



Patogênese das Infecções Bacterianas

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



burns@usp.br

Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - Adesão
 - Invasão
 - Evasão
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - Adesão
 - Invasão
 - Evasão
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

Conceitos básicos

Colonização
bacteriana

Infecção
bacteriana

Doença
Infecciosa

Conceitos básicos

- **Colonização bacteriana**

Invasão (intracelular, extracelular ou ambas) e multiplicação de micro-organismos bacterianos em um hospedeiro.

- **Infecção bacteriana**

Colonização + resposta do hospedeiro a esse agente.

- Primária ou oportunista.

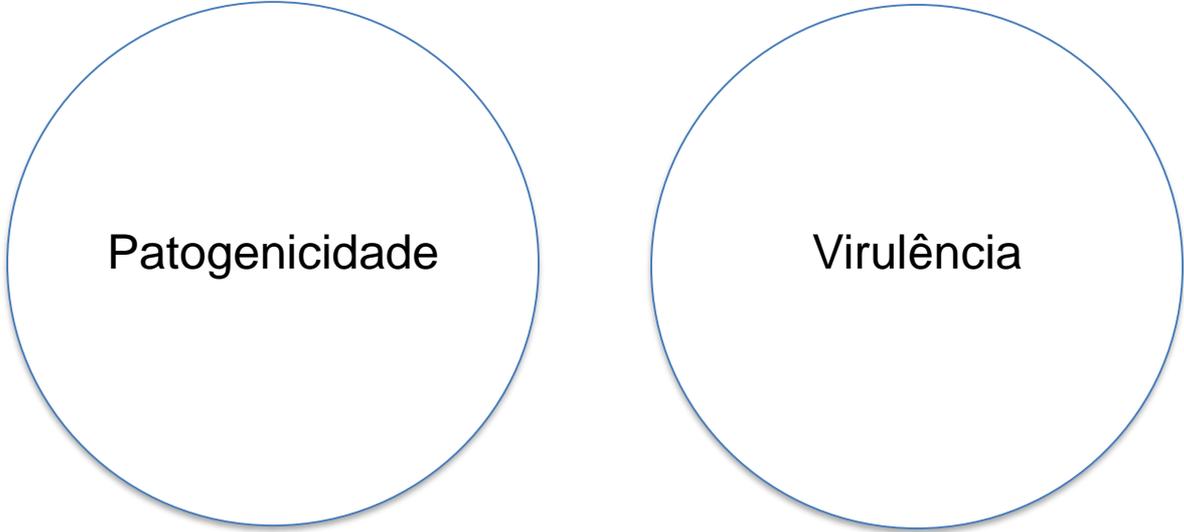
- **Doença infecciosa bacteriana**

Condição anormal, desordem de uma estrutura ou função, que afeta parte ou todo organismo, resultante de uma infecção bacteriana.

Aguda, subaguda, crônica, assintomática.

* **Doença não é sinônimo de patologia**

Conceitos básicos



Patogenicidade

Virulência

Conceitos básicos

- **Patogenicidade bacteriana**

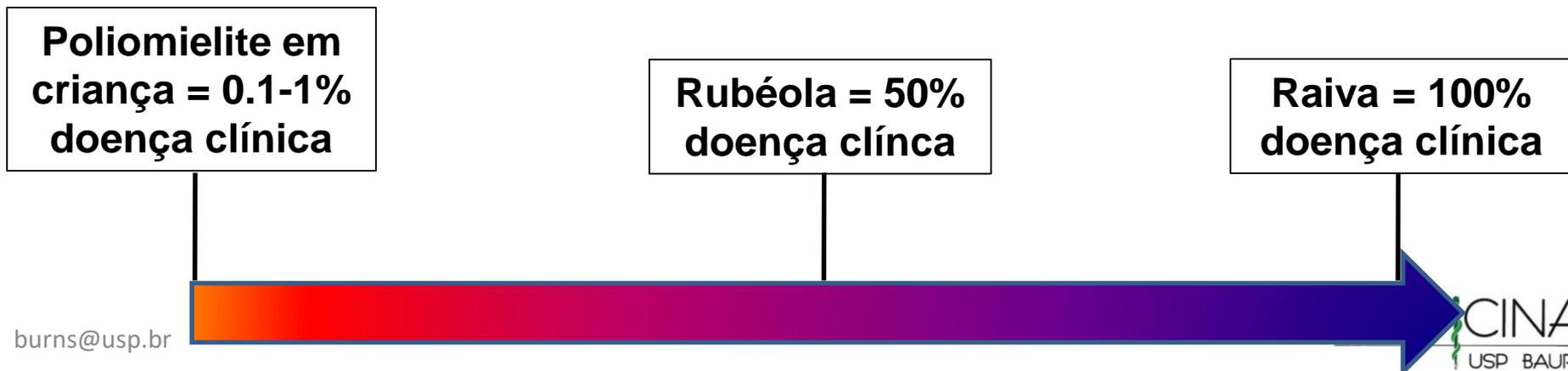
Habilidade de micro-organismo bacteriano em causar doença (qualitativo).

Componente genético bacteriano.

Dano ao hospedeiro → interações patógeno-hospedeiro

- **Virulência**

Refere-se ao grau da patogenicidade. Habilidade de um micro-organismo em causar doença grave (quantitativo).



Conceitos básicos



Infecção
endógena

Infecção
exógena



- **Infeção endógena**

Infeção com micro-organismos da nossa microbiota. Quebra de barreira entre tecidos estéreis e não estéreis. Uso de atb. Imunossupressão.

- **Infeção exógena**

Do ambiente externo ao hospedeiro.

Conceitos básicos



Transmissão
Horizontal

Transmissão
Vertical

Conceitos básicos

- **Transmissão Horizontal**

Infectado → Sadio



- **Transmissão Vertical**

Transmissão através da reprodução

Conceitos básicos

- Relações micro-organismos e hospedeiro



Mutualismo

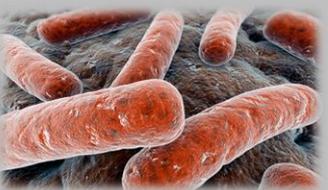
Microbiota

Produção de metabólitos
utiizáveis TGI



Comensalismo

Microbiota



Parasitismo

Patógenos

Mycobacterium tuberculosis

Conceitos básicos

- Iceberg da infecção



Conceitos básicos

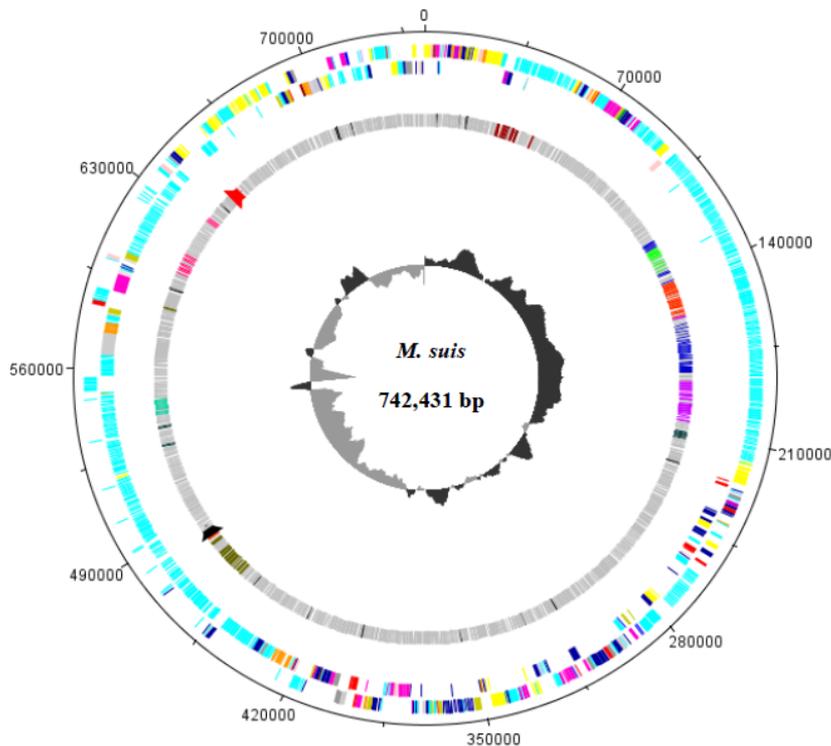
- Iceberg da infecção



Conceitos básicos

- Mecanismos de virulência e patogenicidade

DNA bacteriano



Macromoléculas
(proteínas, lipídeos,
polissacarídeos)



Maquinarias
(sistemas de
secreção)



Metabolismo
(nutrientes)

Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - Adesão
 - Invasão
 - Evasão
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

Etapas da Doença Bacteriana



Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

- Portas de entrada
 - 1) Membranas mucosas
 - 2) Pele
 - 3) Deposição direta abaixo da pele e mucosas (via parenteral)

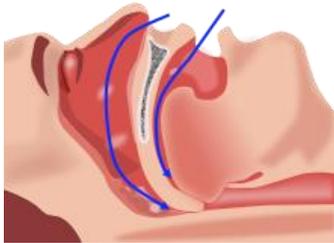
Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

- Porta de entrada de preferência

- Pode ser mais de uma:

Yersinia pestis – parenteral e respiratória

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), de 2010 a 2015 houve 3.248 casos da doença registrados em todo o mundo, incluindo 584 óbitos.



Forma bubônica
Forma séptica
Forma pneumônica



cliff1066/Flickr

A doença é transmitida pela bactéria *Yersinia Pestis*, presente em roedores, como ratos, camundongos, capivaras e porquinhos-da-índia

UOL notícias Ciência e Saúde

ÚLTIMAS ▾ CIÊNCIA E SAÚDE ECONOMIA ▾ INTER JORNAIS POLÍTICA ELEIÇÕES 2018 ▾ UC

Risco de peste bubônica faz Ceará emitir alerta para casos da doença

Que estruturas das bactérias vocês acreditam facilitam o acesso ao hospedeiro?

Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

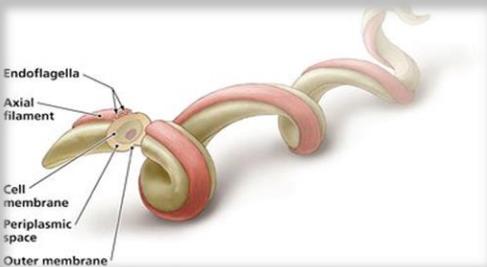
- Motilidade

* Invasão e evasão



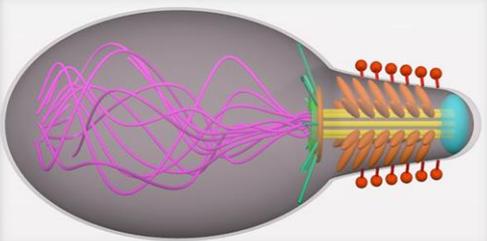
Flagelo

Bastonetes gram neg. e pos.
E. coli
Salmonella spp.



Filamento axial (endoflagelo)

Espiroquetídeos
Leptospira spp.
Treponema spp.



Rearranjo de citoesqueleto

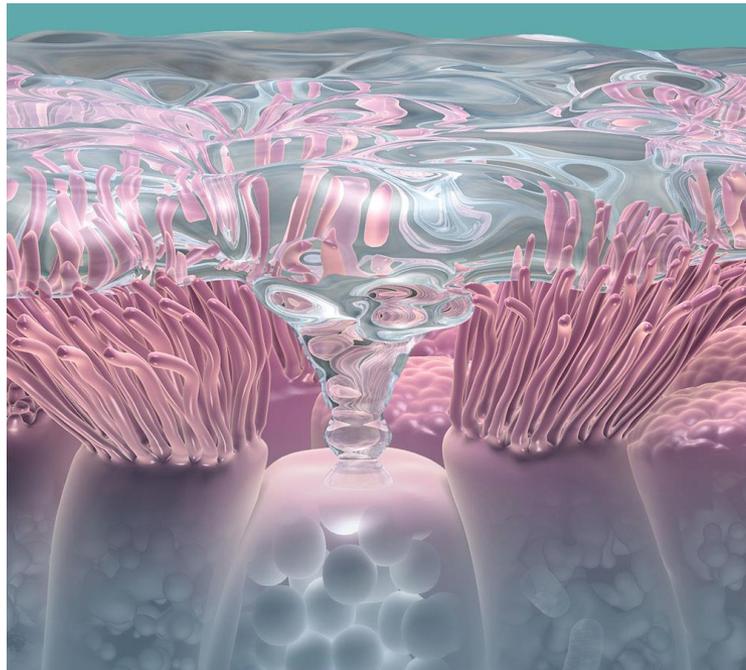
Mycoplasma pneumoniae
(deslizamento)

Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

1) Mucosas

Tratos respiratório, gastrointestinal, genitourinário e conjuntiva

Respiratório



- **Muco e cílios**

Evasão do muco para aderir
Cilioestase

- **Microbiota**

Mycobacterium tuberculosis
necessita infectar um macrófago
não ativado

Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

Gastrointestinal



- Ácido gástrico
- Enzimas estomacais
- Bile
- Muco
- Choque osmótico
- Anaerobiose (cólon e ceco)
- Peptídeos antimicrobianos
- Microbiota

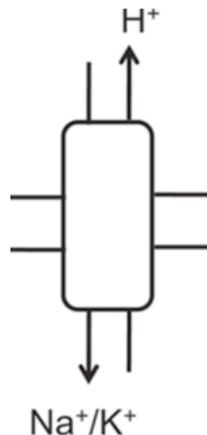
O que as bactérias podem fazer para sobreviver a esses mecanismos de defesa dos hospedeiros?

Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

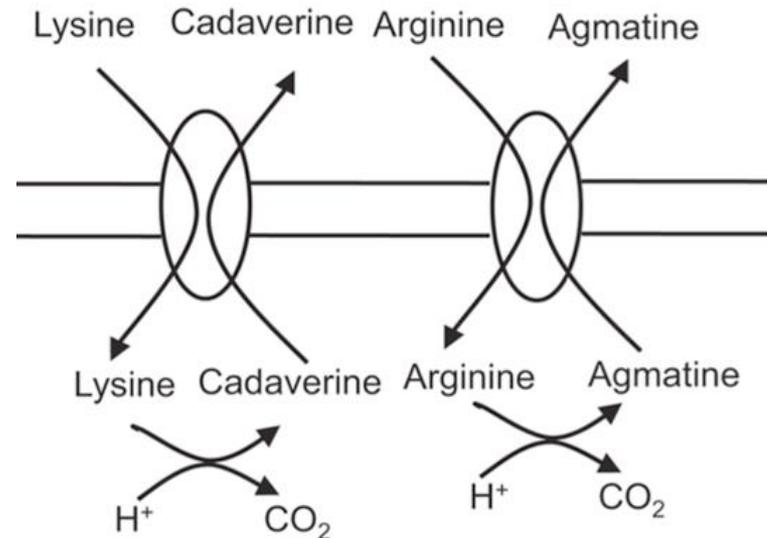
Gastrointestinal

- Mantém o pH intracelular

Bombas de próton



Outros sistemas para $[H^+]$ Sistema de lisina e arginina decarboxilases



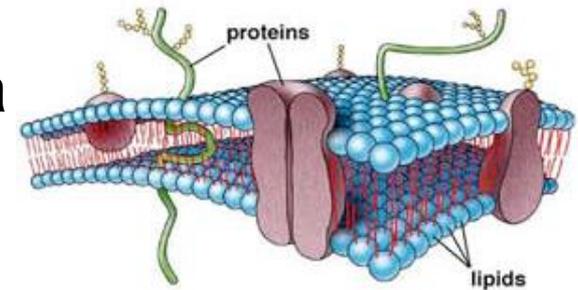
Salmonella enterica Typhimurium,
E. coli, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio*
parahaemolyticus, *Bacillus cereus*

Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

Gastrointestinal

- **Modificação da fluidez da membrana**

Composição lipídica (quantidade e tipo)



↓ $\frac{\text{Ácidos graxos insaturados}}{\text{Ácidos graxos saturados}}$ → ↓ Fluidez da membrana → ↑ Resistência ao choque osmótico

- **Resistência a bile**

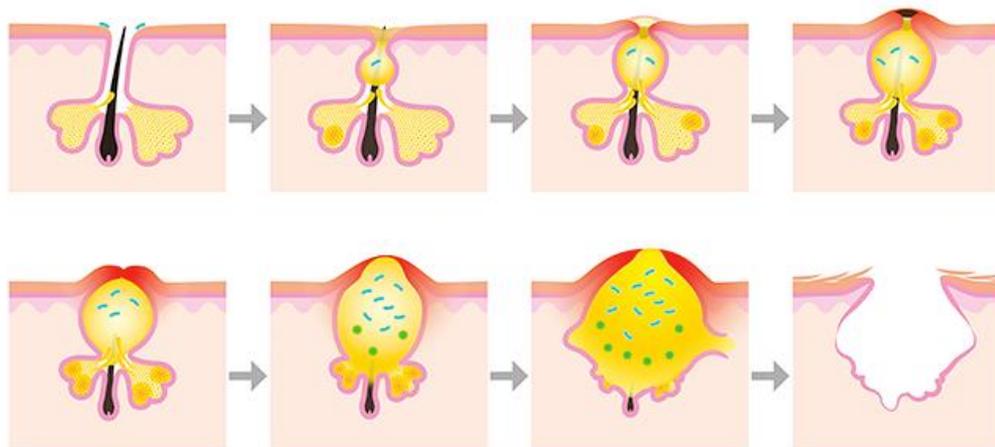
Gram negativas > Gram positivas

Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

Pele

- Normalmente impenetrável
- Folículos capilares e glândulas sudoríferas

Propionibacterium acnes infecta folículo sebáceo e piloso



Etapas da Doença Bacteriana - Acesso

Parenteral

- Injeções, picadas de insetos, mordidas, cortes, feridas, rachaduras na pele, ressecamento

Clostridium perfringens, *C. tetani*, *Rickettsia rickettsii*



Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - **Adesão**
 - Invasão
 - Evasão
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

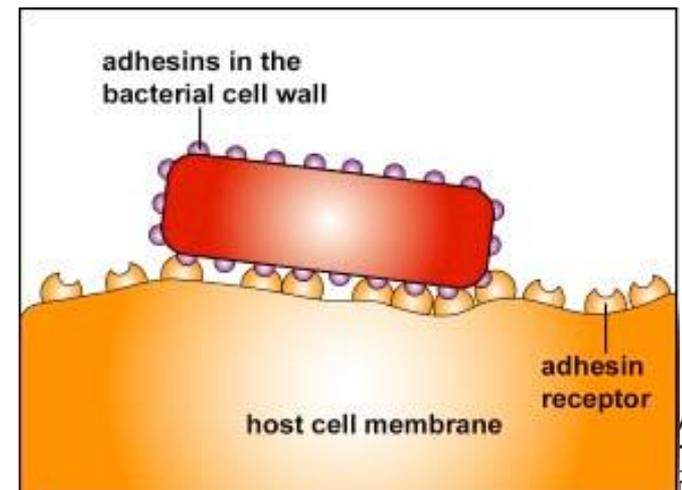
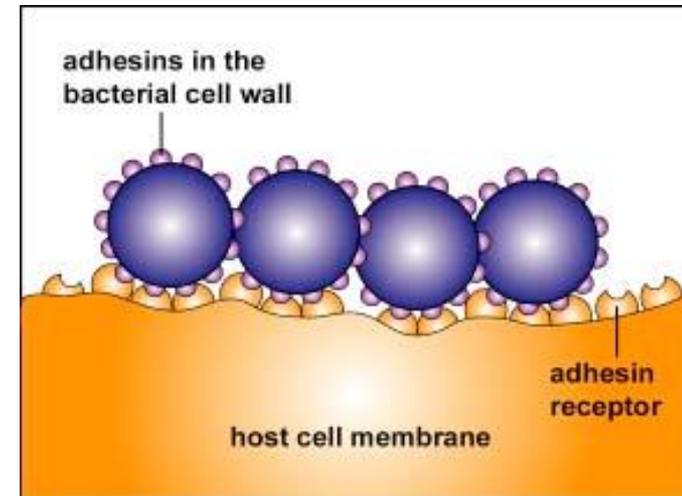
Etapas da Doença Bacteriana - Adesão

