

Academia de Ciências e Tecnologia
Pós-graduação em Microbiologia Clínica e Laboratorial

JÉSSICA DE MORAES DAVIDE

**OS DANOS DA TOXINA DE SHIGA (STX1/STX2) PRODUZIDA PELA
ESCHERICHIA COLI NO ORGANISMO HUMANO**

São José do Rio Preto - SP

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois em todo tempo estive ao meu lado me ajudando a vencer todos os obstáculos ao longo deste curso. Sem Ele eu não conseguiria terminar, pois entendo o quanto sou dependente Dele.

Aos meus pais e irmãos que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, mesmo quando as minhas forças eram pequenas.

A minha amiga Emily Fonseca pelo apoio constante.

A Professora Margaretti pelos ensinamentos e por ser esse ser humano incrível.

Aos meus Pastores Paulo Vidal e Maitê que sempre me apoiaram.

E aos meus amigos e colegas de trabalho que direta ou indiretamente auxiliaram durante essa jornada.

Resumo

A Toxina de Shiga é (Stx1 e Stx2) produzida pela Escherichia Coli (E. coli) sendo uma das principais responsáveis pelas manifestações clínicas de infecções intestinais graves, como as causadas por cepas enteropatogênicas e enterohemorrágicas. Essa toxina de alta potência dificulta a síntese celular e podem provocar lesões significativas a diversos órgãos, especialmente nos rins. As toxinas de Shiga (Stx1 e Stx2) são agentes de virulência produzidas por algumas cepas de Escherichia Coli (como a O157:H7), capazes de provocar uma série de efeitos patológicos no organismo humano. Essas toxinas se unem a glicolipídeos nas membranas celulares, especialmente em células endoteliais dos vasos sanguíneos, induzindo a síntese de proteínas e provocando morte celular. O principal efeito dessa ação é a hemorragia intestinal, que pode progredir para síndrome hemolítico-urêmica (SHU), caracterizada por insuficiência renal aguda, anemia hemolítica e trombocitopenia. As toxinas podem afetar outros órgãos como cérebro e coração, resultando em complicações neurológicas e cardiovasculares. O diagnóstico é realizado com base em exames laboratoriais e o tratamento com o uso de antibióticos e em pacientes mais graves, diálise renal. A prevenção segue a adoção de medidas apropriadas de higiene alimentar, sobretudo, em relação à ingestão de alimentos contaminados como carne mal cozida. Esse resumo ressalta-se a gravidade dos efeitos das toxinas de Shiga no corpo humano, principalmente o risco de complicação renal e sistêmico.

Palavras-chave: Alimentos. Escherichia coli. Toxina Shiga.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
1 DESCRIÇÃO DO AGENTE	6
1.1 Fatores de virulência	7
2 REVISÃO E LITERATURA.....	8
2.1 Mecanismos de Ação das Toxinas Shiga (Stx1 e Stx2)	8
2.2 Diferenças entre Stx1 e Stx2.....	8
2.3 Transmissão e fatores de risco.....	8
2.4 Diagnósticos	9
2.5 Tratamento	9
3 OBJETIVO.....	9
4 METODOLOGIA	10
CONCLUSÃO.....	10
REFERÊNCIAS.....	11

INTRODUÇÃO

A *Escherichia Coli* estabelece um grupo heterogêneo de bactérias não patogênicas que coabitam a microbiota intestinal dos seres humanos e animais.

Todavia, alguns grupos de *Escherichia coli* exibem fatores de virulência que tornam capazes de provocar doenças intestinais e extraintestinais, como infecções no genitunárias, meningites e septicemias.

Dentre as diferentes categorias de *E. coli* diarreiogênicas, as STEC requerem destaque como bactérias emergentes relacionadas com a ingestão de alimentos, uma vez que está conectada a um amplo espectro de doenças humanas que varia desde uma diarreia leve até as severas sanguinolentas que podem progredir para complicações extraintestinais graves como Síndrome Hemolíticas Urêmica (SHU), cuja o efeito mais graves possíveis são a falência renal e a Púrpura Trombocitopênica (PTT) (RIVAS *et al.*, 2006).

As STEC formam um amplo grupo e sua principal característica é a produção de um ou mais tipos de potentes citotoxinas toxinas Shigas (Stx1 e Stx2), assim chamadas por serem semelhantes à toxina produzida pela *Shigella dysenteriae* do tipo1. São apontadas como notável grupo de bactérias patogênicas emergentes e tornam-se um notório desafio à saúde pública por serem envolvidas em surtos de doenças transmitidas por alimentos e portar um alto grau de infectividade para os seres humanos, visto que uma baixa quantidade de ingestão desse alimento contaminado pode causar infecção.

