

**Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Instituto Adolfo Lutz**

**Curso de Especialização
Vigilância Laboratorial em Saúde Pública**

Morgana Lima Aguiar

**OCORRÊNCIA DE DIARREIAS
ASSOCIADAS AS
ESCHERICHIA COLI
DIARREIOGÊNICAS**

São José do Rio Preto

2019

Morgana Lima Aguiar

**OCORRÊNCIA DE DIARREIAS
ASSOCIADAS AS
ESCHERICHIA COLI
DIARREIOGÊNICAS**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto Adolfo Lutz- Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP-Doutor Antônio Guilherme de Souza como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública

Orientadora: Profa. Me. Elisabete Cardiga Alves

São José do Rio Preto

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Aguiar, Morgana Lima
Ocorrência de diarreias associadas as Escherichia coli
diarreioigênicas/ Morgana Lima Aguiar – São José do Rio Preto, 2019.
47 f. il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-Vigilância
Laboratorial em Saúde Pública). Secretaria de Estado da Saúde de São
Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

Área de concentração: Microbiologia em Saúde Pública
Orientação: Prof. Me. Elisabete Cardiga Alves

1- E. coli; 2- Diarreia; 3- Doenças Transmitidas
por Alimentos

SES/CEFOR/IAL-57/2019

*Dedico este trabalho
aos meus pais e ao meu noivo, que
muito me apoiaram, me incentivaram
e foram essenciais para que eu
chegasse até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar eu agradeço a Deus, que me abençoou e tem me abençoado grandemente, guiou os meus passos, iluminou os meus caminhos e tem me dado forças para superar todas as minhas dificuldades e vencer todos os desafios e obstáculos!

A minha querida orientadora Elisabete, que foi essencial na elaboração e na conclusão deste trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos, pelo incentivo, pelo apoio, pela confiança, pela paciência na orientação e pelo carinho! Obrigada por tudo!

Agradeço de coração a todos os profissionais do IAL CLR São José do Rio Preto. Vocês são os responsáveis pelas experiências únicas e inesquecíveis vivenciadas por mim em 2018, que foram essenciais para o meu amadurecimento e crescimento profissional. Levarei comigo todos os valiosos ensinamentos que me foram passados. Obrigada por todo o carinho que recebi e pela amizade de cada um!

Aos meus pais, aos meus irmãos, ao meu noivo, aos meus cunhados e a minha sobrinha, pelo amor incondicional, por estarem sempre ao meu lado, pelo constante apoio, pela imensa força, por acreditarem em mim muito mais do que eu mesma e por não medirem esforços para me ajudar! Eu amo muito vocês!

Aos meus queridos amigos e companheiros dessa jornada Alex, Brenda e Daniele. Sou grata a vocês pela amizade, pelo companheirismo, por todos os momentos alegres, tristes, incríveis e inesquecíveis que compartilhamos!

A todos aqueles que torceram por mim e que indireta ou indiretamente fizeram parte da minha pós-graduação. Muito obrigada!

**Que os vossos esforços
desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes
coisas do homem foram
conquistadas do que parecia
impossível.**

Charles Chaplin

RESUMO

INTRODUÇÃO: *Escherichia coli* encontra-se largamente disseminada na natureza e possui, como habitat principal, o trato intestinal humano e animal. *E. coli* diarreiogênicas causam infecção intestinal em homens e animais. **OBJETIVOS:** Descrever a ocorrência de casos de diarreias associadas as *E. coli* diarreiogênicas no estado de São Paulo e em países das Américas. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo de revisão narrativa elaborada com base em artigos científicos, livros, manuais, dissertações de mestrado, teses de doutorado, monografias e portais eletrônicos. **RESULTADOS:** No referido trabalho foi observado que as regiões com maior e menor número de surtos de doenças transmitidas por alimentos-DTA foram respectivamente sudeste e norte. *E. coli* foi o segundo agente etiológico mais identificado nos surtos de DTA no Brasil. No que diz respeito aos surtos ocasionados por *E. coli* associada a outros patógenos, no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016 foram isolados os sorogrupos O119, O157 e O128. Nesse período *E. coli* enteropatogênica (EPEC) foi o patotipo mais identificado e não houve identificação do patotipo *E. coli* aderente difusa (DAEC). Com relação aos casos ocasionados exclusivamente por *E. coli*, no ano 2006 106 casos foram provocados pelo sorogrupo O128. Novamente o patotipo mais identificado foi EPEC e não houve identificação do patotipo DAEC. No período em questão ocorreram três óbitos ocasionados por *E. coli*. No ano 2011 ocorreu o maior número de surtos ocasionados exclusivamente por *E. coli* e também por *E. coli* associada a outros patógenos. No estado de São Paulo a faixa etária mais acometida com diarreia por este patógeno foi de a 1 a 4 anos com aumento da incidência nas faixas etárias de 5 a 19 anos e 20 a 49 anos. Nos Estados Unidos no período de 2009 a 2015 a segunda etiologia mais comum de diarreia foi *E. coli* produtora da toxina Shiga (STEC), que foi também uma das causas mais comuns de hospitalizações e mortes relatadas entre pessoas em surtos com uma única etiologia confirmada. Em estudos epidemiológicos realizados na América Latina conclui-se que EPEC predominou em quatro países (Venezuela, Chile, Argentina e Uruguai); *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) predominou no México, Nicarágua e Colômbia e *E. coli* enteroagregativa (EAEC) no Peru, Paraguai e Brasil. O surto de diarreia ocorrido em 2011 na Alemanha, França, em outros países da Europa, nos Estados Unidos e no Canadá foi relacionado a *E. coli* O104:H4. **CONCLUSÃO:** No Brasil, o número de surtos causados por agentes etiológicos desconhecidos é superior aos causados por agentes etiológicos conhecidos. Esses resultados revelam a importância de estudos mais detalhados para conhecer o perfil de DTA de cada região do Brasil, ressaltando que o desconhecimento dos agentes causadores das DTA dificulta a prevenção, diagnóstico e tratamento. Os relatos de diarreias que envolvem *E. coli* não sorotipadas comprometem sua relação como verdadeira causa destes episódios, sendo necessária, portanto intensificar a identificação de sorotipos para elucidação e notificação dos casos e assim gerar subsídios para ações de prevenção e controle da doença.

Palavras-chave: Diarreia; Doenças Transmitidas por Alimentos; *E. coli*.

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Escherichia coli* is widely disseminated in nature and has as its main habitat the human and animal intestinal tract. Diarrheogenic *E. coli* causes intestinal infection in men and animals. **OBJECTIVES:** To describe the occurrence of cases of diarrhea associated with diarrheogenic *E. coli* in the state of São Paulo and in countries of the Americas. **MATERIAL AND METHODS:** Narrative review study based on scientific articles, books, manuals, master's dissertations, doctoral theses, monographs and electronic portals. **RESULTS:** In the present study, it was observed that the regions with the highest and lowest number of outbreaks of foodborne diseases were respectively southeast and north. *E. coli* was the second most identified etiological agent in outbreaks of foodborne diseases in Brazil. In relation to outbreaks caused by *E. coli* associated with other pathogens, in the state of São Paulo from 2006 to 2016, serogroups O119, O157 and O128 were isolated. In this period *E. coli* enteropathogenic (EPEC) was the most identified pathotype and there was no identification of the diffuse adherent *E. coli* (DAEC). Regarding the cases caused exclusively by *E. coli*, in 2006 106 cases were caused by serogroup O128. Again, the most identified pathotype was EPEC and there was no identification of the DAEC pathotype. In the period in question there were three deaths caused by *E. coli*. In 2011, the highest number of outbreaks caused exclusively by *E. coli* occurred and also by *E. coli* associated with other pathogens. In the state of São Paulo, the age group most affected with diarrhea by this pathogen was 1 to 4 years, with an increase in the incidence in the age groups of 5 to 19 years and 20 to 49 years. In the United States in the period 2009 to 2015 the second most common etiology of diarrhea was Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), which was also one of the most common causes of hospitalizations and deaths reported among people in outbreaks with a single confirmed etiology. Epidemiological studies carried out in Latin America show that EPEC predominated in four countries (Venezuela, Chile, Argentina and Uruguay); *E. coli* enterotoxigenic (ETEC) predominated in Mexico, Nicaragua and Colombia and *E. coli* enteroaggregation (EAEC) in Peru, Paraguay and Brazil. The outbreak of diarrhea occurred in 2011 in Germany, France, other European countries, the United States and Canada was related to *E. coli* O104: H4. **CONCLUSION:** In Brazil, the number of outbreaks caused by unknown etiological agents is higher than those caused by known etiological agents. These results reveal the importance of more detailed studies to know the profile of foodborne diseases in each region of Brazil, noting that the lack of knowledge of the agents responsible for foodborne diseases makes prevention, diagnosis and treatment difficult. Reports of diarrhea involving non-serotyped *E. coli* compromise their relationship as a true cause of these episodes, and it is necessary, therefore, to intensify the identification of serotypes for elucidation and notification of cases and thus generate subsidies for actions to prevent and control the disease.

Keywords: Diarrhea; *E. coli*; Foodborne Diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência das <i>E. coli</i> diarreio gênicas na América Latina no período de 2009 a 2016.....	26
Figura 2 – Incidência de casos de HUS na Alemanha, 2011.....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Série história de surtos e doentes por DTA, Brasil, 2000 a 2017	16
Gráfico 2 – Distribuição dos surtos de DTA por região, Brasil, 2000 a 2017	17
Gráfico 3 – Distribuição dos 10 agentes etiológicos mais identificados em surtos de DTA. Brasil, 2000 a 2017	17
Gráfico 4 – Surtos de DTA por agentes etiológicos conhecidos e desconhecidos, notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016	22
Gráfico 5 – Surtos de DTA notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016, segundo agente etiológico	23
Gráfico 6 – Casos de diarreia por <i>E. coli</i> no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016.....	23
Gráfico 7 – Percentual de casos de diarreia por <i>E. coli</i> , notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016, segundo a faixa etária.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Surto de *E. coli* notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016.....19

Tabela 2 – Número e porcentagem de surtos de DTA, casos, hospitalizações e óbitos notificados nos Estados Unidos da América no período de 2009 a 2015...25

LISTA DE SIGLAS

AA – aderência agregativa
aatA – APEC autotransporter
AD – aderência difusa
A/E – *attaching and effacing*
aggR – *activator aggregative adherence regulator*
AIDA-I – *adhesin involved in diffuse adherence*
AMPc – monofostato de adenosina cíclico
BFP – *Bundle Forming Pilus*
CFA – *colonization factor antigens*
CS – *coli surfasse antigens*
DAEC – *E. coli* aderente difusa
DAF – *decay-accelerating fator*
DCA – *DAF clustering assay*
DDA – doença diarreica aguda
DEC – *diarrheagenic E. coli*
DTA – doenças transmitidas por alimentos
EAEC – *E. coli* enteroagregativa
eae – EPEC *attaching and effacing*
EAF – EPEC *adherence factor*
EHEC – *E. coli* enterohemorrágica
EIEC – *E. coli* enteroinvasora
ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
EMB – Eosina Azul de Metileno
EPEC-a – EPEC atípica
EPEC – *E. coli* enteropatogênica
EPEC-t – EPEC típica
ETEC – *E. coli* enterotoxigênica
FAS – *fluorescent actin-staining*
HeLa – células epitelial de cervix humano
Hep-2 – células epiteliais de laringe humana
HUS – *hemolytic uremic syndrome*

