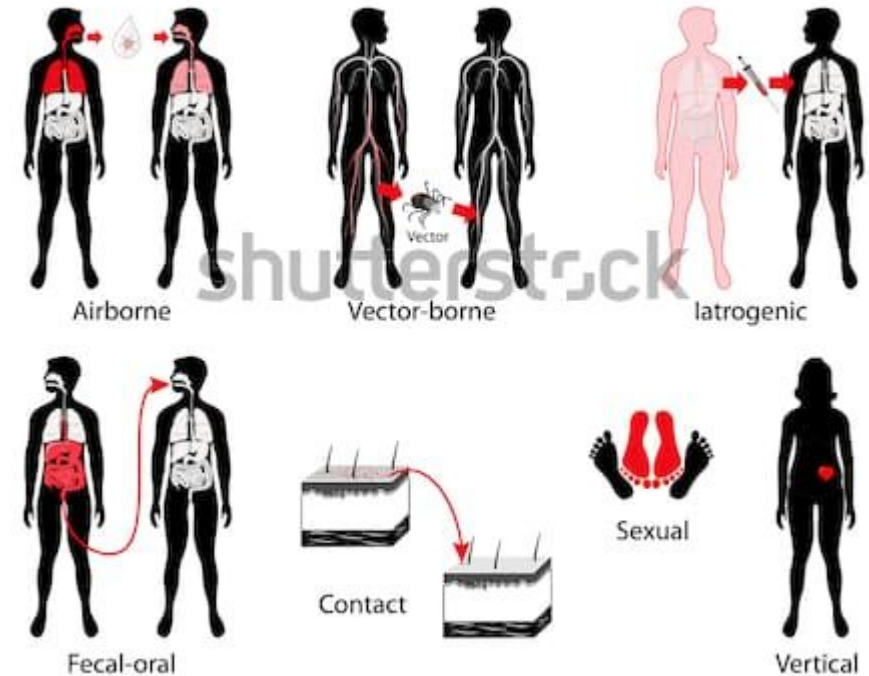
Zoonoses



TYPES OF DISEASE TRANSMISSION



DISEASES TRANSMISSION



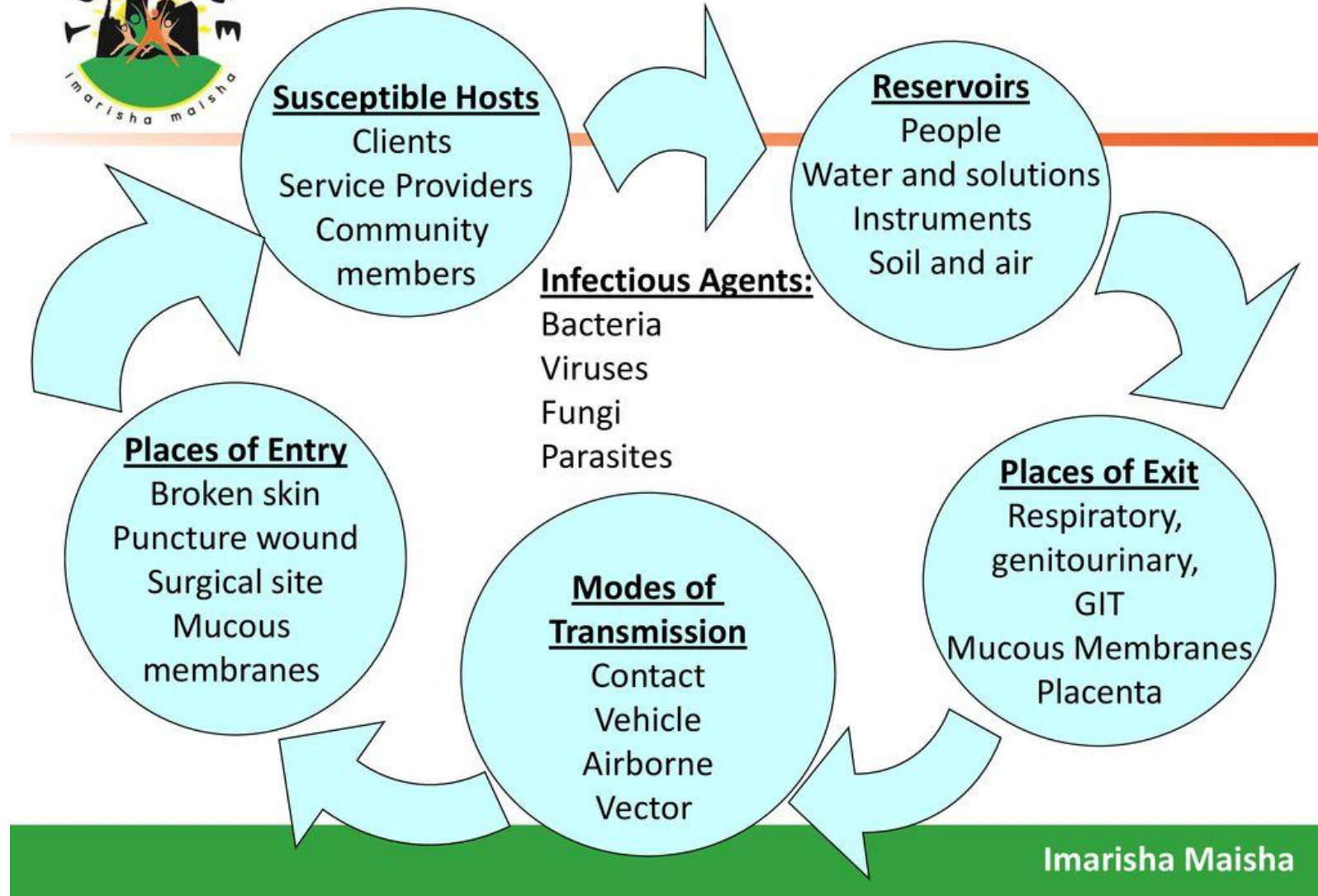
www.shutterstock.com • 378987394

Transmissão de algumas doenças

Air Borne (usually water droplets)		Water/ Food Borne	Insect Borne
Tuberculosis	Whooping	Cholera	Plague
Bronchitis	Cough	Diarrhoea	Typhus
Influenza	Measles	Dysentery	
Common Cold	Scarlet Fever	Typhoid	
Pneumonia	Diphtheria		
	Smallpox		



THE DISEASE TRANSMISSION CYCLE



HA HA HA HA....



NON-PATHOGENIC

INTESTINE MOUNTAIN

USE GRIPPING EQUIPMENT

PILI

INVASIVE BACTERIA USE TOOLS TO ADHERE CELLS

PATHOGENIC



Pilus



INTESTINE MOUNTAIN

USE GRIPPING EQUIPMENT

Adhesins