



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

ENTEROCOCCUS SPP.: CARACTERÍSTICAS GERAIS E CONSIDERAÇÕES MÉDICAS, UMA REVISÃO¹

Caroline De Oliveira Krahn², Juliana Maria Fachinetto³

¹ Revisão bibliográfica

² Acadêmica do Curso de Ciências Biológicas, bacharelado da UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL- UNIJUÍ carolkrahn1234@gmail.com

³ Professora Orientadora, Doutora docente do Departamento de Ciências da Vida da UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL- UNIJUÍ juliana.fachinetto@unijui.edu.br

Resumo

As bactérias estão presentes em diversos ambientes compondo grande parte dos ecossistemas, fundamentais para a vida na terra. O gênero conhecido como *Enterococcus* consiste em bactérias Gram Positivas que habitam os mais variados ambientes de forma comensal. O presente estudo tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre doenças causadas, fatores de virulência e resistência relacionados aos *Enterococcus*. A partir de pesquisas no Google Acadêmico e plataformas de pesquisa em geral, foram selecionados 30 artigos para a realização deste trabalho. Apesar de fazer parte do trato gastrointestinal dos animais o gênero vem apresentando capacidade de causar infecções através de seus fatores de virulência, que incluem hemolisinas, substâncias de agregação, proteínas de superfície, entre outro, que determinam sua patogenicidade. O gênero também vem apresentando resistência a antibióticos comumente utilizados na medicina, como à vancomicina. Os estudos ligados ao gênero são de extrema importância para entender estes fatores relacionados à patogenicidade.

Introdução

As bactérias compõem uma ampla diversidade de vida na terra e são indispensáveis para qualquer ecossistema, seja em habitats naturais ou no próprio corpo humano. Em ambos os casos pode-se citar bactérias inofensivas, que vivem muitas vezes de forma comensal ou de forma patógena, causando infecções e problemas sérios (SANTOS, 2007).

O gênero *Enterococcus* pertence ao grupo das bactérias gram-positivas de catalase negativa. São fermentadores, não esporulados, são coccus encontrados de forma única, em duplas ou cadeias curtas (RÔÇAS & SANTOS, 2004). Sua temperatura ótima de crescimento é de 35°C, com crescimento rápido, em média 24 horas, principalmente na presença de sangue (MURRAY, 1990).

Inicialmente, por volta do ano de 1899 as espécies foram identificadas e incluídas no gênero *Streptococcus* (MURRAY, 1990; PATEL *et al.*, 1997). A partir de vários estudos genéticos e bioquímicos, chegou-se à conclusão de que estas espécies estavam muito distantes de *Streptococcus*. De tal modo as espécies de *Enterococcus* passaram a chamar-se desta forma, com



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

seu nome natural. No ano de 2006 as espécies foram divididas nos seguintes grupos: *Avium*, *Cecorum*, *Dispar*, *Faecalis*, *Faecium* e *Gallinarum*, além de três espécies separadas *Enterococcus phoeniculicola*, *Enterococcus saccharolyticus* e *Enterococcus sulfureus* (EUZABI, 2007).

Enterococcus podem ser encontrados nos mais variados ambientes, tanto em alguns gêneros alimentícios, água e solo, como no trato gastrointestinal de animais, incluindo mamíferos, répteis, anfíbios e insetos de forma comensal. Além de estarem presentes nos animais, podem ser encontrados na fabricação artesanal de queijo e fermento endógeno, adicionado em um componente responsável pela fermentação chamado “pingo”, o qual contém diversos outros grupos de bactérias e leveduras (ARAÚJO, 2008).

Enterococcus spp. são conhecidos por suportar diversos fatores ambientais extremos, como por exemplo a altas concentrações de NaCl, explicação para o fato de serem encontrados em locais tão distintos (ARAÚJO, 2008).

Apesar das formas de vida comensais no ser humano, e o fato de não causarem problemas graves, algumas espécies podem ocasionar patogenicidade e o que preocupa muitos profissionais da área é a característica de ampla resistência a medicamentos e substâncias que o gênero vem desenvolvendo. (FRATNZ *et al* 2001; GIRAFFA, 2002; KUHN *et al.*, 2003).