• Adesinas

- Componentes de superfície (**glicoproteínas, lipoproteínas**) ou apêndices (**fímbrias**)
- Receptores celulares (**açúcares**) ou macromoléculas solúveis (soro)

Propósitos:

- Matrix estável de fixação
- Direcionamento de toxinas
- Cascatas de sinalização = invasão bacteriana e efeitos pró e anti-inflamatórios



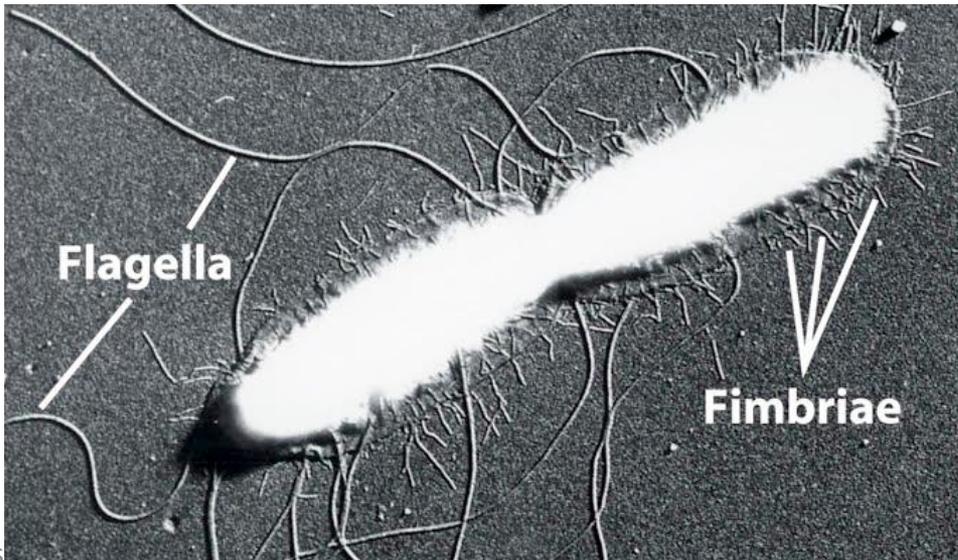
Etapas da Doença Bacteriana - Adesão

- **Fímbrias**

G-, raro em G+

Apêndices filamentosos

Menores, mais curtos e mais numerosos que flagelos



E. coli uropatogênica

Adesão ao trato urinário

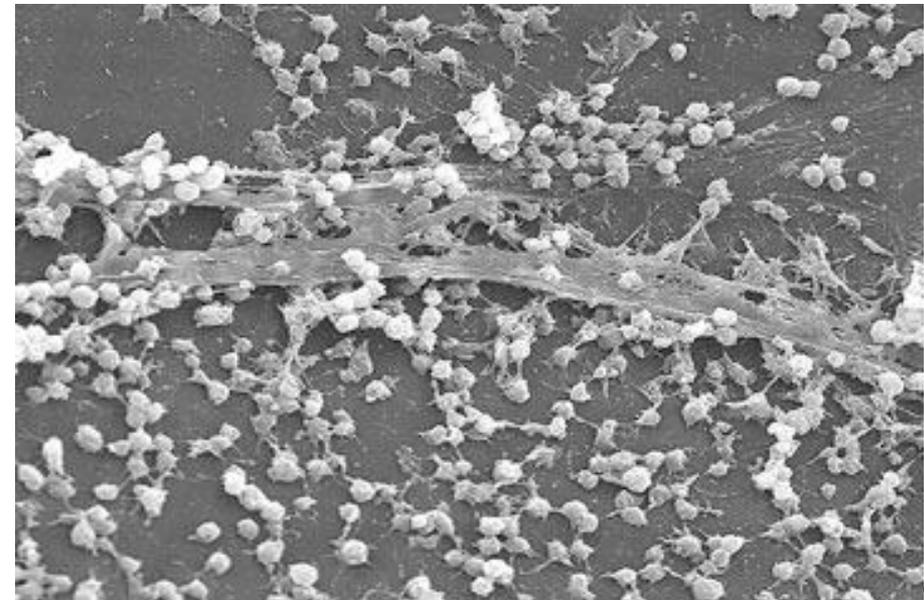
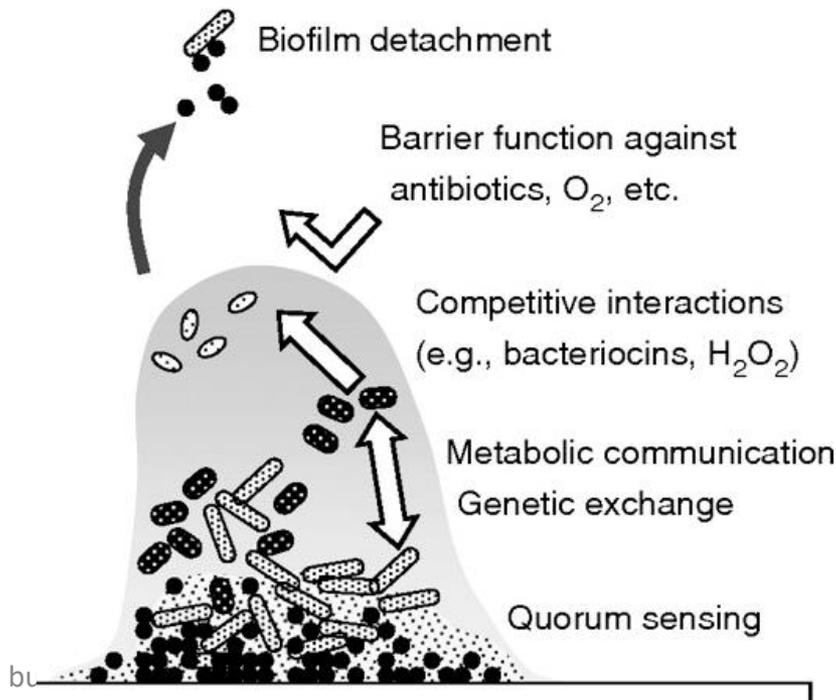
Etapas da Doença Bacteriana - Adesão

- **Biofilme**

Comunidades ligadas a uma superfície

Embebidas em substâncias poliméricas extracelulares

DNA, proteínas e polissacarídeos



Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - Adesão
 - **Invasão**
 - Evasão
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

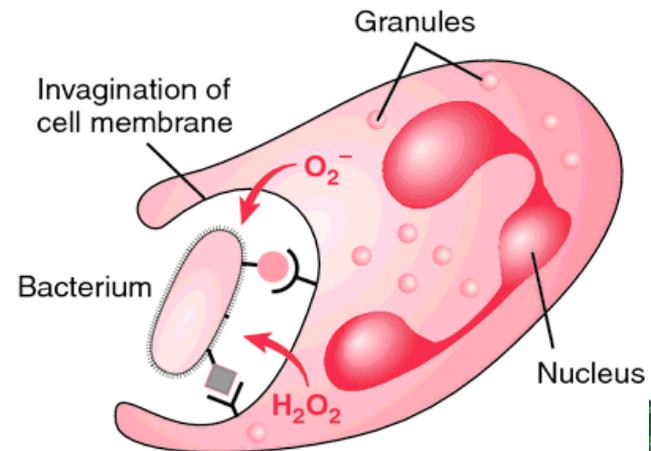
Etapas da Doença Bacteriana - Invasão

- Extra- ou intracelulares
- Intracelulares obrigatórios ou facultativos

1) Mecanismos de invasão

Fagocitose

Em células não fagocíticas = fagocitose induzida



Etapas da Doença Bacteriana - Invasão

2) Mecanismos de sobrevivência intracelular

Fagossomo

- 1) Adaptam ao meio ácido e resistem ao estresse
- 2) Alteram a biogênese do compartimento vacuolar
- 3) Combinação dos dois

