



Importância de *Yersinia enterocolitica* em microbiologia médica

Falcão, J.P.^{1*}; Falcão, D.P.²

¹Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

Recebido 04/09/06 / Aceito 26/09/06

RESUMO

Y. enterocolitica é um enteropatógeno invasivo de humanos que provoca uma série de sintomas clínicos intestinais e extra-intestinais que variam desde uma gastroenterite branda a uma linfadenite mesentérica que mimetiza apendicite e em casos raros pode evoluir para uma septicemia. A infecção causada por *Y. enterocolitica* pode levar a seqüelas imunológicas, incluindo artrite, eritema nodoso e glomerulonefrite. Amostras patogênicas de *Y. enterocolitica* são associadas a determinados sorogrupos e biotipos e a uma variedade de características fenotípicas relacionadas a virulência. Estudos de genética molecular demonstraram a importância do plasmídeo pYV que codifica vários genes de virulência, bem como a importância de vários genes de virulência cromossômicos na patogênese dessa bactéria. As infecções intestinais causadas por *Y. enterocolitica* são normalmente auto-limitadas não havendo usualmente a necessidade de antibioticoterapia. A ocorrência de infecções por *Y. enterocolitica* no Brasil não é tão freqüente como em países europeus, Japão e Estados Unidos. Essa revisão enfoca as características gerais, a patogênese, os sintomas clínicos, mecanismos de virulência, tratamento e susceptibilidade a antibióticos de amostras de *Y. enterocolitica* isoladas no Brasil e ao redor do mundo.

Palavras-chave: *Y. enterocolitica*; patogênese; sintomas clínicos; virulência; tratamento e susceptibilidade antimicrobiana.

INTRODUÇÃO

Bactérias do gênero *Yersinia* pertencem à família Enterobacteriaceae. O nome *Yersinia* foi dado em homenagem ao bacteriologista francês A. J. Yersin, que isolou pela primeira vez, em 1894, o agente da peste. O Comitê Internacional de Sistemática Bacteriana em 1972, incluiu o gênero *Yersinia* na família Enterobacteriaceae, abrangendo as espécies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis* e *Yersinia enterocolitica* (Thal, 1974; Falcão, 1976). Essas três espécies são patogênicas para o homem e roedores. *Y. pestis* causa a praga, *Y. pseudotuberculosis* a adenite

mesentérica e septicemia e *Y. enterocolitica* que, é a mais prevalente entre os humanos, causa sobretudo, síndrome gastrointestinal variando de enterite aguda a linfadenite mesentérica (Sulakvelidze, 2000; Robins-Browne, 2001; Bockemühl & Wong, 2003).

Y. pestis geralmente é transmitida através da picada de pulga infectada pelo sangue de ratos contaminados que são o reservatório natural da bactéria. *Y. pseudotuberculosis* e *Y. enterocolitica* são adquiridas através da ingestão de água e alimentos contaminados. Embora exista essa diferença na via de infecção, os três microrganismos têm em comum tropismo para os tecidos linfóides e capacidade de resistir à resposta imune inespecífica do hospedeiro, em particular à fagocitose e à morte por macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. (Salyers & Whitt, 2002; Carniel, 2003).

A peste ou praga, causada pela *Y. pestis*, é uma das mais antigas doenças infecciosas conhecidas. Causou três pandemias, sendo que na Idade Média toda a Europa foi atingida pela doença resultando em pelo menos 25 milhões de vítimas, ou seja, um terço da população da época. Praticamente desapareceu da Europa no século XIX, embora continuasse a ocorrer de forma epidêmica em diferentes países, atingindo principalmente os portos, levada pelos navios (Buttler, 1983, 1994).

Y. pseudotuberculosis, foi isolada pela primeira vez em 1883, por Mallassez e Vignal, que a denominaram bacilo da tuberculose zoogeica, ao observarem o que lhes pareceram lesões tuberculosas, em cobaios inoculados com material purulento de uma criança que havia morrido de uma aparente meningite tuberculosa. Foi denominada *Y. pseudotuberculosis* por Smith e Thal em 1965. Durante meio século após seu primeiro relato, *Y. pseudotuberculosis* foi isolada somente de animais, roedores e pássaros, que são seus reservatórios naturais. Até a década de 1950, apenas dois casos humanos haviam sido relatados, um caso de septicemia em 1909 por Saisawa e um de linfadenite mesentérica em 1916 por Albrechet. Em 1953, Knap mostrou o envolvimento etiológico da bactéria com linfadenite mesentérica. Posteriormente, na maioria dos países europeus foram descritos casos de linfadenite mesentérica causados por *Y. pseudotuberculosis*, bem como, formas extra-intestinais como septicemia, eritema nodoso, febre escarlatiniforme e artrite reativa (Falcão, 1976;

*Autor correspondente: Juliana Pfrimer Falcão - Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - USP - Av. do Café, s/nºCEP: 14040-903 - Ribeirão Preto - SP - Brasil. - Telefone: (16) 3602-4896 - Fax: (16) 3602-4725 - E-mail: jufalcao@fcfrp.usp.br

Mollaret, 1995). Resultados de estudos realizados em nosso laboratório, mostraram que no Brasil, até o presente, esta bactéria foi isolada apenas de animais doentes ou sadios (Martins et al., 1998, 2001).

A anátomo-patologia da infecção por *Y. pestis* e *Y. pseudotuberculosis* é similar. *Y. pseudotuberculosis* induz imunidade cruzada contra a *Y. pestis*. Devignat em 1953, levantou a hipótese de que o aparecimento de *Y. pseudotuberculosis* na Europa, local onde se originou, foi devida a uma mutação de *Y. pestis* sugerindo que a disseminação lenta da *Y. pseudotuberculosis* entre os roedores proveu-lhes imunidade suficiente para eliminar a *Y. pestis* o que dessa maneira evitou o aparecimento da doença na forma epidêmica (Mollaret, 1995). Esta conclusão foi baseada em estudos de hibridização do DNA que mostraram que as duas bactérias representavam dois tipos patológicos de um único microrganismo e também pela observação que ocorreria uma diminuição considerável de casos de peste na Europa, o que indicava que a população estaria vacinada e que os roedores haviam-se tornado resistentes à doença (Achtmann et al., 1999). Entretanto, essa hipótese foi derrubada por uma pesquisa mais recente onde foi verificado, por técnicas de tipagem molecular, que na verdade foi *Y. pseudotuberculosis* que surgiu primeiro e deu origem a *Y. pestis* (Carniel, 2003).

Infecções humanas por *Y. enterocolitica* apareceram em 1960 em alguns países europeus como França, Bélgica, Holanda, Alemanha e Suíça e posteriormente na Suécia, Finlândia, Hungria, etc. Nos anos seguintes, foi identificada fora da Europa, como nos Estados Unidos em 1965, no Canadá e África do Sul em 1966, no Congo Belga em 1967, no Brasil em 1969, no Japão em 1972, no Irã em 1976, entre outros (Mollaret, 1995). Embora a doença tenha aparecido como nova, os microrganismos isolados dos pacientes não pareciam ser uma nova bactéria; de fato, microrganismos classificados anteriormente como *Bacterium enterocolitum* não identificado ou *Pasteurella pseudotuberculosis* atípica, foram posteriormente classificados como *Y. enterocolitica*. O primeiro isolamento dessa bactéria foi realizado por Schlerfstein & Coleman nos Estados Unidos em 1934; desde então o microrganismo foi isolado na Suíça e na Dinamarca antes de ser classificado como *Yersinia enterocolitica* (Falcão, 1976).

