

Microbiologia Médica

· Histórico das doenças infecciosas (17/03) - 1-5

· Miasma, Semmelweis, Nightingale, Pasteur, Koch (postulado tradicional e molecular), o problema da Idade Média, Plague Doctor, patogenicidade, virulência, resistência, adesão, invasão, disseminação, endotoxina e exotoxina, Toxina A-B, superantígenos

· Imunidade inata e adaptativa (24/03) - 5-8

· Macrófagos, lactoferrina, PAMP e DAMP, lectina

· Cocos Gram-positivos (31/03) - 8-13

· Staphylococcaceae, catalase positivo, doenças por *S. aureus*, coagulase e estafiloquinase, Toxina exfoliativa, enterotoxina, TSST-1

· Cocos Gram-positivos (07/04) - 13-17

· Streptococcus e Enterococcus, classificação por padrão de hemólise e Lancefield, doenças pós-estreptocócicas

· Bacilos Gram-positivos (14/04) - 17-22

· Corynebacterium (letras chinesas, difteria), Listeria (Prf A), Bacillus (antraz, bioterrorismo, Koch, PA, EF e LF), Clostridium (raquetes de tênis, tétano, botulismo, gangrena gasosa)

· Bacilos Gram-negativos (05/05) - 23-25

· Coliformes totais - citrobacter, enterobacter, escherichia, klebsiella; Coliformes fecais - Escherichia, alta taxa de conjugação, ilhas de patogenicidade, sistema de secreção tipo III, intimina

Imagem do dia-arte em campos de arroz - Amori

Qual foi a contribuição de Semmelweis para a medicina?

Qual foi a contribuição de Nightingale?

Descreva o experimento de Pasteur que refutou a geração espontânea.

"Se leveduras estragam vinhos, por que não estragariam seres humanos?"

Descreva os passos do Postulado de Koch.

Histórico das doenças infecciosas

- Origem divina
- Miasma Theory of disease - Séc XVIII; Emanações, fantasmas

- Semmelweis (1847) - Lavagem das mãos
- ↳ Taxa de mortalidade de parteiras eram muito menores que estudantes de medicina

- Nightingale (1854) - Reestruturação hospitalar, separação de leitos, separação por tipo de doença

- ↳ Ainda se acreditava em geração espontânea

- Pasteur (1861) - Refutou a teoria da geração espontânea



microorganismos não chegam ao caldo nutritivo

Frasco lírio de cisne

- Também propôs a Teoria Microbiana das doenças - Produtores de vinho

- Koch - Culturas puras, placas de Petri, postulado de Koch
- ↳ Isolamento de microorganismos em animais doentes, inoculação em animais saudáveis e que venham a desenvolver os mesmos sintomas e

Miasmas seriam emanações causadoras de doenças. Semmelweis propôs a lavagem das mãos antes de procedimentos cirúrgicos. Nightingale propôs a separação de leitos (um paciente por leito). O frasco lírio de cisne não isolava o caldo nutritivo do meio, porém não permitia que microorganismos chegassem até ele. Após quebrar o lírio, microorganismos apareciam.

Qual é a vantagem do postulado molecular de Koch?

que seja possível isolar o mesmo microorganismo deste segundo animal

↳ Postulado molecular de Koch - Usa genes em vez de microorganismos

Microbiota normal - 10^{13} microorganismos, ~1000 espécies

Diferencie microorganismos patogênicos e oportunistas.

Apenas 3% dos microorganismos conhecidos são patogênicos → A maioria das doenças são causadas por microorganismos oportunistas

• Novas doenças são criadas/exacerbadas por multiresistência (cria novas cepas)

Importância histórica de doenças infecciosas -

Pestilências no Egito, peste bubônica/variola,

Qual foi o potencial para a dispersão de doenças na Idade Média?

Idade média → Alta aglomeração de pessoas, sem condições sanitárias, comércio internacional (distribuição de microorganismos exóticos)

↳ Peste bubônica (1346) - 25 milhões de mortos, rota da seda (ver Prescott)

Ervas na ponta do leito filtrariam os miasmas

↳ Crença em Miasmas - Dico (Plague Doctor)

Descoberta de Fleming ficou parada por muito tempo

II Guerra Mundial - Penicilina foi comercializada,

canalização desse tipo de fármaco → Atualmente:

Ressurgência de muitas doenças

Nem todo micro-organismo possui um meio de cultura estabelecido para seu crescimento, o postulado molecular testa o gene, não o microorganismo em si. Idade média → ↑ Densidade populacional e pouca condição sanitária. II Guerra estimulou a produção em larga escala de penicilina

- Fasciite necrosante (*Streptococcus A*) → A mesma espécie que causa dor de garganta
- Antraz (2001) - Bioterrorismo; Inalação dos esporos, quadro muito grave
- Lista da WHO para potenciais epidemias - Principalmente vírus

Fatores para a emergência dessas doenças

- Alterações ecológicas, comportamento sexual (sem camisinha → DAP), viagens aéreas, produção de alimentos em larga escala (EHEC - E. Coli enterohemorrágica), uso indiscriminado de antimicrobianos, condições sanitárias ruins em países pobres e em desenvolvimento

Quais são fatores para a ressurgência de doenças infecciosas atualmente?

Defina patogenicidade, virulência e resistência.

Patogenicidade

$$P = \frac{V}{R}$$

- Virulência - Adesão às células do hospedeiro, ruptura de barreiras teciduais, mecanismos de evasão da resposta imune, dano tecidual, resistência a antimicrobianos, transferência horizontal de genes

'The Knick'
Mary salmonela

Resistência - Imunidade inata e adaptativa

* Pele oleosa - pH ácido; Lágrima - Lisozima →

Barreiras físicas e químicas da imunidade inata

O uso indiscriminado de antibióticos - em pessoas e na pecuária - é um dos principais motivos para a ressurgência de doenças infecciosas e criação de superbugs. A virulência do patógeno e a resistência do hospedeiro determinam se uma doença irá ocorrer

Potencial colonizador

· Adesão - Adesinas fimbriais ou afimbriais (normalmente polissacarídeos), proteínas de parede celular, cápsula, flagelos

· Invasão - Passiva - Traumas

Ativa - Enzimas (invasinas), endocitose

↳ Invasinas - Rearranjo do citoesqueleto de actina

· Disseminação - Enzimas (salmonelela), intercelular, linfática/sanguínea

Potencial toxigênico

· Endotoxina - LPS de Gram negativos

· Exotoxina - Citotoxina, neurotoxina, enterotoxina

- Toxinas de membrana

- Superantígenos

↳ Lipídeo A é tóxico em LPS, estimula produção de citocinas (febre)

↳ Exotoxinas são muito mais potentes que endotoxina (Botulínica $8 \cdot 10^{-4}$ ^{→ dose tóxica}; Endotoxina 10^7 , veneno de cobra 10^5); Podem ser formadoras de poro (α -toxina)

- Toxinas A-B. Duas subunidades - A (ativa),

B (ligação / binding) → É endocitada por célula

o que são invasinas?

Diferencie endo e exotoxinas conceitualmente e em termos de potência

Qual é o mecanismo de ação de Toxinas A-B

Exotoxinas são muito mais potentes que endotoxinas.

lulas de mucosa, lisossomos destroem B, mas não A, que inibe tradução de proteínas (e.g. Toxina diftérica)

↳ Uma molécula é letal à célula

Defina o mecanismo de ação de superantígenos.

• Superantígenos



- Resposta imune muito exacerbada
Complexo agulha / Sistema de secreção do tipo III - Complexo oco que se insere na célula hospedeira, não passa sequer pelo meio
24/03/16

Provas 28/04, 29/06

* Entrar no dropbox, malta O.unb.br

Imagem do dia - Storm Thorgerson - Capas Pink Floyd

Resistência - Imunidade inata e adaptativa

• Imunidade inata - Resposta inespecífica / sem memória

• Imunidade adaptativa - Resposta com maior especificidade / com memória

Partes mais úmidas do corpo são as que mais tem infecções

• Primeira linha de defesa da II - Pele, membranas mucosas, microbiota normal, movimento cílios, peristalt

Superantígenos promovem uma ligação inespecífica entre o MHC II e o TCR, promovendo uma resposta imune exacerbada.