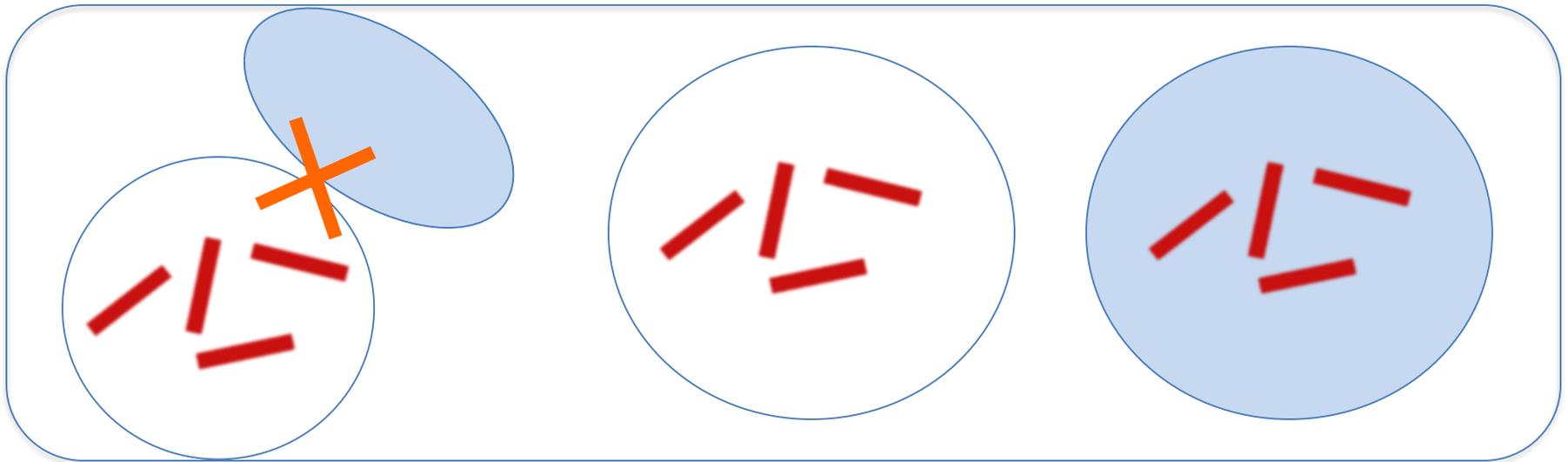
Citosol

- 1) Manipulam respostas imunes inatas no citosol

Etapas da Doença Bacteriana - Invasão

- **Bactérias em vesículas**

Macrófago



Inibe fusão
fagossomo +
lisossomo

Previne
acidificação de
fagossomos

Mantém o pH
intracelular estável

Etapas da Doença Bacteriana - Invasão

2) Mecanismos de sobrevivência intracelular

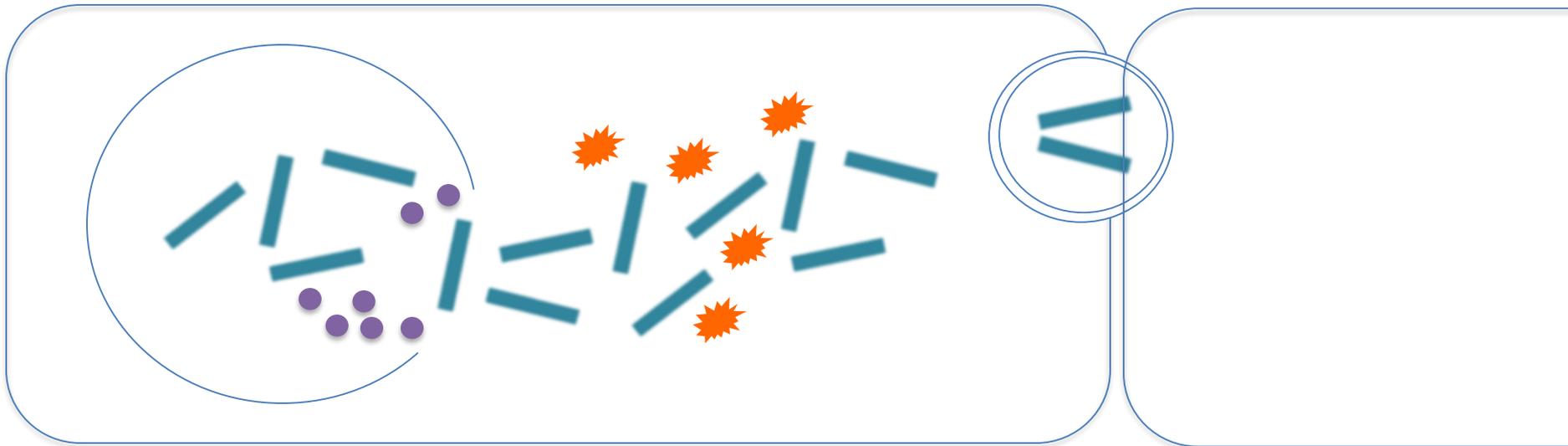
Escape do vacúolo

(*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*,
Shigella flexneri, *Burkholderia pseudomallei*,
Rickettsia spp.)

Etapas da Doença Bacteriana - Invasão

- **Bactérias no citosol**
Listeria monocytogenes

células epiteliais



- Listeriolisina O e fosfolipase C

● Sistema imune inato (peptídeos antimicrobianos, espécies reativas de oxigênio, receptores Nod-like)

Etapas da Doença Bacteriana - Invasão

3) Enzimas extracelulares que facilitam invasão

A) Coagulases

Fibrinogênio → fibrina → coágulo → inibe fagocitose
ex. *Staphylococcus* spp.

B) Fibrinolisinases

Clivam fibrina → desfaz coágulo
ex. *Streptococcus* spp. (Estreptoquinase)

C) Hialuronidase

Hidrolisa ácido hialurônico → acesso aos tecidos
ex. *C. perfringens*

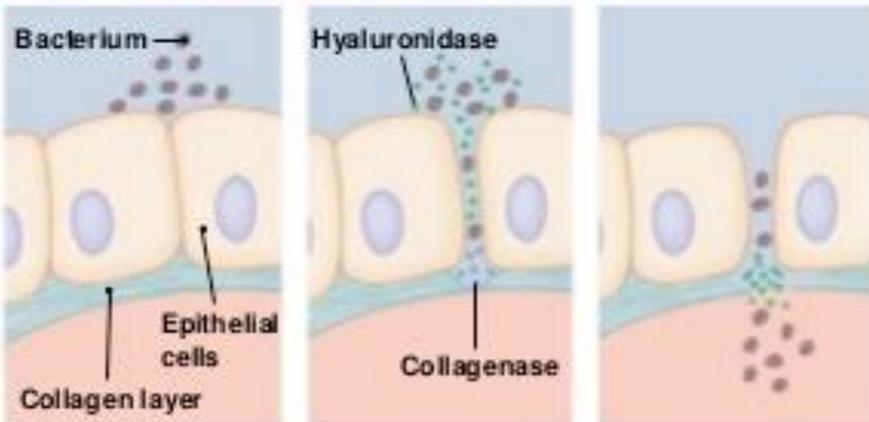
D) Colagenase

Quebra ligações peptídicas do colágeno → acesso
ex. *C. perfringens*

Etapas da Doença Bacteriana - Invasão

3) Enzimas extracelulares que facilitam invasão

Hyaluronidase and collagenase

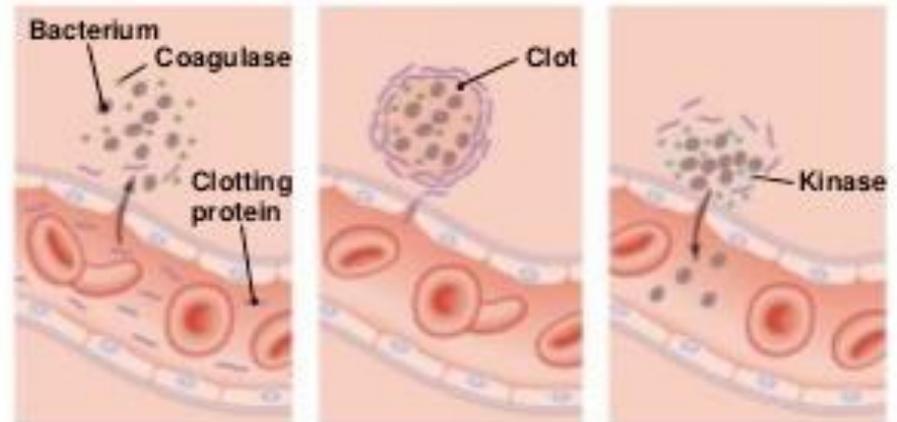


Invasive bacteria reach epithelial surface.

Bacteria produce hyaluronidase and collagenase.

Bacteria invade deeper tissues.

Coagulase and kinase



Bacteria produce coagulase.

Clot forms.

Bacteria later produce kinase, dissolving clot and releasing bacteria.

(a) Extracellular enzymes

Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - Adesão
 - Invasão
 - **Evasão**
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

Etapas da Doença Bacteriana - Evasão

- Sistema imune inato e adaptativo
 - Evasinas = fatores que promovem evasão
- 1) Evasão da fagocitose
 - 2) Ligantes do complemento
 - 3) Proteases que clivam imunoglobulinas
 - 4) Variação antigênica de antígenos de superfície
 - 5) Mimetismo molecular
 - 6) Adsorção de anticorpos por Ag bact. solúveis

Etapas da Doença Bacteriana - Evasão

1) Evasão da fagocitose

Cápsulas (G+ e G-)