LISTA DE SIGLAS

IMS – imunomagnética

Ipa – *invasion plasmid antigen*

LEE – *locus of enterocyte effacement*

LT– termolábeis

MC – Mac Conkey

pAA – plasmídeo de aderência agregativa

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

Pet – plasmidencoded toxin

pINV – plasmídeo de invasão

RIA – *radioimmunoassay*

RNA – ácido ribonucleico

SMAC – sorbitol-MacConkey

STEC – *E. coli* produtora da toxina Shiga

ST– termoestáveis

stx – toxina de Shiga

TSI – *Triple Sugar Iron Agar*

LISTA DE SÍMBOLOS

μm – micrômetro	3
$^{\circ}\text{C}$ – grau Celsius	3
H_2S – sulfeto de hidrogênio	3
Ca^{2+} – cálcio	6
Na^{+} – sódio	6
Cl^{-} – cloro.....	6

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	2
2.1 Geral.....	2
2.2 Específicos.....	2
3 REFERENCIAL TEÓRICO	3
3.1 <i>Escherichia coli</i>.....	3
3.2 <i>Escherichia coli</i> diarreio gênicas.....	4
3.2.1 <i>E. coli</i> enteropatogênica (EPEC).....	4
3.2.2 <i>E. coli</i> enterotoxigênica (ETEC)	6
3.2.3 <i>E. coli</i> enteroinvasora (EIEC).....	8
3.2.4 <i>E. coli</i> produtora da toxina Shiga (STEC)	9
3.2.5 <i>E. coli</i> enteroagregativa (EAEC).....	10
3.2.6 <i>E. coli</i> aderente difusa (DAEC)	11
3.3 Diagnóstico Laboratorial.....	12
4 MATERIAL E METODOS.....	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
5.1 Perfil epidemiológico de surtos e casos por <i>E. coli</i> no Brasil.....	16
5.2 Perfil epidemiológico de surtos e casos por <i>E. coli</i> em países das Américas	24
5.3 Síndrome hemolítica urêmica e <i>Escherichia coli</i> – o surto na Alemanha.....	26
6 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

Escherichia coli (*E. coli*) encontra-se largamente disseminada na natureza e possui, como habitat principal, o trato intestinal humano e animal (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004 e NATARO; KAPER, 1998). A *E. coli* possui um relevante papel fisiológico no funcionamento do organismo, está presente na microbiota intestinal, sendo considerada a bactéria comensal encontrada em maior quantidade no intestino grosso (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

Escherichia coli diarreiogênicas (*diarrheagenic E. coli* – DEC) causam infecção intestinal em homens e animais, sendo diferenciadas segundo fatores de virulência característicos, como adesinas fimbriais e afimbriais, toxinas e invasinas (NATARO; KAPER, 1998). Em decorrência destes fatores de virulência, cada categoria ocasiona síndrome clínica com diferentes características epidemiológicas e patológicas (ROBINS-BROWNE, 2004). Devido a seus mecanismos de patogenicidade, as DEC são classificadas em: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) ou *E. coli* produtora da toxina Shiga (STEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC) e *E. coli* aderente difusa (DAEC) (NATARO; KAPER, 1998).

A doença diarreica aguda (DDA) é definida como um número maior de evacuações, caracterizadas por fezes aquosas ou de pouca consistência, com presença frequente de vômito, febre, dor abdominal e em algumas situações, fezes sanguinolentas e com muco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A DDA predomina na infância (SNYDER; MERSON, 1982), sendo uma causa importante de morbimortalidade em crianças menores de cinco anos no mundo todo e está associada a inúmeros fatores socioeconômicos, demográficos e culturais (UNICEF, 2009). As DEC ocasionam diarreia endêmica e epidêmica global (NATARO; KAPER, 1998) e estão entre os enteropatógenos bacterianos constantemente relacionados à DDA em crianças (UNICEF, 2009).

Alguns casos de DDA identificam-se como doenças transmitidas por alimentos (DTA) e originam surtos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). As DTA ocorrem por meio da ingestão de água ou alimentos contaminados por agentes que invadem o organismo humano (NOTERMANS; VERDEGAAL, 1992), constituindo um obstáculo expressivo com relação ao desenvolvimento socioeconômico no mundo

todo (WHO, 2015). Geralmente não há dados que possibilitam o conhecimento e a identificação das causas dessas doenças. Apesar disso, a ocorrência das DTA é elevada e atinge indivíduos de todas as idades (WHO, 2015).

As doenças alimentares possuem, como um dos seus principais causadores, a manipulação e o preparo dos alimentos em condições inadequadas (WHO, 2015). As enfermidades são causadas, principalmente, por alimentos que estão contaminados por agentes biológicos (NOTERMANS; VERDEGAAL, 1992). A adesão dos micro-organismos à mucosa do intestino humano, com posterior proliferação é a principal origem das infecções alimentares, sendo que *E. coli* possui destaque entre as bactérias invasivas e comumente ocasiona diarreias constantes com sangue e pus, dores abdominais intensas, febre e desidratação leve (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A diarreia, manifestação clínica mais comum das DTA, tem uma elevada incidência e impõe desafios para o seu registro e controle. *E. coli* diarreiogênicas são agentes infecciosos frequentemente encontrados nas formas endêmicas da diarreia infantil em todo o mundo, deste modo sua subnotificação tem sido o fator principal a impedir o conhecimento do verdadeiro impacto das DTA na população, dificultando o conhecimento dos agentes causadores da doença.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever a ocorrência de casos de diarreias associadas as *E. coli* diarreiogênicas como um problema de saúde pública.

2.2 Específicos

Descrever a ocorrência de casos de diarreias associadas as *E. coli* diarreiogênicas no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016.

Descrever a ocorrência de casos de diarreias associadas as *E. coli* diarreiogênicas em países das Américas no período de 2009 a 2016.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Escherichia coli*

E. coli compreende um grupo de micro-organismos que pertencem a família *Enterobacteriaceae* (DRASAR; HILL, 1974). São bacilos gram-negativos, anaeróbios facultativos e predominam na microbiota normal do intestino humano e de animais (NATARO; KAPER, 1998). *E. coli* possui cerca de 1,1 – 1,5 µm de diâmetro por 2,0 - 6,0 µm de comprimento, pode ser móvel (flagelos peritríquios) ou imóvel, em seu metabolismo respiratório ou fermentativo apresenta bom crescimento à temperatura de 37 °C (WINN Jr, et al., 2008).

O isolamento e a identificação desta espécie ocorreram primeiramente em 1885, pelo pediatra alemão Theodore Escherich, sob o nome de *Bacillus coli commune*. Foi renomeada como *Escherichia coli* no ano de 1919 em homenagem ao pesquisador que a descreveu (CHEN; FRANKEL, 2005).

As características bioquímicas da *E. coli* são utilizadas na sua identificação, entre elas: fermentação da glicose e outros carboidratos com a formação de ácido e gás; oxidase-negativa, catalase-positiva, vermelho de metila e indol positivos, Voges-Proskauer e citrato de Simmons negativos, não produzem H₂S e não realizam a hidrólise da uréia; a maioria das cepas fermenta a L-arabinose, maltose, D-manitol, D-manose, L-raminose, Dxilose (WINN Jr, et al., 2008).

A população de *E. coli* é uma das primeiras espécies bacterianas a colonizar o intestino do recém-nascido, se mantém elevada até os seis primeiros meses de vida e posteriormente diminui. Durante a evolução, alguns clones de *E. coli* adquiriram diversos fatores de virulência, que foram responsáveis por sua adaptação a novos nichos e por sua capacidade de causar doenças (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004 e NATARO; KAPER, 1998).

Cepas patogênicas dessa espécie têm se relacionado com infecções urinárias (*E. coli* uropatogênica), intestinais, sistêmicas e meningites (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004 e NATARO; KAPER, 1998). *E. coli* é considerada o principal agente etiológico de infecções do trato urinário, tanto em humanos como em animais (GREENE, 2006). Denominam-se como *E. coli* diarreio gênicas aquelas que se encontram associadas às infecções intestinais (NATARO; KAPER, 1998).

E. coli apresenta complexidade antigênica, mas apesar disso seus antígenos de superfície possibilitam a sua classificação em sorogrupos e sorotipos bem

definidos. Esses antígenos são denominados de somático ou antígeno O, capsular ou antígeno K e flagelar ou antígeno H. Os antígenos O determinam os sorogrupos O e os sorotipos resultam da combinação destes com os antígenos H (KAUFFMAN, 1947).

A relevância da identificação da *E. coli* por meio da caracterização dos seus antígenos de superfície se dá, principalmente, pela participação de determinados tipos desse micro-organismo em surtos de diarreia infantil, que já era demonstrada em estudos realizados na década de 1940 (LEVINE, et al., 1993).

3.2 *Escherichia coli* diarreioagênicas

E. coli diarreioagênicas foram primeiramente denominadas de enteropatogênicas e foram agrupadas em patotipos conforme os seus mecanismos de patogênese foram sendo descobertos (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

As DEC são classificadas em seis categorias ou patotipos: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) ou *E. coli* produtora da toxina Shiga (STEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC) e *E. coli* aderente difusa (DAEC) (NATARO; KAPER, 1998), sendo que EPEC e EAEC são subdivididas em típicas e atípicas e EHEC constituem uma subcategoria de STEC (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

3.2.1 *E. coli* enteropatogênica (EPEC)

A EPEC foi a primeira categoria de DEC descrita identificada na década de 1940 (GOMES, et al., 1991). A denominação desse micro-organismo foi dada por Neter et al. (1955) a um grupo de cepas reconhecidas como o agente etiológico de diarreia em crianças, utilizando apenas dados epidemiológicos, resultados de tipagem sorológica e estudos em voluntários. A EPEC é considerada como uma importante causa de diarreia infantil, em crianças menores de cinco anos, nos países em desenvolvimento (GOMES, et al., 1991). O quadro clínico causado por essa categoria é diarreia líquida com muco, febre e desidratação (DDTHA/CVE/SES-SP, 2002).

Em 1995, no 2º Simpósio Internacional sobre EPEC, realizado em São Paulo, a EPEC foi classificada em duas subcategorias denominadas de EPEC típica

(EPEC-t) e atípica (EPEC-a). As EPEC-t são caracterizadas por possuírem o gene *eae* (EPEC *attaching and effacing*) e plasmídeo EAF (EPEC *adherence factor*), que codifica a fímbria BFP (*Bundle Forming Pilus*), responsável pelo padrão de aderência em células epiteliais. As EPEC-a apresentam o gene *eae*, porém não possuem o plasmídeo EAF (KAPER, 1996).

Uma definição abrangente de EPEC não requer necessariamente a presença do plasmídeo EAF, somente a habilidade de causar a lesão A/E (*attaching and effacing*), ou seja, presença de *eae* (KAPER, 1996).