GALT, BALT, MALT

Tímido, fluxo urinário

↳ SALT (tecido linfóide associado à pele) - Células Langerhans, Linfócitos T, macrófagos

• Macrófagos - Ativam linfócitos, Citocinas promovem inflamação, recrutam neutrófilos/células NK

- Urina - pH ácido, alta concentração de ureia

- Pele - pH ácido, suor, ácidos graxos (glândula sebácea, dificulta adesão)

- Mucosas - Lactoferrina (sequestra ferro), lisozima,

↳ Células M - Possuem um bolso com reservatório de macrófagos, células B e linfócitos T helper → Produção de IgA na membrana mucosa

Microbiota normal - Competição de recursos com microorganismos patogênicos, interferência de quórum sensing, ativação do sistema imune (animais germ free possuem baixa ativação do sistema imune)

• PAMP - Padrões moleculares associados a patógenos

↳ LPS, ácido teicoico

• PRR - Receptor de reconhecimento de PAMP

• TLR - Toll-like receptor - Citocinas, linfócitos T e B

- MHC I - Crachá geral (LTC)

MHC II - Crachá para linfócitos T helper

Animais germ-free -
Descobrimos que mi-
croorganismos como agen-
tes da saúde

O próprio fluxo de urina pode ser considerado um método de defesa, pois as bactérias necessitam de alguma molécula de adesão para se manterem no trato urinário.

9. que são lectinas?

dor - compressão de nervos
Sistema complemento -
Temperatura ótima ~ 37,5

Lectina - Proteínas que reconhecem carboidratos

TLR → NFκB → Transcrição gênica → histamina

Inflamação como mecanismo de defesa - ↑ Circulação sanguínea, ↑ influxo celular; ↑ Temperatura mata microorganismos; Rede de fibrina → Coagulação

Sistema Complemento - 'Complementa' a ação do sistema imune → Forma complexo de membrana com ação citolítica, opsonização (facilitação de fagocitose)

Imunidade adaptativa

- Humoral - Linfócitos B → Anticorpos
- Celular - Linfócitos T (patógenos intracelulares)
- B - Maturam na medula óssea
- T - Maturam no timo
- Humoral Ag-T independente - Antígeno entra em contato diretamente com o linfócito B
- Ag-T dependente - Linfócitos T produzem citocinas que ativam o linfócito B em plasmócitos
- Função dos anticorpos - Aglutinação, neutralização, opsonização
- T_H1 - Ativação de LTC
- T_H2 - Anticorpos

Lectinas são proteínas que reconhecem carboidratos.

Interferon - Destruição de RNA, bloqueio de tradução, células NK

Injeções bacterianas - Apresentação para T_H2
31/03/16

Imagem do dia - Sapatos de salto alto, acomodar melhor os pés nos estrados; Século XVI

Sínd. de virilidade dos homens

Cocos Gram positivos

Cite os membros da família Staphylococcaceae.

Staphylococcaceae - *Micrococcus* (grandes), *salinicoccus* (↑ salinidade), *nosocomiicoccus* (ambientes hospitalares), *jeitgalicoccus* (comida coreana), *staphylococcus*

Filogenia - Baseada em análise ribossomal 16S

Como se determina que duas bactérias fazem parte da mesma espécie?

Indivíduos da mesma espécie - 97% de igualdade de nucleotídeos

Staphylo - 'Cacho-de-uva' em grego

O que ocorre caso você pingar uma gota de água oxigenada em uma colônia de staphylo?

Características gerais - Imóveis, não esporulantes, anaeróbios facultativos, pouco exigentes nutricionalmente, crescimento de 15°-45°, catalase positivos (possuem capacidade de clivar $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$)

Espécies associadas ao homem - *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*

aureus - ouro
albus - branco → *epidermidis*, *saprophyticus*

Staphylococcaceae é dividida em *Micrococcus*, *salinicoccus*, *nosocomiicoccus*, *jeitgalicoccus* e *staphylococcus*. Indivíduos com 97% de igualdade genômica são considerados da mesma espécie. Staphylo cresce até em parede.

<p>Como <i>S. aureus</i> pode adentrar um indivíduo?</p> <p>O que determina se <i>S. aureus</i> é comensal ou patogênico?</p> <p>Defina septicemia</p> <p>Por que infecções alimentares podem ocorrer com alimentos cozidos a uma temperatura que mata <i>S. aureus</i>?</p>	<p>↳ <i>S. epidermidis</i> - Principal agente infeccioso em próteses, cateteres → Forma biofilme</p> <p>↳ <i>S. saprophyticus</i> - Infecções urinárias</p> <p><i>S. aureus</i> - 20% permanente na narina, 30% intermitentes; Também presente em unhas (infecções alimentares), axilas</p> <p>• Colonização - Depilação/barbear, aspiração, cateteres, cirurgias</p> <p>• São comensais e patogênicos (Transferência de genes de virulência)</p> <p>• Inflamação - Edema, formação de coágulos, pus, necrose → Abscesso</p> <p>• Disseminação: Lesões metastáticas (depende dos genes de virulência)</p> <p>• Septicemia - Organismos se multiplicando no sangue</p> <p>• Intoxicações alimentares - ↑ Multiplicação de <i>Staphylo</i> na comida, produção de enterotoxina (proteica)</p> <p>Doenças staphylocócicas - Sinusite, pneumonia, cistite</p>
--	---

A colonização de *S. aureus* pode se dar via microesfoliações (depilação ou barbear), penetração de mucosas ou devido a procedimentos cirúrgicos. Indivíduos virulentos podem ter obtido tais genes via transferência horizontal. Enterotoxina é altamente termossensível - a bactéria pode ter morrido pelo aumento da temperatura e a toxina pode estar ainda presente.

Foliculite - *S. conquista* o folículo piloso



Terçol - Altíssima reação inflamatória no olho



Paroníquia - Abscesso na base da unha



↑ furúnculos indicam
Baixa imunidade

Furúnculo e carbúnculo (na cabeça)



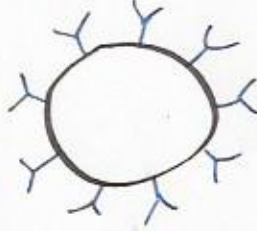
Impetigo - Lesões restritas à pele



Fatores de virulência de *S. aureus* - Poder colonizador e toxigênico

Defina a função e o mecanismo de ação da proteína A.

Proteínas de ligação à fibronectina, colágeno, elastina, proteína A (se liga aos anticorpos pela porção F_c)



inibe a opsonização e o sistema complemento

não é uma enzima

Defina a função da coagulase e da estafiloquinase

Coagulase - Forma coágulos de fibrina ao redor da célula
 \rightarrow na verdade são citolisinas

Defina a função e o mecanismo de ação da α -toxina.

Secreta: α -toxina (hemolisina), enterotoxina-B, Invasina - α -toxina (é secretada, oligômeros formam poros na membrana celular), β -toxina (fosfolipase), leucocidina (mata leucócitos, pus - é grudento pela alta ^{concentração} de DNA), coagulase (proteção), estafiloquinase (dissolve coágulos facilitam a dispersão, mediada por quorum-sensing)

Outras exotoxinas

Toxina exfoliativa - Degrada 'cimento' extracelular (SSSS - Síndrome da pele escaldada)



Proteínas A se ligam ao anticorpo pela porção F_c - inibindo a opsonização e a ação do sistema complemento. Coagulase possui função de proteção e adesão, a estafiloquinase possui atuação oposta, de mobilização. A α -toxina forma poros na membrana plasmática.

Descreva a importância e o mecanismo de ação da enterotoxina.

Cite o descobrimento de TSST-1.

Qual a toxina exfoliativa, a enterotoxina e TSST-1 tem em comum?

