



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO - UFOP

**ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**



LIENNE D'AURIA LIMA

**GÊNERO *AEROMONAS* E SUA IMPORTÂNCIA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS**

OURO PRETO - MG

2017

LIENNE D'AURIA LIMA
lienne.d.lima@gmail.com

**GÊNERO *AEROMONAS* E SUA IMPORTÂNCIA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS**

Monografia apresentada ao
Curso de Graduação em
Farmácia da Universidade
Federal de Ouro Preto como
requisito para a obtenção de
grau de Farmacêutica
Generalista.

Professor orientador: Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira

OURO PRETO – MG
2017

1

L732g Lima, Lienne D'Auria

Gênero aeromonas e sua importância em doenças infecciosas [manuscrito].
/Lienne D'Auria Lima. – 2017.

106p.: il.; color.; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando de MedeirosTeixeira.

Monografia (Graduação) - Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia.
Departamento de Farmácia.

1. Aeronomas. 2. Doenças infecciosas. 3. Virulência (Microbiologia). 4.
Antibióticos. I.Teixeira, Luiz Fernando de Medeiros. II. Universidade Federal de Ouro

Catálogo: sisbin@sisbin.ufop.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

Gênero *Aeromonas* e sua importância em doenças infecciosas

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **LIENNE D'ÁURIA LIMA**, matrícula 09.2.2066 em 21 de agosto de 2017, e aprovado pela comissão examinadora:

Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira
DEACL-EF-UFOP, orientador

Profa. MSc. Tatiane Roquete Amparo
DEFAR-EF-UFOP

Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva
DEACL-EF-UFOP

À Deus dedico este estudo, pelas Leis que sempre se
cumpriram.

Ao meu pai Greisson, a minha mãe Cristiane e minha irmã
Lívia e ao meu padrinho Lucas, pelos cuidados,
ensinamentos, orações e por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu namorado Lucas por apoiar e me dar força em
todos os momentos.

Aos meus avós, pelas preces que me protegem.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pela Vida.

Agradeço ao Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira, pela oportunidade e orientação.

A Escola de Farmácia de Ouro Preto, seu corpo docente e equipe técnica, pelo aprendizado.

A minha família, que sempre zelou por mim e esteve presente a cada instante através da educação que me foi confiada.

Ao meu amor Lucas que sempre esteve ao meu lado em todas as minhas escolhas.

Ao Thiago e Carneiro que, mesmo distante, se preocupou com a estética deste trabalho, com paciência e boa vontade.

A Mary Jane, irmã que sempre esteve comigo.

À vida republicana de Ouro Preto, que me trouxe tantos amigos e reforçou o significado da palavra fraternidade, o que tornou mais fácil esta fase de minha vida, a minha eterna casa Cantinho do Céu, aos Maracangalhanos, Sultões, Aquarianos e Serigianos, a minha eterna gratidão.

Aos amigos de longa data cuja distância nunca afastou.

E a todos que, mesmo indiretamente, tornaram possível a concretização deste trabalho.

RESUMO

Os membros do gênero *Aeromonas* são bactérias ubiqüitárias, que habitam naturalmente águas marinhas, rios, lagos e pântanos. Tem sido isoladas de águas cloradas, sistemas de distribuição de água, água potável e águas residuais e também de diferentes tipos de alimentos tais como: carne, peixe, frutos do mar, legumes e alimentos processados. Já foram isoladas de insetos e solos naturais. As estirpes de *Aeromonas* são predominantemente patogênicas para animais poiquilotérmicos, entretanto tem se tornado importantes patógenos emergentes para os seres humanos, causando infecções gastrointestinais bem como uma variedade de infecções extra intestinais e sistêmicas. A doença mais comumente descrita causada por *Aeromonas* é a gastroenterite. Os principais fatores de virulência associados a esse gênero são: polissacarídeos de superfície (cápsula, lipopolissacarídeo e glucano), camadas S, sistemas de ligação ao ferro, exotoxinas e enzimas extracelulares, sistemas de secreção, fimbrias e outras adesinas não filamentosa e flagelos. Além disso, essas bactérias podem produzir β -lactamases que conferem resistência a um amplo espectro de antibióticos β -lactâmicos e portanto, testes de susceptibilidade *in vitro* devem ser realizados para orientar a terapêutica antimicrobiana.

Palavras - chave: *Aeromonas*, doenças infecciosas, fatores de virulência, antibióticos β -lactâmicos.

ABSTRACT

Members of the *Aeromonas* genus are ubiquitous bacteria, which naturally inhabit marine waters, rivers, lakes, swamps. It has been isolated from crystalline waters, water distribution systems, drinking water and wastewater and also from different types of foods such as meats, fish, seafood, vegetables and processed foods. They have been isolated from insects and natural soils. *Aeromonas* strains are predominantly pathogenic for poikilothermic animals, however, have become important to humans, causing gastrointestinal infections as well as a variety of extra intestinal and systemic infections. The disease most commonly described by *Aeromonas* is a gastroenteritis. The main factors are communication systems, iron binding systems, exotoxins and extracellular enzymes, secretion systems, fimbriae and other layers and flagella. In addition, these bacteria can produce beta-lactamases that confer resistance to a broad spectrum of β -lactam antibiotics, and therefore in vitro susceptibility testes must be intended to guide antimicrobial therapy.

Key words: *Aeromonas*, infectious diseases, virulence factors, β -lactam antibiotics.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AA - Ácido Araquidônico
- AMPC – Adenosina Monofosfato Cíclico
- BIBG - Ágar Verde Brilhante de Inositol e Sais Biliares
- Bfp - Pili Formador de Feixes
- CIN - Ágar Cefsulodina-Irgasan-Novobiocina
- COX-2 - Ciclooxygenase-2
- EDTA - Ácido Etilenodiaminotetracético
- ESBL - β -lactamases de Espectro Estendido
- GCAT - Glicerofosfolípideo-Colesterol Aciltransferases
- Hcp - Proteína Coregulada com Hemolisina
- HG – Grupos de Hibridação
- HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
- HSV - Vírus da Herpes Simples
- IL-6 - Interleucina 6
- iNOS - Óxido Nítrico Sintase Induzível
- Kdo - Ácido 3-desoxi-D-mano-octosônico
- LPS – Lipopolissacarídeos
- L/W - Fimbrias Longas e Onduladas
- MBL - Metallo- β -lactamase
- MSLT - Tipagem de Sequência Multilocus
- NAG - N-acetilglucosamina
- NO – Óxido Nítrico
- PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
- PGE2 – Prostaglandina E2
- RAPD - Amplificação Aleatória de DNA Polimórfico

RFLP - Método de Polimorfismo nos Fragmentos de Restrição

SAA - Ágar de Amido suplementado com Ampicilina

SGAP - Meio de Ampicilina e Penicilina de Glutamato de Amido

S/R - Fímbrias Curtas e Rígidas

Tap - Pili tipo IV

TCBS - Ágar de tiosulfato, citrato, bile e sacarose

TNF - Fator de Necrose Tumoral

TSB - Caldo de Triptose

UFC – Unidade Formadora de Colônias

UV – Ultra-violeta

VgrG - Proteína G de Repetição de Valina-Glicina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de Desenvolvimento de um Biofilme	24
Figura 2: Estrutura Celular Bacteriana - Cápsula	31
Figura 3: Estrutura do Lipopolissacarídeo	32
Figura 4: Estrutura Celular Bacteriana - Fímbrias.....	45
Figura 5: Estrutura Celular Bacteriana - Flagelo	47
Figura 6: Fontes de <i>Aeromonas</i> que podem levar a infecção ou colonização em seres humanos	61
Figura 7: Método Geral de Isolamento de Bactérias do Gênero <i>Aeromonas</i>	63
Figura 8: Métodos Clínicos e Ambientais para Isolamento de Bactérias do Gênero <i>Aeromonas</i>	64
Figura 9: Padrões de RFLP em gel de agarose, obtidos usando endonucleases <i>AluI</i> e <i>MboI</i> , da região 16S do DNA ribossômico	67
Figura 10: Isolados de <i>Aeromonas</i> spp. digeridas com as enzimas de restrição <i>Alu I</i> e <i>MboI</i>	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Visão prática das espécies válidas e propostas no gênero <i>Aeromonas</i>	20
Tabela 2: Identificação Bioquímica de Espécies Móveis do Gênero <i>Aeromonas</i>	21
Tabela 3: Provas fenotípicas diferenciais para <i>Aeromonas</i> sp., <i>Vibrio</i> sp. e <i>Plesiomonas shigelloides</i>	65
Tabela 4: Perfil geral de resistência das bactérias do gênero <i>Aeromonas</i> frente a antimicrobianos.....	70