As subcategorias são representadas por sorotipos distintos, sendo que as EPEC-t pertencem aos seguintes sorotipos: O55:H[6], O86:H34, O111:H[2], O114:H2, O119:H[6], O127:H6, O142:H6 e O142:H34 (SOUZA, 2013 e SOUZA, et al., 2016). As EPEC-a pertencem aos sorotipos: O26:H[11], O55:H[7], O55:H[34], O86:H[8], O111ac:H[8], O111:H[9], O111:H25, O119:H2, O125:H6 e O128:H2 (TRABULSI; KELLER; GOMES, 2002).

A EPEC-t é a categoria original de EPEC, seu comportamento epidemiológico se restringe aos seres humanos e sua patogenia é bem definida. A EPEC-a está relacionada à diarreia humana em países desenvolvidos e em desenvolvimento, podendo ser encontrada em diversos animais, alimentos e ambientes (VIDAL, et al., 2007). Sua patogênese e via de transmissão não estão nitidamente estabelecidas, apesar de sua abundante distribuição e da sua participação comprovada como causa de diarreia humana (HERNANDES, et al., 2009).

A lesão A/E é o mecanismo patogênico da EPEC, característica histopatológica intestinal decorrente de sua infecção (NATARO; KAPER, 1998) e envolve genes localizados na região LEE (*locus of enterocyte effacement*), considerada uma ilha de patogenicidade (MCDANIEL; KAPER, 1997). Essa lesão decorre da aderência bacteriana inicial e íntima às células da mucosa intestinal, que induz mudanças no citoesqueleto da célula hospedeira e forma estruturas semelhantes a um pedestal, levando à destruição das microvilosidades intestinais e suas funções, culminando com a diarreia (NATARO; KAPER, 1998).

Podem ser observados três estágios no processo enteropatogênico: 1) Aderência localizada: padrão de aderência característico em culturas de células Hep-2 (células epiteliais de laringe humana) e HeLa (células epitelial de cervix humano) produzido pelas EPEC-t. Este fenômeno é mediado pela fímbria BFP, codificada pelo plasmídeo EAF (NATARO; KAPER, 1998).

2) Transdução de sinais: após a adesão da EPEC à célula epitelial, uma diversidade de rotas de sinalização é induzida na célula eucariótica. Os genes responsáveis por ativar a transdução de sinais são codificados na região LEE. Ocorrem nesse estágio a fosforilação de proteínas com ativação da tirosina quinase e aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular que inibe a absorção de Na^+ e Cl^- (NATARO; KAPER, 1998).

3) Aderência íntima: promovida pela ação da intimina (proteína de membrana codificada pelo gene *eae*). A condensação dos filamentos de actina das microvilosidades dos enterócitos ocorre abaixo da região de aderência e resulta na formação de estruturas que se assemelham a pedestais. Esse grupo de modificações representa a base da lesão A/E (NATARO; KAPER, 1998).

A EPEC-t é raramente detectada em países desenvolvidos e atualmente, têm-se observado uma redução desta subcategoria e um aumento de EPEC-a. (COELHO, 2013; SOUZA, 2013 e SOUZA, et al., 2016).

A EPEC-a vem sendo reconhecida como um enteropatógeno emergente de países em desenvolvimento como Estados Unidos, Finlândia e Japão. Epidemias acometem tanto crianças, quanto adultos e casos esporádicos ocorrem principalmente em crianças (COELHO, 2013).

3.2.2 *E. coli* enterotoxigênica (ETEC)

A ETEC foi a segunda principal categoria de *E. coli* associada com diarreia e emergiu entre o final da década de 1960 e o início de 1970 (SACK, et al., 1971). As cepas desta categoria são importantes causadoras de diarreia em crianças na faixa etária de 2 a 3 anos (ALBERT, et al., 1995). Essa categoria é considerada também o principal agente etiológico da “diarreia dos viajantes” (DDTHA/CVE/SES-SP, 2002). O quadro clínico é caracterizado por diarreia aquosa, dor abdominal, febre baixa, náusea e mal-estar (DDTHA/DDTHA/CVE/SES-SP, 2002), semelhante ao da cólera (NATARO, et al., 2006).

Surtos de ETEC ocorrem em países em desenvolvimento e nos desenvolvidos, sendo que os casos isolados e esporádicos são mais raros. Contaminação de água e alimentos constitui a principal fonte de infecção. Características sanitárias e de higiene do ambiente tem uma forte influência para o estabelecimento da doença, porém, há proteção do indivíduo quando ocorre contato

direto com a bactéria desde a infância. ETEC causa quadro diarreico em diversos animais, mas as cepas comumente carregam toxinas e fatores de colonização diferentes das amostras isoladas de humanos (COELHO, 2013).

A ETEC está distribuída numa grande variedade de sorogrupos, constituídos por, no mínimo, 78 grupos O e 34 H. Os sorogrupos O mais comuns são: O6, O8, O15, O20, O25, O27, O49, O63, O78, O128, O148, O153, O159, O167 e O169. Os grupos O e H fortemente associados são: O8:H9, O78:H12 e O25:H42 (NATARO, et al., 2006).

O mecanismo pelo qual a ETEC promove diarreia constitui-se pela aderência na mucosa intestinal e produção de enterotoxinas. Essas toxinas são denominadas de termolábeis (LT) e termoestáveis (ST) e se diferenciam quanto à tolerância a temperatura, estrutura, mecanismo de ação e imunogenicidade (NATARO; KAPER, 1998). Dessa forma, isolados de ETEC podem produzir uma dessas toxinas ou ambas (DDTHA/CVE/SES-SP, 2002).

A aderência à mucosa intestinal é promovida por adesinas conhecidas como *Pili* tipo 1 e CFA I e II (*colonization factor antigens*), denominados também de antígenos CS (*coli surface antigens*). Ambos são os fatores de virulência mais importantes para a colonização da mucosa intestinal por ETEC (NATARO; KAPER, 1998).

A síntese das enterotoxinas inicia-se a partir da colonização. As toxinas termolábeis são divididas em LT-I e LT-II e as termoestáveis em STa (ou ST-I) e STb (ou ST-II) (NATARO; KAPER, 1998).

A LT-I é produzida por ETEC patogênicas ao homem e animais, a LT-II encontra-se primordialmente em amostras de animais (COSTA, et al., 2006). A LT-I se assemelha à toxina produzida por *Vibrio cholerae*, possui uma subunidade A e cinco subunidades B. As subunidades B se ligam ao mesmo receptor da toxina colérica (gangliosídeo GM1), permitindo que a subunidade A entre. A subunidade A possui como alvo principal uma proteína de membrana responsável por regular a adenilato-ciclase. Dessa forma, ocorre um aumento de AMPc (monofostato de adenosina cíclico), com conseqüente desequilíbrio hidrossalínico na célula, que leva ao acúmulo de água no lúmen intestinal, provocando assim a diarreia aquosa (NATARO; KAPER, 1998).

As duas classes de ST se diferem em estrutura e mecanismo de ação. A STa apresenta duas variantes: STh (ou ST-Ib), encontrada principalmente em humanos,

e STp (ou ST-1a), isolada de humanos e animais (NATARO; KAPER, 1998). A classe STb relaciona-se fundamentalmente a cepas ETEC isoladas de suínos, porém, foram observadas algumas cepas ETEC expressando STb de origem humana (TRABULSI; KELLER; GOMES, 2002 e KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). De modo parecido, a STa liga-se à guanilato-ciclase, resultando no aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico e hipersecreção imediata de líquidos (NATARO; KAPER, 1998).

3.2.3 *E. coli* enteroinvasora (EIEC)

Essa categoria apresenta características genéticas, bioquímicas e patogênicas semelhantes aos isolados de *Shigella* spp (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). Com relação às características bioquímicas, a grande maioria das cepas de *E. coli* são móveis e descarboxilam a lisina, propriedades que raramente podem ser observadas entre os isolados de EIEC e *Shigella* spp (VAN DEN BELD; REUBSAET, 2012).

Relatos de surtos envolvendo as EIEC são normalmente associados à transmissão de água e/ou alimentos contaminados nos países em desenvolvimento (COELHO, 2013).

O quadro clínico causado por EIEC é semelhante e geralmente confundido com o de *Shigella* spp., sendo caracterizado por diarreia aquosa, dor abdominal severa, vômitos, tenesmo, cefaleia, febre, calafrios e mal-estar generalizado, que geralmente precede uma disenteria leve, com progressão, em alguns casos, para fezes com sangue e muco (DDTHA/CVE/SES-SP, 2001).

A EIEC é o único patotipo de *E. coli* que possui patogênese intracelular, com capacidade de invasão e replicação em células epiteliais e macrófagos, provocando a apoptose nessas células. Além disso, a produção de enterotoxinas também é importante na patogênese da diarreia aquosa causada por essa categoria (CROXEN; FINLAY, 2010).

O mecanismo de patogênese das EIEC consiste nas seguintes etapas: invasão da mucosa intestinal, lise do vacúolo endocítico, multiplicação bacteriana, movimentação no citoplasma e passagem para as células adjacentes (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). Para que tal mecanismo ocorra é necessária a

expressão de vários genes, tanto cromossomais como plasmidiais (VAN DEN BELD; REUBSAET, 2012).

Os genes necessários para a invasão se encontram no plasmídeo de invasão chamado pINV, que codifica proteínas invasivas como as Ipa (*invasion plasmid antigen*) e as demais que estão envolvidas no processo patogênico (ANGELES, 2002).

O conjunto do gene *ipa* codifica as proteínas IpaA, IpaB, IpaC e IpaD. Um dos loci é fundamental para a invasão e se encontra perto de uma região do plasmídeo onde ocorrem deleções espontâneas. A perda do plasmídeo de invasão ou deleção espontânea de uma região que contenha genes *ipa* torna a bactéria não invasiva e não patogênica. O gene *ipa* está presente no pINV, mas não faz parte do conjunto dos genes *ipaBCDA*. Dessa forma, a pesquisa de *ipa* é mais sensível para diagnóstico laboratorial por ser pouco comprometida pela perda do plasmídeo e/ou eventos de deleção seletiva do plasmídeo de invasão (VENKATESAN; BUYSSE; KOPECKO, 1989).

Os principais sorogrupos dessa categoria são: O28ac, O29, O112, O124, O136, O143, O144, O152, O164 e O167 (DDTHA/CVE/SES-SP, 2001). O número de antígenos O relacionados à EIEC são limitados e três deles (O112ac, O124 e O152) estão presentes em *Shigella* (GIBOTTI, et al., 2004).

3.2.4 E. coli produtora da toxina Shiga (STEC)

Essa categoria foi reconhecida, pela primeira vez, como patogênica em humanos nos Estados Unidos em 1982, durante um surto de diarreia sanguinolenta severa (DDTHA/CVE/SES-SP, 2000 e SOUZA, 2013). O sorotipo identificado foi o O157:H7, isolado em hambúrgueres contaminados (DDTHA/CVE/SES-SP, 2000).