As STEC são encontradas em várias espécies de animais, sendo os bovinos os principais reservatórios, incluindo a 0157:H7. A bactéria pode ser secretada pelas fezes e assim contaminar águas de superfícies ou subterrâneas, bem como cultivos de hortifrutis, o solo e produtos de origem animal. Também pode ser transmitida pelo contato direto com animais infectados.

O período de incubação de enfermidade causada por STEC é de três a quatro dias, com período média de oito dias. O começo da enfermidade é caracterizado por muitas cólicas abdominais, diarreia abundante e febre de curta duração, com ocorrência de vômitos. Após dois dias, as fezes apresentam-se sanguinolentas, com presença de coágulos e aumento de dor abdominal, podendo durar de quatro a dez dias. Em torno de 10% dos casos avança para SHU e complicações subsequentes, sendo mais comuns em crianças menores de cinco anos de idade.

A emergência deste patógeno causou apreensão mundial por estar ligada a vários surtos de doenças gastrointestinais logo moveu a organização mundial de Saúde (OMS) a ofertar medidas de controle e prevenção (Trabulsi, 2008).

Stx2 esteve ligada as taxas de Síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e hospitalização, entretanto, todos os outros subtipos de stx, ou as suas combinações, encontravam-se associados a pelo menos uma destas doenças graves. A presença do gene eae é tido como um fator agravante, com frequência progressão para doenças graves, tais como a SHU (FDA, 2012)

A chance de infecção por exposição a STEC é elevada a uma dose tão baixa como 1-100 células capazes de desencadear a doença (Caprioli *et al.*, 2005; EFSA, 2020). Os dados mostram que razões individuais, incluindo idade menor que 5 anos, imunossupressão ou comorbidades, podem afetar e agravar a infecção (EFSA, 2013, 2020).

1 DESCRIÇÃO DO AGENTE

Escherichia coli pertence à família Enterobacteriaceae e apresenta as principais características: bacilos gram negativos, não esporulado, capazes de fermentar glicose com produção de ácido e gás. A maior parte fermenta também a lactose, com produção de ácido e de gás, apesar de alguns serem anaerogênicos.

Seu principal habitat é o trato intestinal dos humanos e outros animais. A transmissão da infecção é provocada por três vias: o contato direto com animais, humanos ou pela ingestão de alimentos contaminados.

A STEC pode ser separada em sorogrupos(O) ou sorotipos (O:H) com base nos seus antígenos somáticos O e flagelares H. A *E. coli* sorotipo O157:H7 e os sorogrupos não O157 (i) 026, 045, 0103, 0111, 0121 e 0144 nos EUA E ii) 026, 0103, 0111 e 0145 na EU são os relevantes sorogrupos patogênicos de STEC agregados a infecções humanas graves (CDC, 2012; USDA-MLG 2020; EFSA, 2020).

Portanto, além dos sorotipos, a combinação e os subtipos de genes que codificam fatores de virulência definem melhor o potencial patogenicidade de cada um dos isolados de STEC (EFSA, 2013, 2020, 2021).

Apesar da infecção causada por STEC não ser tratado com antimicrobianos, algumas CEPAS já mostram resistência como pode ser visto no estudo de Conceição *et al.* (2006), quando analisaram 12 cepas de STEC isoladas de fezes bovinos e

observaram que 100% dos isolados foram resistentes a cefalotina e 83,3% à ampicilina.

1.1 Fatores de virulência

Estudos epidemiológicos têm mostrado que, independentemente do sorotipo, os genes é que codificam a toxina Shiga (stx2) e estão associados a doenças graves.

Quando as células intestinais entram em contato com as STEC, as toxinas stx1 e srx2 são desenvolvidas no intestino grosso e transferidas pelo epitélio intestinal para a corrente sanguínea.

Essa toxina, quando se liga ao seu receptor, é endocitada e transportada para o Complexo de Golgi e, em seguida, para o retículo endoplasmático, bloqueando a síntese proteica, o que sucede em lesão e perda de integridade das células endoteliais vasculares pela necrose ou apoptose, podendo ser resultado local ou sistêmico. Essas toxinas, em contato com os rins, via corrente sanguíneas, provocam danos ao endotélio vascular e oclusão dos microvasos, por meio de um arranjo de toxicidade direta e estímulo da inflamação local, os quais podem levar a SHU.

O resultado de uma infecção por STEC é amplamente distinto entre os seres humanos e os bovinos, por falta de patógenicidade neste último. Sendo assim, sugere-se que bovinos são insensíveis à ação da toxina Shiga ou que elas têm atividades distintas entre estes dois hospedeiros.