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	METODOLOGIA	17
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1	O Gênero <i>Aeromonas</i>	18
3.2	Ocorrência das <i>Aeromonas</i> spp.	22
3.2.1	<i>Aeromonas</i> no ambiente aquático.....	22
3.2.2	<i>Aeromonas</i> e alimentos.....	27
3.2.3	<i>Aeromonas</i> e animais.....	29
3.3	Fatores de virulência e seu papel na patogenicidade.....	30
3.3.1	Camada externa de polissacarídeos.....	31
3.3.1.1	Cápsula.....	31
3.3.1.2	Lipopolissacarídeo.....	32
3.3.2	Camada- S.....	35
3.3.3	Sistemas de ligação ao ferro.....	36
3.3.4	Exotoxinas e outras enzimas extracelulares.....	37
3.3.4.1	Enterotoxinas citotóxicas.....	38
3.3.4.2	Enterotoxinas citotônicas.....	40
3.3.4.3	α -hemolisinas e β -hemolisinas.....	40
3.3.4.4	Outras enzimas extracelulares.....	41
3.3.5	Sistemas de secreção.....	43
3.3.5.1	Sistema de secreção de tipo III.....	44
3.3.5.2	Sistema de secreção de tipo VI.....	44
3.3.6	Adesinas.....	45
3.3.6.1	Adesinas filamentosas: Pili.....	45
3.3.6.2	Adesinas não filamentosas.....	46
3.3.7	Flagelos.....	46
3.4	Doenças infecciosas humanas associadas ao gênero <i>Aeromonas</i>	48
3.4.1	<i>Aeromonas</i> e gastroenterite.....	48
3.4.2	<i>Aeromonas</i> e septicemia.....	51
3.4.3	<i>Aeromonas</i> e as infecções cutâneas.....	53

3.4.4	<i>Aeromonas</i> e infecções intra-abdominais	55
3.4.4.1	Peritonite	55
3.4.4.2	Colangite	57
3.4.5	<i>Aeromonas</i> e as infecções respiratórias	58
3.4.5.1	Pneumonia	58
3.4.5.2	Outras infecções do trato respiratório	59
3.4.6	<i>Aeromonas</i> e as infecções do trato urogenital	59
3.4.7	<i>Aeromonas</i> e as infecções oculares.....	60
3.5	Epidemiologia.....	60
3.6	Diagnóstico laboratorial	62
3.6.1	Métodos convencionais de detecção.....	62
3.6.2	Detecção molecular e métodos de identificação	65
3.7	Tratamento: Antibioticoterapia e o perfil de resistência frente a antimicrobianos.....	69
3.7.1	MBLs (Metallo- β -lactamases).....	71
3.7.2	AmpC β -lactamases	72
3.7.3	ESBLs (β -lactamases de Espectro Estendido)	73
3.7.4	<i>Aeromonas</i> e a resistência a antimicrobianos na aquicultura.....	74
3.8	Distribuição global.....	76
3.8.1	A problemática da <i>Aeromonas</i> spp. no Brasil	77
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
5	REFERÊNCIAS.....	82

1 INTRODUÇÃO

As bactérias do gênero *Aeromonas* são bastonetes Gram-negativos, que habitam ambientes aquáticos, e que como agente etiológico de doenças, vem causando um grande impacto na saúde humana e animal. Inicialmente, as *Aeromonas* foram reconhecidas apenas como causadoras de doenças sistêmicas em animais poiquilotérmicos. Mas atualmente, o gênero *Aeromonas* é considerado não só um importante agente patogênico causador de doenças em peixes e em outras espécies de sangue frio, mas também como um agente etiológico responsável por uma variedade de complicações infecciosas nos seres humanos, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (JANDA; ABOTT, 2010).

Diante da relevância deste gênero, o presente trabalho tem o objetivo de fornecer um panorama abrangente acerca da literatura científica que rodeia o gênero *Aeromonas*, este grupo de bactérias consideradas patógenos emergentes, bem como seus efeitos sobre a saúde pública e sua disseminação global.

2 METODOLOGIA

Foram compilados artigos técnico-científicos publicados nas plataformas Scielo, Portal CAPES e Pub Med dos últimos vinte anos (alguns artigos mais antigos foram colocados por conterem informações importantes), que fundamentam as espécies bacterianas do gênero *Aeromonas* e sua importância como agentes de doenças infecciosas, enfatizando seus efeitos sobre a saúde pública e sua disseminação global.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Gênero *Aeromonas*

As bactérias do gênero *Aeromonas* são caracterizadas como bastonetes Gram-negativo, com cerca de 1 a 3,5 μm de comprimento, de vida livre, anaeróbios facultativos, portanto fermentadores da glicose, produtores das enzimas catalase e oxidase, podendo ser móveis ou imóveis (MARTINEZ-MURCIA et al., 1992; PEIXOTO et al., 2012).

Antes, esse gênero de bactérias era classificado junto à família Vibrionaceae, porém, estudos genéticos evidenciaram a necessidade de sua reclassificação em uma família própria, Aeromonadaceae. Tendo em vista que estas apresentam características filogenéticas distintas daquelas encontradas na família Vibrionaceae, apesar de compartilharem muitas características bioquímicas (GHENGHESH et al., 2008; COLWELL et al., 1986., IGBINOSA et al., 2012).

Desde a criação do gênero *Aeromonas* em 1943 até meados da década de 1970, as bactérias deste gênero foram divididas basicamente em dois grupos principais com base em características bioquímicas e de crescimento. O primeiro grupo denominado mesófilos foi caracterizado pela espécie *A. hydrophila*, e constitui de isolados móveis que crescem bem entre 35 a 37 °C e foram associados a uma variedade de infecções em seres humanos. O segundo grupo, denominado estirpes psicrófilas, causadoras de doenças em peixes, apresentam-se imóveis e possui temperaturas de crescimento ótimas de 22 a 25 °C. Este grupo continha isolados que atualmente foi caracterizado pela espécie *A. salmonicida* (JANDA; ABOTT, 2010).

No entanto, nas últimas duas décadas, através de marcadores fenotípicos houve um aumento no número de espécies propostas. Esses marcadores incluíram temperatura ótima de crescimento, motilidade, produção de indol, e elaboração do pigmento melanina no Ágar Tirosina (ALAVANDI; ANANTHAN, 2003).

Geralmente, a classificação do gênero *Aeromonas* é baseado na tipagem de sequência multilocus (MSLT). O princípio da MLST é identificar sequências nucleotídicas internas de aproximadamente 400 a 500 pb em vários genes. As sequências únicas (alelos) recebem um número aleatório gerando uma combinação única em cada locus. Isso gera um "perfil alélico" específico para cada bactéria,

possibilitando a classificação de acordo com o tipo de sequência de alelos (LARSEN et al. 2012).

Até 2005 estavam descritas no Manual Bergey's of Systematic Bacteriology, 14 espécies de *Aeromonas* e dois grupos de hibridação (MARTIN-CARNAHAN et al., 2005). Porém, um grande número de espécies foi recentemente descrito para esse gênero, resultando em 11 novas espécies adicionais, perfazendo um total de 25 novas espécies de *Aeromonas* (MARTINEZ-MURCIA et al., 2011).

O gênero *Aeromonas* é composto pelas seguintes espécies: *A. hydrophila*, *A. bestiarum*, *A. salmonicida*, *A. caviae*, *A. media*, *A. eucrenophila*, *A. sobria*, *A. veronii* (biogrupo *sóbria e veronii*), *A. jandaei*, *A. schubertii*, *A. trota*, *A. allosaccharophila*, *A. encheleia*, *A. popoffii*, dois grupos de DNA homólogos (HG): *Aeromonas sp.* HG11 (agora incluída em *A. encheleia*) e *Aeromonas sp.* HG13 que foi nomeado como *A. diversa*. Além disso, outras espécies previamente definidas, tais como *A. enteropelogenes* e *A. ichthiosmia*, são considerados sinônimos de *A. trota* e *A. veronii*, respectivamente (MARTINEZ-MURCIA et al., 2011).

Entre as onze novas espécies recentemente descritas estão: *A. culicicola*, *A. simiae*, *A. molluscorum*, *A. bivalvium*, *A. aquariorum*, *A. tecta*, *A. piscicola*, *A. fluvialis*, *A. taiwanensis*, *A. sanarellii* e *A. rivuli* (MARTINEZ-MURCIA et al., 2011). SAHA; CHAKRABARTI (2006), descreveram uma nova espécie denominada *Aeromonas sharmana*, isolada de uma fonte termal na Índia. A taxonomia, as legitimidades das principais espécies propostas, ano da descoberta e relevância clínica estão listados na Tabela 1.

As espécies de *Aeromonas* produzem diversos tipos de enzimas hidrolíticas, tais como arilamidases, esterases, amilases, elastases, desoxirribonucleases, quitinases, peptidases, e lipases. Crescem otimamente na faixa de temperatura de 22 a 35 °C, mas o crescimento pode também ocorrer entre 0 e 45 °C em algumas espécies. Possuem incapacidade de crescer na presença de 6,5% de cloreto de sódio e o melhor intervalo de concentração de cloreto de sódio é de 0 a 4% para essas bactérias. Todas as espécies de *Aeromonas* resistem a uma faixa de pH entre 4,5 a 9, mas a gama de pH ótimo é de 5,5 a 9 (JOSEPH; CARNAHAN, 2000; ALAVANDI; ANANTHAN, 2003; MARTIN-CARNAHAN et al., 2005).