Infecções em animais por *Y. enterocolitica* apareceram logo após a descrição da infecção no homem. No período compreendido entre 1960 a 1965, criações de chinchilas em fazendas da Alemanha e Dinamarca foram dizimadas por um grande surto. Concomitantemente, na França, Suíça e Inglaterra, ocorreram contaminações em coelhos. Posteriormente, dados epidemiológicos mostraram que a infecção ocorria em roedores, na maioria das vezes, na forma subclínica e em suínos e bovinos na forma clínica, sendo os suínos considerados o principal reservatório dessa bactéria (Mollaret, 1995).

Y. enterocolitica albergou até a década de 1980 um grande número de cepas que diferiam bioquimicamente das amostras típicas do microrganismo. Essas amostras

foram denominadas *Y. enterocolitica* – “like” ou *Y. enterocolitica* atípicas. Estudos de hibridização de DNA, inclusive realizados pelo nosso grupo, mostraram que constituíam espécies distintas que foram denominadas *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. frederiksenii*, *Y. aldovae*, *Y. rodhei*, *Y. mollaretti*, *Y. bercovieri* e *Y. ruckeri* (Brenner et al., 1976, Bercovier et al., 1980, Sulakvelidze, 2000; Bochemühl & Wong, 2003). Essas espécies já foram isoladas de alimentos, do meio ambiente e do homem onde podem causar infecções oportunistas com exceção da *Y. ruckeri* que causa doença em peixes, mas sua taxonomia ainda é incerta (Sulakvelidze, 2000; Bochemühl & Wong, 2003).

No Brasil, infecções por *Y. enterocolitica* não são relatadas com a mesma frequência que em vários outros países. Tal fato deve-se, ou a pequena ocorrência do microrganismo em nosso país, ou a não utilização das técnicas ideais para isolamento e caracterização dessa bactéria. Nosso grupo realizou vários estudos sobre *Y. enterocolitica* e outras espécies de *Yersinia*, mostrando seu isolamento a partir de material clínico humano, animal, alimentos e meio ambiente (Pizsolitto et al., 1979; Toledo & Falcão, 1980; Falcão, 1981, 1987, 1991; Decarlis et al., 1982; Uboldi-Eiroa et al., 1984, 1986, 1988; Landgraf & Falcão, 1987; Saridakis et al., 1988; Leite et al., 1988; Perroni et al., 1995; Martins et al., 1998, 2001; Falcão et al., 2002, 2004).

CARACTERÍSTICAS DO MICRORGANISMO

Yersinia é um pequeno bacilo Gram-negativo, medindo ao redor de 0,5 x 0,8 µm de largura por 1 x 3 µm de comprimento. Em culturas jovens a 25°C predominam formas cocóides, em culturas velhas a 37°C os bacilos tendem ao pleomorfismo. É um microrganismo incomum entre as enterobactérias por ser psicotrófico tendo a capacidade de multiplicar-se em temperaturas variando de 0 a 44°C, sendo a ótima entre 25 a 28°C. Resiste bem ao congelamento, podendo sobreviver em alimentos congelados. É sensível ao calor, sendo destruído por pasteurização a 71,8°C por 30 segundos. É capaz de crescer numa faixa de pH variando de 4 a 10, mas o ótimo é ao redor de pH 7,6 (Holt et al., 1994; Bochemühl & Wong, 2003).

A bactéria cresce em meio com alta concentração de sais biliares, conseqüentemente é cultivada com sucesso em meios como ágar CIN, ágar MacConkey e ágar SS. Nesses meios de cultura as colônias são muito pequenas, arredondadas, opacas, incolores, medindo cerca de 1 mm de diâmetro (Holt et al., 1994; Bochemühl & Wong, 2003). Em estudos que realizamos foi mostrado a importância dos meios de ágar MacConkey e ágar SS no isolamento de *Yersinia* comparativamente a outros meios de isolamento de enterobactérias como ágar SS-desoxicolato, ágar Hektoen entérico, Agar EMB e ágar XLD (Falcão et al., 1979; Falcão & Shimuzi, 1987). Em ágar sangue as colônias não são hemolíticas. Em meio líquido, como água peptonada ou caldo simples, desenvolvem-se de forma abundante. Com exceção de *Y. pestis*, as outras *Yersinias* apresentam-se imó-

veis à temperatura de 37°C e móveis a 25°C por flagelos peritríquios. O microrganismo é anaeróbio facultativo e possui vias de metabolismo intermediário (Holt et al., 1994)

Y. enterocolitica apresenta comportamento heterogêneo frente a diferentes substratos (Falcão et al., 1978 b; Holt et al., 1994). Em decorrência de algumas dessas atividades bioquímicas, pode ser dividida em biotipos de significado clínico e epidemiológico variável. Atualmente existem cinco biotipos, sendo o biotipo 1 subdividido ainda nas biovariedades 1A e 1B. De maneira geral, as variedades patogênicas para o homem e animais enquadram-se nos biotipos 1B, 2, 3, 4 e 5, enquanto aquelas isoladas do meio ambiente enquadram-se no biotipo 1A. (Bottone, 1999; Robins-Browne, 2001)

O esquema antigênico de *Y. enterocolitica* inclui 76 sorogrupos somáticos e 44 antígenos flagelares. No entanto, rotineiramente, utiliza-se, na sorotipagem, só a caracterização dos antígenos somáticos, pois a tipagem dos antígenos flagelares não tem importância prática para o propósito de diagnóstico em laboratório de rotina. Os sorogrupos mais relacionados com doenças no homem são o O:3, O:5,27, O:8 e O:9. Esse esquema antigênico é compartilhado com as outras espécies de *Yersinia*, exceto *Y. pseudotuberculosis* e *Y. pestis* (Aleksic et al., 1986). Podem ocorrer reações cruzadas entre *Yersinia* e outros microrganismos como *Brucella* e *Salmonella* conforme relatado pelo nosso grupo (Falcão et al., 1978a; Falcão et al., 1980; Lopes & Falcão, 1980).

Y. enterocolitica também é classificada quanto à sensibilidade a diferentes fagos. No esquema para fagotipagem existem nove fagotipos: II, VIII, IX_a, IX_b, XI, X, X₃, X_z e X₀ (Nicolle et al., 1976).

Há grande correlação entre bio-soro-fagotipos de *Y. enterocolitica* e dessas características com o tipo de hospedeiro e a região de isolamento (Robins-Browne, 2001). O sorotipo O:3, que é encontrado com maior frequência em casos clínicos humanos no Brasil, geralmente está associado ao biotipo 4 e fagotipo VIII. (Falcão, 1981, 1987; Perroni, 1995). Esse bio-soro-fagotipo também é o predominante em vários outros países da Europa e no Japão (Robins-Browne, 2001).

Yersinia enteropatogênica é susceptível a um grande número de antibióticos e quimioterápicos. Há relatos da resistência a alguns antibióticos β-lactâmicos como ampicilina, carbenicilina e cefalotina, mas da sensibilidade às cefalosporinas de terceira geração e cefamicinas, aos aminoglicosídeos e ao trimetoprim-sulfametoxazol. Dados de nossos estudos mostraram resultados similares (Falcão et al., 1978c, 2004, 2006). Foram descritas duas diferentes enzimas β-lactâmicas codificadas por genes cromossomais em *Y. enterocolitica* (Bochemühl & Wong, 2003).