Uma bactéria patogênica invade os tecidos, se multiplica e desenvolve mecanismos para sobreviver no hospedeiro. A resistência é uma consequência natural, muitas vezes necessária, dada ao fato destas bactérias atingirem certo grau de adaptação ao ambiente na qual estão inseridas. O uso irregular de antibióticos vem sendo o principal fato para a inversão em casos de resistências, além do uso intenso destes antibióticos na agricultura e produção de alimentos (CASADEVALL, 1996).

As doenças provenientes deste gênero podem ser contraídas a partir da microbiota normal dos pacientes internados em hospitais, de paciente para paciente ou de forma contagiosa, na qual inclui o consumo de água ou alimentos contaminados (MURRAY, 2004).

Em função da patogenicidade, diversidade elevada e capacidade de resistência do gênero *Enterococcus*, o objetivo do presente estudo bibliográfico busca dar enfoque aos principais problemas que podem ser gerados pelo gênero na saúde humana e fatores de virulência. Além de tratar brevemente sobre a resistência bacteriana do grupo.

Materiais e métodos

Para a realização da presente pesquisa bibliográfica utilizou-se a ferramenta Google Acadêmico e as plataformas NCBI, PubMed e SciELO. Os termos utilizados foram: *Enterococcus* spp., *Enterococcus* infecções, *Enterococcus* resistência, *Enterococcus* incidência e *Enterococcus* virulência, escolhidos para uma procura mais específica.

A partir da pesquisa com as palavras-chave buscou-se artigos, dissertações com fontes confiáveis, dentre elas Universidade Federal do Rio Grande do Sul, principalmente sob orientação da Dr^a. Ana Paula Guedes Frazzon, e Universidade Federal de Santa Maria.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Para a presente revisão utilizou-se de métodos de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão abrangem a especificidade do tema em questão, publicações em revistas de renome ou a partir de Universidades, como citado anteriormente. As línguas portuguesas e inglesas também foram usadas como critérios de inclusão, juntamente com publicações mais recentes sobre o tema. Os critérios de exclusão podem ser considerados a partir de fatores contrários aos citados como inclusão.

Resultados e Discussões

A partir das pesquisas realizadas nas plataformas digitais foram encontrados 23.100 resultados para *Enterococcus spp*, 10.800 resultados para *Enterococcus* infecções, 18.200 para *Enterococcus* resistência, 15.300 para *Enterococcus* incidência e para *Enterococcus* virulência 7.780 resultados. Todas as pesquisas proporcionaram trabalhos satisfatórios que puderam ser usados na revisão, assim como utilizados para leituras complementares. Para a obtenção dos dados desta pesquisa foram utilizados 30 artigos dentre todos os citados acima.

Doenças e infecções

Mesmo sendo parte do trato gastrointestinal, os organismos que pertencem ao gênero *Enterococcus* podem acarretar em algumas doenças, contraídas normalmente dentro dos hospitais. Dentre as espécies que mais causam patogêneses está *Enterococcus faecalis*, com um índice de 90% e *Enterococcus faecium*. Casos envolvendo outras espécies não são comuns (KAYAOGLU & ORSTAVIK, 2004; JETT *et al.*, 1994).

Um dos principais problemas causados pelo gênero envolve complicações no trato urinário, incluindo cistites, prostatites e epididimites, muito comuns em pacientes hospitalizados por longos períodos (TERPENNING, 1988). Isso ocorre principalmente devido a instrumentação de materiais contaminados que causam irritação na mucosa e perfurações. Além destes, ocorrem endocardites, uma doença que provoca inflamação das estruturas internas do coração, como as válvulas.

O índice de infecção pode chegar a 95%, divididos entre as espécies *E. faecalis* e *E. faecium*, e acredita-se que esse tipo de patógeno se desenvolveu a partir de intervenções como a colonoscopia. A mortalidade de endocardite por *Enterococcus* ainda é elevada, e as intervenções cirúrgicas podem ser necessárias em 42% dos doentes. (MONDRAGÃO *et al.*, 2017).