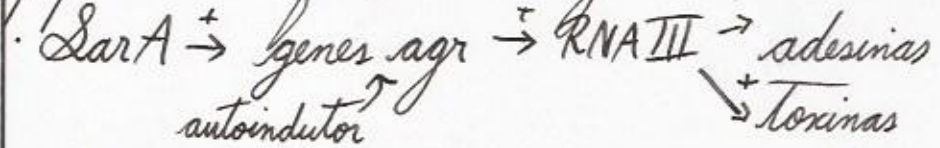
Como a expressão de genes de virulência é medida em nível molecular?

Enterotoxina (A-G) - Intoxicações Termoestáveis, resistentes ao suco gástrico

TSST-1: Síndrome do choque tóxico, febre, hipotensão, eritrodermia. EVA (1978) → Absorventes internos com alta absorção, mulheres tinham quadros de choque intensos

↳ As três toxinas são superantígenos - Reconhecimento inespecífico, ativação de todas as células do sistema imune (tempestade de citocinas)

Bases moleculares da virulência - Ativados pelos peptídeos de quorum-sensing em alta concentração



↳ ↑ Dispersão, ↓ densidade dos peptídeos de quorum-sensing, desligamento desses genes de virulência (repetição do processo)

Resistência a antimicrobianos

Linhas MRSA (resistentes a meticilina) e VRSA (resistentes a vancomicina)

Cite as principais características de S. aureus.

Principais características de S. aureus
Coagulase positivos, halos de hemólise, crescimento em até 15% de NaCl, fermentação de manitol

Enterotoxinas agem sobre o trato gastrointestinal, é altamente termoestável e normalmente atua formando poros. Superantígenos promovem uma superativação do sistema imune.

Meio manitol-sal. Alta concentração de sal é desfavorável ao crescimento de outros microorganismos
- Cresceu - Staphylo
- Amarelo - Aureus

Manitol é um açúcar facilmente fermentável por *S. aureus* (liberação de ácido no meio → Coloração amarelada)

Tese de mestrado Gustavo - A proporção de *S. aureus* resistentes a antibióticos é muito maior em ambientes hospitalares que em outras pessoas

* Médicos não pedem antibiograma

S. epidermitis - Formação de biofilmes

· Inserção de cateter - Ruptura da pele

· Elastase (degradação da matriz extracelular), lipase, staphylocoagulase

S. saprophyticus - Infecções urinárias

· Adesinas, urease, lipase, elastase

Prática - Presença de *S. aureus* no nariz e na unha de alunos

07/04/16

Imagem do dia: Ovos Fabergé

Streptococcus e *Enterococcus*

· Strepto - 'Fileiras', eventualmente diplococcus

↳ Forma mais ovalada que Staphylo

· Imóveis, não esporulantes, anaeróbios facultativos,

· Maior exigência nutricional que Staphylo

Como você diferenciaria Staphylo e Streptococcus pelo microscópio óptico?

Staphylo tem alto poder colonizador e poder toxigênico e é altamente versátil em termos de virulência. Strepto possui menor poder colonizador porque tem maiores exigências nutricionais.

O que pode ser inferido de microorganismos que geram halos de hemólise?



Diferencie os padrões de hemólise α , β e γ .

Explique a classificação de Lancefield.

Explique o que são doenças pós-streptocócicas

Crescimento na faixa de 37°C

Catalase negativos

Classificação - Padrão de hemólise (α , β , γ)

Observação de halos de hemólise - inferência: Organismo pode causar doenças

- α : Degradada a hemoglobina, aspecto esverdeado na cultura (e.g. Streptococcus da cavidade oral)

- β : Lise total das hemácias, meio de cultura na cor normal (e.g. placas brancas na faringe)

- γ : Não lisa hemácias (ahemólisis)

Classificação de Lancefield

Antígenos de superfície nos estreptococcus \rightarrow Inoculação em coelhos e coleta de soro \rightarrow Designação de serogrupos

- S. pyogenes - Mais perigoso, serogrupo A

Dinâmica da infecção

Poder de colonização (adesão), invasão tecidual e disseminação, produção de toxinas, desenvolvimento de resposta auto-imune streptocócicas

Pode causar doenças pós-streptocócicas \rightarrow Antígenos parecidos com células do hospedeiro \rightarrow Doenças auto-imune

Que diferencia diferentes sintomas causados por diferentes cepas de *S. pyogenes*?

* Uso de antibióticos pré-cirurgia - Antecipação de trauma & sangramentos

Faringite



Impetigo



Erisipela



Escarlatina - Toxina eritrogênica (gene de origem viral)



Toxina com alta atividade proteolítica

Fasciite necrosante - Bactéria que come gente



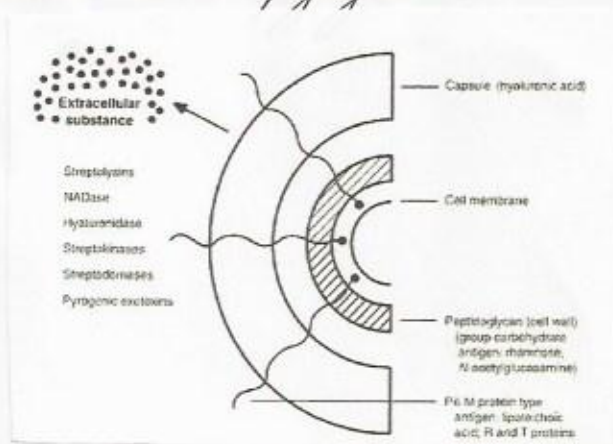
Virulência de *S. pyogenes*

Adesão: Cápsula de ácido hialurônico (presente nos nossos tecidos, ↓ reconhecimento do SI)

Proteína M: Mecanismos de escape do SI
Streptolisina - Hemolisina de *Streptococcus*
Proteína F:

CS-peptidase - Interferência no sistema complementar

Descreva o mecanismo de ação da proteína M



Proteína M: Mais de 100 tipos



Streptolisina S e O

- S - Estável, ação mais amena
 - O - Oxigênio dependente (↓ ação em menor O₂), ação forte
- Streptoguinase (↑ disseminação), DNAse (pus é viscoso pois tem muito DNA)

Exotoxinas

- Toxinas eritrógenas (A, B, C, F), toxina da síndrome do choque tóxico (superantígenos)

* Principal via de inoculação de estrepto: Via sérica
Doenças pós-estreptocócicas: Febre reumática, glome-

rulonefrite

S. pneumoniae: Cápsula, pneumolisina (não se sabe a importância deste na doença)

S. agalactiae: Grupo B, infecção do endométrio pós-parto

Surgimento do trident:
Açúcar não-metabolizado

S. mutans, *S. sanguis*, *S. gordonii* - Placa dentária e cárie. *S. mutans* principal agente cariogênico. A desão muito forte ao esmalte, potente fermentador (↑ ácidos) → Ácido fica retido no biofilme, degradação do esmalte

Enterococcus faecalis e *E. faecium* - Infecções urinárias

↳ Mais resistentes que *Streptococcus* a temperatura

Vancomicina - Opção de tratamento de MRSA

↳ Resistentes a vancomicina

14/04/16

* Ensinar roteiro de pontos importantes da primeira aula da Cynthia

* O perdido entre Archeas e Eukarya - *Lokiarchaea* e *Thorarchaea*

Imagem do dia - Rob Gonsalves

Bacilos Gram-Positivos

· Gêneros: *Corynebacterium*, *Listeria*, *Bacillus*, *Clostridium*

Corynebacterium - Aeróbios, imóveis, não esporulantes, nutricionalmente exigentes, catalase positivos, grânulos metacromáticos (compostos de fosfato)

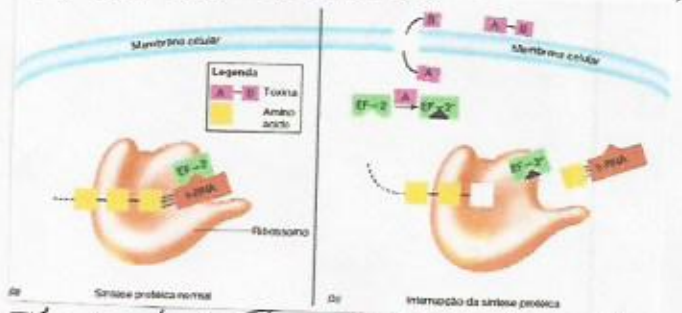
Parede celular - Gram positivos, mas possui arabinogalactano, micomembrana (ácidos micólicos) e uma camada superior, além da membrana plasmática e camada de peptidoglicano

↳ Muitas vezes as células não se separam ('Letras chinesas' sob o microscópio óptico)

Corynebacterium diphtheriae

Fatores de virulência - Fímbricas, gene *tox* → Toxina diftérica (tipo A/B), lipoarabinomânanos → Inibe células T helper

↳ Tipo A/B - A → 'Active' B → Bindina; No lisossomo, A/B é clivado



LM/LM na membrana plasmática

Defina o mecanismo de ação da toxina diftérica.