PATOGÊNESE

Estudos relatados por Hartland & Robins-Browne (1998) e por Robins-Browne (2001), descrevem a patogenia de *Y. enterocolitica*. Segundo esses autores, a bactéria é um

patógeno invasivo que induz uma resposta inflamatória nos tecidos infectados. O íleo distal e em particular o tecido linfóide intestinal são os alvos principais da infecção, embora regiões intestinais adjacentes e os linfonodos mesentéricos sejam também envolvidos com frequência. *Y. enterocolitica* manifesta tropismo por tecido linfóide de maneira similar à *Y. pestis* e *Y. pseudotuberculosis*. A capacidade de invasão de *Y. enterocolitica* é mediada por dois genes cromossomais denominados *inv* e *ail* e por um gene plasmidial denominado *yadA* contido no plasmídio de virulência denominado pYV. Os produtos desses genes de invasão são proteínas denominadas invasina (Inv), locus de fixação e invasão (Ail) e adesina de *Yersinia* (YadA), respectivamente.

A escassez de dados sobre a patogenia da yersiniose em humanos contrasta com o grande número de descrições sobre o comportamento de *Y. enterocolitica* em modelos *in vivo* e *in vitro*. Estudos com voluntários não são recomendados pelo risco de seqüelas auto-ímmunes. Por esse motivo, a maioria das informações sobre a patogênese do microrganismo foi obtida utilizando modelo animal principalmente camundongos e coelhos. Embora esses animais não sejam o hospedeiro natural das sorovariedades de *Y. enterocolitica* que infectam o homem, eles permitem elucidar muitos aspectos da patogênese da doença humana. Ao estudar-se a patogenia da infecção em camundongos infectados experimentalmente por via oral, com *Y. enterocolitica* da sorovariedade O:8, altamente patogênica, observa-se que a maioria das bactérias permanecem no lúmen intestinal enquanto uma minoria adere ao epitélio da mucosa, não mostrando preferência particular por qualquer tipo de célula. As bactérias que invadem o tecido, pelo contrário, só invadem através das células M que recobrem os folículos linfóides intestinais (placas de Peyer). Após penetrar no epitélio, essa bactéria atravessa a membrana basal das placas de Peyer e prolifera no tecido linfóide do intestino e na lâmina própria, causando a destruição localizada de tecidos, levando à formação de microabscessos. Pode ainda alcançar as microvilosidades adjacentes e, através do sistema linfático, outros locais mais distantes. Essas lesões são constituídas de microcolônias de bactérias, rodeadas por células inflamatórias granulocíticas ou mononucleares que ocorrem principalmente dentro das criptas intestinais podendo estender-se às suas vilosidades, que normalmente são altas no íleo, e ficam bastante reduzidas. Ao realizar-se a microscopia eletrônica do intestino dos animais infectados, observa-se que as bordas escovadas das microvilosidades apresentam-se desorganizadas ou diminuídas, principalmente nas proximidades dos microabscessos (Robins-Browne, 2001).

Através das vias linfáticas, a bactéria pode alcançar os linfonodos mesentéricos, onde também produz microabscessos. Se a bactéria conseguir escapar dos linfonodos e cair na corrente circulatória, alcançará órgãos mais distantes, sempre mostrando tropismo por tecidos linfóides, localizando-se preferencialmente no tecido

retículo-endotelial do fígado e do baço (Robins-Browne, 2001).

Embora, *Y. enterocolitica* seja freqüentemente considerada como um patógeno intracelular facultativo devido à sua resistência inata à morte por macrófagos, a maioria das lesões histológicas causadas por essa bactéria são extracelulares. Dessa forma, macrófagos contendo a bactéria viável devem exercer um importante papel na sua disseminação através corpo do hospedeiro (Robins-Browne, 2001).

Estudos realizados por nosso grupo sobre a invasibilidade *in vivo* de *Y. enterocolitica*, usando como modelo a infecção experimental em camundongos, mostraram a capacidade invasora e de causar doença nos animais infectados com cepas que albergavam fatores de virulência em detrimento daquelas que não albergavam os mesmos, as quais não eram invasoras e não provocaram doença (Falcão et al., 1984; Medeiros et al., 1987; Bauab & Falcão, 1991).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas que podem ocorrer em decorrência da infecção por *Y. enterocolitica*, foram descritas em vários trabalhos de Bottone (1981, 1997, 1999) e de Robins-Browne (2001). Essas síndromes estão relacionadas a seguir.

Manifestações gastrointestinais

Enterocolite

Na infecção aguda, a bactéria penetra no trato gastrointestinal após ingestão de alimentos e/ou água contaminados. A dose infectante para o homem não é perfeitamente conhecida, mas deve estar acima de 10^4 unidades formadoras de colônias (UFC).

A maioria dos sintomas da infecção por *Y. enterocolitica* ocorre em crianças, principalmente naquelas abaixo de cinco anos de idade. Nesses pacientes, a yersiniose apresenta-se como diarreia, freqüentemente acompanhada por febre baixa e dores abdominais. A caracterização da diarreia varia de aquosa a mucóide, sendo baixa a porcentagem de ocorrência de fezes sanguinolentas. A duração da doença típica varia de poucos dias a três semanas, embora alguns doentes desenvolvam enterocolite crônica que pode persistir por vários meses. Raramente, a enterocolite progride para perfuração ou ulceração intestinal ou para intussuscepção íleo-cólica, megacólon tóxico ou trombose das veias mesentéricas. Crianças com diarreia provocada por *Y. enterocolitica* freqüentemente queixam-se de dor abdominal e dor de cabeça.

Embora *Y. enterocolitica* raramente seja isolada de locais extra-intestinais, pode desenvolver-se em qualquer tecido. Doenças focais, na ausência de septicemia evidente, podem apresentar-se como celulite, abscessos subcutâneos, piomiosites, linfadenite supurativa, artrite séptica,

osteomielite, infecção do trato urinário, abscessos renais, sinusites, pneumonia, abscessos pulmonares ou empiema.

Pseudoapendicite

Yersiniose aguda em crianças acima de cinco anos de idade e em adolescentes apresenta-se freqüentemente como pseudoapendicite. Essa síndrome é caracterizada por dor e sensibilidade abdominal no quadrante inferior direito. Tais sintomas normalmente são acompanhados por febre e pouca ou nenhuma diarreia. A importância dessa forma da doença é que ela mimetiza um quadro de apendicite. Em aproximadamente 80% desses pacientes, após a laparotomia, observa-se ileíte terminal com ou sem adenite mesentérica e apêndice normal ou ligeiramente inflamado. Nesses casos, *Y. enterocolitica* pode ser isolada do íleo distal ou dos linfonodos mesentéricos, bem como, das fezes. A síndrome pseudoapendicular parece ser mais freqüente em pacientes infectados por cepas virulentas de *Y. enterocolitica*, notadamente pelas do biotipo 1B. No entanto, raramente o microrganismo causa apendicite verdadeira.

A adenite mesentérica pode deixar de ser diagnosticada, pois se a laparotomia não for realizada, dificilmente haverá um diagnóstico correto. Algumas vezes os nódulos mesentéricos formam uma grande massa que é facilmente palpável, usualmente no quadrante inferior direito.

Septicemia

Septicemia é uma complicação rara da infecção causada por *Y. enterocolitica*, exceto em pacientes imunocomprometidos ou com excesso de ferro. Alguns fatores que predisõem ao desenvolvimento da septicemia por *Yersinia* são imunossupressão, discrasia sangüínea, má nutrição, insuficiência renal crônica, cirrose, alcoolismo, diabetes melito e excesso de ferro, principalmente naqueles pacientes em tratamento com desferroxamina B. O biosorogrupo 1B/O:8, de alta virulência, causa septicemia com maior freqüência.