Tabela 1: Visão prática das espécies válidas e propostas no gênero *Aeromonas*

Espécie (Ano)	Clinicamente significativa	Distinta espécie *	
		Geneticamente	Bioquimicamente
<i>A. hydrophila</i> (1943)	Sim	Sim	Sim
<i>A. salmonicida</i> (1953)	Sim	Sim	Não
<i>A. sobria</i> (1981)	Não	Sim	Sim
<i>Meios A.</i> (1983)	Sim	Sim	Sim
<i>A. caviae</i> (1984)	Sim	Sim	Sim
<i>A. veronii</i> (1988)	Sim	Sim	Não
<i>A. eucrenophila</i> (1988)	Não	Sim	Sim
<i>A. schubertii</i> (1989)	Sim	Sim	Sim
<i>A. jandaei</i> (1992)	Sim	Sim	Sim
<i>A. trota</i> (1992)	Sim	Sim	Não
<i>A. encheleia</i> (1995)	Não	Sim	Sim
<i>A. bestiarum</i> (1996)	Sim	Sim	Não
<i>A. popoffii</i> (1997)	Sim	Sim	Não
<i>A. simiae</i> (2004)	Não	Sim	Sim
<i>A. molluscorum</i> (2004)	Não	Sim	Sim
<i>A. bivalvium</i> (2007)	Não	Sim	Sim
<i>A. aquariorum</i> (2008)	Não	Sim	Sim
<i>A. tecta</i> (2008)	Sim	Não	Não
<i>A. allosaccharophila</i> (1992)	Não	Não	Não
<i>A. culicicola</i> (2002)	Não	Sim	Não
<i>A. sharmana</i> (2006)	Não	Sim	Sim

Fonte: JANDA; ABBOTT, 2010, Adaptado.

* Com base na hibridação DNA-DNA. Bioquimicamente distintos significa que há uma série de propriedades fenotípicas que podem separar $\geq 90\%$ das estirpes isoladas no laboratório clínico.

Outras qualidades distintivas das espécies pertencentes ao gênero *Aeromonas* incluem capacidade de liquefazer gelatina, de fermentar D- glicose, de produzir a enzima nitrato redutase, incapacidade de fermentar i-inositol, e insuficiência de produzir ácido a partir de qualquer dulcitol ou eritrol. Algumas características fenotípicas incluem uma incapacidade para crescer em Ágar de tiosulfato, citrato, bile e sacarose (TCBS), e a capacidade da maioria, mas não todas as espécies de *Aeromonas* para fermentar D-manitol e a sacarose (MARTIN-CARNAHAN et al., 2005). As principais características bioquímicas das *Aeromonas* estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2: Identificação Bioquímica de Espécies Móveis do Gênero *Aeromonas*

Características	<i>A. hydrophila</i>	<i>A. bestiarium</i>	<i>A. caviae</i>	<i>A. mília</i>	<i>A. eucrenophila</i>	<i>A. sobria</i>	<i>A. veronii biovar sobria</i>	<i>A. jandaei</i>	<i>A. veroni biovar veroni</i>	<i>A. schubertii</i>	<i>A. trota</i>	<i>A. allosaccharophila</i>	<i>A. encheleia</i>	<i>A. popoffii</i>
Grupos de hibridização	HG-1	HG-2	HG-4	HG-5	HG-6	HG-7	HG-8	HG-9	HG-10	HG-12	HG-14	HG-15	HG-16	HG-17
Hidrólise de Esculina	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	D	+	-
Glicose	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Indol	+	+	+	D	+	+	+	+	+	-	+	+	+	D
Pirazinamidase	+	-	+	D	+	Nd	-	-	-	-	-	Nd	Nd	Nd
L-arabinose	D	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	D	-	Nd
D-manitol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Sacarose	+	+	+	+	D	+	+	-	+	-	-	+	+	-
Lisina descarboxilase	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Ornitina descarboxilase	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	D	-	-
Arginina dihidrolase	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	D	D	+
Hidrólise de arbutina	+	+	+	+	+	Nd	-	-	+	-	-	Nd	-	Nd
Produção de H ₂ S	+	+	-	-	+	Nd	+	+	+	-	+	Nd	Nd	Nd
Hemólise	+	+	D	-	-	-	+	+	+	+	+	Nd	Nd	-

Fonte: JOSEPH; CARNAHAN, 2005, Adaptado.

* HG: grupo de hibridação; +: >75% das cepas positivas; D: 26-74% de cepas positivas; -: <25% das cepas são positivas; Nd: não determinado

3.2 Ocorrência das *Aeromonas* spp.

O gênero *Aeromonas* está essencialmente onipresente na biosfera microbiana. Eles podem ser isolados de praticamente todos os nichos ambientais onde existem ecossistemas bacterianos. Estes incluem habitats aquáticos, peixes, alimentos, animais domésticos, espécies de invertebrados, aves, carrapatos e insetos e solos naturais. O vasto panorama de fontes ambientais a partir do qual as *Aeromonas* podem ser encontradas presta-se facilmente a exposição constante e as interações entre o gênero *Aeromonas* e os seres humanos (JANDA; ABOOTT, 2010).

3.2.1 *Aeromonas* no ambiente aquático

As bactérias do gênero *Aeromonas* são microrganismos naturais de ambientes aquáticos e apresentam alta capacidade de adaptação a uma grande diversidade desses ecossistemas, sendo observada sua presença em água doce e salgada (principalmente estuários), tanto de regiões tropicais como temperadas. Sua presença é mais frequente na superfície e no sedimento de águas e represas de abastecimento, em rios com diferentes graus de poluição, bebedouros, caixas d'água, água mineral, água residuais, água subterrânea, lagoas, biofilmes e ambientes para fins recreacionais como pesqueiros (BOMO et al., 2004; MARTIN-CARNAHAN et al., 2005).

Estudos realizados ao longo de 30 anos por TERRY HAZEN et al. (1979) identificaram a presença do gênero *Aeromonas* em 135 dos 147 (91,8%) habitats aquáticos naturais amostrados nos Estados Unidos e em Porto Rico. A quantidade de *Aeromonas* encontrada foi maior nos habitats e em água corrente; o gradiente térmico variou de 25 °C a 35 °C. A espécie de *Aeromonas* mais frequente nesses habitats foi *A. hydrophila*. A mesma se desenvolveu em uma ampla gama de temperaturas, condutividade, pH e turbidez. Apenas nos habitats com faixas extremas destes parâmetros (ambientes fortemente salinos, águas termais e águas altamente poluídas) não houve crescimento dessa espécie. (HAZEN; FLIERMANS, 1979; HAZEN et al., 1979).

Estudos demonstram que as concentrações de *Aeromonas* em águas subterrâneas, água potável e água do mar encontram-se abaixo de 1 UFC / mL, entretanto, em esgoto bruto ou lodo de esgoto doméstico as concentrações encontradas foram cerca de 10^8 UFC / mL, indicando que possivelmente maiores densidades de *Aeromonas* está relacionado com a presença de coliformes (HOLMES et al., 1996).

Segundo SINHA et al. (2004) , e JANDA e ABBOTT (2010) nos meses de verão existe uma incidência maior de *Aeromonas* spp em fontes ambientais aquáticas. Esse aumento deve-se à intensificação da proliferação de *Aeromonas* mesófilas a temperaturas mais elevadas. Isso gera uma maior exposição e, portanto, um potencial perigo acrescido de desenvolvimento de colonização e/ou infecção por estes microrganismos.

Embora a maioria das estratégias de tratamento de água proporcione uma redução significativa do número de *Aeromonas*, vários estudos mostram evidências de que estas bactérias exibem mecanismos adaptativos que permitem a sua sobrevivência e proliferação nos sistemas de distribuição de água (FIGUEIRA et al., 2011).

As bactérias do gênero *Aeromonas* em sistemas de distribuição de água potável possui capacidade de colonizar a tubulação do sistema formando biofilme (HOLMES et al., 1996; BOMO et al., 2004).

Biofilmes correspondem a comunidades constituídas por células sésseis, mono ou multiespécies, aderidas a um substrato, embebidas em uma matriz de polímeros extracelulares (exopolissacarídeos), em cuja formação os microrganismos exibem diferenciados fenótipos, metabolismo, fisiologia e transcrição genética (DONLAN; COSTERTON, 2002). Como etapas importantes para a sua formação são descritas: as adesões iniciais, passando os microrganismos de seu estilo de vida planctônico ao sésil, à formação de micro colônias, à maturação e ao destacamento de células, retornando estas a seu estilo de vida planctônico, conforme mostra a Figura 1 (JENKINSON; LAPPIN-SCOTT, 2001).

