

# Guerra *no intestino*

Novas estratégias podem ajudar a combater bactérias causadoras de formas graves de diarreia

CARLOS FIORAVANTI | ILUSTRAÇÕES LAURA DAVIÑA

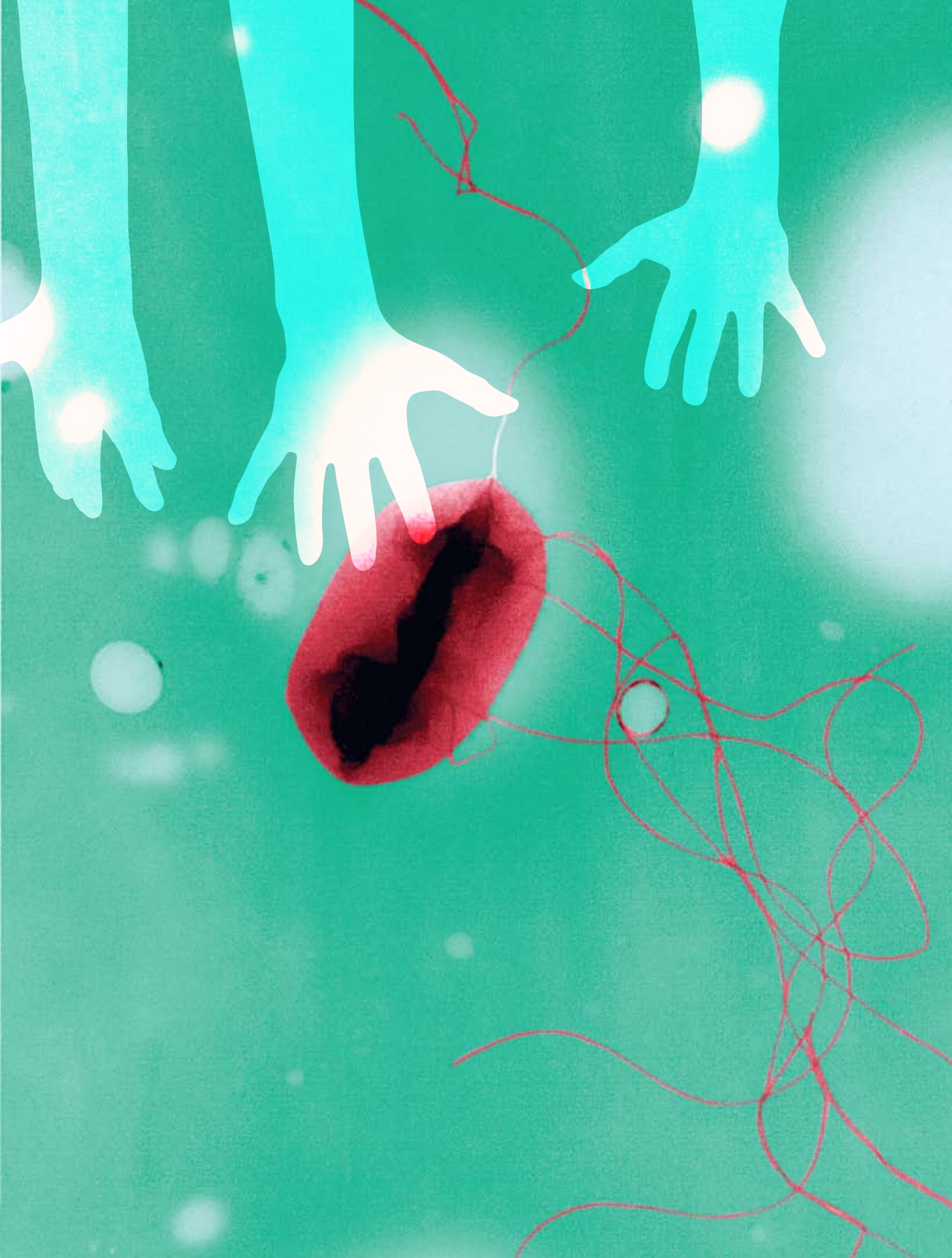
Uma bióloga brasileira que trabalha há dez anos nos Estados Unidos encontrou uma nova possibilidade de controle de uma variedade de bactéria que provoca intensas diarreias. Essa variedade, a *Escherichia coli* enterohemorrágica ou EHEC, causa no Brasil cerca de 5 mil casos de diarreias muitas vezes sanguinolentas, seguidas de complicações renais (cerca de 600 mil adultos e crianças são hospitalizados por diarreias agudas de origem bacteriana no país todo ano). Em outros países, porém, provoca surtos com milhares de vítimas. Nos Estados Unidos, por exemplo, a EHEC atinge cerca de 73 mil pessoas, com 1.800 a 3.600 hospitalizações e de 60 a 550 mortes por ano.