A razão para a virulência das EHEC é a produção da toxina de Shiga (Stx) ou verotoxina (VT), codificada por genes bacteriofágicos, responsáveis pela maioria das manifestações clínicas de infecções por EHEC. Existem pelo menos dois tipos de toxina de Shiga, Stx1 e Stx2, que diferem em várias características, fazendo, inclusive, com que a Stx2 seja mais tóxica do que Stx1 e esteja mais constantemente agregada à SHU (Focaccia, 2005). Essas toxinas são assim designadas por serem parecidas à toxina produzida por *Shigella dysenteriae* 1. São marcadas pelo nome de Verotoxinas, em ter efeito citotóxico em células Vero (Rodrigues *et al.*, 2008)

Embora o principal fator de virulência das STEC seja a produção de um ou mais tipos de stx (Stx1, Stx2 ou variantes), outros fatores agregados à doenças já foram retratados e são constantemente usados para caracterizar um subgrupo de STEC, formado pelas *E. coli* entero-hemorrágicas (EHEC).

2 REVISÃO E LITERATURA

A toxina Shiga é uma proteína tóxica produzida por algumas cepas de *Escherichia coli*, particularmente as do tipo enterohemorrágicas (EHEC), como a cepa 0157:H7. As toxinas Shiga incluem duas variantes principais, denominadas Stx1 e Stx2 (Shiga toxina 1 e Shiga toxina 2), que executam papéis cruciais nas doenças provocadas por essas bactérias, principalmente infecções alimentares.

2.1 Mecanismos de Ação das Toxinas Shiga (Stx1 e Stx2)

As toxinas atuam inibindo a síntese proteica nas células eucarióticas, trazendo à morte celular. Elas se ligam a uma molécula chamada GB3 (glicoesfingolípídeo), que está presente em grandes quantidades nas células endoteliais nos vasos sanguíneos. Após essa ligação, a função do ribossomo, impedindo a síntese de proteínas e resultando em morte celular.

Além disso, a Stx2 tem um potencial maior de induzir inflamação sistêmica e contribuir para a formação de microtrombos, principalmente nos rins, o que induz à insuficiência renal aguda característica da SHU (Karch et al., 2005)

2.2 Diferenças entre Stx1 e Stx2

Stx1: Embora tenha um mecanismo de ação parecido ao de Stx2, a Stx1 é menos potente em termos de sua capacidade de manifestações clínicas graves, como diarreia sanguinolenta e complicações renais.

Stx2: é classificada como mais virulenta e mais frequentemente associada a formas graves de infecção, incluindo SHU, uma condição caracterizada por hemorragias, trombocitopenia (baixo número de plaquetas) e insuficiência renal aguda.

2.3 Transmissão e fatores de risco

A transmissão das toxinas Shiga ocorre especialmente pelo consumo de alimentos contaminados, como carnes mal cozidas, leite não pasteurizados e vegetais

contaminados com fezes de animais infectados. A transmissão fecal-oral também é uma via grave.

Fatores de risco: Crianças pequenas, idosos e indivíduos com sistema imunológicos comprometidos são mais vulneráveis a desempenhar formas graves das doenças, incluindo SHU (Karh *et al.*, 2005).

2.4 Diagnósticos

O diagnóstico de infecção por *Escherichia coli* produtora de toxinas Shiga é feito por métodos laboratoriais que incluem:

Cultura bacteriana: Identificação de *Escherichia coli* nas amostras fecais.

PCR (Reação em cadeias da polimerase): Detecta os genes que codificam as toxinas Stx1 e Stx2, sendo um instrumento importante para a identificação de cepas produtoras dessas toxinas (Paton e Paton, 1998).

Teste imunológicos: Método como ELISA (Enzyme-Linked immunosorbent Assay) pode ser usados para identificar as toxinas diretamente nas fezes do paciente (Gyles, 2007).

2.5 Tratamento

Atualmente, não existe um tratamento específico para neutralizar as toxinas Shiga uma vez que a infecção foi defenida. O tratamento envolve cuidados de suporte, como reidratação, controle de sintomas e monitoramento rigoroso das funções renais, hemodiálise pode ser necessária para tratar a insuficiência renal aguda associada à SHU.

É necessário evitar o uso de antibióticos em infecção por *Escherichia coli* produtora de Stx, pois eles podem induzir a liberação das toxinas de forma mais intensa, agravando o quadro clínico.

3 OBJETIVO

Ofertar uma visão geral dos efeitos da toxina Shiga (Stx1 e Stx2) no corpo humano e as estratégias para mitigação de riscos associados à infecção por *Escherichia coli* produtora de toxinas Shiga.