Bactérias agrupadas dessa forma tornam-se mais resistentes às situações de estresse ambiental, bem como aos agentes antimicrobianos incluindo antibióticos, radiação UV, o que dificulta o controle bacteriológico nos sistemas de distribuição de

água e favorece sua manutenção e disseminação nos vários nichos ecológicos (EDGE; FINCH, 1987).

Figura 1: Ciclo de Desenvolvimento de um Biofilme



Fonte: JENKINSON; LAPPIN-SCOTT, 2001, Adaptado.

Estas estruturas naturalmente ocorrem em variados tipos de ambientes, sejam eles bióticos ou abióticos. Uma vez constituídos, os biofilmes agem como pontos de contaminação constante, liberando células de microrganismos com potencial patogênico e/ou deterioradores, como *Aeromonas hydrophila* e *Staphylococcus aureus*, podendo comprometer, assim, a qualidade microbiológica de matérias-primas, produtos pré-acabados e acabados (FUSTER-VALLS et al., 2008).

CASTELO-BRANCO et al. (2017) realizaram um estudo comparativo entre espécies dos gêneros *Aeromonas* e *Plesiomonas* e suas respectivas produções de biofilme a duas temperaturas de incubação distintas (28 °C e 37°C). Foram obtidos 12 isolados de *Aeromonas* spp. (2 *Aeromonas hydrophila* e um complexo de 10 *Aeromonas veronii* bv. *sobria*) de amostras de água e 10 isolados de *Plesiomonas shigelloides* a partir da cloaca do ibis escarlate (*Eudocimus ruber*). A 28 °C todos os isolados de *Aeromonas* spp. foram positivos para a produção de biofilmes, enquanto apenas três de *P. shigelloides* produziram biofilmes. A 37 °C, 2 isolados de *A. veronii* bv. *sobria* não produziram biofilme e os restantes isolados de *Aeromonas* foram fracos produtores. Somente 6 *P. Shigelloides* produziram biofilme a 37 °C. Esses resultados demonstram

que a produção de biofilme por *Aeromonas* spp. em 28 °C foi estatisticamente superior do que em 37 °C, enquanto o oposto foi observado por *P. Shigelloides*. A formação de biofilmes reforçada por *Aeromonas* spp. nesta temperatura sugere a importância desse recurso para sobrevivência bacteriana bem como sua manutenção no meio ambiente, e nos hospedeiros ectotérmicos (SCOARIS et al., 2008), contribuindo para a colonização bacteriana de frutos do mar ocasionando, portanto, a ocorrência de infecções transmitidas por alimentos (MIZAN et al., 2015).

CASTELO-BRANCO et al. (2017) mostraram que os biofilmes formados por *Aeromonas* spp. eram organizados de forma mais plana e homogênea do que os *P. Shigelloides*. Esta característica estrutural sugere que os biofilmes de *Aeromonas* spp. são distribuídos uniformemente, com células mais embaladas e menos poros vazios dentro do biofilme, contendo dessa maneira valores mais elevados de biomassa e menor espessura média da mesma no biofilme.

Embora primariamente residente em água doce, as espécies de *Aeromonas* podem ser encontradas também a partir da camada epipelágica (em média até aos 200 m de profundidade) do oceano, na maioria das vezes em estuários, existindo como bactérias de vida livre ou em associação com crustáceos. Os estuários são ideais para as *Aeromonas*, uma vez que as concentrações de salinidade são substancialmente mais baixas do que nas regiões mais profundas (bentônicas) do oceano. Um estudo da costa italiana relatou uma concentração de *Aeromonas* variando entre 10^2 para 10^6 UFC /100 mL ao longo do ano (FIORENTINI et al., 1998).

BONADONNA et al. (2002) estudaram a incidência de bactérias do gênero *Aeromonas* em águas marinhas, com o objetivo de previsão de risco de saúde pública para os banhistas. As variáveis analíticas analisadas no estudo foram salinidade, coliformes totais, coliformes fecais e presença de *Escherichia coli*. No estudo, a presença de *Escherichia coli* e coliformes fecais foram associados com menores densidades de *Aeromonas*, enquanto que a prevalência de coliformes totais foi associada a maiores quantidades de *Aeromonas*. Coliformes fecais e alta salinidade foi associado com maior população *Aeromonas*. O estudo concluiu que é necessário um maior número de fatores para estimar o risco para a saúde pública de exposição recreativa a águas marinhas.

TOKAJIAN; HASHWA (2004) relataram a presença do gênero em um sistema de água clorada e HIRANSUTHIKUL et al. (2005) relataram que o gênero *Aeromonas* foi a maior causa de infecções de pele e mucosa entre os sobreviventes do tsunami no sul da Tailândia.

O aumento na prevalência de enfermidades bacterianas em peixes leva a perdas significativas na produção aquícola, afetando o desenvolvimento econômico do setor em muitos países. As bactérias do gênero *Aeromonas* são um dos principais causadores de perdas na piscicultura (GRAM et al., 1999).

Para os peixes, as bactérias do gênero *Aeromonas* spp. são consideradas bactérias oportunistas, organismos patogênicos facultativos e manifestam-se em hospedeiros enfraquecidos e/ou atacados por outros agentes etiológicos, sendo considerados invasores secundários, estabelecendo-se ao mesmo tempo em que outras infecções bacterianas, virais, parasitárias ou em decorrências de problemas nutricionais ou de estresse (PAVANELLI et al., 2008). Cinco são as espécies de importância clínica: *A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. sobria*, *A. veronii* e *A. schubertii*. As espécies *A. hydrophila* e *A. salmonicida* são importantes agentes patogênicos para peixes e para a saúde pública, por multiplicar-se e produzir exotoxinas em temperaturas de refrigeração (PEIXOTO et al., 2012).

A espécie *A. salmonicida* provoca furunculose em peixes, particularmente em salmonídeos. A doença tem várias apresentações, que vão desde uma forma aguda caracterizada por septicemia acompanhada de hemorragias nas bases das barbatanas, inapetência e melanose até uma variedade subaguda a crônica em peixes mais velhos, consistindo de letargia, exoftalmia leve e hemorragia muscular e interna nos órgãos. (AUSTIN; RODGERS, 1980).

Espécies mesófilas (*A. hydrophila* e *A. veronii*) também causam uma variedade similar de doenças em peixes, incluindo septicemia (septicemia hemorrágica) em carpa (*Cyprinus carpio*), tilápia (*Oreochromis niloticus*), peixe-gato (*Ictalurus punctatus*), e salmão (*Oncorhynchus tshawytscha*). Também causam doença da ferida vermelha em carpa, e infecções ulcerativas em bagre (*Clarias gariepinus*), bacalhau (*Gadus morhua*) (JOSEPH; CARNAHAN, 1994).

A espécie *A. hydrophila*, têm sido associada à uma vasta gama de mortes de peixes em todo o mundo ao longo da última década, resultando em enormes perdas econômicas. Esta mortandade incluiu mais de 25.000 carpas no rio St. Lawrence em 2001, 820 toneladas de peixe na Indonésia em 2002, resultando em uma perda de US\$ 37,5 milhões. Em muitos destes casos, somente espécies de *Aeromonas* foram responsáveis por causar infecções secundárias invasivas em peixes imunossuprimidos devido à desova ou ambientes com altas temperaturas ou baixos níveis de água (MONETTE et al., 2006).

Portanto, segundo KIM et al. (2015) a água é a principal fonte de contaminação e um importante veículo para a propagação de *Aeromonas* spp. Os ecossistemas aquáticos também contribuem para a disseminação ambiental de antimicrobianos que são usados indiscriminadamente nas práticas de agricultura, especialmente na aquicultura, contribuindo para o surgimento de cepas bacterianas resistentes, que são um problema de saúde pública em todo o mundo (WELLINGTON et al., 2013).

3.2.2 *Aeromonas* e alimentos

A presença de bactérias do gênero *Aeromonas* nos alimentos tem sido demonstrada. Normalmente destacam-se os alimentos que durante sua industrialização entraram em contato com a água, a qual é tida como habitat natural das diversas espécies e principal fonte de contaminação (BIZANI; BRANDELLI, 2001).

PALUMBO et al. (1985) encontraram espécies de *Aeromonas* isoladas em alimentos como frutos do mar, leite cru, frango e carnes, como carne de cordeiro, vitela, carne de porco e carne moída. Enquanto as contagens iniciais nesses alimentos variaram de 10^2 a 10^5 UFC/g a 5 °C, após um período de 7 dias em temperaturas de refrigeração a quantidade de *Aeromonas* aumentou significativamente na maioria dos produtos.