Pode fechar a passagem aérea

Morte celular - Tecido de cicatrização (pseudomembrana)



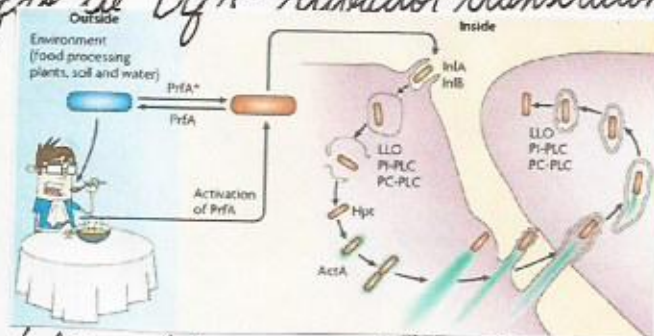
Defina como os genes de virulência de *L. monocytogenes* são ativados

↳ Gene *tox* é ativo em baixas concentrações de Fe^{2+}
 ↳ Uma molécula de toxina diftérica é ~~potencialmente~~ letal à célula; 5000 moléculas são produzidas por hora → Inibe o fator de elongação 2

Diagnóstico - Coloração de Gram → Coloração de grânulos
Listeria monocytogenes - Patógeno intracelular facultativo, resistente a estresses físicos e químicos (cresce na geladeira), associado a infecções alimentares

Expressa genes de virulência em temperaturas um pouco mais altas (temperatura corporal)

↳ Ativação de PrfA - Ativador transcricional



InlA e InlB - Adesão aos enterócitos
 Listeriolisina, PI e PC fosfolipases - Lise do fagossomo
 Hpt - Crescimento intracelular
 ActA - Reorganização e remodelagem do esqueleto de actina, infecção de outras células (cometa de actina)
 → Vence a barreira placentária! E a barreira hematocefálica

Antraz ou carbúnculo
- Animais peludos coletam
bactérias do solo

Bacillus anthracis - Bacilos imóveis, aeróbios/anaeróbios facultativos, esporulados, formato de salchicha, cápsula de poli-D-ácido glutâmico (natureza proteica, uma das únicas cápsulas não-polissacarídicas)

Quais características de *B. anthracis* são importantes para o bioterrorismo?

Bioterrorismo - Cartas com esporos + sílica; Antraz pulmonar → 99% de mortes; ~ 1 trilhão de esporos em uma carta (200x a DL50)

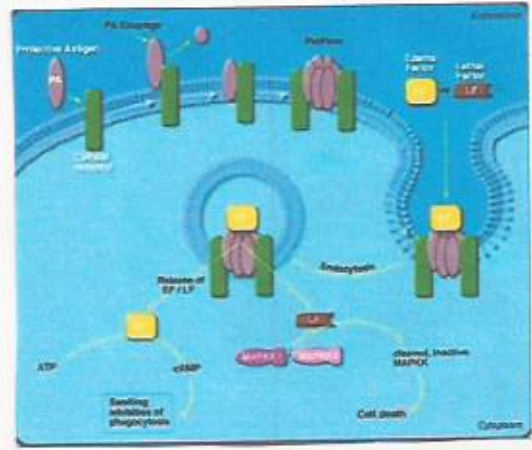
↳ Antraz cresce facilmente e esporula - Ferramenta interessante no bioterrorismo

↳ Processo de descontaminação - Produtos clorados - Postulado de Koch - Utilizou Antraz

Fatores de virulência - pX01 (toxinas - Antígenos protetor, fator de edema, fator letal), pX02 (cápsula)

Qual é o mecanismo de ação do antraz?

↳ PA+EF - Toxina de edema; PA+LF - Toxina letal



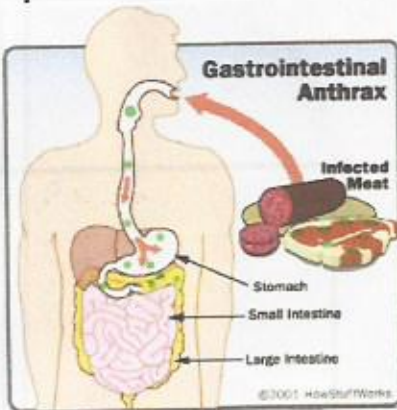
↳ EF - ↑ cAMP na célula (desidratação celular)

↳ LF - Ativa MAP quinases, lise de macrófagos, ↑ TNF-α e

↳ Grande tropismo pelo linfonodo
Cutânea



Pulmonar



Gastrointestinal - Sepse (via linfática → sangue)

podem ser aerotolerantes

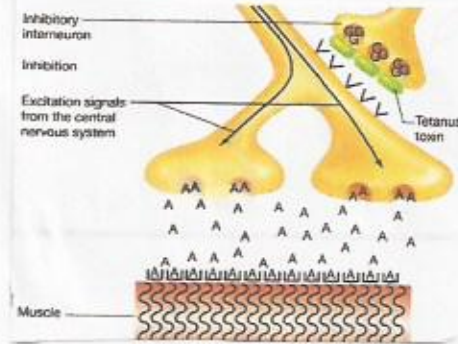
Clostridium - Anaeróbios estritos, formadores de esporos. Doenças: Botulismo, Gangrena gasosa, Tétano, Diarreia/Colite

- Esporos terminais ('raquetes de tênis')
- Sintomas causados por toxinas (neurotoxinas e, menos importante, hemolisina)

Presente em ambientes oxigenados na forma de esporos
Fermentos superficiais não são o problema, mas sim

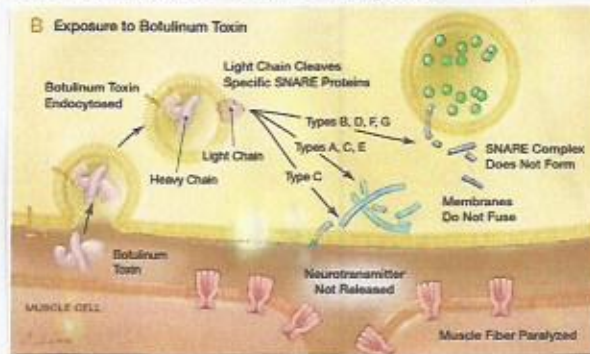
Vacina da toxina - Toxide, forma inativa
paralisia espástica

fermentos profundos
Toxina tetânica - Inibe a liberação de glicina, liberação contínua de acetilcolina (não consegue relaxar a musculatura)



conservas caseiras - condições de anaerobiose
paralisia flácida

Clostridium botulinicum - Quebra proteínas relacionadas à liberação da vesícula sináptica → não há liberação de neurotransmissor, músculo não contrai



Produção de embutidos - Animais contendo esporos
evisceração → contaminação com o conteúdo intestinal

C. Perfringens - Gangrena gasosa, muitos fatores de virulência, destruição da célula inteira produz gás; Intoxicação alimentar → 'Bomba humana'

Resumo - Microbiologia Médica

Semmelweis (1847) - Importância da lavagem das mãos

Nightingale (1854) - Reestruturação hospitalar (e.g. separação de leitos)

Pasteur (1861)