As infecções por STEC são relativamente raras nos países em desenvolvimento, contudo, nos países desenvolvidos, muitos surtos são narrados, como o surto que ocorreu na Alemanha, em 2011, onde diversos casos e óbitos foram causados por um híbrido, STEC-EAEC, associado com quadro diarreico sanguinolento e evolução para a síndrome hemolítica urêmica (HUS – *hemolytic uremic syndrome*). (COELHO, 2013).

As STEC são importantes patógenos causadores de diarreia aquosa, sanguinolenta com desenvolvimento de colite hemorrágica e HUS no mundo todo

(MORABITO, et al., 1998). O gado bovino e outros ruminantes são reservatórios naturais desse patótipo e o homem pode se infectar ao consumir alimentos contaminados com as fezes desses animais (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

STEC é considerada uma categoria que engloba *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) e possui como representante clássico o sorotipo O157:H7, porém mais sorogrupos e sorotipos têm sido descritos e estão relacionados a uma variedade de manifestações clínicas (COELHO, 2013). A diferença entre as EHEC das demais STEC é que EHEC possui a ilha de patogenicidade LEE, ou seja, é capaz de causar a lesão A/E, semelhante à provocada por EPEC (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). A EHEC está intimamente associada à HUS (CROXEN; FINLAY, 2010), cujo quadro clínico se caracteriza por manifestações de insuficiência renal aguda, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática (LÓPEZ, et al., 2000).

As manifestações diarreicas provocadas por STEC se atribuem a duas enterotoxinas semelhantes à toxina de Shiga, Stx-1 e Stx-2, também conhecidas como verotoxinas. A Stx-1 é idêntica a toxina de Shiga produzida por *Shigella dysenteriae* tipo 1. As duas toxinas possuem cinco subunidades B e uma subunidade A (LEVINE, 1987).

As subunidades B se ligam ao receptor Gb3, que é expresso extensamente nas células endoteliais glomerulares. Após a endocitose mediada pelo receptor, a subunidade A é internalizada e ativada, levando à depuração de adenosinas específicas no ácido ribonucleico (RNA) ribossômico 28S, resultando na inibição irreversível do alongamento da proteína e apoptose das células endoteliais (BERGAN, et al., 2012). A Stx é produzida no cólon e se transporta até os rins através da corrente sanguínea, causando danos nas células endoteliais renais e obstruindo a microvasculatura, por meio da combinação da toxicidade direta e indução local da síntese de quimiocinas, resultando na inflamação renal onde a HUS pode se desenvolver (POLITO; KIRSZTAJN, 2010).

3.2.5 *E. coli* enteroagregativa (EAEC)

Em 1987, pesquisadores examinaram amostras de *E. coli* isoladas por meio de um estudo epidemiológico sobre a etiologia da diarreia no Chile e encontraram cepas que apresentavam um padrão de aderência semelhante a empilhados de tijolos. Esse padrão foi denominado de aderência agregativa (AA) (NATARO, 1987).

As EAEC são definidas como cepas de *E. coli* que se aderem às células de cultura de Hep-2 ou HeLa e expressam o padrão AA (NATARO, 1987).

Atualmente esse enteropatógeno vem sendo reconhecido como causa de diarreia em crianças e adultos de países em desenvolvimento (COELHO, 2013).

De modo parecido ao que ocorreu com as EPEC, as EAEC também foram classificadas nos grupos típica e atípica (SARANTUYA, et al., 2004). Essa classificação se baseia na presença ou ausência do gene *aggR* (*activator aggregative adherence regulator*), responsável por codificar uma proteína reguladora global dos genes de virulência de EAEC e que está localizado no seu plasmídeo de virulência (pAA – plasmídeo de aderência agregativa) (NATARO, et al., 1994).

O mecanismo patogênico da diarreia causada por EAEC ainda não foi totalmente esclarecido, entretanto, vários fatores de virulência vêm sendo identificados. As fímbrias de aderência agregativa I e II (responsáveis pela aderência à mucosa intestinal) (NATARO, et al., 1992), a hemolisina, a toxina termoestável chamada EAST, a toxina conhecida como *Pet* (*plasmidencoded toxin*) (GARCIA, et al., 1999), a produção de biofilme e a inflamação da mucosa intestinal fazem parte da patogênese desta categoria (NAVARRO-GARCIA; ELIAS, 2011).

Em uma compilação de vários relatos, Nataro e Kaper (1998) relataram os sorotipos de EAEC mais frequentes: O3:H2, O15:H18, O44:H18, O86:NM, O77:H18, O111:H12, O111:H21 e O127:H2. Há um grande número de amostras de EAEC não tipáveis quanto ao antígeno O ou rugosas. Muitas cepas dessa categoria são imóveis ou não tipáveis quanto ao antígeno H, o que dificulta a análise da relação entre sorotipo e outras características da amostra (VIAL, et al., 1988).

3.2.6 *E. coli* aderente difusa (DAEC)

DAEC foi assim denominada por apresentar padrão de aderência difusa (AD) quando colocada em contato com células epiteliais cultivadas (Hep-2 ou HeLa) (SCALETSKY; SILVA; TRABULSI, 1984), onde as bactérias se aderem de forma difusa sobre toda a superfície celular (BILGE, et al., 1989).

A associação entre DAEC e diarreia é controversa, uma vez que grande parte dos estudos epidemiológicos não associa esse patótipo à doença diarreica (GIRÓN, et al., 1991).

Alguns estudos apontam para a DAEC como causa de diarreia infantil relacionada à idade e em imunocomprometidos (ALBERT, et al., 1999 e MANSAN-ALMEIDA; PEREIRA; GIUGLIANO, 2013). Em outros estudos a DAEC também foi descrita como causa de diarreia em adultos (JALLAT, et al., 1996 e MANSAN-ALMEIDA; PEREIRA; GIUGLIANO, 2013). Esses resultados discordantes podem ser devido à heterogeneidade entre os isolados, ao método de diagnóstico e ao fato da associação da DAEC com diarreia ser dependente da idade (GIRÓN, et al., 1991). No Brasil, esse patotipo foi associado como agente causador de gastroenterite aguda, porém apenas em crianças com idade inferior a 12 meses (SCALETSKY, et al., 2002).

Até o momento, apenas dois possíveis fatores de virulência foram identificados em DAEC. Um deles é a adesina fimbrial F1845, caracterizada na cepa padrão C1845, cujos genes estão presentes no cromossomo bacteriano e também no plasmídeo (BILGE, et al., 1989). Essa proteína pertence à família de adesinas Dr, sendo encontradas em torno de 75% das cepas de DAEC (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004). Essas adesinas utilizam o DAF (*decay-accelerating factor*) como receptor, que geralmente protege as células do sistema complemento (BERNET-CAMARD. et al., 1996). O outro possível fator de virulência é a AIDA-I (*adhesin involved in diffuse adherence*), uma proteína de membrana externa (BENZ; SCHMIDT, 1989).

Apesar da patogênese não estar completamente estabelecida, sabe-se que as cepas de DAEC são capazes de induzir a extensão de projeções longas e finas da parede celular. Essas projeções envolvem a bactéria, protegendo-a da ação de antimicrobianos e do sistema imune do hospedeiro (NATARO; KAPER, 1998).

3.3 Diagnóstico Laboratorial

Para o isolamento de *E. coli*, inicialmente as amostras fecais são semeadas em meios seletivos indicadores, como o ágar Mac Conkey (MC) e/ou ágar EMB (Eosina Azul de Metileno). Posteriormente a incubação, as colônias suspeitas são submetidas aos meios de triagem *Triple Sugar Iron Agar* (TSI) ou Rugai e Araújo modificado. A caracterização bioquímica pode ser realizada por meio de testes bioquímicos convencionais, em aparelhos semiautomatizados ou automatizados (WINN Jr, et al., 2008). Após a identificação do gênero ou espécie bacteriana,

realiza-se a técnica de soroaaglutinação, que pode ser feita em lâminas ou tubos (SOUZA, 2013).

Além do método convencional, técnicas que envolvem aspectos moleculares se fazem necessárias para a identificação das categorias de DEC. A PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) convencional é utilizada constantemente na investigação das DEC. Para a pesquisa dos isolados bacterianos, são necessárias muitas reações individuais na detecção dos vários fatores de virulência. Com o objetivo de reduzir o número de testes necessários, têm sido desenvolvidos diversos sistemas de PCR multiplex, para a amplificação concomitante de dois ou mais *loci* em uma única reação (SOUZA, 2013).

Para o diagnóstico da EPEC, após o seu isolamento, é realizada a sorotipagem (SOUZA, et al., 2016). Existe um método que se baseia na forma de interação com linhagens celulares *in vitro*, onde isolados de EPEC-t possuem adesão localizada em células Hep-2 em 3 horas e isolados de EPEC-a podem apresentar outros padrões de aderência em 6 horas. Por meio do *immunoblotting*, anticorpos policlonais e monoclonais anti-intimina são obtidos e reconhecem muitos sorotipos de EPEC e EHEC que expressam vários subtipos de intimina (ROCHA, 2012).

Existem ainda a prova de FAS (*fluorescent actin-staining* – coloração fluorescente à actina), o PCR e suas variações, que amplificam genes que codificam os fatores de virulência, permitindo a identificação e subclassificação de EPEC (SOUZA, et al., 2016). A fímbria BFP e a proteína intimina são exemplos de fatores de virulência utilizados na sua identificação (SOUZA, 2013).

O diagnóstico de ETEC depende preferivelmente da identificação de suas enterotoxinas, LT e/ou ST. Para a detecção de ST os bioensaios utilizam animais, tornando o seu uso impossível na rotina clínica. Para a detecção de LT os bioensaios avaliam seu efeito citopático em culturas celulares. Com o objetivo de facilitar a pesquisa dessas toxinas, foram criados testes imunossorológicos para essa função. Para ST, foram desenvolvidos o RIA (*radioimmunoassay*) e ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Para LT, os testes Biken, ELISA, ensaios de aglutinação e ensaio de coaglutinação estafilocócica são específicos, porém, não são largamente utilizados para fins diagnósticos (ROCHA, 2012).

Nos ensaios de revalidação, foram testados um meio de cultura para melhor expressão de LT-I, a utilização da polimixina capaz de liberar a toxina do periplasma

e uma quantidade maior de amostras de ETEC produtoras e não produtoras de LT. Tal revalidação resultou em um método com 100% de sensibilidade e 99% de especificidade (ROCHA, 2012).

Para a investigação de STEC, pesquisam-se as toxinas de Shiga (Stx-1 e/ou Stx-2) (SOUZA, 2013). Com o intuito de diminuir a dificuldade de isolamento do agente patogênico, são realizados procedimentos de pré-enriquecimento da amostra por meio da separação imunomagnética (IMS) e/ou cultivo em meio de enriquecimento próprio. Para a IMS existem kits disponíveis para o sorogrupo O157 e para os não O-157 (ROCHA, 2012).

Para a pesquisa do sorotipo O157:H7 é importante que a amostra de fezes seja semeada em ágar sorbitol-MacConkey (SMAC). Diferentemente da maioria das *E. coli*, esse sorotipo não fermenta rapidamente o sorbitol e não produz b-glucuronidas, não possui bom crescimento em temperaturas acima de 41°C (DDTHA/CVE/SES-SP, 2000).