Vanessa Sperandio e sua equipe da Universidade do Texas, da qual faz parte o biólogo também brasileiro Cristiano Moreira, testaram 150 mil moléculas sintéticas dessa universidade e encontraram uma, identificada pela sigla LED 209, que inibiu a virulência de duas variedades de bactérias que causam surtos de diarreias nos Estados Unidos, incluindo a EHEC. Apresentada em um artigo publicado em agosto na revista *Science*, a LED 209 liga-se a uma proteína das bactérias chamada histidina quinase e as impede de produzir a toxina Shiga, que agrava a infecção intestinal – as bactérias continuarão pelo intestino, mas inofensivas.

“Não precisamos matar todas as bactérias, mas apenas fazer com que parem de produzir toxinas”, diz Vanessa, bióloga formada pela Universidade de Campinas (Unicamp). “Se matarmos todas as EHEC, as que sobrevivem vão liberar mais toxinas, que vão agravar

o quadro clínico, e podem se tornar resistentes a medicamentos.” A LED 209 funcionou de modo satisfatório em camundongos e coelhos contra uma variedade de bactéria causadora de diarreias que se espalha pelo organismo e causa infecção generalizada, a *Salmonella typhimurium*. No entanto, essa molécula é absorvida e desaparece no intestino, por essa razão apresentando pouca eficácia contra a EHEC, que vive somente no intestino. “O que temos de fazer agora é modificar essa molécula, para que não seja absorvida no intestino”, comenta Vanessa.

Em março, com base nesse e em outros resultados, Vanessa recebeu um financiamento de US\$ 6,5 milhões dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos – dos quais já conta com outros US\$ 2,5 milhões – para desenvolver novos medicamentos contra bactérias causadoras de diarreias graves, em especial a EHEC, que constitui um problema de saúde pública não só nos Estados Unidos. Em 1996, 7.500 pessoas foram acometidas de um surto em Sakai, no Japão. Na Argentina, Chile e Uruguai a EHEC responde por quase metade dos casos de diarreias sanguinolentas. De 5% a 10% das pessoas infectadas por EHEC, em especial crianças com até 2 anos de idade, podem apresentar também, em seguida, a chamada síndrome hemolítica urêmica, marcada por anemia, pela queda no número de plaquetas, células do sangue responsáveis pela coagulação, e por insuficiência renal. Os antibióticos, usados para deter outras bactérias, têm efeito contrário com a EHEC porque intensificam a produção da toxina Shiga e agravam a destruição das células dos rins.





Ao longo de dez anos Vanessa descreveu com detalhes crescentes os mecanismos pelos quais a EHEC sobrevive e se multiplica nos intestinos. Em 1999 na revista *PNAS* ela mostrou que essa linhagem de bactéria possui proteínas de superfície que funcionam como sensores de ambiente, os chamados *quorum sensing*, identificados antes em uma variedade de bactéria causadora da cólera. Esses sensores detectam a quantidade de dois hormônios – a noradrenalina, produzida nos intestinos, e a adrenalina, liberada pelas glândulas supra-renais – que acionam as defesas do organismo contra agentes invasores como essas bactérias. Vanessa demonstrou que as bactérias se aquietam à espera de momentos mais favoráveis quando há muito desses hormônios por perto; caso contrário, começam a se multiplicar e a colonizar o intestino.