Ferve a sopa - Microorganismos não aparecem; Quebra-se o vidro - Microorganismos aparecem. Rejeitou a Teoria da geração espontânea

Idade média - Alta densidade populacional, pouco saneamento, grande comércio internacional → Peste bubônica (1346) - 25 milhões de mortos

Fatores para a emergência de doenças microbianas - Viagens aéreas, produção de alimentos em larga escala, uso indiscriminado de antimicrobianos

Patogenicidade = Virulência → adesão, ruptura de tecidos, evasão da resposta imune

Resistência Imunidade inata e adaptativa

Staphylococcaceae - *Micrococcus*, *salinococcus*, *nosocomioccus*, *jeitgalicoccus*, *staphylococcus*; Imóveis, não-esporulantes, crescem até em parede, catalase positivos

Diferenciação entre espécies - Limiar de 97% de igualdade genômica

S. aureus - Colonização via meios de ruptura da pele ou por inalação

São comensais ou patogênicos, dependendo dos genes de virulência

Injeções alimentares - Alta temperatura mata *S. aureus*, mas não degrada a enterotoxina (proteína termoestável)

Proteína A - Liga-se aos anticorpos pela porção Fc

Coagulase e estafiloquinase possuem efeitos antagônicos - Formação e dissolução de coágulos de fibrina ao redor da célula

α -Toxina - Hemolisina / Citolisina, forma poros na membrana

Superantígenos - Tempestade de citocinas

SarA ativa genes *agr* (quorum-sensing)

S. aureus - Crescimento em 15% de NaCl, fermentação de manitol

Streptococcus e Enterococcus

- Forma mais ovalada que Staphylo, não crescem em parede, catalase negativos
- Classificação - Padrões de hemólise (α - degrada a hemoglobina, β - degrada as hemácias; γ - ahemolítico)
- Classificação de Lancefield - Serogrupos via inoculação em coelhos
- Virulência de S. Pyogenes - Proteína M - Escape do sistema imune; Streptolisina, C5-peptidase
- Via de inoculação principal - Aérea
- S. mutans - Placa dentária (Trident - Açúcar não metabolizável)

Bacilos Gram-positivos

- Corynebacterium - Aeróbios, imóveis, não esporulantes, nutricionalmente exigentes
- Parede celular complexa - Células podem não se separar totalmente (letras chinesas)
→ ativos em baixas concentrações de ferro
- Difteria - Fimbrias, genes tox (proteína tipo A/B) → Pseudomembrana na mucosa
- Listeria monocytogenes - Ativação de genes de virulência a temperaturas altas
↳ PrfA → Adesão, remodelagem do esqueleto de actina
- Bacillus anthracis - Bacilos imóveis e esporulantes (bioterrorismo)
 - pX01 → PA, EF, LF; pX02 → cápsula
 - ↳ PA + EF = Toxina de edema; PA + LF = Toxina letal
- Cutâneo, pulmonar e gastrointestinal
- Clostridium - Esporos terminais (raquetes de tênis)
 - Toxina tetânica - ↓ Glicina ↑ Ach **paralisia espástica**
 - Botulismo - Quebra de proteínas da liberação da vesícula sináptica **paralisia flácida**

não esporulam

Coliformes totais: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia* e *Klebsiella*
Coliformes fecais: *Escherichia* → causam doenças em humanos

Y. pestis - Peste bubônica

* Ler todos os artigos de seminário
Bacilos Gram-negativos

Família enterobacteriaceae - 30 gêneros, > 100 spp.

- *Citrobacter*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Serratia*
Ambiente preferencial é o trato gastrointestinal - Testes de coliformes totais e fecais indicam, indiretamente, contaminação por fezes.

Altíssima taxa de conjugação → Resistência
Infecções urinárias em mulheres - Alto-contaminação (ânus → uretra)

Características gerais - Anaeróbios ~~patógenos~~ facultativos, catalase positivos, oxidase negativos, ampla distribuição na natureza - solo, trato intestinal, plantas

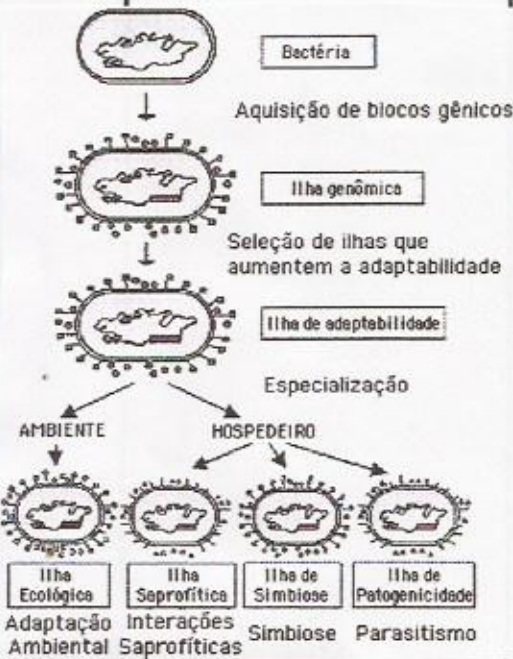
* *Serratia* - Produz pigmento vermelho a aproximadamente 36°C . Hóstia com 'sangue' → Menino que fazia hóstias não lavava a mão, estufa quente
40 a 50% de infecções hospitalares são causadas por enterobactérias

Gênero *Escherichia* - Descoberta por Theodor Escherich (1865). *E. coli* diarréio-gênicas - EPEC, EHEC, ETEC, EAEC, EIEC, DAEC; ^{enterotóxigena} ^{enteroinvasiva} ^{patogênica} ^{hemorrágica} extra-intestinais - UPEC (uropatogênica) ^{adesão difusa}

EPEC - Diarreia do viajante

HeLa: A vida imortal de Henrietta Lacks

EPEC - Adesão localizada, ilhas de patogenicidade (genes a mais que E. coli normais → oriundos de KPN; porcentagem ≈ 6 é diferente do resto do genoma; Região flanqueadora é mais sujeita à quebra da fita & recombinação; Ilhas ecológica, Saprofíticas, simbiose, patogenicidade → genes de virulência)



Segmentos de DNA viral não são considerados ilhas

imagem complexo agulha

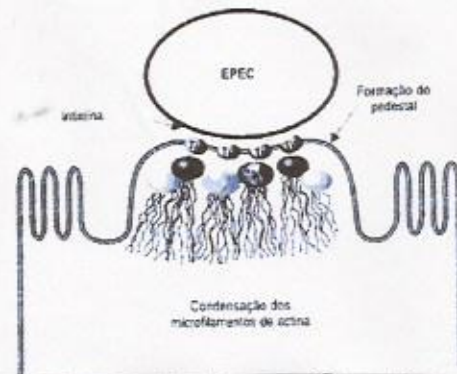
↳ Diferenças de E. coli - Ilhas de patogenicidade e, portanto, genes de virulência são diferentes

• Plasmídeos EAF - Fímbria tipo IV → forma a adesão localizada

• Ilhas de patogenicidade de Gram-negativa - Sistema de secreção tipo III (barreira da membrana externa em gram-). É uma 'agulha' → Furam a célula hospedeira, não precisa lidar com enzimas / anticorpos no espaço extra-celular

Dinâmica da injeção - Intimina (contato íntimo com

a célula hospedeira, produz o receptor para intimina que se introduz na membrana da célula-alvo



rearranjo do citoesqueleto da célula hospedeira

Forma pedestais → Destroi as microvilosidades, ↓ absorção de água → Diarreia



Síndrome do uremia hemolítica

EHEC - 'Versão 2.0 da EPEC', além das ilhas de EPEC, produz Stx, enterolisina, Esp^{Stx} → Bloqueio da síntese proteica de células renais

Dose infectante muito pequena - 100 a 200 bactérias

EHEC - Coloniza bovinos → carne moída mal passada

Não é termoresistente - Cozinhe bem o leite!