O teste considerado padrão ouro para o diagnóstico de STEC é o teste de citotoxicidade em células Vero, que detecta e confirma a produção de Stx-1 e Stx-2. Métodos imunossorológicos para detecção de Stx foram desenvolvidos, como: ELISA, *colony immunoblot* e aglutinação passiva em látex (ROCHA, 2012).

O diagnóstico laboratorial de EIEC consiste na demonstração da invasão desse patógeno em culturas de tecido ou em modelo animal apropriado, com o objetivo de diagnosticar a disenteria que o mesmo causa (DDTHA/CVE/SES-SP, 2001). A PCR também possibilita o diagnóstico de EIEC. Os fatores de virulência utilizados são as proteínas de invasão conhecidas como Ipa, codificadas pelo plasmídeo pINV (SOUZA, 2013).

O teste de adesão em células HeLa ou Hep-2 para demonstração do padrão AA é usado como diagnóstico padrão do patótipo EAEC, pelo fato de ainda não ter sido encontrado um determinante genético comum para todos os isolados desse patógeno. O fenótipo de agregação bacteriana pode também ser demonstrado pela formação de uma película na superfície da cultura, quando cepas de EAEC são cultivadas em caldo Muller-Hinton, tal como pela capacidade que essas bactérias possuem em formar biofilmes sobre superfícies de vidro ou poliestireno, que é uma característica importante relacionada à virulência de EAEC (VASCONCELLOS, 2009).

Em 1995, a sonda CVD432 (detecta a presença do plasmídeo associado à

virulência de EAEC) foi sequenciada e desenhado um par de iniciadores para a detecção desse patótipo pela PCR. Anos depois foi evidenciado que o fragmento sonda CVD432, na verdade corresponde ao gene *aatA* (*APEC autotransporter*), passando a herdar essa denominação. O diagnóstico para EAEC baseado na técnica de PCR *multiplex* foi proposto, utilizando a detecção simultânea de marcadores plasmidiais ou cromossômicos. Essa técnica é considerada específica e sensível para a caracterização de cepas de EAEC isoladas de fezes (VASCONCELLOS, 2009).

A identificação de DAEC ocorre por meio da ausência de marcadores próprios de outros patótipos de *E. coli* e do padrão AD em cultura de células. A demonstração do padrão AD em cultura de células HeLa ou Hep-2 é o teste padrão-ouro de identificação, no entanto trata-se de um método trabalhoso, realizado apenas em laboratórios de pesquisa (FAGUNDES, 2013).

Ensaio de hibridização, PCR convencional e PCR em tempo real são largamente utilizados em estudos epidemiológicos para identificação de DAEC. Eles foram criados com base na detecção de sequências conservadas entre os operons que codificam as adesinas Afa/Dr. O *DAF clustering assay* (DCA), ensaio fenotípico, foi desenvolvido com o objetivo de identificar amostras positivas para adesinas Afa/Dr. A única desvantagem dos ensaios moleculares e do DCA é que ambos identificam somente amostras portadoras de tal família de adesinas, que não é um marcador comum para todos os isolados de DAEC (FAGUNDES, 2013).

4. MATERIAL E MÉTODOS

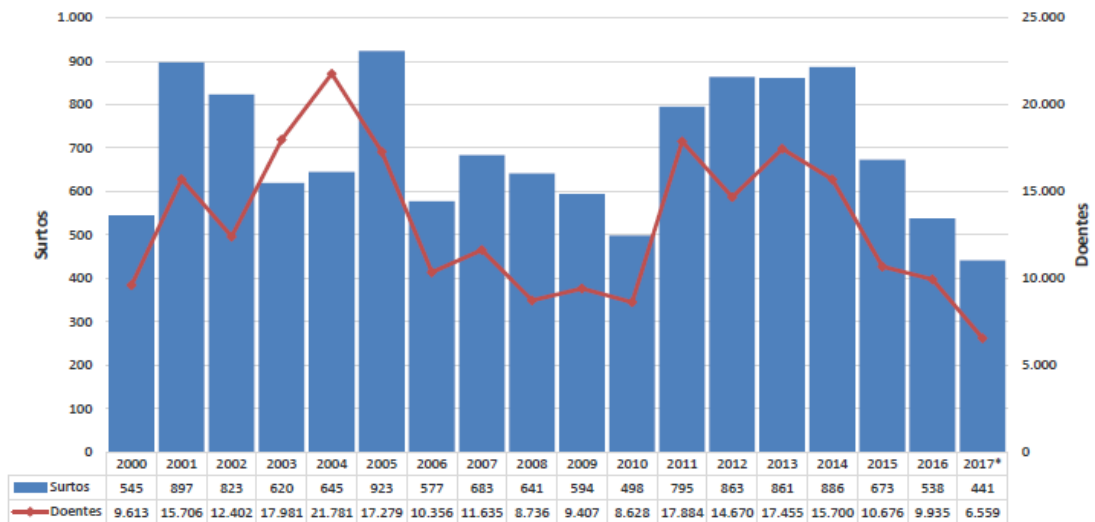
Trata-se de um estudo de revisão narrativa elaborada com base em artigos científicos, livros, manuais, dissertações de mestrado, teses de doutorado, monografias e portais eletrônicos. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde e Google Acadêmico, onde foram pesquisadas as informações disponíveis sobre a epidemiologia das diarreias associadas as *E. coli* diarreiogênicas no período de 2000 a 2017, por meio dos seguintes descritores: diarreia, doenças transmitidas por alimentos e *E. coli*.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Perfil epidemiológico de surtos e casos por *E. coli* no Brasil

O Gráfico 1 demonstra o número de surtos e doentes por DTA no Brasil no período de 2000 a 2017. No referido período verificou-se aumento de surtos em 2001, 2005 e 2011 a 2014. Quanto ao número de doentes, houve um aumento expressivo em 2001, 2004, 2007, 2011 e 2013. O número de doentes diminuiu expressivamente a partir de 2013.

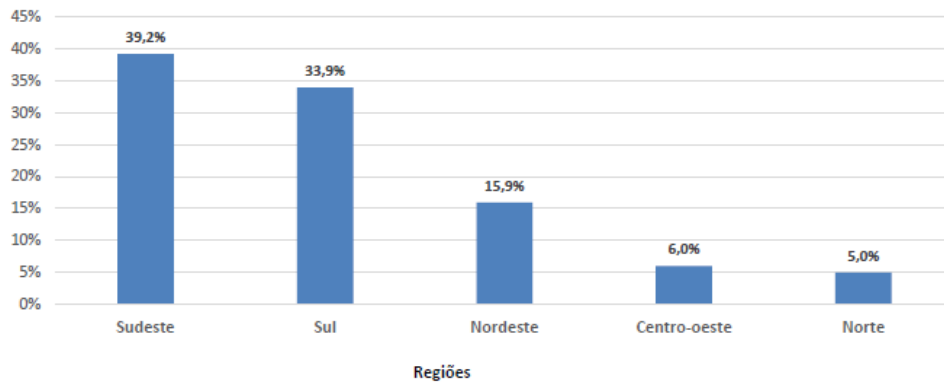
Gráfico 1 – Série histórica de surtos e doentes por DTA, Brasil, 2000 a 2017.



Fonte: Sinan/SVS/Ministério da Saúde

O Gráfico 2 representa a distribuição dos surtos de DTA em cada região do Brasil no período de 2000 a 2017. As regiões com maior e menor número de surtos foram respectivamente a sudeste com 39,2% e norte com 5,0%, resultados esperados devido a região sudeste possuir a maior densidade populacional do Brasil e a região norte a menor.

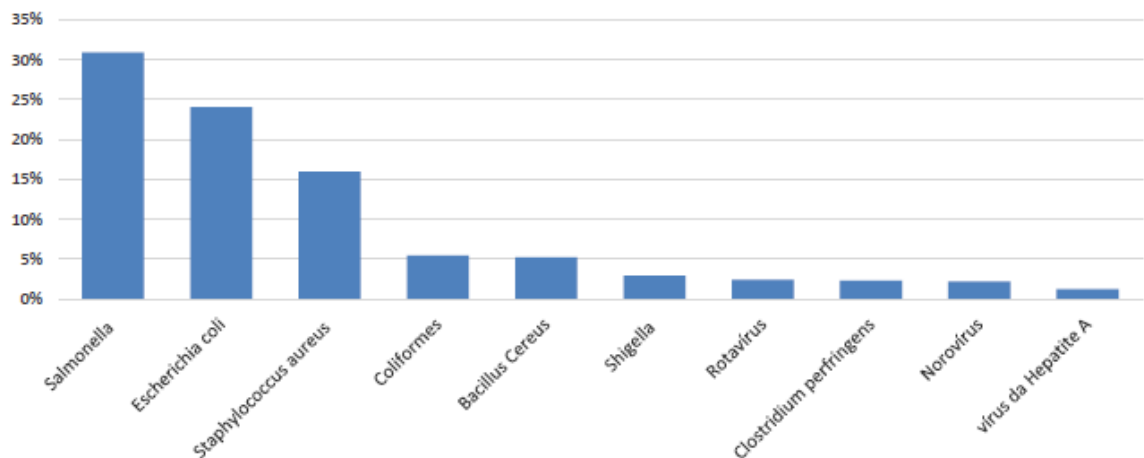
Gráfico 2 – Distribuição dos surtos de DTA por região, Brasil, 2000 a 2017.



Fonte: Sinan/SVS/Ministério da Saúde

Conforme apresentado no Gráfico 3, os dois agentes etiológicos mais identificados nos surtos de DTA no Brasil no período de 2000 a 2017 foram respectivamente *Salmonella* spp. e *E. coli*.

Gráfico 3 – Distribuição dos 10 agentes etiológicos mais identificados em surtos de DTA. Brasil, 2000 a 2017.



Fonte: Sinan/SVS/Ministério da Saúde

Na Tabela 1, com relação aos surtos ocasionados por *E. coli* associada a outros patógenos, no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016 foram isolados os sorogrupos O119, O157 e O128 nos anos 2006, 2007 e 2008 respectivamente. Nesse período os patótipos EPEC, ETEC, STEC, EIEC e EAEC foram identificados. Não houve identificação do patótipo DAEC e o patótipo EPEC foi o mais identificado. Com relação aos casos ocasionados exclusivamente por *E. coli*, no ano 2006 106 casos foram provocados pelo sorogrupo O128. Foram identificados

os patótipos EPEC, ETEC, STEC, EIEC e EAEC, onde novamente o patótipo DAEC não foi identificado e o patótipo mais identificado foi EPEC. No período em questão ocorreram três óbitos ocasionados por *E. coli*, nos anos 2006, 2013 e 2014.

Há numerosos relatos de diarreias envolvendo *E. coli* não sorotipadas, comprometendo sua relação como verdadeira causa destes episódios, sendo necessária, portanto intensificar a identificação de sorótipos para elucidação e notificação dos casos e assim gerar subsídios para ações de prevenção e controle da doença.

Tabela 1 – Surtos de *E. coli* notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016.