Em outro trabalho, publicado em 2003 também na *PNAS*, ela relatou o

papel ambivalente da noradrenalina e da adrenalina. Esses dois hormônios ajudam a proteger o organismo, mas podem também beneficiar as bactérias, de dois modos diferentes: ativando genes que levam à produção da toxina Shiga e pondo para funcionar o flagelo, um tipo de cauda que permite à bactéria nadar mais facilmente. Outro estudo da equipe de Vanessa, publicado este ano na *Nature Reviews*, detalha a comunicação química entre as bactérias e o organismo em que se instalam: os intestinos de um adulto, com cerca de cinco metros de extensão, abrigam de 500 a 1.000 espécies diferentes de bactérias que, se reunidas, formariam uma massa de 1,5 kg. Somada a contribuições de outras equipes, essa base de conhecimento pode agora ajudar a testar e a encontrar novos medicamentos.

No Brasil e em outros países, a mais perigosa entre as EHECs, a O157:H7, intensamente estudada pela equipe do

Texas, causou até agora casos isolados de severas infecções intestinais, às vezes seguidas de problemas renais, em São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia e Minas Gerais. Os levantamentos da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e do Instituto Adolfo Lutz registram até agora menos de dez casos por ano no estado de São Paulo. Pesquisadores dessas duas instituições relataram em 2002 na revista *Emerging Infectious Diseases* os primeiros casos esporádicos de diarreias causadas por esse subtipo de EHEC em moradores da cidade de São Paulo, um deles portador do vírus HIV, e de Campinas. Um mês depois a mesma equipe, coordenada por Beatriz Guth, da Unifesp, apresentou na mesma revista o primeiro caso de síndrome hemolítica urêmica associada à infecção intestinal causada por outro subtipo de EHEC em um bebê de 8 meses internado no Hospital São Paulo.

## > OS PROJETOS

*Análise fenotípica e molecular de amostras de Escherichia coli do sorogruppo O113*

### MODALIDADE

Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa

### COORDENADORA

BEATRIZ ERNETINA CABILIO GUTH - Unifesp

### INVESTIMENTO

R\$ 118.610,98 (FAPESP)

*Escherichia coli enteropatogênica atípica*

### MODALIDADE

Projeto Temático

### COORDENADOR

WALDIR PEREIRA ELIAS JUNIOR - Instituto Butantan

### INVESTIMENTO

R\$ 790.675,07 (FAPESP)

*Avaliação da atividade in vitro e in vivo de anticorpos humanos anti-E.coli enteropatogênicas e E.coli produtoras de toxinas Shiga*

### MODALIDADE

Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa

### COORDENADORA

SOLANGE BARROS CARBONARE - Instituto Butantan

### INVESTIMENTO

R\$ 99.462,08 (FAPESP)



“Felizmente não temos surtos, mas os especialistas dos institutos de pesquisa e dos órgãos públicos de saúde estão alertas, porque se trata de uma doença emergente”, comenta Beatriz. No Brasil os casos de diarreias causadas por EHEC não estão ligados só à pobreza e à falta de saneamento básico, mas também a descuidos com a higiene. Em um levantamento que ela ajudou a orientar, o pediatra da Unifesp Renato Lopes de Souza procurou em unidades de terapia intensiva de hospitais da cidade de São Paulo casos de crianças com síndrome hemolítica urêmica que haviam antes apresentado quadros de diarreia grave. Encontrou 13, atendidas de janeiro de 2001 a agosto de 2005 principalmente em hospitais privados (70% do total). Os pesquisadores identificaram em sete crianças anticorpos contra bactérias do grupo EHEC e em outras três as próprias bactérias, indicando uma associação, nem sempre lembrada pelos médicos, segundo Beatriz, de sérios problemas renais com infecções prévias causadas por bactérias. “As crianças com síndrome hemolítica urêmica já chegam às UTIs em estado grave e os médicos dificilmente associam com diarreias”, diz ela.