4 METODOLOGIA

Para o presente estudo, uma revisão bibliográfica descrita sobre toxina Shiga foi realizado. Pesquisados por meios de bancos de dados acadêmicos como Google Acadêmico, SciELO, Ciências e Academia de tecnologia, Medline, Biblioteca virtual de saúde e LILACS,

Os dados foram obtidos a partir da leitura dos trabalhos selecionados.

Foram obtidos 14 artigos de 1998 a 2021, dentre os quais quatro foram excluídos. Os critérios de exclusão foram artigos repetido, estudos anteriores ao ano de 2005 ou artigos que não citavam a toxina shiga (Stx1 e Stx2).

Os unitermos pesquisados foram: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga, STEC, toxina Shiga e *Escherichia coli*.

CONCLUSÃO

As toxinas Shiga, principalmente as variantes Stx1 e Stx2, produzidas pela bactéria *Escherichia coli* (especialmente as cepas 0157:H7), são um sério risco à saúde humana, podendo provocar doenças graves como síndrome de proteínas nas células humanas, ocasionando a morte celular, lesões vasculares e inflamações, com potencial para afetar sobretudo os rins, o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal. A SHU, conseqüente da circulação das toxinas e da formação de microcoágulos, pode levar à insuficiência renal, complicações neurológicas e até à morte.

Sendo assim, a compreensão dos mecanismos moleculares de ação das toxinas Shiga é fundamental para o avanço de terapias eficazes e estratégias preventivas, contendo a implementação de tratamento rápido e adequado para os pacientes afetados. A pesquisa contínua é essencial para mitigar os impactos da infecção por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga, com ênfase na prevenção e no tratamento dos distúrbios associados a essas toxinas.

Essa conclusão resume o efeito da toxina Shiga no corpo humano e realça a importância da pesquisa para a prevenção e o tratamento de infecção graves.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Vinícius Barbosa de. **Características e fatores de virulência associados à Escherichia coli STEC O157: H7.**

Acesso em: 15/nov/2024.

BARBOSA, Vinicius. Características e fatores de virulência associados à Escherichia coli STEC O157:H7. **Ciencianews**. Disponível em https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/bibliotecadigital/microbiologia/microbiologia_das_infeccoes/43.pdf. Acesso em: 15/set.2024.

CALDORIM, Marielle. **Ocorrência de Escherichia coli produtora de toxina Shiga (STEC) no Brasil e sua importância em saúde pública.** Bepa,2013. Disponível em <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2013/ses-36942/ses-36942-6132.pdf>.

Acesso em: 10 set. 2024.

DE TONI, Fabiana *et al.* Detecção de Escherichia coli Shiga toxigênica (STEC) através da amplificação dos genes stx. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 73-77, 2004.

MAYUMI, Ariane. **Escherichia coli produtora de toxina shiga (STEC):** principais fatores de virulência e dados epidemiológicos. Google, 2007. Disponível em [file:///C:/Users/J%C%3%A9ssica/Downloads/seminabio,+Gerente+da+revista,+3472-11589-1-CE%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/J%C%3%A9ssica/Downloads/seminabio,+Gerente+da+revista,+3472-11589-1-CE%20(2).pdf). Acesso em: 10 set. 2024.

MELTON-CELSA, A. R. (2014). Shiga toxin (Stx) classification, structure, and function. **Microbiology spectrum**, 2(4), 10-1128.

PATON, Adrienne W.; PATON, James C. Detection and characterization of Shiga toxigenic Escherichia coli by using multiplex PCR assays for stx 1, stx 2, eaeA, enterohemorrhagic E. coli hlyA, rfb O111, and rfb O157. **Journal of clinical microbiology**, v. 36, n. 2, p. 598-602, 1998.

PETERS, Caroline. **Caracterização fenotípica e genotípica de Escherichia coli produtora de toxina Shiga (STEC) isoladas de bovinos de corte do Estado do Paraná.** Fcav.unesp. 2008. Disponível em <https://www.fcav.unesp.br/Home/download/pgtrabs/mvp/d/2705.pdf>. Acesso em: 5 out. 2024.

Riley, L. W., Remis, R. S., Helgerson, S. D., McGee, H. B., Wells, J. G., Davis, B. R., ... & Cohen, M. L. (1983). Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. **New England journal of medicine**, 308(12), 681-685.

SHIMIZU, Takeshi; OHTA, Yuko; NODA, Masatoshi. Shiga toxin 2 is specifically released from bacterial cells by two different mechanisms. **Infection and immunity**, v. 77, n. 7, p. 2813-2823, 2009.

TAHAMTAN, Y.; HAYATI, M.; NAMAVARI, M. M. Prevalence and distribution of the stx1, stx2 genes in Shiga toxin producing E. coli (STEC) isolates from cattle. **Iranian journal of microbiology**, v. 2, n. 1, p. 8, 2010.