Ano	Surtos <i>E. coli</i> associada a outros patógenos	Casos <i>E. coli</i> associada a outros patógenos	Surtos <i>E. coli</i>	Casos <i>E. coli</i>	Óbitos	Faixa etária (casos de <i>E. coli</i>)					
						<1a	1-4a	5-19a	20-49a	≥50a	IGN
2006	2 <i>E. coli</i> O119	527	2	136 total	1						
				106 - O128		19	39	36	8	4	0
				30 (não sorogrupada)	0	0	0	0	0	30	0
2007	1 STEC O157	74	1	60 - ETEC	0	2	50	0	1	4	3
2008	4 EPEC <i>E. coli</i> O128	117	2	52 total	0	0	1	4	1	2	0
				8 - EPEC	0	0	17	5	10	12	0
2009	10 EPEC EIEC	410	4	129 total	0	0	0	9	2	0	10
				21 - EPEC	0	0	0	0	6	0	0
				6 (não sorogrupada)	0	0	0	0	6	0	0
				89 - classe A	0	0	3	73	13	0	0
				13 (não sorogrupada)	0	0	0	8	5	0	0
2010	8 ETEC EPEC	133	4	77 total	0	1	27	0	1	1	0
				30 - EPEC	0	3	30	0	0	2	0
				35 (não sorogrupada)	0	0	4	0	0	0	0
				4 - EPEC	0	0	0	4	4	0	0
				8 (não sorogrupada)	0	0	0	4	4	0	0

continuação tabela 1

Ano	Surtos <i>E. coli</i> associada a outros patógenos	Casos <i>E. coli</i> associada a outros patógenos	Surtos <i>E. coli</i>	Casos <i>E. coli</i>	Óbitos	Faixa etária (casos de <i>E. coli</i>)					
						<1a	1-4a	5-19a	20-49a	≥50a	IGN
2011	5 EIEC EPEC ETEC	6143	8	234 total	0	0	0	1	2	0	0
				3 (não sorogrupada)							
				2 - EIEC	0	0	0	0	2	0	0
				2 - EPEC e STEC	0	0	1	0	1	0	0
				35 (não sorogrupada)	0	0	0	0	0	0	35
				5 - EIEC	0	0	0	3	0	2	0
				175 (não sorogrupada)	0	0	112	63	0	0	0
9 (não sorogrupada)	0	0	0	0	9	0	0				
3 (não sorogrupada)	0	0	0	0	2	0	1				
2012	1	6	2	150 total	0	0	0	0	11	0	0
				11 - EPEC							
				139 (não sorogrupada)	0	0	34	22	26	2	55
2013	2	566	2	35 total	0	0	30	0	2	1	0
				33 - EPEC							
				2 (não sorogrupada)	1	0	0	0	0	1	1
2014	3 EPEC EAEC	35	4	30 total	0	0	0	0	4	0	1
				5 (não sorogrupada)							
				7 (não sorogrupada)	0	0	6	1	0	0	0
				8 (não sorogrupada)	1	0	6	0	2	0	0
				10 (não sorogrupada)	0	0	0	1	9	0	0

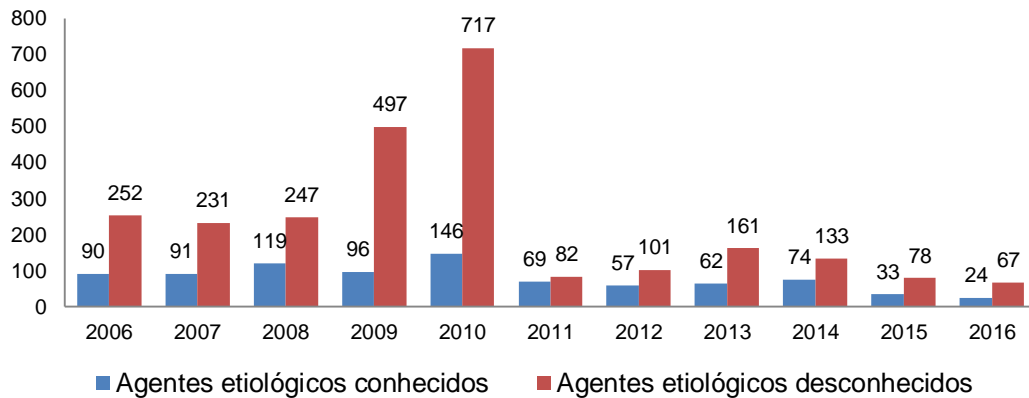
continuação tabela 1

Ano	Surto <i>E. coli</i> associada a outros patógenos	Casos <i>E. coli</i> associada a outros patógenos	Surto <i>E. coli</i>	Casos <i>E. coli</i>	Óbitos	Faixa etária (casos de <i>E. coli</i>)						
						<1a	1-4a	5-19a	20-49a	≥50a	IGN	
2015	0	0	5	128 total	0	0	0	12	0	0	0	
				12 - EPEC e <i>E. coli</i> spp								
				42 (não sorogrupada)	0	1	2	7	17	10	5	
				34 - EPEC e EAEC	0	0	29	0	5	0	0	
				35 (não sorogrupada)	0	0	1	13	9	7	5	
				5 - EPEC	0	0	1	2	2	0	0	
2016	1	238	2	22 total	0	0	1	5	0	0	0	
				6 (não sorogrupada)								
				16 - EAEC	0	4	1	2	5	4	0	

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

Conforme demonstrado no Gráfico 4, o número de surtos causados por agentes etiológicos desconhecidos é superior aos causados por agentes etiológicos conhecidos. O desconhecimento dos agentes causadores é prejudicial para prevenção, diagnóstico e tratamento das DTA, que impede o conhecimento do verdadeiro impacto das diarreias por *E. coli* e outros agentes etiológicos na população. O maior número de surtos ocorreu em 2010 permanecendo o predomínio de surtos causados por agentes etiológicos desconhecidos.

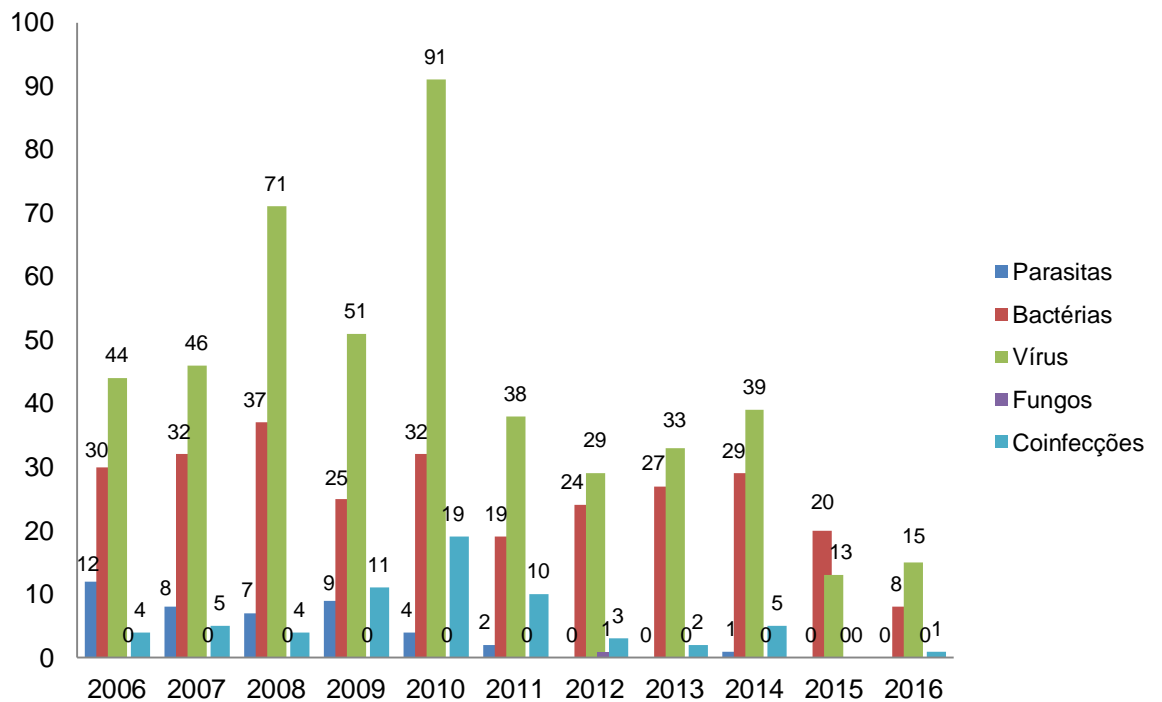
Gráfico 4 – Surtos de DTA por agentes etiológicos conhecidos e desconhecidos, notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

No Gráfico 5, verifica-se que os dois principais micro-organismos conhecidos causadores de diarreias no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016 foram vírus e bactérias.

Gráfico 5 – Surtos de DTA notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016, segundo agente etiológico.

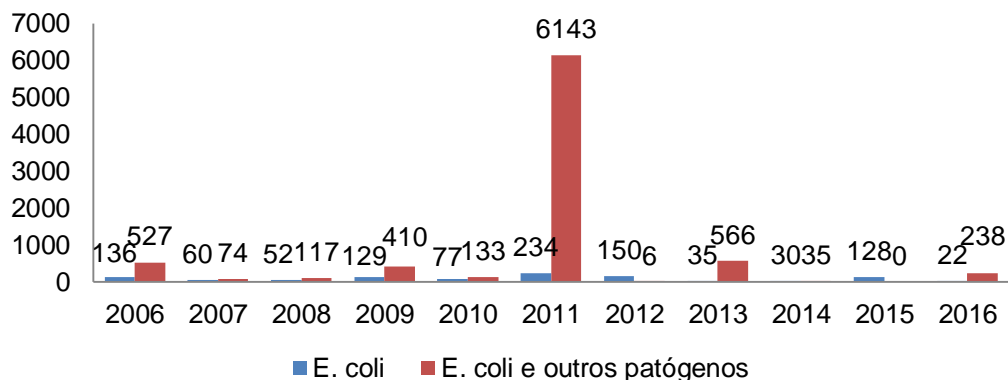


Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

De acordo com os dados do CVE, no ano 2009 ocorreu o maior número de surtos por *E. coli* associados a outros patógenos, com 27,0% em 2011 o maior número de surtos exclusivos por *E. coli* (22,0%) e 2007 o menor (3,0%). Em 2015 não houve surtos associados a *E. coli*.

Conforme demonstrado no Gráfico 6, no período de 2006 a 2016 o número de casos de diarreia por *E. coli* associada a e outros patógenos permaneceu maior em comparação aos casos de *E. coli*, com aumento expressivo em 2011.