Microrganismos deste gênero são psicrófilos, ou seja, mesmo apresentando como temperatura ótima para seu crescimento algo em torno de 28 °C são capazes de se desenvolver nas temperaturas empregadas na conservação de alimentos. Desta forma, a refrigeração do leite cru, embora proporcione o controle de microrganismos mesofílicos indesejados, como *S. aureus*, acaba por favorecer o desenvolvimento de psicrotófilos, como *Aeromonas* spp. (MARCHAND et al., 2008).

As bactérias pertencentes ao gênero *Aeromonas* em sua grande maioria, possui capacidade de deteriorar alimentos. Esses microrganismos são potenciais produtores de exoenzimas termorresistentes, como lipases e proteases. Estes metabólitos, mesmo tendo a sua estrutura terciária danificada durante o processo de pasteurização (que ocorre na produção da maioria dos alimentos), são capazes de reorganizar a sua estrutura tridimensional, tornando-se novamente ativos e passíveis de deteriorar os produtos posteriormente obtidos (BRAUN; SUTHERLAND, 2005).

Segundo KIROV e BRODRIBB (1993), cepas de *Aeromonas* spp. podem produzir enterotoxinas e hemolisinas nos alimentos armazenados sob baixas temperaturas (7°C).

YADAV e KUMAR (1999) isolaram *Aeromonas* de leite pasteurizado, sorvete e peixe, encontrando *A. hydrophila*, *A. caviae* e *A. sobria*, sendo que dos 45 isolados, 26 apresentaram produção de enterotoxina no teste de alça intestinal ligada de coelho.

MAJEED e MAC RAE (1991) comprovaram a produção de enterotoxina e hemolisina por cepas de *A. hydrophila* e *A. sobria* em extrato de carne sob baixas temperaturas. Estas toxinas foram detectadas após cinco dias de incubação a 12°C e após 8 dias a 5°C. Estes resultados são considerados importantes para a saúde pública, pois a refrigeração dos alimentos não pode prevenir a produção destes fatores de virulência pelas *Aeromonas*.

BULHÕES e ROSSI JUNIOR (2002) estudaram a prevalência de *Aeromonas hydrophila* no queijo minas frescal artesanal, e detectaram a sua presença em 51,2% das amostras (82/160), em quantidades que variaram entre $5,0 \times 10^3$ e $4,0 \times 10^5$ UFC.g⁻¹. Segundo os referidos autores, as precárias condições de higiene no setor primário e o possível uso de água não tratada seriam pontos críticos a sua inserção nesta cadeia produtiva.

Em um levantamento de todos os alimentos de origem animal realizado na Índia, as *Aeromonas* foram isoladas de peixes (22%), caramujos (6,25%), ovos de codorna (18%), leite de búfala (2,8%) e carne de cabra 8,9% (AGARWAL et al., 2000).

3.2.3 *Aeromonas* e animais

Membros dos gêneros *Aeromonas* têm sido descritos como componentes da microbiota de animais ectotérmicos e aves aquáticas e são considerados potencialmente patogênicos para estes animais e seres humanos, causando doenças transmitidas pela água ou infecções por inoculação traumática (KIM et al., 2015; JANDA et al., 2016).

Os alimentos de origem animal, incluindo animais contaminados, podem desempenhar papéis significativos na transmissão das *Aeromonas* de alimentos ou animais para seres humanos e as fezes de animais parecem ser a principal fonte de contaminação dos alimentos. A presença de *Aeromonas* em alimentos de origem animal pode constituir um problema de saúde pública para os seres humanos que entram em contato com esses produtos (CEYLAN et al., 2009).

A espécie *A. hydrophila* foi isolada de fezes de equinos normais, suínos, ovinos e vacas, mostrando-se presentes em 6,4% das amostras de equinos, 9,6% das amostras de suínos, 9,0% das amostras de ovinos e 21,1% das amostras bovinas. A taxa de transporte fecal total em animais é ligeiramente maior do que em seres humanos normais, que é <1 a 7% para a maioria dos estudos, embora alguns estudos relatem maiores taxas (GRAY, 1984). FIGURA e MARRI (1985) isolaram espécies de *Aeromonas* das fezes de animais domésticos e encontraram maior frequência de *A. hydrophila* do que *A. caviae*.

GRAY e STICKLER (1989) estudaram a presença de *Aeromonas* nas fezes de suínos e bovinos durante o período de doze meses. *Aeromonas* foram encontradas em 8,8% das 520 amostras de suínos e 4,6% das 481 amostras de bovinos. *A. hydrophila* (62% dos isolados) foi a espécie predominante em bovinos, seguida por *A. caviae* (32%) e *A. sobria* (15%). Em suínos, *A. caviae* (59%) foi a mais comum, seguida por *A. hydrophila* (41%). Os autores concluíram, ainda, que os bovinos adquiriram *Aeromonas* pela ingestão de água contendo estes microrganismos.

ROSSI JÚNIOR et al. (2000a), no Brasil, pesquisaram *Aeromonas* na água (abastecimento/residuária) de abatedouro bovino. As bactérias do gênero *Aeromonas* foram isoladas em 10 (33,3%) amostras da água dos currais e em 10 (33,3%) amostras da água residuária da lavagem de carcaças. As espécies isoladas foram *A. hydrophila* em duas (2,2%) e *A. caviae* em 19 (21,1%) amostras. Os resultados evidenciaram que a

água dos currais pode ser uma importante fonte de contaminação para a pele e, através dela, as *Aeromonas* podem chegar à sala de abate.

ROSSI JÚNIOR et al. (2000b) também realizaram a pesquisa de *Aeromonas* nas mãos de 60 manipuladores de carne bovina que trabalhavam na fase de limpeza das carcaças. Os resultados obtidos evidenciaram que duas (6,7%) e sete (23,3%) amostras apresentaram-se contaminadas pelos referidos microrganismos, antes e durante a realização da jornada de trabalho, respectivamente. Foram isoladas as espécies *A. hydrophila* e *A. caviae*, nos dois tipos de amostras, sendo que um isolado de *A. hydrophila* e um de *A. sobria* se revelaram como produtores de enterotoxinas frente à prova da inoculação em alça intestinal ligada de coelho.

Estas observações reforçam a importância do monitoramento dos diferentes ambientes em relação a presença desses microrganismos para minimizar os riscos de contaminação dos animais e conseqüentemente a prevenção de infecções por humanos (CASTELO-BRANCO et al., 2017).

Segundo LEHANE e RAWLIN (2000) *A. salmonicida* e *A. hydrophila* causam furunculose, doença ulcerativa, doença hemorrágica, doença de vermelhidão e septicemia em peixes. Os pesquisadores investigaram zoonoses adquiridas de peixe e relataram que as *Aeromonas* causaram celulite, miosite e septicemia como resultado de lesões por manipulação de peixes, trabalho na aquicultura ou manutenção de peixes como animais de estimação.

As espécies de *Aeromonas* podem desencadear estomatite ulcerativa em cobras e lagartos, doença de "perna vermelha" em sapos, septicemia em cães e artrite séptica em bezerras. *Aeromonas* spp. também foram implicados em uma variedade de processos infecciosos em focas (THORNTON et al., 1998) e como causa de vesiculite seminal em touros (MORO et al., 1999). Esses dados sugerem fortemente que os animais são sempre reservatórios para a introdução e intercâmbio de *Aeromonas* spp. no mundo microbiano ambiental.

3.3 Fatores de virulência e seu papel na patogenicidade

A grande dispersão da *Aeromonas* spp. no meio ambiente pode ser a hipótese mais provável de infecções por consumo de alimentos e água contaminada, mesmo sem

grandes surtos terem sido relatados. Os microrganismos usam suas próprias estratégias de sobrevivência e multiplicação, combatendo os mecanismos de defesa do sistema imunológico do hospedeiro. As manifestações clínicas observadas através das infecções por *Aeromonas* sugerem que poderia haver uma complexa rede de mecanismos patogênicos formando um processo multifatorial. Estudos recentes parecem reforçar esta hipótese, pois a virulência deste gênero depende da estirpe bacteriana, da via de infecção e do animal utilizado como organismo modelo (CHOPRA; HOUSTON, 1999; PEIXOTO et al., 2012; YU, H. B. et al., 2005).

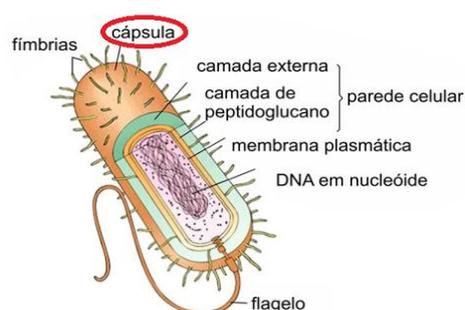
Os principais fatores patogênicos associados ao gênero *Aeromonas* são camada externa de polissacarídeos (cápsula e lipopolissacarídeos), camadas-S, sistemas de ligação ao ferro, exotoxinas e enzimas extracelulares, sistemas de secreção, fimbrias e outras adesinas não filamentosas, motilidade e flagelos (SCHUBERT, 2000; SOLER et al., 2002; KHAJANCHI et al., 2010).