Polissacarídeos

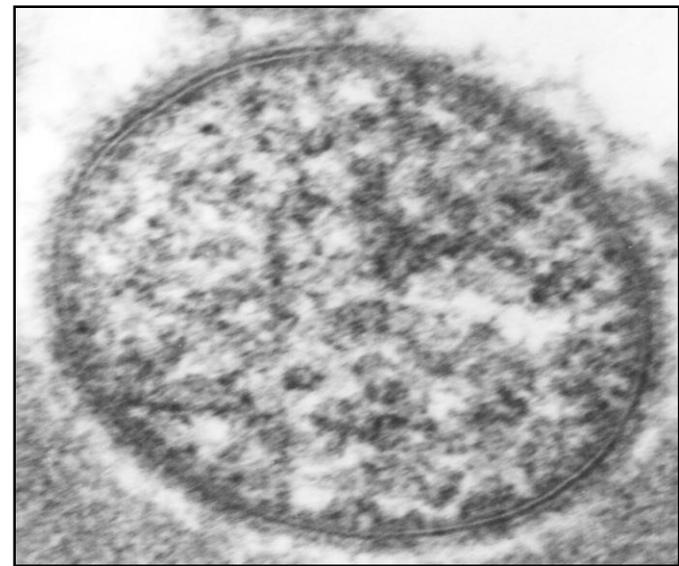
Água e nutrientes

Aderência

Biofilmes

Resistência a biocidas

E. coli, *N. meningitidis*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. epidermidis*, *S. aureus*.

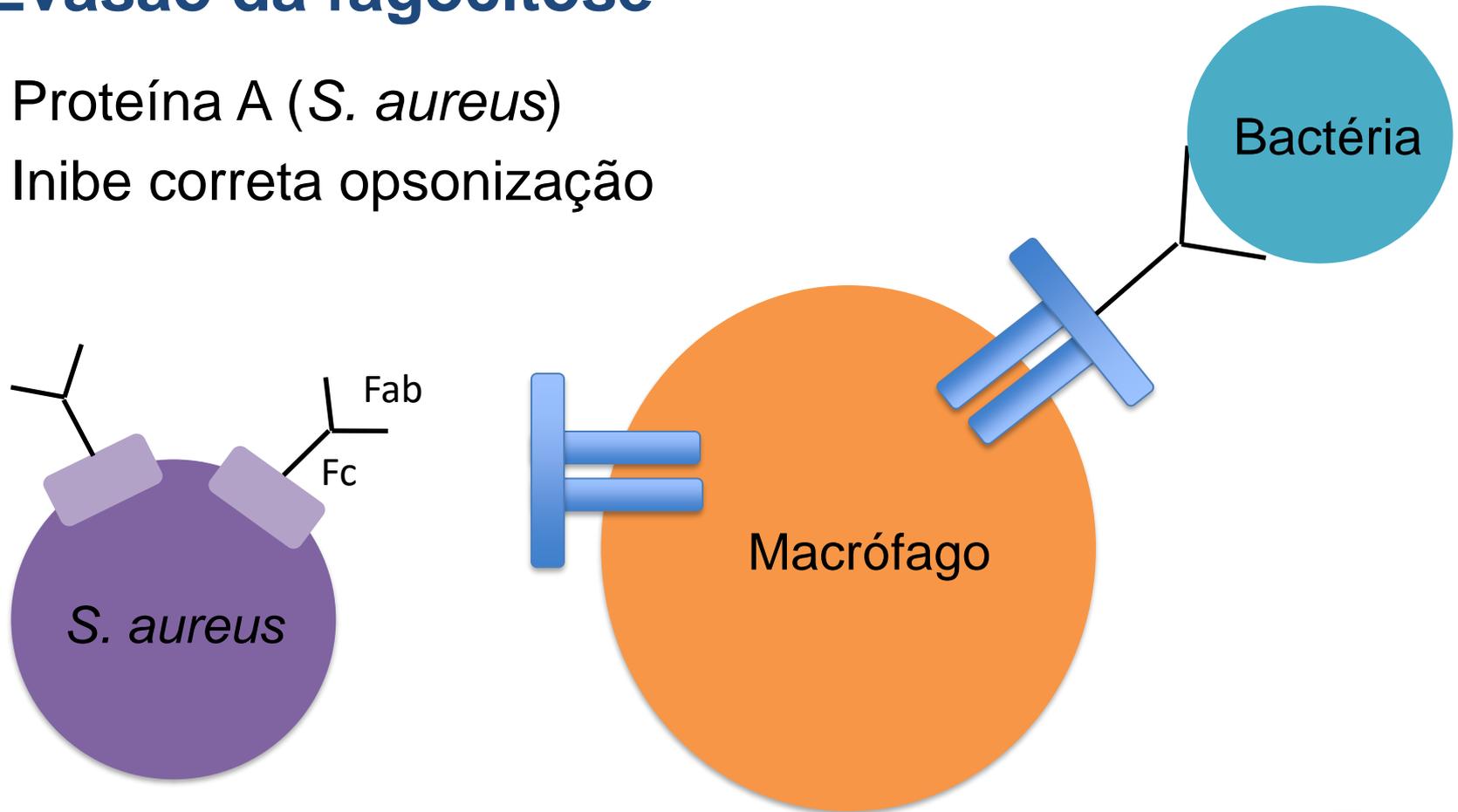


“Escorregadios”
Escondem os PAMPs
Carga negativa

Etapas da Doença Bacteriana - Evasão

1) Evasão da fagocitose

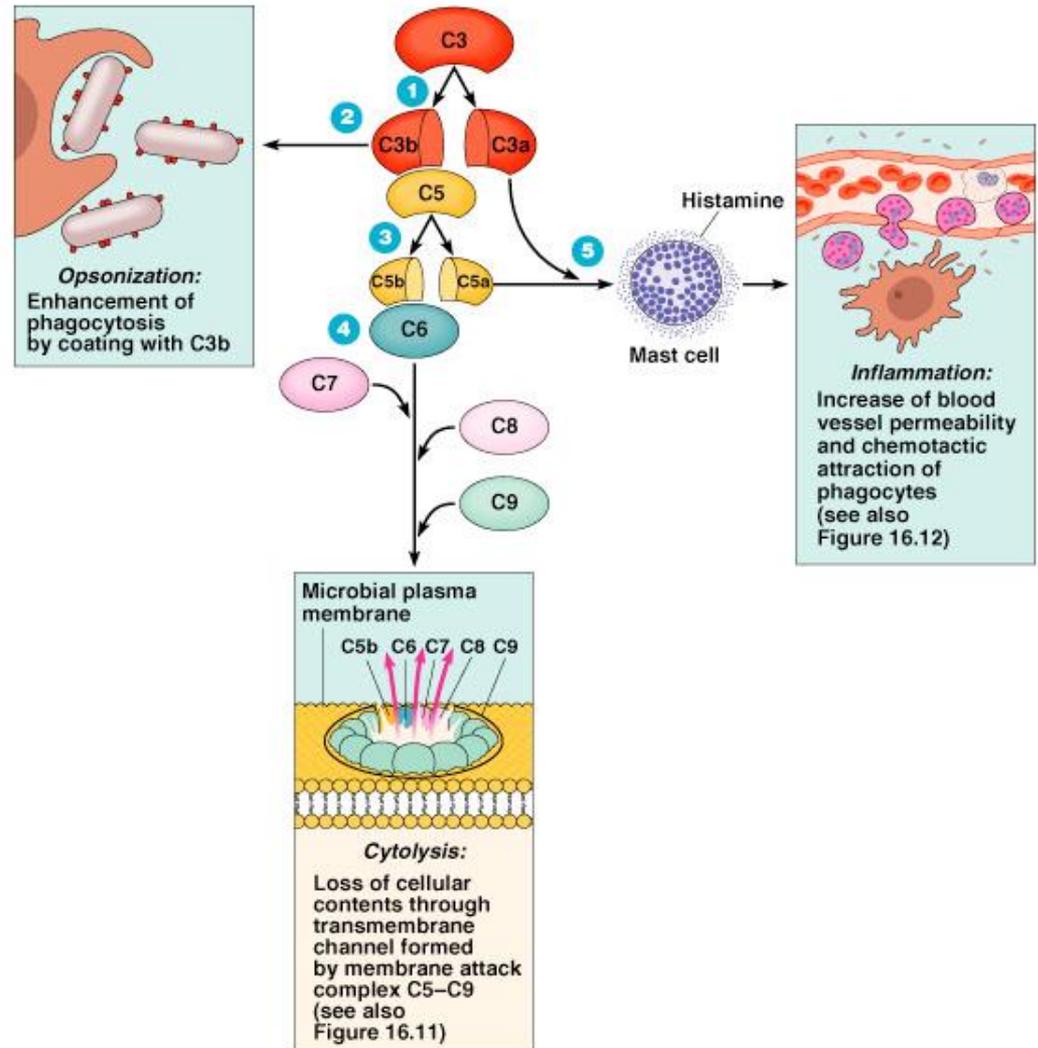
- Proteína A (*S. aureus*)
- Inibe correta opsonização



Etapas da Doença Bacteriana - Evasão

2) Ligantes do complemento

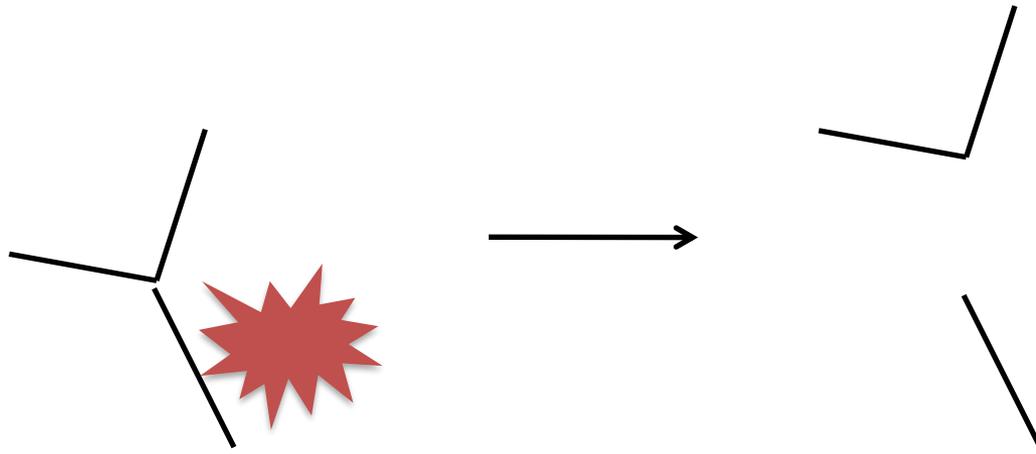
- Impedem sua ação
- Exemplos: C3 (Efb, Sbi) e C5 (SSL7) em *S. aureus*



Etapas da Doença Bacteriana - Evasão

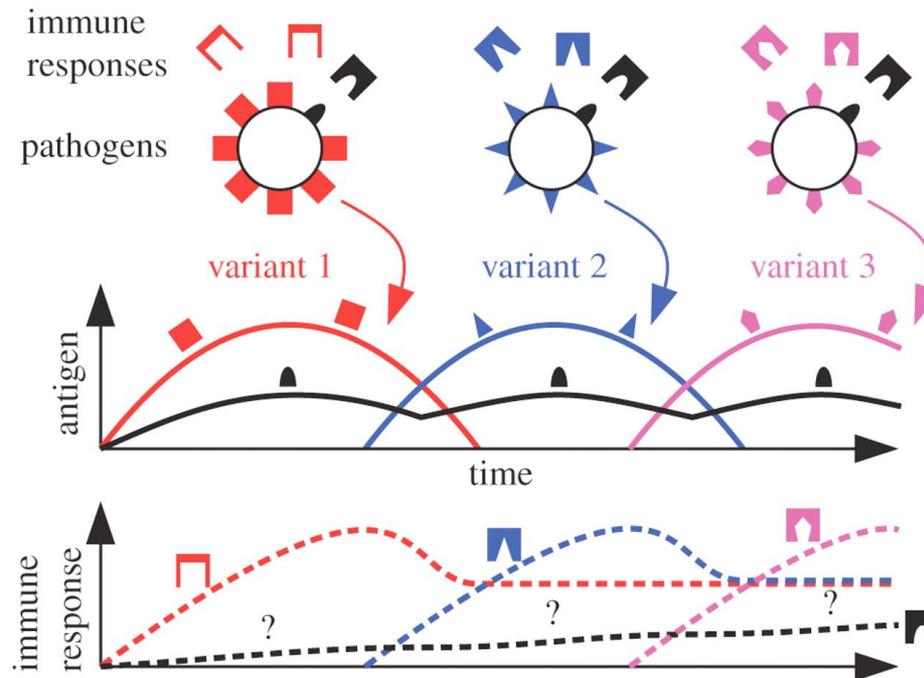
3) Proteases que clivam imunoglobulinas

- Impedem neutralização e opsonização pelos Ac.
- Exemplos: IgA proteases (*Neisseria* spp., *H. influenzae*, *S. pneumoniae*)