Podem ocorrer também casos de infecções intra-abdominais e pélvicas, em ferimentos e tecidos moles e sepsis neonatal. Dentre os fatores de maior risco estão idade avançadas, diabetes, instrumentação prévia (exames), hospitalização prolongada e prolongado uso de antibiótico contra *Enterococcus*, causado resistência (WINN *et al.*, 2008).

Fatores de virulência

Para designar o grau de patogenicidade de uma bactéria utilizam-se os fatores de virulência, que compreendem às substâncias produzidas por elas que causam infecções nos hospedeiros. Estes componentes provocam ou potencializam as doenças e dependendo do tipo e como se comportam estes fatores, eles acabam se tornando determinantes de patogenicidade (JETT *et al.*, 1994). Pode-



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

se destacar os seguintes fatores:

Hemolisina

A atividade hemolítica está relacionada a uma toxina denominada citolisina, encontrada principalmente na espécie *E. faecalis* (MUNDY, *et al.*, 2000). Esta toxina é capaz de agir contra grupos de bactérias Gram positivas e apresenta atividade contra hemácias de animais como cavalos, carneiros e humanos (SEMEDO *et al.*, 2003). Em humanos a citolisina desempenha ações que causam a ruptura da membrana dos glóbulos vermelhos, causando sua destruição (VELASCO *et al.*, 2000).

Substâncias de Agregação

As substâncias de agregação possuem um papel importante na virulência, pois acaba tornando mais viável a ligação dos microrganismos ao epitélio do intestino, facilitando sua colonização (SUSSMUTH, *et al.*, 2000). Estas substâncias são proteínas de superfície codificadas por plasmídeos de *E. faecalis* e expressa em resposta a indução por feromônios (MUNDY, *et al.*, 2000). As substâncias de agregação formam agregados de acasalamento durante a conjugação, favorecendo o contato entre doador e receptor induzindo a transferência de plasmídeos (KREFT *et al.*, 1992).

Proteínas de superfície

Os conhecidos biofilmes, são proteínas de superfície na qual os microrganismos se tornam envoltos por uma matriz extracelular de polissacarídeos aderidos entre si (COSTERTON *et al.*, 1995). Esta matriz, formada pelos próprios microrganismos, os protege de agentes antimicrobianos e demais patógenos que possam afetar sua colonização, facilitando sua sobrevivência em diversos locais (GEORGE *et al.* 2005; CHAI *et al.* 2007).

Os biofilmes conferem grande dificuldade de erradicação devido a sua complexidade estrutural, desta forma ocorrem muitas infecções crônicas, visto que são capazes de suportar altas concentrações de antibióticos, muito maiores do que as normais (LEWIS, 2001). As infecções podem ocorrer facilmente nos hospitais pois as bactérias produtoras de biofilmes colonizam uma ampla variedade de dispositivos médicos, como cateteres, marca-passos cardíacos artificiais, válvulas cardíacas protéticas e aparelhos ortopédicos (COSTERTON *et al.*, 1999).

Gelatinase

A gelatinase é uma protease codificada pelo gene *gelE*, composta por resíduos de histidina, que servem como sítios de ligação para o zinco. É considerada hidrofóbica e tem capacidade de hidrolisar a gelatina, colágeno, caseína e hemoglobina (VERGIS *et al.*, 2002).

Bacteriocinas

Uma vantagem ecológica presente no gênero *Enterococcus* remete a capacidade de eliminar ou inibir o crescimento de outros grupos de bactérias através de proteínas ou peptídeos denominados bacteriocinas. No caso dos *Enterococcus*, as bacteriocinas estão relacionadas com o mesmo determinante genético responsável pela atividade hemolítica, sendo a produção considerado um



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

fator de patogenicidade (CAMPO *et al.*, 2001; BROMBERG *et al.*, 2006). Grande parte das bacteriocinas interage com lipídeos aniônicos presentes na membrana plasmática das bactérias, sendo ativas principalmente contra bactérias Gram-positivas, já que estas são caracterizadas por um elevado teor de lipídeos aniônicos na membrana (ZACHAROF & LOVITT, 2012; GUILHELMELLI *et al.*, 2013).