Septicemia/bacteremia também pode ser o resultado da inoculação direta da bactéria durante transfusão sangüínea. Doadores de sangue com bacteremia subclínica ou de baixo grau, constituem a provável fonte de infecção adquirida por transfusão. Um pequeno número de bactérias presentes no sangue a ser doado, aumentará durante a estocagem em refrigeração sem que ocorram mudanças na aparência do sangue. Pacientes transfundidos com sangue ou seus derivados contaminados, podem desenvolver os sintomas minutos ou horas após a exposição, dependendo do número de bactéria e da quantidade de endotoxina administrada com o sangue. Morte por septicemia causada por *Y. enterocolitica* ocorre em 30 a 60% dos casos.

A contaminação do sangue por transfusão não é comum, mas quando ocorre, a morbidade e a mortalidade podem ser significativas. Entre as diferentes espécies de

Y. enterocolitica enteropatogênica

Yersinia, a *Y. enterocolitica* é a mais importante causa de bacteremia associada a transfusão e morte (64%).

Infecções metastáticas após a Septicemia

A disseminação da *Y. enterocolitica* através do sangue pode levar a várias infecções metastáticas como abscesso esplênico, hepático e pulmonar, osteomielite, panoftalmite, endocardite, aneurisma micótico, meningite, manifestações cutâneas incluindo celulite, piomiosite, pústulas e lesões com bolhas.

Seqüelas auto-ímmunes

A yersiniose pode levar também a complicações auto-ímmunes, embora na maioria das vezes, a doença desapareça espontaneamente sem deixar seqüelas. As complicações imunológicas decorrentes de um quadro por yersiniose aguda apresentam uma gama bastante variável, incluindo artrite reativa, eritema nodoso, iridociclite, glomerulonefrite, miocardite e tireoidite.

Artrite reativa

A complicação mais conhecida é a artrite reativa. A sinovite característica desta doença resulta, pelos menos em parte, da capacidade da bactéria modular seletivamente a resposta do hospedeiro. Nosso grupo demonstrou que *Y. enterocolitica* provoca ativação policlonal de linfócitos B, que está associada à produção de auto-anticorpos (Medeiros et al., 1997; Crespo et al., 2002; Silva et al., 2003; Ramos et al., 2005).

Essa manifestação da infecção não é freqüente antes dos dez anos de idade, ocorrendo principalmente nos países escandinavos, onde prevalecem as cepas do sorotipo O:3 e o antígeno leucocitário humano HLA-B27. Homens e mulheres são afetados igualmente. A artrite aparece de uma a duas semanas, variando de um a 38 dias, após um quadro de diarreia ou de pseudoapendicite. As articulações envolvidas com maior freqüência são as dos joelhos, tornozelos, artelhos, tarsais, dedos, pulsos e cotovelos. A artrite é normalmente migratória, isto é, as articulações são afetadas uma após a outra. Em apenas um entre oito pacientes com artrite, ocorre o envolvimento de uma única articulação. O líquido sinovial, normalmente estéril, apresenta um grande número de células inflamatórias, principalmente polimorfonucleares, contendo com freqüência antígenos bacterianos. A artrite geralmente dura menos que três meses e o prognóstico em termos de destruição articular é excelente, embora em alguns pacientes os sintomas possam persistir por vários anos depois do episódio agudo. Muitos pacientes com artrite também apresentam sintomas extra-articulares, como uretrite, inflamação ocular e eritema nodoso.

Pacientes que desenvolvem artrite reativa apresentam anticorpos contra a bactéria em números altos e por períodos maiores que pacientes que não

desenvolveram a doença. Presume-se que bactérias vivas persistam ocultas por longo período, talvez na mucosa intestinal, lançando material antigênico continuamente na circulação sanguínea e estimulando a reação imunológica persistente que ocorre nesses pacientes.

Eritema Nodoso

A infecção intestinal por *Y. enterocolitica* ocasionalmente é acompanhada por uma erupção cutânea do tipo mácula-papular não específica. Em alguns casos, o eritema nodoso ou eritema multiforme desenvolve-se uma a duas semanas após os sintomas intestinais cessarem.

Eritema nodoso induzido por *Y. enterocolitica* ocorre principalmente em mulheres adultas e subsiste por duas a quatro semanas, não sendo associado com o antígeno HLA-B27, embora seja acompanhado com freqüência por artrite.

Outras Seqüelas Auto-Ímmunes

Outras complicações auto-ímmunes causadas por *Y. enterocolitica*, relatadas quase que exclusivamente em países escandinavos, incluem a síndrome de Reiter, iridociclite, glomerulonefrite proliferativa aguda e cardite tipo reumática.

A bactéria é também ligada a distúrbios da tireóide, inclusive hipertireoidismo de Graves, bócio não tóxico e tireoidite de Hashimoto, embora o papel da *Y. enterocolitica* nessas condições não esteja comprovado.

Faringite

Em adultos, no curso de uma enterite ou bacteremia, pode ocorrer faringite como único quadro clínico, acompanhada ou não por adenopatia cervical. É descrito na literatura um surto familiar fatal de faringite por *Y. enterocolitica*; neste surto, um dos pacientes apresentava uma forte faringite exudativa com intensa adenopatia cervical, mimetizando uma infecção estreptocócica. Também durante um grande surto alimentar por *Y. enterocolitica* nos Estados Unidos foi descrita a ocorrência de 14 casos de faringite. A bactéria foi isolada da faringe dos pacientes que apresentavam dor de garganta e febre, mas sem enterite, sendo que três necessitaram hospitalização.

Provavelmente o mecanismo de infecção da faringe seja similar ao que ocorre no trato intestinal, onde *Y. enterocolitica* produz linfadenite nos nódulos mesentéricos e ileoceais, bem como ulceração e necrose focal de tecidos linfáticos. A afinidade de *Y. enterocolitica* por tecidos linfóides pode ser aplicada aos tecidos posteriores da faringe. Dessa maneira, *Y. enterocolitica* pode ser responsável por casos esporádicos de falsa faringite “viral”, quando a cultura de material de garganta é negativa para outros patógenos bacterianos pertinentes. Nosso grupo relatou isolamento de *Y. enterocolitica* de garganta de um

paciente sem sintomatologia intestinal (Toledo & Falcão, 1980).

Manifestações clínicas no Brasil

No Brasil, a maioria das infecções por *Y. enterocolitica* apresenta-se na forma de diarreia, embora outras manifestações clínicas tenham sido descritas, quase sempre associadas à diarreia, como anemia falciforme, pneumonia, adenopatia, manifestações cutâneas, artrite e talassemia mas em frequência muito baixa, conforme relatos de trabalhos de nosso grupo (Falcão 1981, 1987; Perroni et al., 1995)

FATORES DE VIRULÊNCIA

Para que *Y. enterocolitica* possa ocasionar doença, necessita de um conjunto de atributos ou fatores de virulência que são codificados tanto por genes plasmidiais contidos no plasmídio de virulência, pYV, como por genes cromossomais. A expressão desses determinantes de virulência é temperatura-dependente, isto é os genes plasmidiais são normalmente expressos a 37°C e os cromossomais usualmente a 25°C (Robins-Browne, 2001).

Y. enterocolitica é um patógeno muito versátil, com grande habilidade de se adaptar a uma grande variedade de ambientes, dentro e fora do hospedeiro. A bactéria tem acesso a seus hospedeiros através da ingestão de alimentos ou água contaminados nos quais cresce até a fase estacionária à temperatura ambiente (Bottone, 1999).