Etapas da Doença Bacteriana - Evasão

4) Variação de antígenos de superfície



- Bacteremia cíclica
- Infecção crônica

Etapas da Doença Bacteriana - Evasão

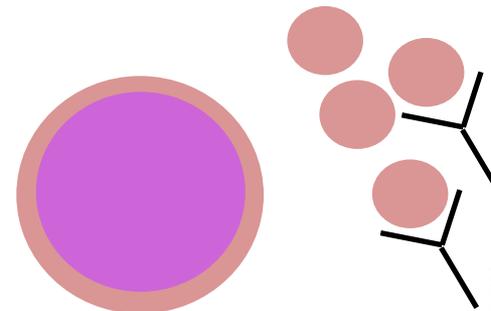
5) Mimetismo molecular



Ex. Componentes de cápsula

6) Adsorção de Ac por Ag bacterianos solúveis

- *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*
- Liberam polissacarídeos capsulares nos tecidos



Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - Adesão
 - Invasão
 - Evasão
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

- 1) Enzimas extracelulares
- 2) Resposta imunológica
- 3) Competição por nutrientes
Vias metabólicas ativadas, sideróforos
- 4) Toxinas
 - > 200 toxinas bacterianas
 - ~40% causam doença por meio de danos a membranas celulares do hospedeiro

Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

Endotoxinas

- Lipopolissacarídeos
- Parede celular de G-
- G- (<G+)
- Relativamente estáveis
- Fracamente imunogênicas
- Moderadamente tóxicas
- Produzem febre
- Genes cromossômicos

burns@usp.br

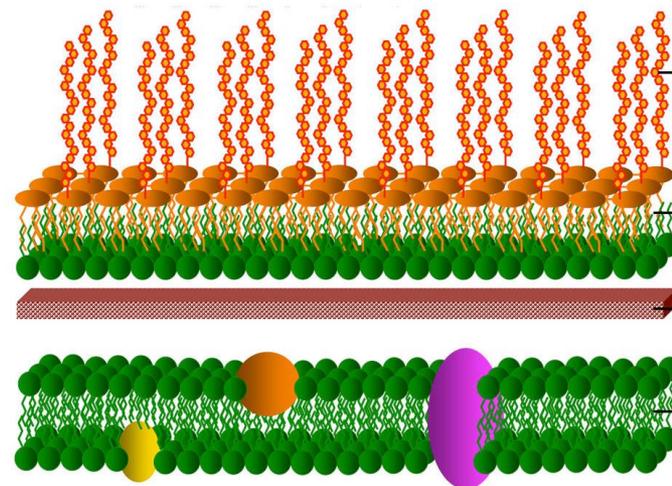
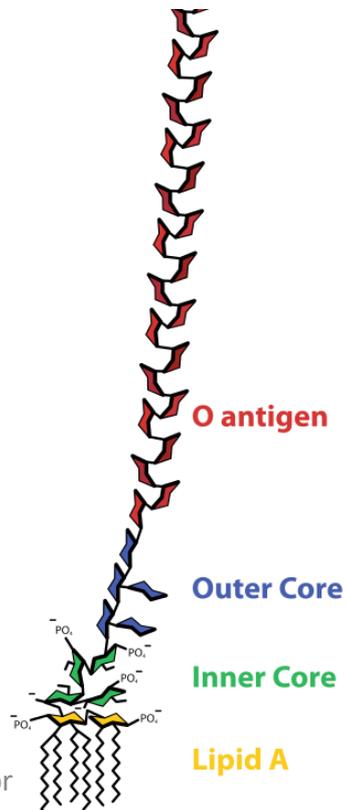
Exotoxinas

- Polipeptídeos
- Secretadas por bact vivas
- G+ e G-
- Relativamente instáveis
- Altamente antigênicas
- Altamente tóxicas
- Não produzem febre
- Genes extracromossômicos

Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

1) Endotoxinas

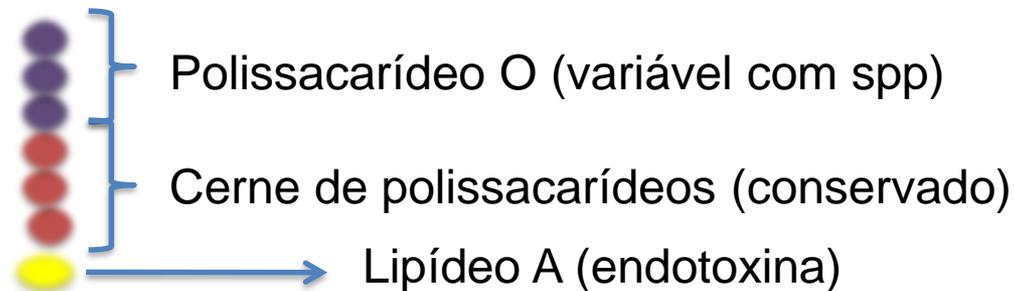
LPS: antígeno O, núcleo de polissacarídeo e lipídeo A



Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

1) Endotoxinas

LPS: antígeno O, núcleo de polissacarídeo e lipídeo A



Toxicidade



Lipídeo A



Inflamação

Imunogenicidade



Polissacarídeos



O = somático

Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

2) Exotoxinas

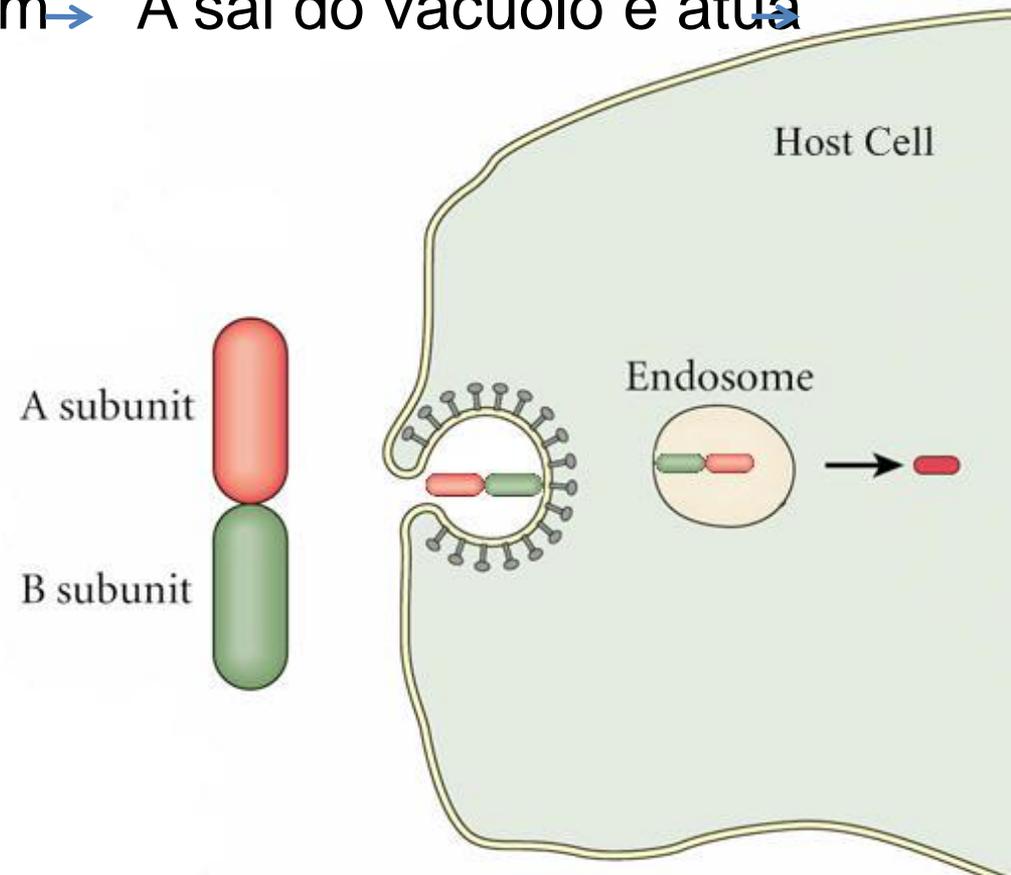
- Tipo A-B
- Toxinas que lisam membranas
- Superantígenos

Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

Tipo AB (A ativo, B de ligação/*binding*)

A+B → B se liga ao receptor celular → endocitose → vacúolo A+B → A+B se separam → A sai do vacúolo e atua
B é liberado pela célula