3.3.1 Camada externa de polissacarídeos

3.3.1.1 Cápsula

A cápsula é uma estrutura composta de polissacarídeos que normalmente cobre a membrana externa da célula bacteriana (Figura 2). É altamente hidratada (aproximadamente 95% é água) e composta por repetições de monossacarídeos que estão ligados entre si por ligações glicosídicas que podem causar homo ou heteropolímeros. A variedade de monossacarídeos formadores de cápsulas, diferentes ligações e possíveis modificações contribuem para uma elevada diversidade e complexidade estrutural (ROBERTS, 1996).

Figura 2: Estrutura Celular Bacteriana - Cápsula

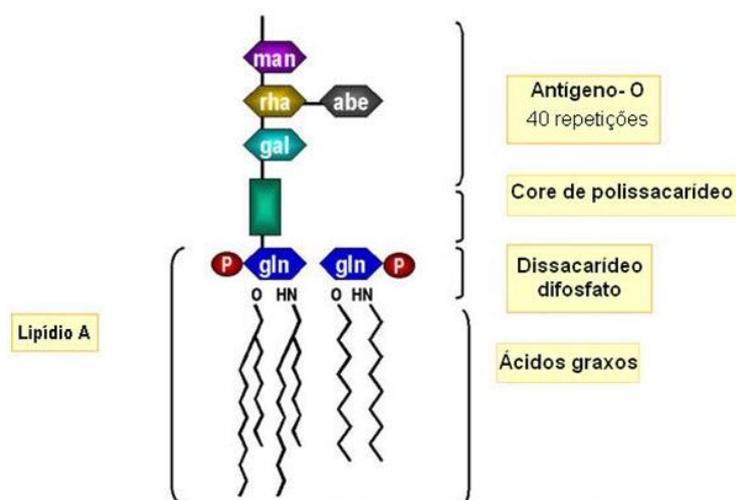


Essa estrutura frequentemente forma a camada mais externa da célula bacteriana e, portanto, participa das interações das bactérias com o meio ambiente. Em consequência, as cápsulas têm sido descritas como um importante fator de virulência de muitos patógenos, pois dificultam a fagocitose (reduzem a opsonização), favorecem as interações com outras bactérias e o tecido hospedeiro e atuam como barreira contra as toxinas hidrofóbicas (MERINO; TOMÁS, 2010).

3.3.1.2 Lipopolissacarídeo

Lipopolissacarídeo (LPS) é um glicoconjugado de superfície único para bactérias Gram-negativas e um fator chave de respostas imunes inatas, variando de inflamação local para sepses disseminadas. As bactérias Gram-negativas têm duas camadas de membrana separadas por um espaço periplasmático: uma membrana interna ou plasmática e a membrana externa. LPS é um componente principal do folheto externo da membrana externa e consiste em: lipídio A, núcleo oligossacarídeo, e antígeno O (polissacarídeos O-específicos), como demonstra a figura 3 (WHITFIELD; VALVANO, 1993).

Figura 3: Estrutura do Lipopolissacarídeo



Fonte: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/lipo-portuguese.jpg>

O antígeno O, que é a parte mais exposta à superfície de LPS, medeia a patogenicidade protegendo as bactérias infectantes da morte do complemento do soro e da fagocitose (JOINER, 1988; WHITFIELD; VALVANO, 1993).

Os antígenos O são polímeros de unidades de repetição dos núcleos oligossacarídeos. A composição química, estrutura e antigenicidade dos antígenos O variam amplamente entre bactérias Gram-negativas, dando origem a um grande número de O-sorogrupos (MARTINEZ-MURCIA, 1992).

O lipídeo A é uma estrutura altamente conservada e covalentemente ligado ao complexo polissacarídeo. É o componente lipídico do LPS e contém a região hidrofóbica de ancoragem da membrana do LPS. O lipídeo A consiste num dímero fosforilado de N-acetilglucosamina (NAG) com 6 ou 7 ácidos graxos saturados ligados. Alguns ácidos graxos estão ligados diretamente ao dímero de NAG e outros são esterificados por outros ácidos graxos 3-hidroxi que estão caracteristicamente presentes. A sua atividade biológica parece depender de uma conformação peculiar que é determinada pelo dissacarídeo de glucosamina, os grupos PO₄, as cadeias acilo e também o núcleo interno contendo ácido 3-desoxi-D-mano-octosônico (Kdo) (WANG; LI; ALTMAN, 2006).

O núcleo pode ser subdividido em duas regiões: o núcleo interior e exterior, com base na sua composição de açúcar. O núcleo interno é ligado ao lipídeo A na posição 6' de um NAG, e todos os núcleos internos conhecidos contêm Kdo ou um resíduo derivado (ácido 3-glicero-D-talo-octulosônico). Dentro de um gênero ou família, a estrutura do núcleo interno tende a ser altamente conservada. Em contraste, o núcleo exterior proporciona um local de ligação ao polissacárido O e apresenta uma diversidade mais estrutural, embora a variação dentro de uma determinada espécie, ou mesmo um gênero, seja ainda limitada (CUTHBERTSON; KOS; WHITFIELD, 2010).

A atividade mais proeminente de LPS é a sua potência imunoestimuladora que conduz à síndrome clínica complexa de sepse Gram-negativa quando a resposta inicial do hospedeiro a uma infecção se desregula. A manifestação clínica da sepse é caracterizada por febre, hipotensão, insuficiência respiratória e renal e coagulação intravascular disseminada. Estes efeitos não são o resultado da toxicidade do LPS, mas sim uma consequência da ativação celular pelo LPS e uma subsequente desregulação da resposta inflamatória do hospedeiro (LÜDERITZ et al., 1978).

A atividade biológica do LPS é enfatizada na âncora lipídica da molécula (lipídeo A ou “princípio endotóxico” do LPS). As propriedades endotóxicas de LPS

derivam da libertação do lípido A de bactérias lisadas que podem provocar uma inflamação sistêmica principal conhecida como choque séptico ou endotóxico (LÜDERITZ et al., 1978).

A interação de LPS com células do sistema imune inato leva à formação e liberação de mediadores endógenos iniciando respostas inflamatórias e imunes essenciais para uma defesa antibacteriana (BEUTLER et al., 2003). Esse mecanismo primariamente protetor pode ficar ofuscado por uma resposta fisiopatológica aguda com os sintomas clínicos típicos de choque séptico que frequentemente acompanham a liberação de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) durante a infecção. O LPS não induz a desgranulação em macrófagos, mas estimula a síntese e liberação de citocinas nessas células (GUMENSCHHEIMER et al., 2002).

O polissacárido O (antígeno O) é normalmente ligado a um terminal do núcleo exterior e consiste em subunidades de oligossacarídeos repetidas, compostas por 1 a 6 açúcares. As cadeias individuais variam em comprimento, até 40 unidades repetidas, que constituem o domínio hidrofílico da molécula de LPS, bem como um determinante antigênico principal da parede celular Gram-negativa (SAKAZAKI; SHIMADA, 1984).

A variabilidade de unidades repetidas de O-polissacarídeos, particularmente o açúcar terminal, confere especificidade imunológica do antígeno O. O primeiro sorogrupo de estirpes de *Aeromonas* incluiu 44 sorogrupos baseados em antígenos O para um total de 307 cepas de *A. hydrophila* e *A. caviae*. Posteriormente, foi expandido a 97 O sorogrupos (THOMAS, LINDA V. et al., 1990). Mais de 60% dos casos de septicemia estão relacionados a quatro desses sorogrupos: (O: 11; O: 16; O: 18; O: 34) (JANDA; ABBOTT, 1998).

O sorogrupo O: 11 está associado a infecções graves em seres humanos, como septicemia, meningite e peritonite, enquanto que o sorogrupo O: 34, o mais comum em *Aeromonas* mesofílicas, está associado a infecções de feridas em seres humanos e surtos de septicemia em peixes. Além disso, o LPS dos sorogrupos O: 13, O: 33, O: 34 e O: 44 demonstram a termo adaptação. Assim, altas temperaturas de crescimento (37 ° C) aumentam os níveis de ácidos graxos hidroxilados e saturados no lipídeo A dos sorogrupos O: 34, O: 13, O: 33, e O: 44 (MERINO; CAMPRUBÍ; TOMÁS, 1992).

LPSs de *Aeromonas* são principalmente heterogêneos compostos por misturas de moléculas LPS e mais de 50 unidades de oligossacarídeos de repetição. Muitas bactérias Gram-negativas clinicamente relevantes sintetizam este tipo de LPS. Os LPSs são moléculas anfipáticas cuja hidrofobicidade diminui com o aumento do comprimento da parte de açúcar (CAROFF; KARIBIAN, 2003).