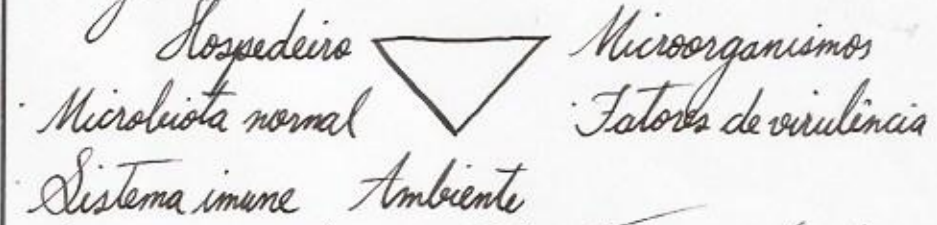
Fungos Patogênicos I

Microorganismos unicelulares, parede celular - quitina, não fotossintetizantes, reprodução sexuada e assexuada
1,5 milhão de espécies estimada, 100 mil conhecidas
~200-300 patogênicos

S. cerevisiae é responsável pela 'santa lepra'

↳ Aumento da incidência de micoses - Uso de antibióticos, pacientes imunossuprimidos, baixa disponibilidade de fármacos

Patogenicidade



Fatores de virulência - Termotolerância (sobrevivida a 37°C), parede celular, adesão, formação de biofilmes, melanização (proteção contra UV), produção de enzimas hidrolíticas, cápsula, dimorfismo (hifa → levedura) ^{↳ termof. dimórficos}, mecanismos de evasão (dejeção no ambiente - amebas → dejeção dentro de macrófagos), quorum-sensing

Termotolerância - Habilidade de crescer a 37°C →

chytridiomycota - mortalidade em anfíbios

Endotermia é uma defesa contra microorganismos, importância da febre

* Aquecimento global → Seleção de fungos adapta

dos -> Doenças fúngicas em mamíferos

Princípios de atuação de drogas antifúngicas - Baixa toxicidade seletiva, resistência

- Alvos - Parede celular, ergosterol, ^{polioquina} ^{polieno/azóis} vias metabólicas específicas

Micoses - Superficiais (tecidos queratinizados), cutâneas, subcutâneas (alto índice de morbidade), sistêmicas (oportunistas/primários)

Diagnóstico - Exame microscópico, isolamento em meio de cultura, atividades bioquímicas, sorologia, métodos de biologia molecular - PCR

Micoses superficiais - Maior incidência em países tropicais - clima, sudação, esgoto, assintomático

- Pitiríase versicolor, tinea negra, pedras branca/negra

↳ Pano branco - Malassezia furfur, fungo dimórfico lipofílico, levedura ovalada, ^{filas} culturas

- Manchas circunscritas, benignas, uso de azóis superficiais

- Fatores de virulência - Lipase (colonização em peles oleosas), ácido azelaico (inibe a síntese de melanina -> manchas brancas)

↳ Piedra - Comprometimento de haste dos cabelos

fungos patogênicos mais
frequentados

los, barbas e pêlos

- Shampoo com cetoconazol / Cortar o cabelo

Micoses cutâneas - Dermatofitos

- Fungos filamentosos, septados, queratinofílicos

- 45 spp em 3 gêneros - *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*

Identificação Forma dos conídios

possuem fatores de viru-
lência para vencer a epi-
derme - e.g. elastase

- Classificação quanto ao habitat primário: Antro-
pofílicos (injeção crônica com infecção lenta) ^{→ maior dificuldade de tratamento}, zoofí-
licos (infecção aguda), geofílicos

- Topografia das lesões *Tinea pedis*, *Tinea manuum*, etc...

- Fatores de virulência - Adesão (adesinas), queratina-
se (produzida em pH ácido → pele), elastase

- Medidas profiláticas - Evitar umidade, sapatos fe-
chados, usar roupas de algodão, evitar contato com
animais doentes

- Diagnóstico - Exame laboratorial direto, ágar Sab-
ouraud

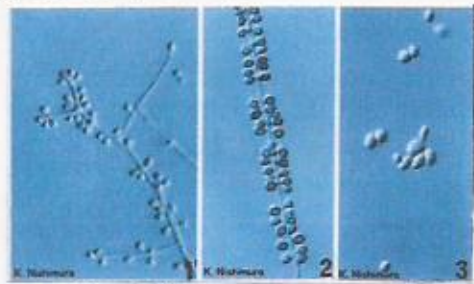
Micoses subcutâneas - Comum em populações rurais -
arranhaduras por plantas

- Cromoblastomicose - Adquirida via traumática

- Parede celular pigmentada (melanina)

Ideia de paper - Transferência horizontal em fungos via transformação

- *F. pedrosoi* - Dimorfismo (^{infecciosa} micélio → ^{patogénica} células escleróticas)
· Maior prevalência em homens (trabalhadores ru-
rais), fatores hormonais (?)
· Manifestações clínicas - Lesão primária oligossin-
tomática, infecções bacterianas secundárias, bloqueio
de vasos linfáticos
↳ Melanina - Proteção contra estresse ambiental,
inibição da fagocitose, inibição de citocinas
Esporotricose - Micoses crônicas com comprometimento
linfático → Doença da roseira
Termodimórfico



- Esporotricose cutânea, ^{19-30°C} linfocutânea, ^{37°C} extracutânea



Patógenos primários - Via inalação

Micoses sistêmicas

· Histoplasmose (fezes de morcegos), Blastomicose (América do Norte), coccidioidomicose, paracoccidioidomicose

↳ Fungos dimórficos verdadeiros - Micélio (forma invasiva), levedura (forma patogênica)

↳ Inibição da transição - Inabilidade de causar a doença

Paracoccidioidomicose (PCM)

· Endêmica da América Latina

· Prevalência - Adultos (>30 anos), homens

· Parede celular muda - Levedura (↑ α -glucana, ↓ β -glucana), micélio (↓ α -glucana, ↑ β -glucana)

· Conídeos - Forma infectante (inalada)

· Fase leveduriforme - 'Mickey mouse'

· Envolvimento sistêmico - Pulmões, Tegumento, SNC, GI, osso

· Diagnóstico - Micológico direto, histopatologia, intradermoreação (paracoccidioidina)

· Tratamento - Itraconazol, anfotericina-B

Candida albicans

· Patógeno oportunista - Microorganismo comensal

· Formas - Hija, pseudohija, levedura

- Candidíase - Causada pelo gênero Candida

estrogênio é um hormônio protetor - induz a transição dimórfica

Crescimento - Temp 20-38°C
pH 2,5-7,5

Livro - Micoses (Sandro Almeida)

Tipos de infecção - Cutânea e mucosa / sistêmica
- Candidíase intertriginosa (doberinhas), onicomicose (unha), candidíase oral (sapinho e boqueira), vulvovaginite, balanopostite (glânde)
- Candidíase esofágica e pulmonar são as mais prevalentes

Prova do tubo germinativo - Soro fetal bovino

Testes bioquímicos - Assimilação / fermentação de carboidratos



Levedura → Micélio
parasol
inibe o crescimento de outros fungos e bactérias
Biofilme contém as três formas de *C. albicans*

Patogenicidade - Híjas e pseudohíjas (adesão e anti-fagocitose), proteínase e lipólipase, urease (neutralização do pH do meio), quorum-sensing

Injeções nosocomiais - Formação de biofilme
- Resistência a antimicrobianos e defesas do hospedeiro
- Expressão diferencial de genes

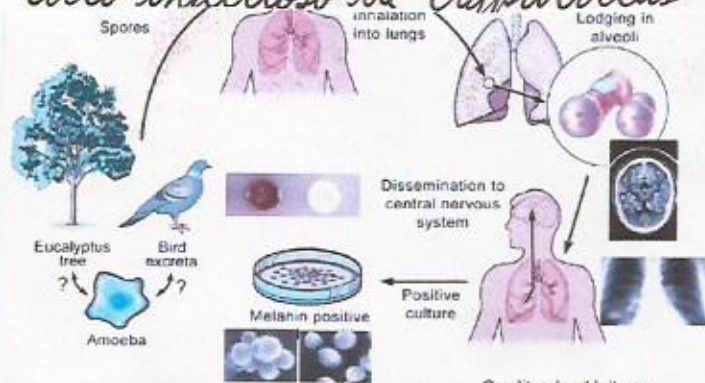
Cryptococcus neoformans - Fungo encapsulado