A maioria das bacteriocinas age permeabilizando a membrana por meio da formação de poros, o que promove a dissipação da força próton motora e a inibição do transporte de aminoácidos. No caso das bactérias Gram negativas, as bacteriocinas necessitam transpor a membrana externa da parede celular e alcançar a membrana plasmática da célula-alvo para atuarem (COTTER *et al.*, 2013).

Adesinas de colágeno

Encontrada na espécie *E. faecalis*, as adesinas de colágeno foram descobertas recentemente. Codificada pelo gene *ace*, esta proteína é capaz de se ligar-se às células do hospedeiro através do colágeno causando assim, maiores efeitos na patogenicidade (KOCH *et al.*, 2004).

Resistência

O fenômeno da resistência consiste em diversos mecanismos bioquímicos, desencadeados a partir de genes codificados especificamente, que evitam a ação de determinado medicamento (TAVARES, 2000). A resistência microbiana consiste em um problema de saúde pública, os genes podem se disseminar através de animais e chegam até os humanos (SAHLSTRÖM, *et al.*, 2009).

O primeiro antibiótico do qual os *Enterococcus* foram dados como resistentes foi a ampicilina. Posteriormente, foram descobertas resistências por modificações das proteínas ligadoras de penicilinas, principalmente na espécie *E. faecium* (DE JONGE & HANDWEGER, 1996). Encontrou-se também em hospitais até mesmo no Brasil, cepas resistentes a gentamicina (SADER *et al.*, 1999) e vancomicina (LECLERCQ & COURVALIN, 1997), também muito utilizado para tratamento de infecções.

Além da resistência aos beta-lactâmicos e aos glicopeptídeos, os *Enterococcus* adquiriram resistência elevada a outros antimicrobianos, fazendo com que tivessem vantagens ecológicas e ainda, estes *Enterococcus* multirresistentes são também insensíveis ao cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina e rifampicina (FRENCH, 1988).

Considerações finais

O gênero *Enterococcus* pode apresentar diversos fatores que o torna virulento e ao mesmo tempo mais propício a resistência bacteriana à antibióticos importantes utilizados na medicina atualmente. Devido a estes fatos, cada vez mais busca-se estudar a nível de DNA, através de análises moleculares, genes que envolvam estes fatores e busca-se entender tais características e comportamentos. O estudos com o gênero são de extrema relevância pois, o ser humano encontra-se exposto diariamente a espécies do gênero, tanto em hospitais como no próprio meio ambiente.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Muitas vezes a negligência em ambos os locais é realidade, mesmo com tantas tecnologias encontradas atualmente na saúde, são através de atitudes como má esterilização de materiais nos hospitais, descarte incorreto dos resíduos e higiene em geral, dão origem ao principal foco das infecções causadas pelos *Enterococcus*. Além disso, o meio ambiente, com os diversos problemas que enfrenta atualmente, relacionado aos descartes incorretos de resíduos, pode sofrer com a disseminação de patogenicidade. Sendo ambos os problemas uma questão de saúde pública que precisa ser discutida e estudada.

Assim, é preciso ainda buscar formas de orientar a população em relação ao risco do uso inadequado de antibióticos e os problemas que esta atitude imprudente pode acarretar, tanto para sua própria saúde quanto para a saúde do ambiente como um todo.

Palavras chave: Patogenicidade; Fatores de Virulência; Resistência.

Referências Bibliográficas

CASADEVALL A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. *Emerg Infect Di.*,v.2 n.3 p. 200-8, 1996

COSTERTON, J. W. *et al.* Microbial Biofilms. *Annu. Rev. Microbiol.*, v. 49, p. 711-745, 1995.

COSTERTON, J. W. *et al.* Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, v .284, p. 1318-1322, 1999.

COTTER, P. D. An 'Upp'-turn in bacteriocin receptor identification. *Molecular Microbiology, Salem*, v. 92, n. 6, p. 1159-1163, 2014.
<http://dx.doi.org/10.1111/mmi.12645>. PMID:24811684.

DE JONGE B. L. M, HANDWEGER S, GAGE D. Altered peptidoglycan composition in vancomycin resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 40, p. 863-869, 1996.