Em relação às atividades biológicas de *Aeromonas ssp*, tal como outras bactérias Gram-negativas, o lipídeo A induz a ativação policlonal das células B e conseqüentemente a resposta à imunoglobulina M. MORRISON (1983) e MERINO et al (1995) observaram-se diferentes efeitos após a injeção de cepas de *Aeromonas* em animais: pirogenicidade, leucopenia seguida de leucocitose, choque séptico, necrose hemorrágica de tumores, diarreia e também morte. As cadeias longas de O: 34 aumentam a atividade hemolítica, virulência em peixes e camundongos, aderência a células epiteliais humanas e podem ser consideradas um fator importante de colonização in vivo (AGUILAR et al., 1997).

3.3.2 Camada- S

A camada S é uma camada de proteína de superfície de natureza cristalina, que é produzida por uma ampla gama de bactérias para formar o envelope celular mais externo. A análise química mostrou que é composta por uma única proteína ou glicoproteína e apresenta simetria de rede oblíqua, quadrada ou hexagonal com dimensões de células unitárias na faixa de 3 a 30 nm. As camadas S são geralmente de 5 a 10 nm de espessura e seus poros possuem morfologia e tamanho idêntico (diâmetro, 2-8 nm) (BEVERIDGE et al., 1997).

As camadas- S foram associadas a uma série de funções possíveis que se relacionam com a patogenicidade. Devido à sua exposição na superfície celular, desempenham um papel crucial em diversas funções biológicas: adesão, proteção contra o complemento e ataque por fagócitos, propriedades antigênicas, local de ancoragem para exoenzimas hidrolíticas, receptores de bacteriófagos e outros (BEVERIDGE et al., 1997).

A camada S de *Aeromonas* é composta por subunidades de uma única proteína, que formam um complexo tetragonal que cobre toda a célula bacteriana e constitui o

antígeno de superfície predominante (CHU et al., 1993). A secreção de subunidades de camada S de *Aeromonas* envolve a clivagem de um peptídeo de sinal a ser translocado através da membrana plasmática, bem como diferentes proteínas específicas, homólogas a componentes do sistema de secreção, são transferidas do plasma para a camada S. Contudo, isso promove uma associação entre proteínas e macrófagos da matriz extracelular, ligação a porfirinas (KAY, W. W. et al., 1985) e imunoglobulinas (PHIPPS; KAY, 1988), proteção contra proteases e consequentemente, morte por oxidação (CHU et al., 1993).

A presença da camada- S nas espécies mesófilas de *Aeromonas* spp. do sorogrupo O: 11 aumenta sua capacidade de aderência que contribui para a colonização da mucosa intestinal, além de gerar uma maior resistência à fagocitose, o que pode facilitar a disseminação sistêmica, após a invasão através da mucosa gastrointestinal (KAY, W. W. et al., 1981).

3.3.3 Sistemas de ligação ao ferro

Numerosos ambientes contêm menos de 1 μM de ferro, o que é considerado ruim para o crescimento microbiano. A baixa disponibilidade de ferro livre torna o crescimento bacteriano e patogenicidade mais difícil, mas não impossível. Os microrganismos desenvolveram uma série de mecanismos para sequestro de ferro de seus hospedeiros ou de polímeros insolúveis do ambiente, incluindo: a redução do ferro férrico ao ferro ferroso, ocupação de nichos intracelulares, utilização de compostos de ferro do hospedeiro e produção de sideróforos (STINTZI; RAYMOND, 2000).

A competição pelo ferro entre o hospedeiro e o microrganismo demonstra o avanço da invasão bacteriana. Devido à presença de proteínas de ligação ao ferro no hospedeiro, tais como hemoglobina, transferrina e ferritina, o ferro é pouco acessível *in vivo*. Concentrações de ferro no soro estão longe de ser o mínimo necessário para o crescimento durante as infecções de muitas bactérias. Essa capacidade de privar um nutriente essencial de um microrganismo é conhecida como imunidade nutricional (STINTZI; RAYMOND, 2000).

Dois mecanismos de alta afinidade para adquirir ferro são conhecidos nas linhagens de *Aeromonas*: mecanismos dependentes de sideróforos e independentes de

sideróforos. Os sideróforos são peptídeos de baixo peso molecular que apresentam grupos funcionais com elevada afinidade e especificidade em relação aos íons de ferro. Estes peptídeos necessitam de receptores específicos ligados à membrana celular, bem como um aparelho associado às células para incorporar o metal no metabolismo bacteriano (TELFORD; RAYMOND, 1998)

Aeromonas mesofílicas sintetizam os sideróforos enterobactina ou amonabactina, mas nunca os dois. A enterobactina é encontrada em diferentes bactérias Gram-negativas, enquanto a amonabactina é conhecida apenas em *Aeromonas* spp. (TELFORD; RAYMOND, 1998). Por isso, a sua biossíntese em *Aeromonas* spp. é codificado por dois grupos de genes distintos: os genes amo, nas cepas que produzem a amonabactina, e os genes aeb, nas cepas produtoras de enterobactina (MASSAD; ARCENEUX; BYERS, 1994).

A expressão de genes envolvidos na aquisição de ferro é fortemente regulada pela proteína férrica de absorção Fur (DE LORENZO, V. et al., 1987). Um teste genético conhecido como o ensaio de titulação Fur sobre *Aeromonas* identifica os genes regulados por Fur para a biossíntese de sideróforos e para o transporte de ferro-sideróforo. Um estudo da distribuição genética demonstrou que todas as estirpes analisadas partilhavam genes para a biossíntese e transporte de sideróforos, indicando que estes dois sistemas de aquisição de ferro são um traço conservado entre elas (NAJIMI; LEMOS; OSORIO, 2009).

A aquisição de ferro é reconhecida como um dos passos-chave na sobrevivência de patógenos bacterianos dentro de seus hospedeiros, e contribui significativamente para a virulência (BRAUN, 2005). As proteínas de *A. salmonicida* reguladas pelo ferro têm demonstrado serem antígenos protetores para peixes e são bons candidatos para a melhoria das vacinas (HIRST; ELLIS, 1994).

3.3.4 Exotoxinas e outras enzimas extracelulares

Toxinas com atividades hemolíticas, citotóxicas e enterotóxicas foram descritas em diferentes espécies de *Aeromonas* (NAMDARI; BOTTONE, 1990; CHOPRA; HOUSTON, 1999; WANG et al., 2003).

As bactérias do gênero *Aeromonas* podem produzir duas categorias de enterotoxinas: a citotônica que possui mecanismo semelhante a da toxina colérica, estimulando eventos mediados por ciclina e adenosina monofosfato cíclico (AMPc), provocando secreção de água e sal pelas células intestinais, e a citotóxica, que causa a destruição das criptas e microvilos do intestino delgado resultando em uma ação mais danosa para o epitélio intestinal do hospedeiro (CHOPRA; HOUSTON, 1999; EPPLE et al., 2004; COUTO et al., 2007).

WANG et al. (2003) realizaram um estudo com modelo animal, em teste de alça ligada de ratos, e concluíram que as enterotoxina citotóxica (produzidas pelo gene act), citotônica termo-lábil (produzidas pelo gene alt) e citotônica termo-estável (produzida pelo gene ast), contribuem para gastroenterite causada por *A. hydrophila*.

Entre as diversas toxinas produzidas pelo gênero, o grupo aerolisina-hemolisina, o qual inclui a toxina Act, ainda continua a ser o principal e mais importante na patogenia desses microrganismos (CHOPRA et al., 1996; MARTIN-CARNAHAN e JOSEPH, 2005).

3.3.4.1 Enterotoxinas citotóxicas

As enterotoxinas citotóxicas provocam a degeneração de criptas e vilosidades do intestino delgado e as suas estirpes produtoras são geralmente isoladas de pacientes que sofrem de diarreia (ASAO, TSUTOMU et al., 1984; CHOPRA; HOUSTON, 1999).

São sintetizadas como uma pré-proteína contendo um peptídeo, que se separa depois de atravessar a membrana interna, resultando em uma proteína inativa e uma toxina ativa. A toxina ativa liga-se a uma glicoproteína na superfície da célula alvo, formando poros na membrana celular do hospedeiro que causam a morte celular (FERGUSON et al., 1997).

As enterotoxinas citotóxicas de *A. hydrophila*, desempenham um papel importante nas infecções por *Aeromonas*, uma vez que induz a sinalização celular precoce em células eucarióticas, o que leva à produção de mediadores de inflamação em macrófagos e em células epiteliais humanas. Além disso, também contribui para a apoptose (GALINDO; GUTIERREZ; CHOPRA, 2006).