Não é dimórfico - apenas micélio

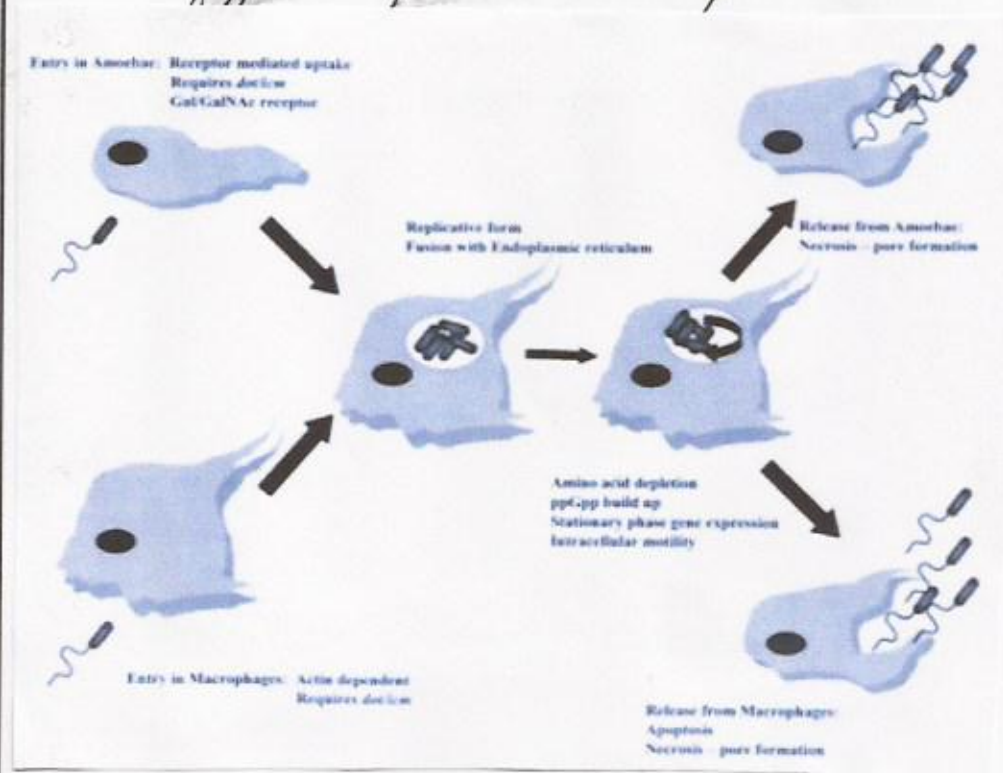
Tipicamente oportunista

Preferência pelo SNC - Meningite / Meningoencefalite

Doença 100% letal quando não tratada
Ciclo inuicioso de *Cryptococcus*



Virulência - Cápsula (imunomodulação), melanina (proteção contra radiação e antifúngicos; Substrato - L-DOPA), crescimento a 37°C, sobrevivência dentro do macrófago (seleção no ambiente por amebas)



Vírus (do latim - veneno, Toxina)

Registros de infecções virais - 2000 a 3000 a.C

↳ Ramses V - Sequelas de varíola no face

Grandes epidemias - Varíola - vírus de DNA.

possui diversas enzimas encodadas no genoma
morte por broncopneumonia / infecção oportu-

nistas, armas biológicas utilizada pelos espan-
nhois nas ocupações das Américas, vacina

(1796) - varíola bovina; Gripe espanhola (H1N1)

Pandemia - 40 milhões de mortes, vírus de RNA

envoltório segmentado (8 segmentos), hemaglu-

tinina (injeções) e neuraminidase (disperção).

vacina multivalente e anual

Elementos microscópicos, acelulares e parasi-

tas obrigatórios, DNA ou RNA, íta dupla ou

simples, possuem capsides para ~~replicação~~ ^{proteção}

do genoma, linear ou circular

Estrutura

144 rearranjos

partícula viral com
pleta e infecciosa

envolpe - origem
da célula hospedei-
ra (reconhecimento)

fazem tudo no cito-
plasma, com exceção
de retrovírus
ssRNA(+)



Filme: Philadelphia

Vírus de RNA - ssRNA(+) → genoma é igual ao mRNA (retrovírus ~~para~~ possui uma etapa intermediária de DNA), ssRNA(-) → RNA polimerase dependente de RNA

Etapas da infecção viral - Adsorção (reconhecimento específico), penetração (direta, fusão de membranas), desnudamento (perda do capsídeo), replicação e síntese proteica, montagem, liberação (com ou sem lise celular)

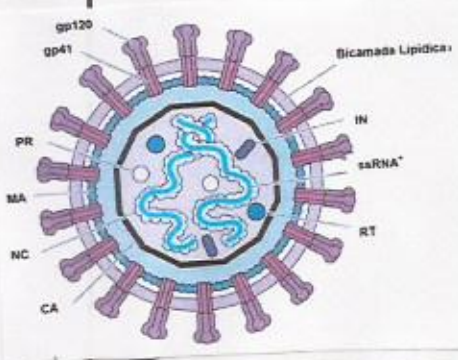
AIDS

Origem - HIV-1 (SIV_{cpz}), mais virulento, HIV-2 (SIV_{mm})

Transmissão - Contato com sangue injectado (carne crua), propagação → Urbanização da África, primeiro caso confirmado de morte - 1959

Contato por fluido - 1000 a 100000 vírus por ml de sangue, sêmen (10 a 50 vírus/ml)

Estrutura - gp120 (reconhecimento da célula hospedeira), gp41 (fusão da membrana)



1 mRNA → 1 sequência polipeptídica que é dividida em várias proteínas

Transcriptase reversa - Empacotada com o vírion, ribonuclease H (separa fitas híbridas de DNA e RNA)

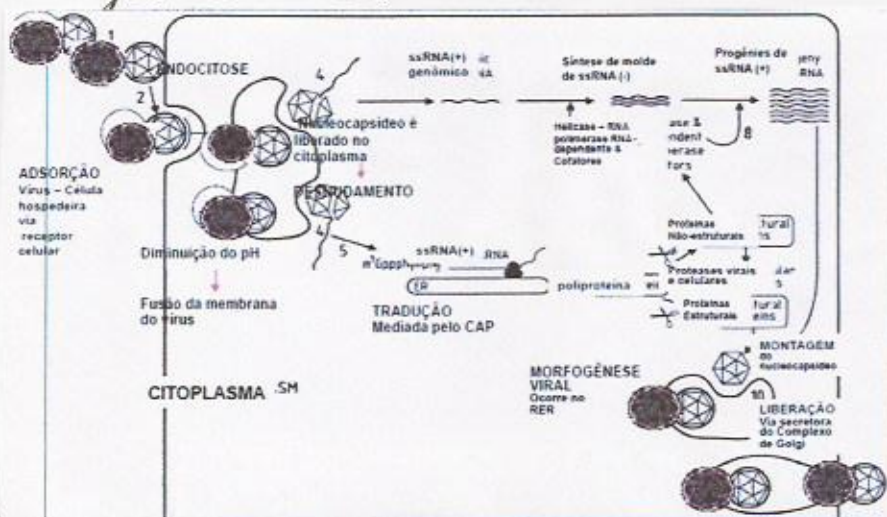
Infectividade

mutação $\Delta 32$ → Imunidade natural

Linfócitos T CD4+ (receptores CD4 e coreceptores CCR5/CXCR4)