Marcadores Cromossomais

As informações sobre os genes cromossomais, envolvidos na virulência de *Yersinia* não são tão precisas como aquelas envolvidas com os genes plasmidiais. Entre os genes cromossomais que foram identificados e bem caracterizados estão os relacionados com a síntese de lipopolissacarídeo (LPS), produção de urease, síntese de fímbrias, invasão de células eucarióticas, produção de enterotoxina e captura de ferro (Carniel, 1995).

Urease

A urease é um determinante de virulência de várias bactérias patogênicas intestinais, pois facilita sua passagem através do estômago. A bactéria precisa escapar da barreira ácida estomacal para causar doença. A tolerância ácida reside no fato de que produzem urease, que catalisa a produção de amônia a partir da uréia, permitindo à bactéria resistir a pH tão baixo quanto pH 2,5 do estômago (Robins-Browne, 2001).

Lipopolissacarídeo (LPS)

O lipopolissacarídeo (LPS) é afetado por

temperaturas elevadas pois ocorrem alterações na composição de seus açúcares e ácidos graxos a 35-37°C. Células crescendo a 25°C possuem um LPS liso e expressam a cadeia completa do antígeno O, enquanto células crescendo a 37°C são rugosas devido à repressão da síntese do lipopolissacarídeo. O LPS liso pode estimular a virulência por aumentar a hidrofobicidade e, dessa maneira, facilitar a passagem da bactéria através do muco que forra o epitélio intestinal. Por outro lado, o LPS liso por apresentar cadeias alongadas somáticas (O), pode ocultar proteínas de superfície associadas à virulência tais como Ail e YadA, requeridas numa fase tardia da infecção. A repressão da síntese do LPS a 37°C pode aumentar as chances da bactéria sobreviver nos tecidos, permitindo-lhe expor na superfície seus determinantes de virulência no período apropriado da infecção (Pierson, 1994).

Fímbrias

Y. enterocolitica à temperatura de 25°C expressa fímbrias que participam da aderência da bactéria ao epitélio intestinal. As fímbrias são produzidas na superfície e são denominadas Myf (*mucoide Yersinia fibrillae*) por conferirem aspecto mucóide às colônias bacterianas que as expressam. As fímbrias são muito flexíveis e semelhantes ao fator de colonização CS₃, encontrado em muitas cepas humanas de *E. coli* enterotoxigênica (Carniel, 1995).

Proteína de invasão Inv

À temperatura de 25°C, a bactéria produz uma proteína de invasão denominada invasina (Inv), que é uma proteína de membrana externa de 92 kDa. A invasina também pode ser produzida “in vitro” a 37°C quando a bactéria cresce em pH baixo. Inv confere à bactéria a propriedade de invadir “in vitro” células HeLa, Hep-2 e Henle 407. A proteína Inv é quem inicia diretamente a penetração da bactéria na célula alvo, pela ligação a receptores denominados à integrinas. Em células epiteliais essa interação promove modificação no citoesqueleto, endocitose da bactéria e acúmulo de aquitina ao redor do vacúolo endocítico. Em linfócitos T induz a secreção de citocinas por células T-CD4 e citotoxicidade por células T-CD8. O gene *inv*, que codifica Inv, existe no cromossomo de todas as *Y. enterocolitica*, mas é funcional apenas em sorovarietades patogênicas de *Y. enterocolitica*, indicando que a invasina desempenha um papel fundamental na virulência (Carniel, 1995).

Proteína de Invasão Ail

Com a adaptação à temperatura do hospedeiro, um segundo fator de adesão é produzido a 37°C, a proteína Ail, de 17kDa, codificada pelo gene cromossomal *ail* (*adhesion/ invasion locus*). É uma proteína de membrana externa, sem qualquer homologia com Inv. As cepas avirulentas, isoladas

Y. enterocolitica enteropatogênica

de humanos ou do meio ambiente, não possuem o gene *ail*. O grau de invasão *in vitro* mediada por *Ail* é maior em *Y. enterocolitica* de alta virulência que na de baixa virulência. *Ail* medeia adicionalmente a resistência ao efeito bactericida do complemento (Robins-Browne, 2001).

Captura do Ferro

O ferro é um fator essencial para o crescimento de quase todas as bactérias. A habilidade de *Y. enterocolitica* de capturar íons ferro é um dos principais fatores que as diferenciam em cepas de alta e baixa virulência (Baumler et al., 1993). Dois mecanismos são utilizados por *Yersinia* para realizar a captura do ferro. Um deles é através de pequenas moléculas quelantes de ferro denominadas sideróforos e o outro consiste em utilizar as moléculas de ferro ligadas à proteína heme (Carniel, 1995). Os sideróforos quelam o ferro ligado a proteínas eucarióticas, transportam-no a receptores específicos na membrana externa bacteriana, liberando-o dentro do citoplasma. Os sideróforos podem ser sintetizados pela bactéria (endógenos) ou utilizados do meio externo (exógenos). Entre os endógenos, o yersinióforo ou yersiniabactina que é sintetizado somente por *Y. enterocolitica* de alta virulência (1B/O:8) e é codificado no *locus* do cromossomo que contém os genes para biossíntese, transporte e regulação denominado ilha de patogenicidade. Por estar presente apenas nas cepas altamente patogênicas, o *locus* é denominado ilha de alta patogenicidade-HPI, sendo por esse motivo considerada como ilha de captura do ferro (Carniel, 2001, 2002). *Y. enterocolitica* de baixa virulência produzem o sideróforo endógeno aerobactina. Os sideróforos exógenos não são sintetizados pela *Yersinia* mas por outras bactérias ou adquiridos durante a administração de determinadas drogas, como a ferrioxamina B, de nome comercial Desferal usadas no tratamento de pacientes com excesso de ferro (Carniel, 1995).

Enterotoxinas

Y. enterocolitica pode secretar uma enterotoxina termoestável (Yst ou YstA), codificada pelo gene *ystA*, cuja porção carboxi-terminal é homóloga à enterotoxina de *Escherichia coli* enterotoxigênica, de *Citrobacter freundii* e de *Vibrio cholera* não O1 (Robins-Browne, 2001). A YstA é produzida em temperaturas inferiores a 30 °C, portanto pode não ser expressa “*in vivo*”, mas uma vez que a YstA é resistente ao pH ácido do estômago, pode causar intoxicação alimentar quando é produzida em alimentos e ingerida pré-formada (Schiemann, 1988). Resultados recentes sugerem que esta toxina também pode ser expressa a 37 °C em meio com alta osmolaridade e pH similares ao do lúmen intestinal. O gene *ystA* é restrito às sorovarietades patogênicas de *Y. enterocolitica*. Além de YstA, foi caracterizada uma outra enterotoxina denominada YstB, codificada pelo gene *ystB*, que acredita-se também estar envolvida como causa de diarreia

(Robins-Browne, 2001).

Y. enterocolitica pode ainda expressar ou não características fenotípicas como atividade da enzima piraminazidase, hidrólise da esculina e fermentação da salicina, sendo estas características relacionadas à virulência (Farmer III et al., 1992). Em trabalhos realizados em nosso laboratório demonstrou-se a correlação entre a expressão dessas características fenotípicas com cepas patogênicas de *Y. enterocolitica* (Bauab et al., 1995; Falcão et al., 2004, 2006).

Marcadores Plasmidiais

Plasmídio pYV e Yops

Y. enterocolitica patogênica possui o plasmídio pYV que é responsável pela produção da invasina YadA e de outras proteínas denominadas Yops (*Yersinia outer proteins*). A secreção das proteínas Yops ocorre através de uma maquinaria conhecida como Secreção do Tipo III usadas por bactérias Gram-negativas para translocar proteínas bacterianas efetoras diretamente no citoplasma da célula eucariótica hospedeira. As Yops descritas em *Y. enterocolitica* são: YopB, YopD, LcrV, YopQ, YopE, YopH, YopM, YopT, YopO, YopP e YopN (Cornelis, et al., 1998; Cornelis, 2001).