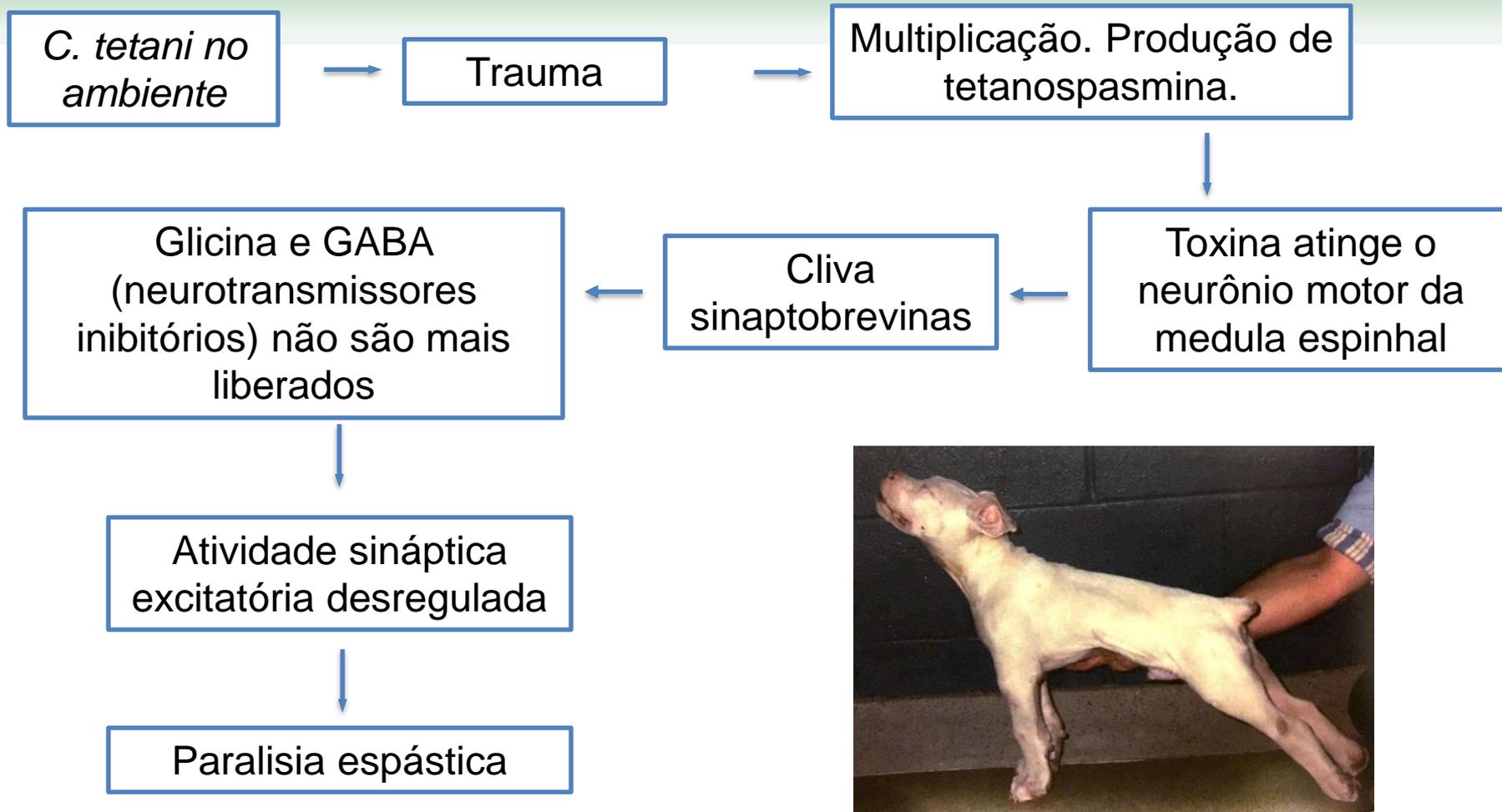
Ex.: Toxina tetânica,
botulínica, colérica



Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

- Toxina tetânica (*C. tetani*)





Tétano pode ser generalizado ou localizado.
Mortalidade de 30-50% em humanos

- A toxina penetra nos axônios dos nervos motores próximos da placa motora neuromuscular e migra por transporte retrógrado dentro dos axônios motores, até o corpo celular do neurônio dentro da medula espinhal. Na medula espinhal, a toxina ascende até alcançar o encéfalo.

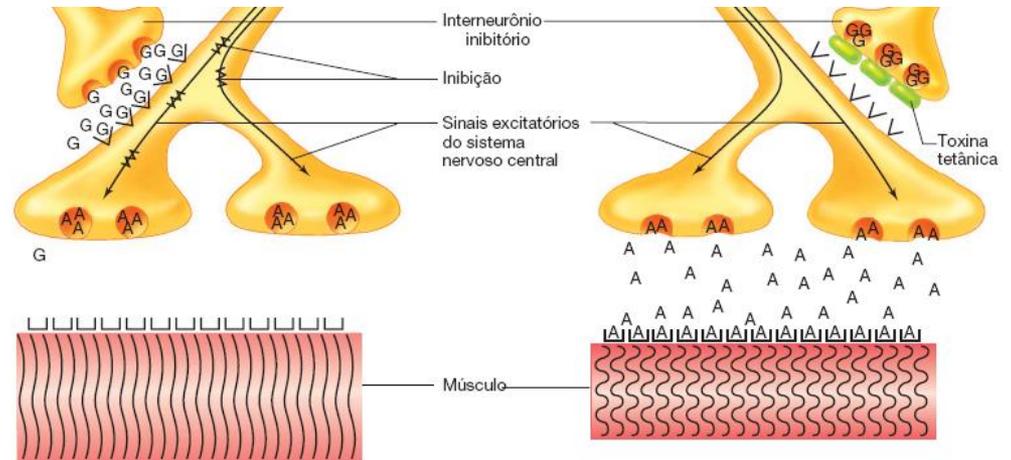
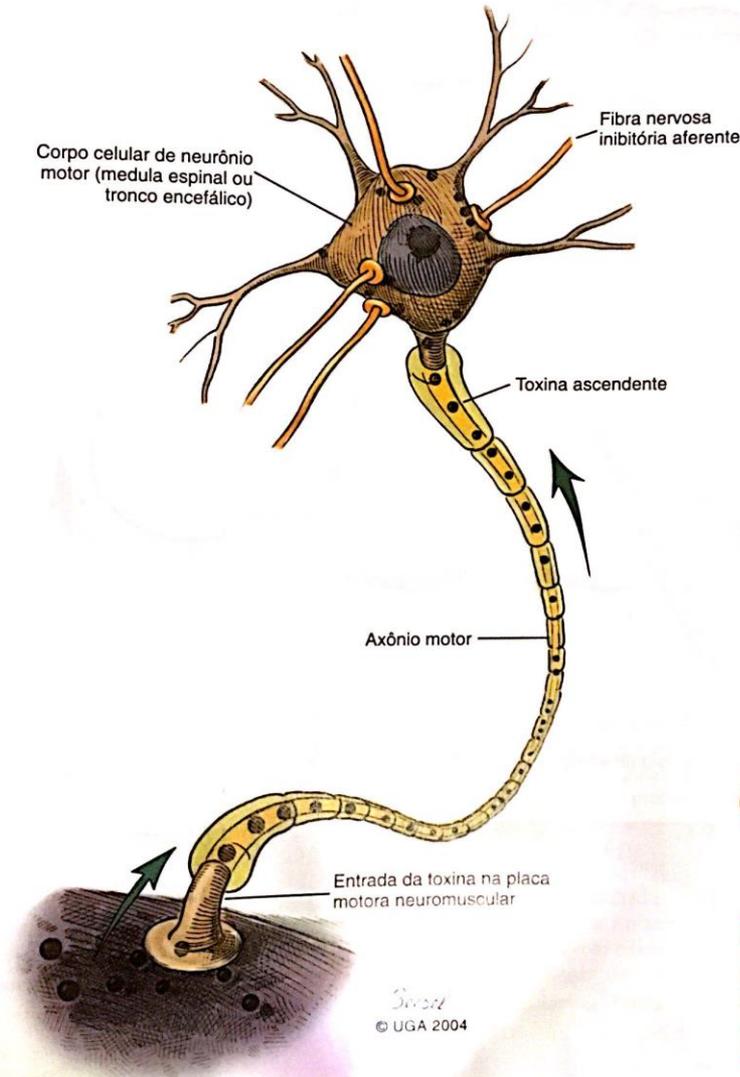


Figura 41.1 Transporte intra-axônico retrógrado da toxina tetânica no SNC. (Arte de Dan Beisel © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)

Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

- **Toxina botulínica (*C. botulinum*)**

Cliva proteínas que regulam acetilcolinesterase na junções neuromusculares

Paralisia flácida



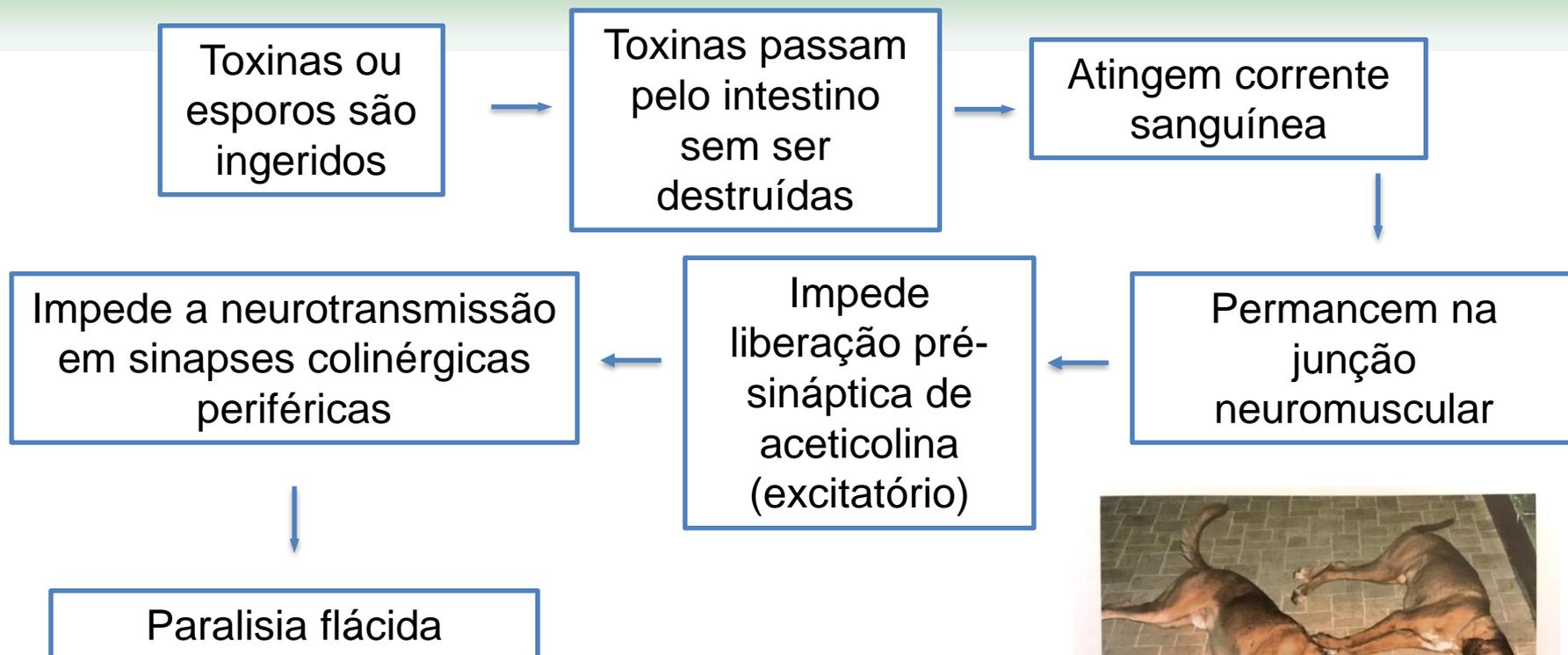
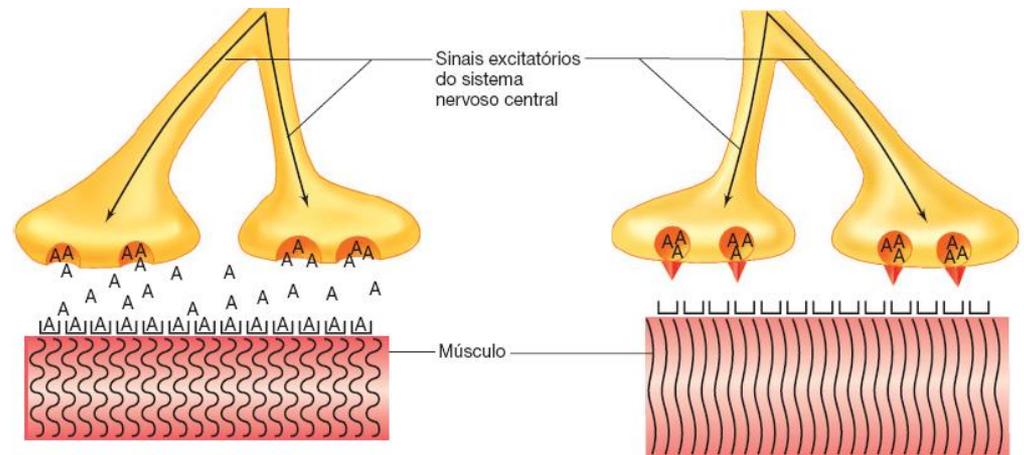


Figura 40.2 Cães com quadriplegia causada por botulismo. (Fotografia de Jeanne Barsanti © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)

Grande tamanho da toxina impede sua passagem pela barreira hematoencefálica. Assim todos os sinais são de sistema nervoso periférico

1. Botulismo alimentar (alimentos enlatados ou peixes em conserva com toxina)
2. Botulismo infantil (a forma mais comum. Consumo de alimentos, pp mel, contaminado com esporos – coloniza intestino – toxina *in vivo*)
3. Botulismo de lesão
4. Botulismo inalatório (bioterrorismo)



Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

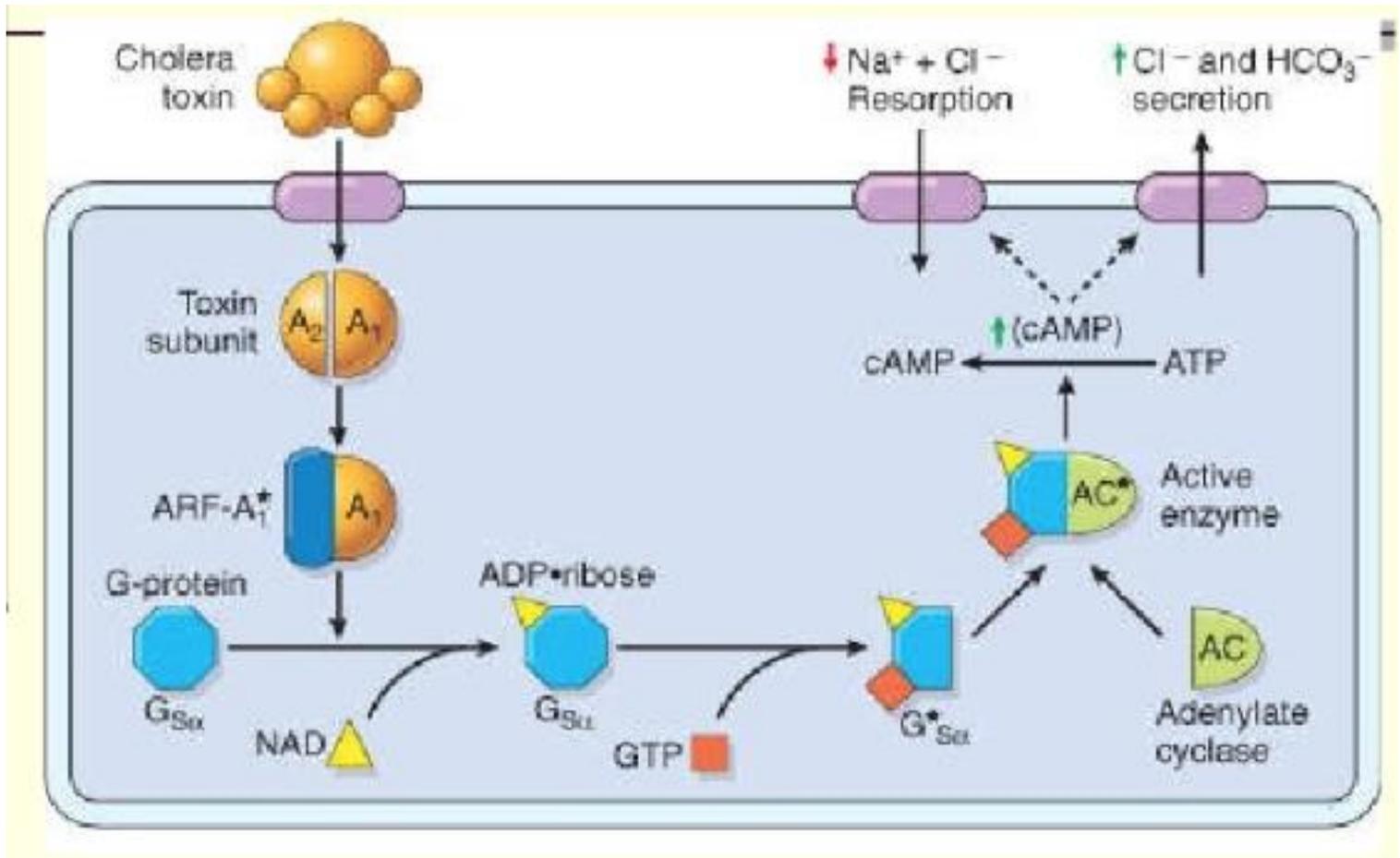
- **Toxina colérica (*V. cholerae*)**

Faz ADP-ribosilação da proteína G - ativa a adenilato ciclase e aumenta a concentração celular de AMPc

Há efluxo de cloreto, água e íons

Diarréia secretória

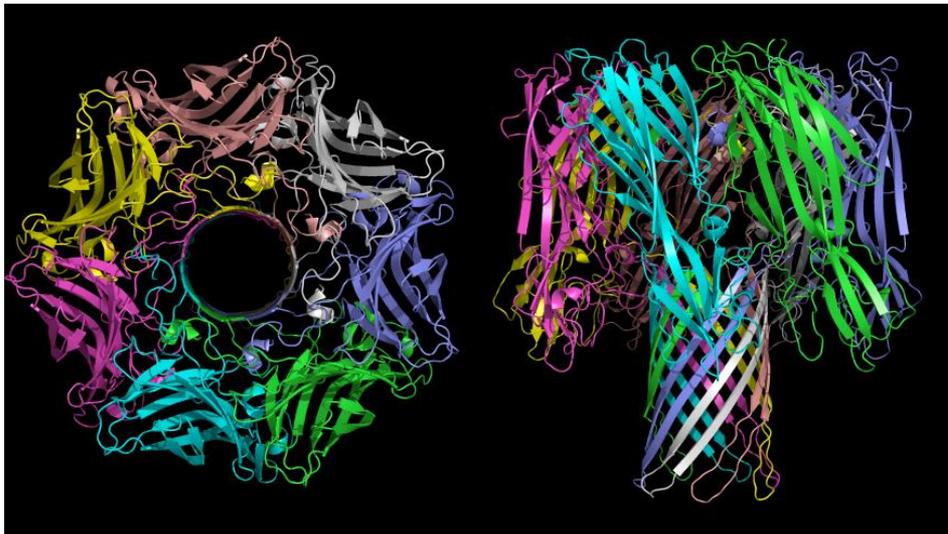




Etapas da Doença Bacteriana – Dano Tecidual

- **Toxinas que lisam membranas**

Formam poros



Ex. Leucocidina de *S. aureus*, Streptolisinas (eritrócitos)

Organização

Instalação com sucesso no hospedeiro

infecção

$\Delta T =$ período de incubação

A bactéria

**não vence as defesas
do organismo**

Não Causa Doença

**vence as defesas
do organismo**

**Infecção acompanhada
de manifestação clínica**

Causa doença

Organização

- 1) Conceitos básicos
- 2) Etapas da doença infecciosa bacteriana
 - Acesso ao hospedeiro
 - Adesão
 - Invasão
 - Evasão
 - Danos teciduais
- 3) Genética da virulência bacteriana

Genética da Virulência

- Elementos genéticos móveis
- Adquiridos por transferência horizontal de genes
 - 1) Plasmídeos
 - 2) Integrons
 - 3) Elementos integrativos conjugativos (ICE)
 - 4) Ilhas de patogenicidade
 - 5) Bacteriófagos
 - 6) Tranposon