EUZABI, J.P Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. Disponível em: . Acesso em 18/07/2018.

FRENCH G.L. Enterococci and vancomycin resistance. *Clinical Infectious Diseases*, v.27, p. 75-83, 1998.

GEORGE S., KISHEN A. & SONG K.P. The role of environmental changes on monospecies biofilm formation on root canal wall by *Enterococcus faecalis*. *J. Endod*, v. 31, p. 867-872, 2005.

GIRAFFA G. Enterococci from foods. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 26, p. 163-171, 2002.

GOMES, B.C *et al.* Prevalence and characterization of *Enterococcus* spp. isolated from Brazilian foods. *Food Microbiology*, v. 25, n. 5, p. 668-675, 2008.



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

GUILHELMELLI, F *et al.* Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Frontiers in Microbiology, Lausanne*, v. 4, p. 1-12, 2013.

JETT B. D *et al.* Virulence of enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.7, p. 462- 778, 1997.

KAYAOGLU G, ORSTAVIK D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, v. 15, p. 308-320, 2004.

KREFT, B *et al.* Aggregation substance of *Enterococcus faecalis* mediates adhesion to cultured renal tubular cells. *Infection and Immunity*, v. 60, p.25-30, 1992.

KOCH. S. *et al.* Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities. *Vaccine*, v. 22, n.7, p. 822-830, 2004.

KUHN I. *et al.* Comparison of enterococcal populations in animals, humans and the environment- a European study. *International Journal of Food Microbiology*, v. 88, p. 133-145, 2004.

LECLERCQ R, COURVALIN P. Resistance to glycopeptide in enterococci. *Clinical Infectious Diseases*, v. 24, p. 545-556, 1997.

LEWIS, K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 45, p. 999-1007, 2001.

MONDRAGÃO A. *et al.* Pneumatose Intestinal e Complicações de Endocardite por *Enterococcus faecium*: a propósito de um caso clínico. *Galicin Clin*, v. 78, n. 2, p.73-75, 2017.

MURRAY, B. E. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 3, n. 1, p. 46-65, 1990.

MURRAY, P. *et al.* Microbiologia médica. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 220-223.

MURRAY B. E, MEDERSKI-SAMORAJ B. D. Transferable betalactamase: a new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *Journal of Clinical Investigation*, v. 72, p. 1168-1171, 1983.

PATEL, R. *et al.* Detection of vanA, vanB, vanC-1 and vaC-2/3 genes in Enterococci. *J. Clin. Microbiol*, v.41, n.3, p. 703-707, 1997.

RÔÇAS, I. N., SIQUEIRA, J. F. JR., SANTOS, K. R. Association of *Enterococcus faecalis* with different forms of periradicular diseases. *J. Endod.*, v. 30, n. 5, p. 315-320, 2004.

SANTOS DE QUEIROZ, N. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 13, p. 64-70, 2004.

SADER H.S. *et al.* Results of the 1997 SENTRY antimicrobial surveillance program in three Brazilian medical centers. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 3, p. 63-79, 1999.

SUSSMUTH, S.D. *et al.* Aggregation substance promotes adherence, phagocytosis, and intracellular survival of *Enterococcus faecalis* with human macrophages and suppresses respiratory



6° CONGRESSO INTERNACIONAL EM SAÚDE CISaúde

Vigilância em Saúde: Ações de Promoção,
Prevenção, Diagnóstico e Tratamento



Tipo de trabalho: TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

burts. *Infection and Immunity*, v. 68, n. 9, p. 4900-4906, 2000.

VERGIS, R.G *et al.* Association between the presence of enterococcal virulence factors gelatinase, hemolysin, and enterococcal surface protein and mortality among patients with bacteremia due to *Enterococcus faecalis*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 35, n. 5, p. 570-575, 2002.

WINN, W. *et al.* Diagnóstico microbiológico - texto e atlas colorido. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ZACHAROF, M. P.; LOVITT, R. W. Bacteriocins produced by lactic acid bacteria: a review article. *Asia-Pacific Chemical Biological and Environmental Engineering Society, Hong Kong*, v. 2, p. 50-56, 2012.