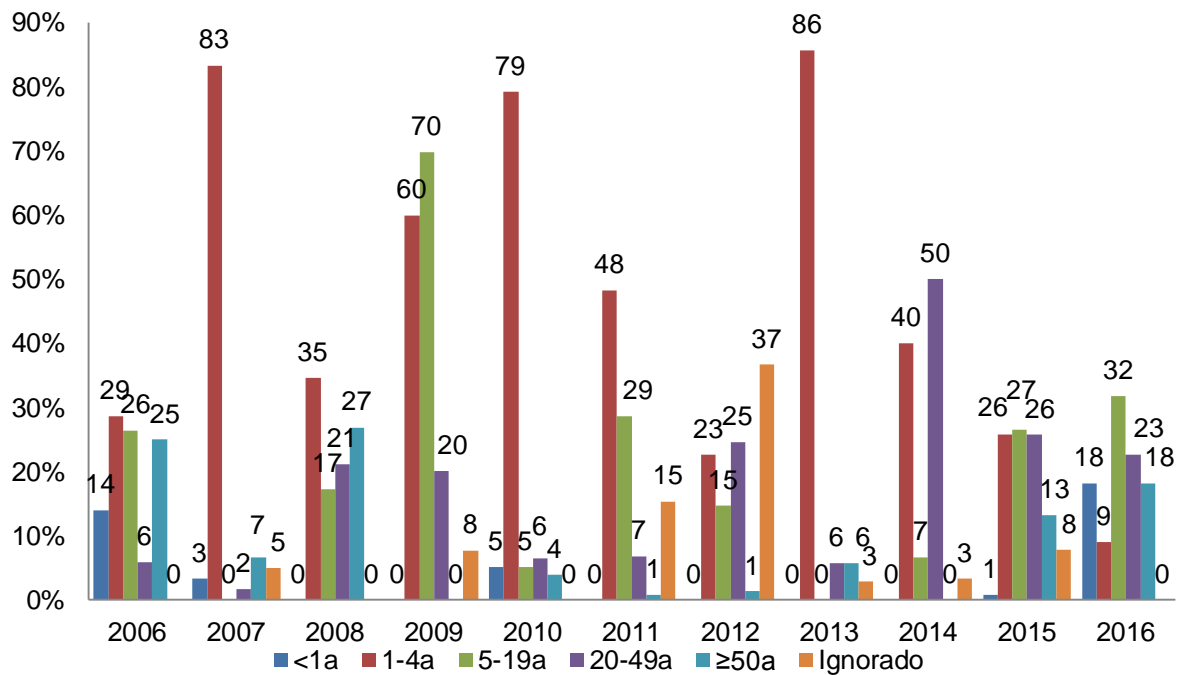
Gráfico 6 – Casos de diarreia por *E. coli* no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

No Gráfico 7, a faixa etária mais acometida no período 2006 a 2016 foi de 1 a 4 anos. Ocorreram variações de faixa etária em 2009 e 2016 com predomínio de casos na faixa de 5 a 19 anos e 2014 de 20 a 49 anos.

Gráfico 7 – Percentual de casos de diarreia por *E. coli*, notificados no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016, segundo a faixa etária.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

5.2 Perfil epidemiológico de surtos e casos por *E. coli* em países das Américas

De acordo com a Tabela 2, *Salmonella* foi a primeira etiologia mais comum confirmada como causa de surtos e doenças, seguida por STEC. *Listeria*, *Salmonella* e STEC foram as causas mais comuns de hospitalizações e mortes relatadas entre pessoas em surtos com uma única etiologia confirmada.

Tabela 2 – Número e porcentagem de surtos de DTA, casos, hospitalizações e óbitos notificados nos Estados Unidos da América no período de 2009 a 2015.

Etiology	Outbreaks				Illnesses				Hospitalizations				Deaths			
	CE*	SE	Total	%	CE	SE	Total	%	CE	SE	Total	%	CE	SE	Total	%
Bacterial																
<i>Salmonella</i> ^a	896	53	949	23	23,662	510	24,172	30	3,168	39	3,207	60	29	0	29	20
<i>Escherichia coli</i> , Shiga toxin-producing (STEC) ^b	191	12	203	5	2,378	87	2,465	3	672	21	693	13	12	1	13	9
<i>Campylobacter</i> ^c	155	46	201	5	2,095	214	2,309	3	134	17	151	3	1	0	1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	108	90	198	5	5,132	2,702	7,834	10	16	2	18	0	4	0	4	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	40	75	2	1,255	426	1,681	2	69	17	86	2	0	0	0	0
<i>Bacillus cereus</i>	23	42	65	2	551	288	839	1	2	4	6	0	0	0	0	0
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	35	14	49	1	227	53	280	0	18	2	20	0	0	0	0	0
<i>Shigella</i> ^{##}	32	7	39	1	1,193	33	1,226	1	108	2	110	2	1	0	1	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	35	1	36	1	380	8	388	0	334	7	341	6	74	1	75	52
<i>Clostridium botulinum</i>	19	2	21	1	85	6	91	0	72	6	78	1	4	0	4	3
<i>Yersinia enterocolitica</i>	3	1	4	0	20	4	24	0	7	0	7	0	1	0	1	1
<i>Vibrio cholerae</i>	1	2	3	0	3	14	17	0	3	1	4	0	1	0	1	1
<i>Streptococcus</i> , Group A	2	1	3	0	72	40	112	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> , Enteroggregative	3	0	3	0	50	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Vibrio</i> other	2	0	2	0	7	0	7	0	3	0	3	0	0	0	0	0
<i>Vibrio vulnificus</i>	0	1	1	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	1	1	1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0	1	1	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Coxiella burnetii</i>	0	1	1	0	0	5	5	0	0	1	1	0	0	0	0	0
<i>Francisella novicida</i>	1	0	1	0	3	0	3	0	3	0	3	0	1	0	1	1
<i>Brucella</i> spp.	1	0	1	0	4	0	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0
<i>Clostridium</i> other	1	0	1	0	12	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> , Enteropathogenic	1	0	1	0	30	0	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	1	0	13	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	34	34	1	0	469	469	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Subtotal	1,553	353	1,906	47	37,647	4,899	42,546	52	4,611	120	4,731	88	128	3	131	92

Fonte: DEWEY-MATTIA, D. et al., 2018.

Abreviações: CE = etiologia confirmada; SE = etiologia suspeita.

A Figura 1 apresenta um mapa com a distribuição de patótipos de *E. coli* em diferentes países da América Latina (México, Brasil, Argentina, Chile, Venezuela, Nicarágua, Paraguai, Uruguai, Colômbia e Peru), com base em estudos epidemiológicos realizados por diferentes pesquisadores confirmando a prevalência regional de diferentes isolados patogênicos de *E. coli*. Os patótipos de *E. coli* são representados por cores diferentes. O tamanho da fonte representa aqueles que

são mais prevalentes em cada país, sendo que o patotipo com a fonte maior é o principal causador de doenças diarreicas. Analisando a figura, conclui-se que a EPEC é a categoria predominante em quatro países da América Latina (Venezuela, Chile, Argentina e Uruguai), seguida da ETEC (México, Nicarágua e Colômbia) e EAEC (Peru, Paraguai e Brasil) em três países cada. (TORRES, 2017).

Figura 1 – Prevalência das *E. coli* diarreio gênicas na América Latina no período de 2009 a 2016.

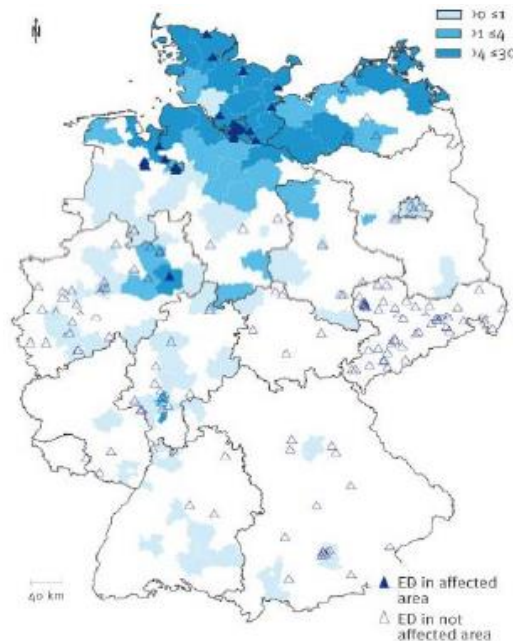


Fonte: Torres, 2017.

5.3 Síndrome hemolítica urêmica e *Escherichia coli* – o surto na Alemanha

No início de maio de 2011 ocorreu um surto de diarreia sanguinolenta de enormes proporções em cinco cidades do norte da Alemanha, conforme a Figura 2, com casos que evoluíram para HUS. Além da Alemanha, foram identificados casos em outros países da Europa, nos Estados Unidos e no Canadá. A maioria dos casos identificados em outros países foi de indivíduos que estiveram presentes no norte da Alemanha ou era contato com visitantes dessas áreas (DDTHA/CVE/SES-SP, 2011).

Figura 2 – Incidência de casos de HUS na Alemanha, 2011.



Fonte: WADI, M. et al., 2011

Cerca de quatro mil casos de diarreia notificados até a última semana de junho do ano de 2011, em toda a Europa, foram relacionados a *E. coli* O104:H4, sendo aproximadamente 900 casos de HUS e 48 óbitos (32 por HUS e 16 por diarreia). Os casos que foram identificados na França podem ter sido associados à mesma fonte de transmissão na Alemanha. As autoridades do país consideraram como causa do surto o consumo de brotos de alfafa orgânicos e alguns tipos de feijões, que são produzidos em duas cidades localizadas no norte da Alemanha (DDTHA/CVE/SES-SP, 2011).

6. CONCLUSÃO

E. coli foi o segundo agente etiológico mais identificado nos surtos de DTA no Brasil.

No que diz respeito aos surtos ocasionados por *E. coli* associada a outros patógenos, no estado de São Paulo no período de 2006 a 2016 foram isolados os sorogrupos O119, O157 e O128. Nesse período EPEC foi o patotipo mais identificado e não houve identificação do patotipo DAEC. Com relação aos casos ocasionados exclusivamente por *E. coli*, no ano 2006 106 casos foram provocados pelo sorogrupo O128. Novamente o patotipo mais identificado foi EPEC e não houve

identificação do patótipo DAEC. No período em questão ocorreram três óbitos ocasionados por *E. coli*.

No referido estudo há relatos de diarreias envolvendo *E. coli* não sorotipadas, comprometendo sua relação como verdadeira causa destes episódios, sendo necessária, portanto intensificar a identificação de sorotipos para elucidação e notificação dos casos e assim gerar subsídios para ações de prevenção e controle da doença.

No estado de São Paulo, o número de surtos causados por agentes etiológicos desconhecidos é superior aos causados por agentes etiológicos conhecidos. O desconhecimento dos agentes causadores das DTA dificulta a prevenção, diagnóstico e tratamento, que impede o conhecimento do verdadeiro impacto das diarreias por *E. coli* e outros agentes etiológicos na população.

A faixa etária mais acometida em afetados em surtos por *E. coli* no estado de São Paulo foi de 1 a 4 anos com aumento da incidência nas faixas etárias de 5 a 19 anos e 20 a 49 anos.

Nos Estados Unidos, no período de 2009 a 2015 a segunda etiologia mais comum de diarreia foi a STEC, que foi também uma das causas mais comuns de hospitalizações e mortes relatadas entre pessoas em surtos com uma única etiologia confirmada.