Os efeitos das Yops efetoras nos macrófagos são de inibição da fagocitose, do *burst* respiratório, da produção de citocina pró-inflamatória e da apoptose. Nos leucócitos polimorfonucleares provocam resistência à fagocitose e a morte pelos peptídeos antimicrobianos. Nas células epiteliais causam citotoxicidade e alteração da resposta à liberação da citocinas (Cornelis, 2001)

As Yops são produzidas “*in vitro*” à temperatura de 37 °C e em baixas concentrações do íon cálcio. Os genes estruturais que codificam várias dessas proteínas, estão distribuídos ao longo do plasmídio, em uma região de 20-Kb, chamada cálcio-dependente. Os “*loci*” transcripcionais chamados *lcrA* (*virA*), *lcrB* (*virB*), *lcrC* (*virC*), *lcrF* (*virF*) e *lcrG* (*virG*), são os responsáveis pelo controle da resposta ao cálcio e da produção das Yops. O gene *virF*, codifica uma proteína denominada VirF em *Y. enterocolitica* que é a principal reguladora dessa maquinaria (Cornelis et al, 1998).

Adesina YadA

YadA (adesina A de *Yersinia*) é uma proteína de membrana externa, produto do gene plasmidial *yadA*, produzida a 37°C. É a mais importante adesina de *Yersinia*. Induz a adesão da bactéria ao muco intestinal, colágeno, laminina e fibronectina. O complexo formado permite a ligação a ântegrinas, com conseqüente internalização da bactéria por endocitose. YadA tem a importante função de inibir a resposta imune inata do hospedeiro, conferindo resistência à ação do sistema complemento, com conseqüente inibição da fagocitose, além de inibir o “burst”

respiratório (Bottone, 1999; Salyers & Whitt, 2002).

Amostras de *Yersinia* portadoras do plasmídio de virulência expressam ainda diversas propriedades fenotípicas tais como autoaglutinação a 37 °C, aderência a células HEp-2, absorção do corante Vermelho Congo, dependência ao cálcio a 37 °C, entre outras. Correlacionando a presença de plasmídio com essas características fenotípicas, tem-se um conjunto de dados para definir a patogenicidade de *Yersinia* e a capacidade do microrganismo causar doenças no homem e animais (Farmer III, 1992; Robins-Browne, 2001).

Nosso grupo pesquisou a ocorrência de marcadores de virulência em amostras de *Y. enterocolitica* do bio-sorotipo 4/O:3 isoladas de material clínico de humanos e animais, bem como, a presença desses marcadores em amostras isoladas do ambiente (biotipo 1A, 2 e 3) e de alimentos (biotipos 1A e 2), provenientes de vários estados e regiões do Brasil (Falcão et al., 2003a, 2003b, 2004, 2006). Foi observada em todas as amostras de origem humana e animal a presença dos genes de virulência cromossomais *inv*, *ail* e *ystA*. A presença do gene plasmidial *virF* nessas amostras foi variável. Ademais, todas as amostras de origem clínica apresentaram comportamento relacionado à virulência frente aos testes de fermentação da salicina, hidrólise da esculina e atividade da pirazinamidase e, diferentemente, comportamento variável frente aos testes de autoaglutinação a 37°C, absorção do corante Vermelho Congo e dependência ao cálcio, relacionados a expressão do plasmídio pYV. Em contraste, apesar de todas as amostras isoladas de alimentos terem apresentado o gene *inv*, o que era esperado uma vez que esse gene é comum à amostras patogênicas e não-patogênicas, os genes *ail* e *ystA* foram detectados em apenas duas das amostras de alimentos estudadas (5,7%). Interessante mencionar que uma dessas amostras foi biotipada como 1A, o qual foi considerado, por muito tempo, apenas como um biotipo não-patogênico (Falcão et al., 2006). Entretanto, a presença de alguns genes de virulência em amostras desse biotipo confirmam outros relatos que consideram o biotipo 1A não tão inofensivo quanto se acreditava (Grant et al., 1998; Tennant et al. 2003). As amostras de origem ambiental relacionadas a bio-sorogrupos patogênicos, 2/0: 5,27 e 3/0: 5,27, também apresentaram os mesmos marcadores e características relacionados a virulência acima citados (Falcão et al., 2004).

TRATAMENTO E SUSCEPTIBILIDADE A ANTIBIÓTICOS

Infecções intestinais por *Y. enterocolitica* são normalmente autolimitadas e não necessitam de tratamento específico com antimicrobianos. Em pacientes imunocomprometidos, a enterite pode ser tratada profilaticamente. Nesses pacientes é recomendado a administração oral de doxiciclina ou trimetoprim-sulfametoxazol, bem como, para pacientes com outras complicações gastrointestinais e infecções extraintestinais

em geral (Bockemühl & Wong, 2003).

Os padrões de resistência a drogas de *Y. enterocolitica* são sorogrupos específicos e são governados em parte pela produção de duas lactamases produzidas por genes cromossomais e designadas β -lactamases A e B. Estas β -lactamases são produzidas principalmente nas amostras dos sorogrupos O:3 e O:9 e são as responsáveis pela resistência à penicilina, ampicilina, cefalotina e carbenicilina (Bochemühl & Wong, 2003).

Y. enterocolitica O:8 é susceptível à ampicilina mas apresenta resistência variável à carbenicilina e cefalotina. Amostras O:8, assim como amostras do biotipo 1B, produzem predominantemente β -lactamases do tipo A (Stock et al., 2000). A atividade antibacteriana *in vitro* não reflete necessariamente a eficácia da atividade antimicrobiana *in vivo*. Clinicamente, a administração de cefalosporinas de amplo espectro, frequentemente, é feita em combinação com aminoglicosídeos e isso resulta em cura na maioria dos casos de pacientes com infecções extraintestinais, incluindo septicemia (Bottone, 1997). Fluoroquinolonas (ciprofloxacina) e cefalosporinas de amplo espectro, como cefotaxima e ceftriaxone podem ser consideradas os agentes antimicrobianos mais efetivos para o tratamento da infecção por *Y. enterocolitica* O:3 (Rastawicki et al., 2000).

Resultados de nossas pesquisas mostraram que a maioria das amostras de *Y. enterocolitica* estudadas, independente de terem sido isoladas de fezes diarreicas humanas, animais, alimentos ou do meio ambiente, foram resistentes ao menos à ampicilina e cefalotina (Falcão et al., 2004, 2006). Esses resultados, concordam com os obtidos em outros estudos, onde foi observado, com frequência, resistência a ampicilina e a muitas cefalosporinas (Tzelepi et al., 1999; Stock et al., 2000; White et al., 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença causada por *Y. enterocolitica* apresenta uma grande variedade de características clínicas, podendo resultar em infecções agudas e/ou complicações auto-imunes. Embora a maioria das infecções sintomáticas resultem em diarreia não-específica e autolimitante, a yersiniose pode levar a complicações supurativas e auto-imunes. O risco dessas complicações é determinado, principalmente, pelos fatores do hospedeiro, em particular idade e estado imunológico.