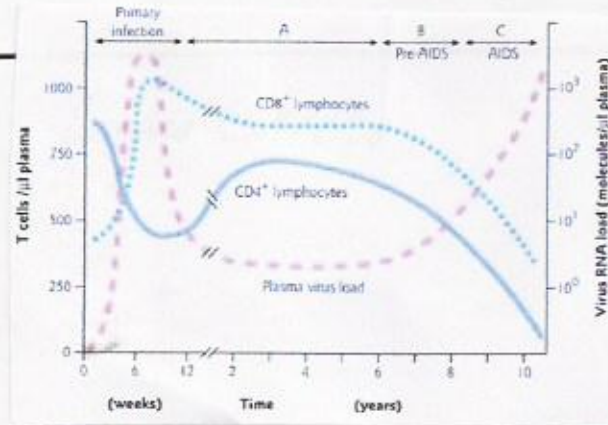
Provírus - Pode ficar latente por anos

Estratégia de síntese



Progressão e sintomas

Injeção primária (similar à gripe), injeção crônica, AIDS / infecções oportunistas



Anti-retrovirais - Inibidores da Transcriptase reversa,

Diagnóstico - Elisa (3 meses após a infecção),
RTPCR (7 dias após a infecção)

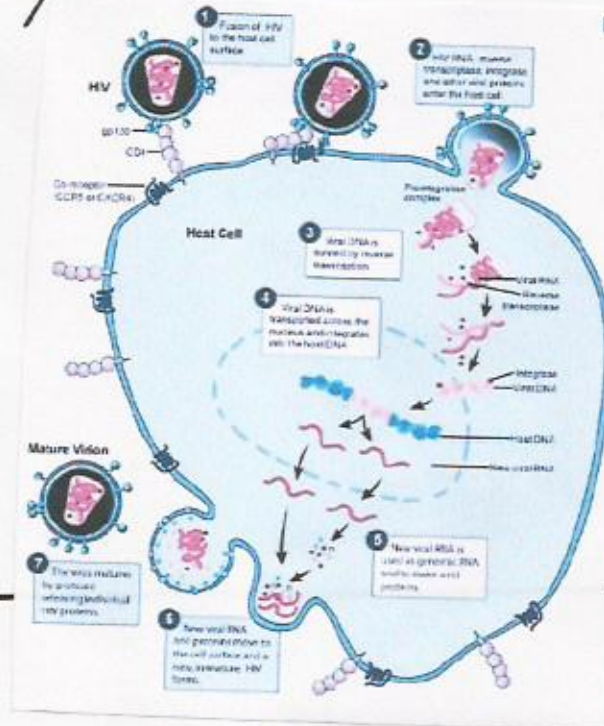
facilidade de via-
gens - dispersão

Arbovírus - Vetor artrópode

Picam preferencialmente as pernas(?)

Vírus ssRNA(-), envelopado e icosaédrico

Replicação viral



febre amarela - 1
único sorotipo

AS e dengue → ↓ Plaquetas, hemorragia interna

Dengue: 50 milhões de infecções anuais, quatro sorotipos circulantes no Brasil

↳ Imunidade ao sorotipo específico após a primeira exposição → Dengue hemorrágica na segunda exposição (3-15 meses após a primeira)

· Fêmea pica → Necessidade de Fe^{2+} para produção dos ovos

Chikungunya (aquilo que se inclina)

· Dores fortes nas articulações e nos ossos

· Aedes - Mosquito urbano

· Manifestações dermatológicas em estágios avançados

Zika (floresta de Zika em Uganda)

· Transmissão - Aedes, relação sexual(?), Transmissão vertical

· Exantema maculopapular e conjuntivite

· Associação com Síndrome de Guillain Barre e microcefalia

Ver seminários

Imagem do dia - Disco 'Animals' -> 'Revolução dos bichos' de George Orwell, porco de 9 metros voou próximo ao aeroporto

Gram negativas: Alta conjugação; Resistência à carbapenêmicos -> Polimixina

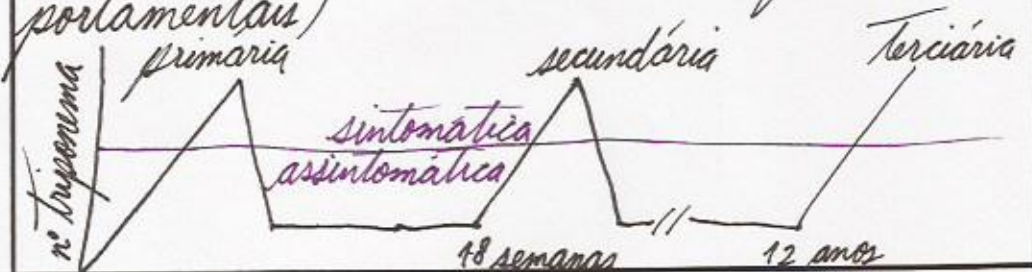
Doença sexualmente transmitidas
Histórico - Sífilis teve alta disseminação a partir do descobrimento da América, mulher é uma portadora assintomática

DSTs estão em alta novamente - Perda do medo da AIDS

Sífilis (*Trypanema pallidum*) - Não existe meio de cultura estabelecido

Móveis - Flagelos periplasmáticos
Microaerófilos, fastidiosos e sensíveis
Poucas proteínas na membrana externa -> Diferente de outras Gram negativas

Manifestações clínicas - Primária (incolui rapidamente) -> Secundária (corpo todo), Terciária (destruição de tecidos, manifestações comportamentais)



Apenas a sífilis congênita mata

Lesão ocular - Tracoma

Semelhante à gonorreia - Gram - Libera LPS quando morre -> Reação inflamatória, secreção purulenta

· Sífilis primária - Cancro duro (lesão próxima à glândula), infecção nos linfonodos (dor na virilha), aparente cura

· Sífilis secundária - Lesões disseminadas e inespecíficas (corpo inteiro), febre, dores e linfadenopatia; Regressão espontânea em 6 semanas

· Sífilis terciária - Lesões (gomas) destrutivas na pele, ossos, coração e SNC, baixo número e ausência de treponemas

· Sífilis congênita - Transmissão transplacentária, 50% de abortos, natimortos

Chlamídiase (*Chlamydia trachomatis*)

· Bactéria intracelular, cocóide, imóvel

· Ciclo de vida em duas fases - Corpúsculo elementar (forma infecciosa) e corpo reticular (forma replicante intracelular)

· Sintomas - Secreção branco-amarelada, ardor ao urinar, dor abdominal, dor na relação sexual, intumescimento testicular

! Outras manifestações mais graves são raras

· Conjuntivite (cocear a genitália e coçar o olho)

· Injeta diversos tipos celulares - Adesinas com açúcar comum às células do hospedeiro (?)

· Cancro mole (*Haemophilus ducreyi*)

· Lesão semelhante ao cancro duro

· Extremamente dolorosa

Herpes labial (HSV-1) e genital (HSV-2)

· Muitas pessoas são portadoras, a maioria é assintomática

HPV - Verrugas genitais

· Papilomavírus - Mais de 100 linhagens

· DST mais comum do mundo - Assintomáticos

· Algumas cepas são associadas a cancro

16/06/16

Seminários

· Ebola - Catapsina no mecanismo de escape do fagolisossomo

· Eubiose e disbiose - Firmicutes e Bacteroidetes no trato GI; A microbiota muda ~~ao longo~~ ao longo do tempo (idade, estresse...)

- Anfibiose - Interações entre a microbiota e o humano no benéfica ou não

- Ratos germ-free - Impacto no eixo HPA

Benéfica: Eubiose
Maléfica: Disbiose

- Microbiota normal - Previne o crescimento de outros microorganismos potencialmente patogênicos - produção de peptídeos antimicrobianos
- Equilíbrio de Nash - Nenhum dos componentes do ecossistema é favorecido por mudar sua estratégia
- Pressões seletivas - Própria microbiota e o hospedeiro → redundância funcional(?)

23/06/16

Vírus de RNA - Polimerase, sem proof-reading

- Evolução dentro do hospedeiro
- Recaída e reinoculação (o mesmo antibiótico pode ser utilizado novamente)
- Fibrose cística e pneumonia (infecções oportunistas, menor concentração de O_2 → antibióticos facultativos)
- Pesquisar Gene Transfer Agents
- * Colocar gifs no lugar de imagens no Powerpoint