EPEC foi a categoria predominante entre os países da América Latina, especialmente na Venezuela, Chile, Argentina e Uruguai; ETEC predominou no México, Nicarágua e Colômbia e EAEC no Peru, Paraguai e Brasil.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, M. J. et al. Case-control study of enteropathogens associated with childhood diarrhea in Dhaka, Bangladesh. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 11, p. 3458–3464, 1999.
- ALBERT, M. J. et al. Controlled study of *Escherichia coli* diarrheal infections in Bangladesh children. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 4, p. 973-977, 1995.
- ANGELES, G. R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Artículo de Revisión. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. **Salud Pública de México**, v. 44, n. 5, p. 464-475, 2002.
- BENZ, I.; SCHMIDT, M. A. Cloning and expression of an adhesin (AIDA-I) involved in diffuse adherence of enteropathogenic *Escherichia coli*. **Infect Immun.**, v. 57, n. 5, p. 1506-11, 1989.
- BERGAN, J. et al. Shiga toxins. **Toxicon**, v. 60, n. 6, p. 1085-1107, 2012.
- BERNET-CAMARD, M. F. et al. Pathogenicity of the diffusely adhering strain *Escherichia coli* C1845: F1845 adhesin-decay accelerating factor interaction, brush border microvillus injury, and actin disassembly in cultured human intestinal epithelial cells. **Infect Immun.**, v. 64, n. 6, p. 1918-28, 1996.
- BILGE, S. S. et al. Molecular characterization of a fimbrial adhesin, F1845, mediating diffuse adherence of diarrhea-associated *Escherichia coli* to HEp-2 cells. **J. Bacteriol.**, v. 171, n. 8, p. 4281-4289, 1989.
- CHEN, H. D.; FRANKEL, G. Enteropathogenic *Escherichia coli*: unraveling pathogenesis. **FEMS Microbiol. Rev.**, v. 29, n. 1, p. 83-98, 2005.
- COELHO, C. V. L. **Marcadores de enteropatogenicidade em amostras de *Escherichia coli* isoladas de crianças indígenas - etnia Guarani, Sul do estado do Rio de Janeiro.** 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública) - Departamento de Ciências Biológicas, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.
- COSTA, M. M. et al. Caracterização epidemiológica, molecular e perfil de resistência aos antimicrobianos de *Escherichia coli* isoladas de criatórios suínos dos sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 1, p. 5-8, 2006.
- CROXEN, M. A.; FINLAY, B. B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. **Nat Rev Microbiol.**, v. 8, n. 1, p. 26-38, 2010.
- DEWEY-MATTIA, D. et al. Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks – United States, 2009-2015. **MMWR Surveill Summ**, v. 67, n. 10, p. 1–11, 2018.

DIVISÃO DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO HÍDRICA E ALIMENTAR - CVE/CCD/SES-SP. **Surtos de DTA por semana epidemiológica e município, 2006-2016.** 2017.

DIVISÃO DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO HÍDRICA E ALIMENTAR - CVE/SES-SP. ***Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC).** 2001, revisado em 2011.

DIVISÃO DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO HÍDRICA E ALIMENTAR - CVE/SES-SP. ***Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC).** 2002, revisado em 2011.

DIVISÃO DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO HÍDRICA E ALIMENTAR - CVE/SES-SP. ***Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC).** 2002, revisado em 2011.

DIVISÃO DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO HÍDRICA E ALIMENTAR - CVE/SES-SP. ***Escherichia coli* O157:H7 (EHEC).** 2000, revisado em 2011.

DIVISÃO DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO HÍDRICA E ALIMENTAR - CVE/SES-SP. **Síndrome Hemolítico-Urêmica e *Escherichia coli* – o surto na Alemanha.** São Paulo, 2011.

DRASAR, B. S.; HILL, M. J. **Human intestinal flora.** New York: Academic Press, 1974. p. 36-43.

FAGUNDES, L. K. **Caracterização molecular, formação de biofilme e susceptibilidade a antimicrobianos de isolados de *E. coli* de aderência difusa Afa/Dr e não Afa/Dr.** 87 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013.

GARCIA, F. N. et al. Cytoskeletal effects induced by Pet, the Serine Protease enterotoxin of enteroaggregative *Escherichia coli*. **Infection and Immunity**, v. 67, n. 5, p. 2184-2192, 1999.

GIBOTTI, A. et al. Molecular Characterization of Enteroinvasive *Escherichia coli ipa* genes by PCR-RFLP Analysis. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, n. 1-2, p. 74-80, 2004.

GIRÓN, J. A. et al. Diffuse-adhering *Escherichia coli* (DAEC) as a putative cause of diarrhea in Mayan children in Mexico. **J. Infect. Dis.**, v. 163, n. 3, p. 507-513, 1991.

GREENE, C. E. (Ed). **Infectious diseases of the dog and cat.** 3. ed. Canada: Saunders/Elsevier, 2006. 1387 p.

HERNANDES, R. T. et al. An overview of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. **FEMS Microbiol Lett**, v. 297, n. 2, p. 137-49, 2009.

JALLAT, C. et al. *Escherichia coli* strains involved in diarrhea in France: high prevalence and heterogeneity of diffusely adhering strains. **Journal of clinical microbiology**, v. 31, n. 8, p. 2031-2037, 1993.

KAPER, J. B. Defining EPEC. **Revista de Microbiologia**, v. 27, n. 1, p. 130-133, 1996.

KAUFFMAN, F. The serology of the coli group. [S.l.] **J. Immunol.**, v. 57, n. 1, p. 71-100, 1947.

LEVINE, M. M. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. **The Journal Infectious Diseases**, v. 155, n. 3, p. 377-389, 1987.

LEVINE M. M. et al. Epidemiological studies of *Escherichia coli* diarrheal infections in a low socioeconomic level peri-urban community in Santiago, Chile. **Am J Epidemiol.**, v. 138, n. 10, p. 849-69, 1993.

LÓPEZ, E. L. et al. *Shigella* and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* causing bloody diarrhea in Latin America. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 14, n. 1, p. 41-65, 2000.

MANSAN-ALMEIDA, R.; PEREIRA, A. L.; GIUGLIANO, L. G. Diffusely adherent *Escherichia coli* strains isolated from children and adults constitute two different populations. **BMC Microbiology**, v. 13, n. 22, p. 1471-2180, 2013.

MCDANIEL, T. K.; KAPER, J. B. A cloned pathogenicity island from enteropathogenic *Escherichia coli* confers the attaching and effacing phenotype on *E. coli* K-12. **Mol Microbiol.**, v. 23, n. 2, p. 399-407, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. **Surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos no Brasil**. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual integrado de vigilância, prevenção e controle de doenças transmitidas por alimentos**. Brasília, 2010.

NATARO, J. P. et al. AggR, a transcriptional activator of aggregative adherence fimbria I expression in enteroaggregative *Escherichia coli*. **J Bacteriol.**, v. 176, n. 15, p. 4691-9, 1994.

NATARO, J. P. et al. Aggregative adherence fimbriae I of enteroaggregative *Escherichia coli* mediate adherence to Hep-2 cells and hemagglutination of human erythrocytes. **Infection and Immunity**, v. 60, n. 6, p. 2297-2304, 1992.

NATARO, J. P. et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland, and New Haven, Connecticut. **Clinical Infection Diseases**, v. 43, n. 4, p. 402-407, 2006.

NATARO, J. P. et al. Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 6, n. 9, p. 829-31, 1987.

NATARO, J. P.; KAPER, J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 1, p. 142-201, 1998.

NAVARRO-GARCIA, F.; ELIAS, V. P. Autotransporters and virulence of enteroaggregative *E. coli*. **Gut Microbes**, v. 2, n. 1, p. 13-24, 2011.

NETER, E. et al. Demonstration of antibodies against enteropathogenic *Escherichia coli* in sera of children of various ages. **Pediatrics.**, v. 16, n. 6, p. 801-8, 1955.

NOTERMANS, S.; VERDEGAAL, A. H. Existing and emergin foodborne diseases. Amsterdam, **International Journal of Food Microbiology**, v. 15, n. 3-4, p. 197-205, 1992.

POLITO, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. **J. Bras. Nefrol**, v. 32, n. 3, p. 303-315, 2010.

ROBINS-BROWNE, R. M. et al. *Escherichia coli* and community acquired gastroenteritis, Melbourne, Australia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 10, p. 1797-805, 2004.

ROCHA, L. B. **Desenvolvimento e padronização de testes imunocromatográficos para diagnóstico de *Escherichia coli* produtora da toxina de Shiga (STEC) e *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC)**. 178 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

SACK, R. B. et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from patients with severe choleralike disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 123, n. 4, p. 378-85, 1971.

SCALETSKY, I. C. A. et al. Diffusely Adherent *Escherichia coli* as a Cause of Acute Diarrhea in Young Children in Northeast Brazil: a Case-Control Study. **J Clin Microbiol.**, v. 40, n. 2, p. 645–648, 2002.

SCALETSKY, I. C. A.; SILVA, M. L.; TRABULSI, L. R. Distinctive patterns of adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to HeLa cells. **Infect. Immun.**, v. 45, n. 2, p. 534-536, 1984.

SNYDER, J. D.; MERSON, M. H. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. **Bull World Health Organ.**, v. 60, n. 4, p. 605-613, 1982.

SOUZA, C. O. **Caracterização genotípica e fenotípica de *Escherichia coli* diarreigênicas de origem humana e ambiental isoladas no estado do Pará.** 110 f. Tese (Doutorado em Biologia) – Universidade Federal do Pará, Belém-Pará, 2013.

SOUZA, C. O. et al. *Escherichia coli* enteropatogênica: uma categoria diarreigênica versátil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 7, n. 2, p. 79-91, 2016.

TORRES, A. G. *Escherichia coli* diseases in Latin America-a ‘One Health’ multidisciplinary approach. **Pathogens and Disease**, v. 75, n. 2, p. 1-7, 2017.

TRABULSI, L. R.; KELLER, R.; GOMES, T. A. T. Typical and Atypical Enteropathogenic *Escherichia coli*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 5, p. 508-513, 2002.

UNICEF (The United Nations Children’s Fund). **Diarrhoea: why children are still dying and what can be done.** Geneve, 2009.

VAN DEN BELD, M. J.; REUBSAET, F. A. Differentiation between *Shigella*, enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) and noninvasive *Escherichia coli*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 31, n. 6, p. 899-904, 2012.

VENKATESAN, M. M.; BUYSSE, J. M.; KOPECKO, D. J. Use of *Shigella flexneri ipaC* and *ipaH* sequences for the general identification of *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 27, n. 12, p. 2687-2691, 1989.

VIAL, P. A. et al. Characterization of enteroadherent-aggregative *Escherichia coli*, a putative agent of diarrheal disease. **J Infect Dis.**, v. 158, n. 1, p. 70-9, 1988.

VIDAL, J. E. et al. Molecular pathogenesis, epidemiology and diagnosis of enteropathogenic *Escherichia coli*. **Salud Publica Mex.**, v. 49, n. 5, p. 376-86, 2007.

WADI, M. et al. Enhanced surveillance during a large outbreak of bloody diarrhoea and haemolytic uraemic syndrome caused by Shiga Toxin/Verotoxin-producing *Escherichia coli* in Germany, May to Jun 2011. **Eurosurv**, v. 16, n. 24, p. 1-5, 2011.

WINN Jr. et al. **Koneman Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1488 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015**, who estimates of the global burden of foodborne diseases. 2015.