Na infecção por *Y. enterocolitica* ocorre uma relação primorosamente afinada, regulada pela temperatura, entre as características de virulência da bactéria. Para provocar infecção o microrganismo precisa em primeiro lugar adaptar seus antígenos de superfície codificados a 25°C para resistirem ao aumento de temperatura que é encontrada no organismo do hospedeiro. Como é ingerida normalmente a partir de uma fonte alimentar fria como leite, alimentos não aquecidos ou água, *Y. enterocolitica* virulenta utiliza determinantes mediados por genes cromossomais, expressos a baixas temperaturas para estabelecer a colonização. A

aclimação à temperatura das células dos mamíferos, resulta no aparecimento de alguns outros determinantes cromossômicos e de vários determinantes plasmidiais que são gradualmente expressos para contrabalançar os mecanismos de defesa do hospedeiro como, por exemplo, a fagocitose e a morte intracelular. O ciclo quente-frio da transmissão da *Y. enterocolitica* se completa quando os microabscessos das criptas intestinais se rompem, possibilitando à bactéria ter acesso novamente ao meio ambiente através das fezes, contaminando alimentos e água.

Enfatiza-se a importância da utilização de técnicas adequadas para o isolamento da bactéria em nosso país, onde *Yersinia enterocolitica* ainda é pouco conhecida e caracterizada.

ABSTRACT

Importance of Yersinia enterocolitica in medical microbiology

***Y. enterocolitica* is a human invasive enteropathogen which causes a number of intestinal and extraintestinal clinical symptoms of various degrees of severity, ranging from mild gastroenteritis to mesenteric lymphadenitis, which mimics appendicitis and in rare cases can evolve to septicemia. Infection by *Y. enterocolitica* can also lead to post-infection immunological sequelae including arthritis, erythema nodosum and glomerulonephritis. Pathogenic *Y. enterocolitica* strains have traditionally been linked to specific biotypes and serogroups and associated to a variety of phenotypic characteristics related to virulence. Molecular genetics studies have pointed to the importance of the pYV virulence plasmid, which encodes various virulence genes, as well that of specific chromosomal virulence genes, in determining the pathogenesis of this bacterium. Intestinal infections by *Y. enterocolitica* are mostly self-limiting and usually do not need an antibiotic treatment. The occurrence of this microorganism is not as frequently described in Brazil as it is in other countries, such as Japan, USA and many European countries. This review focuses on the general characteristics, pathogenesis, clinical symptoms, virulence characteristics, treatment and antibiotic susceptibility of *Yersinia enterocolitica* strains isolated in Brazil and around the world.**

Keywords: *Y. enterocolitica*; pathogenesis; clinical symptoms; virulence; treatment and antibiotic susceptibility.

REFERÊNCIAS

Achtman M, Zurth K, Morelli C, Torrea G, Guiyoule A,

Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14043-8.

Aleksic S, Bockemühl J, Lange F. Studies on the serology and flagellar antigens of *Yersinia enterocolitica* and related species. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene A* 1986;261:299-310.

Baubab TM, Falcão DP. Experimental infection of mice with *Yersinia* strains bearing or not bearing the virulence-associated plasmid. *Contrib Microbiol Immunol* 1991;12:144-55.

Baubab TM, Correa EF, Falcão DP. Evaluation of different techniques used for the differentiation of pathogenic and non pathogenic strains of *Yersinia enterocolitica*. *Res Microbiol* 1995;26:106-11.

Baumler RA, Koelenil R, Stojiljkovic I, Heesemann J, Braun V, Hantke K. Survey of newly characterized iron uptake systems of *Yersinia enterocolitica*. *Zentralbl Bakteriologie* 1993;278:416-24.

Bercovier H, Mollaret HH, Alonso JM, Brault J, Fanning GR, Steirwalt AG, Brenner DJ. Characterization of *Yersinia enterocolitica* "sensu stricto". *Curr Microbiol* 1980;4:201-6.

Bockemühl J, Wong JD. *Yersinia*. In: Murray PC. et al. (eds.). *Manual of clinical microbiology*. 8th.ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. p.672-83

Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*. Boca Raton: CRC Press; 1981. 224p.

Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:257-76.

Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. *Microbes Infect* 1999;1:323-33.

Brenner DJ, Steigerwalt AG, Falcão DP, Weaver RE, Fanning GR. Characterization of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* by deoxyribonucleic acid hybridization and by biochemical reactions. *Int J Syst Bacteriol* 1976;26:180-94.

Butler T. *Plague and other Yersinia infections*. New York: Plenum Press; 1983. 220p.

Butler T. *Yersinia* infections: centennial of the discovery of the plague bacillus. *Clin Infect Dis* 1994;19:655-63.

Carniel E. Chromosomal virulence factors of *Yersinia*: na update. *Contrib Microbiol Immunol* 1995;13:218-24.

Carniel E. Evolution of pathogenic *Yersinia*, some lights in the dark. *Adv Exp Med Biol* 2003;529:3-12.

Carniel E. Plasmids and pathogenicity islands of *Yersinia*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;264:89-108.

Carniel E. The *Yersinia* high pathogenic island: an iron uptake island. *Microbes Infect* 2001;3:561-9.

Cornelis GR. The *Yersinia* YSC-Yop "type III" weaponry. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;3:742-52.