**Em busca de uma vacina** - No Brasil, outra variedade, a *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC), também é mais preocupante. Menos agressiva que a EHEC, a EPEC deve causar cerca de 30 mil casos de diarreias provocadas por bactérias por ano nas regiões mais urbanizadas do Brasil ou cerca de 180 mil nas menos urbanizadas. Em crianças bem nutridas a EPEC causa infecções intestinais que normalmente desapare-

cem em até uma semana apenas com reidratação oral, mas nas mal nutridas pode causar diarreias persistentes, com duração superior a 14 dias, cuja repetição pode prejudicar o crescimento e o desenvolvimento mental.

Em experimentos feitos em camundongos e em células (*in vitro*) no Instituto Butantan, uma equipe coordenada por Maria Leonor Oliveira conteve a EPEC estimulando a produção de anticorpos contra uma proteína, a intimina-beta, por meio da qual essas bactérias se ligam às paredes do intestino. De acordo com o estudo publicado em outubro na revista *FEMS Immunology Medical and Microbiology*, dois fragmentos de intimina-beta conduzidos por via oral por meio de bactérias do gênero *Lactobacillus*, as mesmas utilizadas na fabricação de iogurtes e queijos, reduziram em até 80% a adesão da mais comum entre as 12 variedades de EPEC a células epiteliais humanas.

“Uma vacina contra diarreia ainda é necessária por causa da precariedade do saneamento básico, que facilita a disseminação dessas bactérias, principalmente entre as crianças nas regiões mais afastadas dos grandes centros urbanos”, comenta Waldir Elias Jr., pesquisador do Butantan que participou desse estudo. “Os adultos saudáveis”, acrescenta sua colega Roxane Piazza, “são imunizados naturalmente e desenvolveram anticorpos antiintimina, por causa do contato contínuo com as EPEC”. A próxima etapa será ver se essa estratégia detém infecções intestinais diretamente em camundongos e contra outros tipos de EPEC já encontrados no país. Até lá, a melhor forma de evitar diarreias em recém-nascidos ainda é

o aleitamento materno. “Criança que mama não tem diarreia causada por EPEC”, diz Solange Barros Carbonare, pesquisadora do Butantan que encontrou anticorpos contra essas bactérias em todas as centenas de amostras de colostro e leite materno que analisou nos últimos anos.

O experimento no Butantan mostrou que a estratégia de bloquear a intimina poderia ser usada tanto para a EPEC quanto para a EHEC. Alguns tipos de EPEC e as EHEC vivem nos intestinos de bois, vacas, ovelhas, cabras, macacos, cães e gatos, aos quais raramente causam problemas. Chegam ao ser humano por meio do contato com animais, terra, água ou alimentos contaminados. “Qualquer alimento cru ou não pasteurizado pode trazer essas bactérias”, comenta Beatriz. “Não descartar a transmissão de pessoa a pessoa, de um adulto portador da bactéria para uma criança, por exemplo, por meio de mão sujas.”

Nos Estados Unidos os surtos mais recentes originaram-se de carne de hambúrguer, de espinafre e de tomate que haviam sido colonizados pelas bactérias, que causam problemas mesmo em quantidades muito baixas. Bastam 100 EHEC para desencadear a infecção intestinal, enquanto a cólera, também caracterizada por diarreia e desidratação intensas, só começa depois de 100 milhões de bactérias *Vibrio cholerae* terem se instalado no organismo. ■