Y. enterocolitica enteropatogênica

- Cornelis GR. et. al. The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:1315-52.
- Crespo AMC, Falcão DP, Araujo PMF, Medeiros BMM. Effects of *Yersinia enterocolitica* O:3 derivatives on B lymphocytes activation "in vivo". *Microbiol Immunol* 2002;46:95-100.
- Decarlis MRST, Falcão DP, Maffei HVL, Pavan C. *Yersinia enterocolitica* isolada de criança com diarreia crônica, em Botucatu-SP. *Rev Microbiol* 1982;13:50-2.
- Falcão DP. *Estudos sobre as espécies Yersinia enterocolitica e Yersinia pseudotuberculosis*. [Tese] Araraquara: Faculdade de Farmácia e Odontologia, UNESP, 1976.
- Falcão DP. Occurrence of *Yersinia* spp. in foods in Brazil. *Int J Food Microbiol* 1991;14:179-82.
- Falcão DP. Présence de *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis* en Amérique Latine. *Rev Microbiol* 1981;12:5-10.
- Falcão DP. Yersiniosis in Brazil: summary of the data received at the reference laboratory for *Yersinia* in Brazil. *Contrib Microbiol Immunol* 1987;9:68-75.
- Falcão DP, Corrêa EF, Falcão JP *Yersinia* spp. in the environment: epidemiology and virulence characteristics. *Adv Exp Med Biol* 2003a;529:341-3.
- Falcão DP, Ewing WH, Britt LE. Relações antigênicas entre *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis* com outras enterobactérias. *Rev Microbiol* 1978a;9:18-23.
- Falcão DP, Ewing WH, Davis BR, Hermann GJ. Caracterização bioquímica de *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*. *Rev Microbiol* 1978b;9:100-21.
- Falcão DP, Ewing WH, Dowell Jr VR. Cultural characteristics of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in differential media. *Contr Microbiol Immunol* 1979;5:88-94.
- Falcão DP, Farmer III JJ, Dowell Jr. VR. Distinção entre *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis* frente a antibióticos e quimioterápicos. *Rev Microbiol* 1978c;9:71-3
- Falcão DP, Giorgi W, Imbriani EM, Sentome EHT, Pincetta LA. *Yersinia enterocolitica*: inquérito sorológico em suínos. *Biológico* 1980;46:281-308.
- Falcão DP, Shimizu MT. Avaliação de técnicas de isolamento de *Yersinia enterocolitica* a partir de fezes de camundongos infectados experimentalmente. *Rev Microbiol* 1987;18:324-9.
- Falcão DP, Shimizu MT, Trabulsi LR Kinetics of infection induced by *Yersinia*. *Curr Microbiol* 1984;11:303-11.
- Falcão JP, Brocchi M, Proença-Módena JL, Acrani GO, Corrêa EF, Falcão DP. Virulence characteristics and epidemiology of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia* other than *Y. pseudotuberculosis* and *Y. pestis* isolated from water and sewage. *J Appl Microbiol* 2004;96:1230-6.
- Falcão JP, Dias AMG, Correa EF, Falcão DP. Microbiological quality of ice used to refrigerate foods. *Food Microbiol* 2002;19:269-76.
- Falcão JP, Falcão DP, Corrêa EF, Brocchi M. A virulence study of *Yersinia enterocolitica* O:3 isolated from sick humans and animals in Brazil. *Adv Exp Med Biol* 2003b;529:317-9.
- Falcão JP, Falcão DP, Pitombo-Silva A, Malaspina AC, Brocchi M. Molecular typing and virulence markers of *Yersinia enterocolitica* strains from human, animal and food origins isolated between 1968 and 2000 in Brazil. *J Med Microbiol* 2006;55:1539-48.
- Farmer III JJ, Cater GP, Miller VL, Falkow S, Wachsmuth IK. Pyrazinamidase CR MOX agar, salicin fermentation-esculin hydrolysis, and D-xylose fermentation for identifying pathogenic serotypes of *Yersinia enterocolitica*. *J Clin Microbiol* 1992;30:2589-94.
- Grant T, Bennett-Wood V, Rovins-Browne RM. Identification of virulence-associated characteristics in clinical isolates of *Yersinia enterocolitica* lacking classical virulence markers. *Infect Immun* 1998;66:1113-20.
- Hartland EL, Robins-Browne RM. Infections with enteropathogenic *Yersinia* species: paradigms of bacterial pathogenesis. *Rev Med Microbiol* 1998;9:191-205.
- Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 9th.ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p.189
- Landgraf M, Falcão DP. Isolamento de *Yersinia* sp em alimentos diversos. *Rev Microbiol* 1987;18:93-7.
- Leite CQF, Valentini SR, Falcão DP. Pesquisa de enteropatógenos em alimentos cárneos crus. *Ciênc Tecnol Aliment* 1988;8:155-68.
- Lopes MA, Falcão DP. Aglutininas anti-*Yersinia enterocolitica* e anti-*Yersinia pseudotuberculosis* em soros humanos. *Rev Microbiol* 1980;11:34-40.
- Martins CHG, Bauab TM, Falcão DP. Characteristics of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from animals in Brazil. *J Appl Microbiol* 1998;85:703-7.
- Martins CHG, Corrêa EF, Falcão DP. Epidemiologia da *Yersinia pseudotuberculosis* no Brasil. *Rev Ciênc Farm* 2001;22:57-66.
- Medeiros BMM, Costa AM, Araújo PMF, Falcão DP. Association between polyclonal B cell activation and the presence of autoantibodies in mice infected with *Yersinia enterocolitica* O3. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:401-5.
- Medeiros BMM, Shimizu MT, Falcão DP. Período de infectividade de animais inoculados experimentalmente com *Yersinia* sp. *Rev Saude Publica* 1987;21:261-4.
- Mollaret HH. Fifteen centuries of Yersiniosis. *Contrib Microbiol Immunol* 1995;13:1-4.

Y. enterocolitica enteropatogênica

- Nicolle P, Mollaret HH, Brault J. Nouveaux résultats sur la lysotypie de *Yersinia enterocolitica* portant sur plus de 4000 souches d'origine diverse. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1976;24:479-96.
- Perroni VRS et al. Epidemiology and pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* O:3 isolated at a University Hospital in Brazil. *Contrib Microbiol Immun* 1995;13:39-42.
- Pierson DE. Mutations affecting lipopolysaccharide enhance ail-mediated entry of *Yersinia enterocolitica* into mammalian cells. *J Bacteriol* 1994;176:4043-51.
- Pizsolitto AC, Falcão DP, Shimizu MT, Galvão SHM, Giraladini W. The first isolation of human *Yersinia enterocolitica* in Brazil. *Contr Microbiol Immunol* 1979;5:169-75.
- Ramos OP, Silva EEC, Falcão DP, Medeiros BMM. Production of autoantibodies associated with polyclonal activation in *Yersinia enterocolitica* O:8 infected mice. *Microbiol Immunol* 2005;49:129-37.
- Rastawicki W, Gierczynski R, Jagielski M, Kulazewski S, Jeljaszewicz J. Susceptibility of Polish clinical strains of *Yersinia enterocolitica* serotype O:3 to antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2000;13:297-300.
- Robins-Browne RM. *Yersinia enterocolitica*. In: Doyle PM, Beuchat LR, Motville TJ, editors. *Food microbiology*. Boca Raton: ASM Press; 2001. p.215-45.
- Salyers AA, Whitt DD. *Yersinia pestis*, the cause of plague and its relatives. In: Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial pathogenesis*. Washington, DC: ASM Press; 2002. p.202-215
- Saridakis HO, Ferreira AJP, Pelayo JS, Falcão DP. Isolamento de *Yersinia pseudotuberculosis* de bezerros, na região de Londrina, Paraná, Brasil. *Rev Microbiol* 1988;19:12-3.
- Scheimann DA. Examination of enterotoxin production at low temperatures by *Yersinia enterocolitica* in culture media and foods. *J Food Prot* 1988;51:571-3.
- Silva EEC, Ramos OP, Bauab TM, Falcão DP, Medeiros BMM. *Yersinia enterocolitica* O:3 isolated from patients with or without reactive arthritis induces polyclonal activation of B cells and autoantibody production "in vivo". *Autoimmunity* 2003;36:261-8.
- Stock I, Husig P, Wiedemann B. Beta lactamase expression in *Y. enterocolitica* biovars 1 A, 1 B and 3. *J Med Microbiol* 2000;49:403-8.
- Sulakvelidze A. *Yersinia* other than *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*. and *Yersinia pestis*: the ignored species. *Microbes Infect* 2000;2:497-513.
- Tennant SM, Grant THA, Robins-Browne RM. Pathogenicity of *Y. enterocolitica* biotype 1 A. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:127-37.
- Thal E. Genus *Yersinia*. Veterinärmedizinische bedeutung und bakteriologische diagnostik. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 1974;87:212-4.
- Toledo MRF, Falcão DP. *Yersinia enterocolitica* fermentadora rápida de lactose isolamento à partir de material de garganta. *Rev Microbiol* 1980;11:136-7.
- Tzelepi E, Arvanitidou M, Mavroidi A, Tsakris A. Antibiotic susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* and *Y. intermedia* isolates from aquatic environments. *J Med Microbiol* 1999;48:157-60.
- Uboldi-Eiroa MN, Cullen BT, Falcão DP, Leitão MFF. *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia atípica* em leite cru e pasteurizado. *Coletanea do ITAL* 1984;14:27-37.
- Uboldi-Eiroa MN, Falcão DP, Cullen BT, Stéfano ER. Pesquisa de *Yersinia* em queijo-de-Minas frescal comercializado na região de Campinas. *Bol ITAL* 1986;23:271-83.
- Uboldi-Eiroa MN, Falcão DP, Taniwaki MN, Silveira NFA. Pesquisa de *Yersinia* sp em linguiças frescas comercializadas na região de Campinas. *Coletanea ITAL* 1988;18:134-9.
- White DG, Zhao S, Simjee S, Wagner DD, McDermott PF. Antimicrobial resistance of foodborne pathogens. *Microbes Infect* 2002;4:405-12.