A Act é uma toxina formadora de poros relacionada à aerolisina que é responsável pelas atividades hemolíticas, citotóxicas e enterotóxicas de *A. hydrophila*, sendo seu principal fator de virulência. A hemólise envolve a formação de poros na membrana da célula alvo e entrada de água a partir do meio externo, resultando em inchaço das células e posterior lise. A toxina interage com as membranas dos eritrócitos, insere-se na bicamada lipídica e cria poros na gama de 1,14 a 2,8 nm. O colesterol serve como receptor para Act, e o grupo 3'-OH deste constituinte de membrana é importante para a interação. Uma vez que Act tenha interagido com colesterol nas membranas celulares, a toxina é ativada e acontece a formação dos poros (SHA; KOZLOVA; CHOPRA, 2002).

A atividade da toxina também inclui danos nos tecidos e elevada secreção de fluidos nas células epiteliais intestinais, resultantes da indução de um processo inflamatório nas células alvo. A Act modula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e IL-6 em macrófagos. O TNF- α e a IL-1 β estimulam a produção da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) que, através da produção de óxido nítrico (NO), que é um elemento essencial da imunidade antimicrobiana, causa danos tissulares induzidos pelo hospedeiro (CHOPRA et al., 2000).

Simultaneamente, Act tem a capacidade de ativar o metabolismo do ácido araquidônico (AA) em macrófagos que conduz à produção de eicosanóides (por exemplo, prostaglandina E2 [PGE2]) acoplada à via da ciclooxigenase-2 (COX-2). AA é um substrato para a produção de PGE2, mas está presente em concentrações limitadas nas células (CHOPRA et al., 2000).

Act aumenta a quantidade de AA dos fosfolípides induzindo a fosfolipase A2, que atua na membrana das células eucarióticas. Act aumenta a produção de AMP cíclico (cAMP) em macrófagos por ativação indireta da adenilato ciclase pela PGE2. A toxina de *A. hydrophila* também induz a produção de proteína anti-apoptótica Bcl-2 em macrófagos, evitando a ocorrência de apoptose maciça resultante da indução da resposta inflamatória, o que seria indesejável para as bactérias (CHOPRA et al., 2000).

3.3.4.2 Enterotoxinas citotônicas

As enterotoxinas citotônicas conhecidas como Alt e Ast, não produzem degeneração do epitélio e possuem mecanismos de ação semelhantes aos da toxina colérica, uma vez que aumentam os níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e prostaglandinas nas células epiteliais intestinais resultando em uma resposta secretória de fluido em intestino de ratos pequenos. A enzima Alt possui 44 kDa, é termo-lábil a 56°C e a enzima Ast consiste numa enterotoxina de 44 kDa, termo- estável a 56°C (CHOPRA et al., 1996; ALBERT et al., 2000).

Chopra e colaboradores purificaram uma enterotoxina citotônica termolábil Alt, de *A. hydrophila* que aumentou os níveis de AMPc e prostaglandinas na mucosa intestinal de ratos. Eles também detectaram uma enterotoxina citotônica termostável (56 ° C por 20 min.), Ast, que provoca secreção de fluidos no intestino delgado do rato e aumenta os níveis de AMPc nas células da mucosa, comprovando o mecanismo de ação dessas enzimas (CHOPRA; HOUSTON, 1999).

3.3.4.3 α -hemolisinas e β -hemolisinas

Além das enterotoxinas hemolíticas citotóxicas, as estirpes de *Aeromonas* spp. produzem pelo menos duas outras classes de hemolisinas sem propriedades enterotóxicas: α -hemolisinas e β -hemolisinas (THELESTAM; LJUNGH, 1981).

As α -hemolisinas são sintetizadas na fase estacionária bacteriana de crescimento e levam a efeitos citotóxicos reversíveis e a lise incompleta dos eritrócitos. As β -hemolisinas, por outro lado, são normalmente sintetizadas na fase de crescimento exponencial. São termostáveis (5 min a 56 ° C) e toxinas formadoras de poros que levam à lise osmótica e à destruição completa dos eritrócitos (THELESTAM; LJUNGH, 1981). Portanto, a principal função da β -hemolisina é causar acúmulo de fluido no intestino e, conseqüentemente, provocar a ativação dos mediadores inflamatórios dos granulócitos favorecendo a indução da apoptose em células hospedeiras (EPPLÉ et al., 2004).

Estudos indicam que a atividade hemolítica de *A. hydrophila* está relacionada aos genes de β -hemolisina (hlyA), aerolisina e enterotoxina citotóxica (WANG et al., 2003), e outras espécies de *Aeromonas* possuem atividade hemolítica pela presença de

genes denominados *hlyA* e *aerA*, sendo possível que a mesma cepa possua mais de um desses genes (HEUZENROEDER et al., 1999; SEM; RODGERS, 2004).

3.3.4.4 Outras enzimas extracelulares

Aeromonas spp. também secretam uma vasta gama de enzimas extracelulares, incluindo proteases, lipases, amilases, quitinases, nucleases e gelatinases. Embora em muitos casos seu papel na patogenicidade ainda esteja por determinar, eles representam um grande potencial de adaptação às mudanças ambientais (NITTA et al., 2008)..

Proteases são enzimas que quebram ligações peptídicas entre os aminoácidos das proteínas, processo chamado de clivagem proteolítica, um mecanismo comum de ativação ou inativação de enzimas (HEDSTROM, 2002).

Proteases extracelulares contribuem para a versatilidade metabólica que permite que as *Aeromonas* persistam em diferentes habitats e que facilitam as interações ecológicas com outros organismos. Em geral, as proteases podem contribuir para a invasão da promoção da patogenicidade por danos diretos do tecido do hospedeiro ou pela ativação proteolítica das toxinas (NITTA et al., 2008). Além disso, eles também podem contribuir para o estabelecimento da infecção superando as defesas iniciais do hospedeiro, por exemplo, inativando o sistema do complemento ou fornecendo nutrientes para a proliferação celular (LEUNG; STEVENSON, 1988).

Um exemplo de uma classe das proteases é a serina protease (ASP) uma substância importante para a área clínica, uma exotoxina liberada por algumas espécies de *Aeromonas* que pode estar envolvida no choque séptico. Esta substância é capaz de provocar a coagulação do plasma e a queda da pressão sanguínea do infectado, devido ao vazamento do líquido intravascular (NITTA et al., 2007).

Um estudo identificou três tipos de proteases em espécies de *Aeromonas*: serina protease termolábil e duas metaloproteases termoestáveis por serem sensíveis e suscetíveis ao EDTA, respectivamente (PEMBERTON et al., 1997).

As lipases ou triacilglicerol hidrolases são produzidas por uma ampla gama de bactérias. Podem proporcionar nutrientes e constituir fatores de virulência interagindo com leucócitos humanos ou afetando várias funções do sistema imunitário através de ácidos graxos livres gerados pela atividade lipolítica (PEMBERTON et al., 1997).

Em *A. hydrophila* foram descritas diferentes lipases, como a lipase aciltransferase Ah65, H3, Apl1 e Lip, com a lipase Apl1 mostrando atividade de fosfolipase C. Em *Aeromonas* spp. no sorogrupo O: 34 foram descritas duas lipases: fosfolipase A1 e C. A fosfolipase C possui atividades citotóxicas e seu papel como fator de virulência foi demonstrado (MERINO et al., 1999). Além disso, glicerofosfolípídeo-colesterol aciltransferases (GCAT), que digerem as membranas dos eritrócitos e leva sua lise, foram isolados de *A. hydrophila* e *A. salmonicida* (PEMBERTON et al., 1997).

Quanto aos genes de lipase (lip e lipH3), estes codificam enzimas extracelulares semelhantes às esterases. Juntamente com estes, genes codificadores da fosfolipase C (apl-1) e fosfolipase A1 (pla) foram encontrados em cepas de *A. hydrophila* (CHUANG et al., 1997). Embora as propriedades físicas destas enzimas, tais como seu tamanho molecular, estabilidade térmica e especificidades de substratos sejam diferentes umas das outras, os genes lip, lipH3, apl-1, e pla apresentam semelhanças em suas sequências de aminoácidos (MERINO et al., 1999).

Geralmente, organismos procariontes e eucariontes sintetizam proteases como precursores inativos denominados preproenzimas, que são ativados somente após a remoção proteolítica de um propeptídeo, o qual é covalentemente anexado ao nitrogênio (N) e/ou Carbono (C) terminal da sequência de proteases maduras. Um exemplo, é a elastase produzida por *A. hydrophila*, uma metaloprotease de 33KDa, que é codificada pelo gene ahpB e sintetizada como uma preproenzima de 53,4KDa, ligada covalentemente a uma peptídeo e propeptídeo aminoterminal de 18KDa (KESSLER et al., 1998).

Elastase é uma enzima da classe das proteases (peptidases), cujo papel em doenças é interromper fortes ligações peptídicas, causar danos ao tecido proteolítico, quebrar citocinas e inibidores da protease alfa, clivar imunoglobulina A e G (IgA, IgG) e unir-se tanto a C3bi, um componente do sistema complemento, como ao CR1, um receptor de neutrófilo para outro complemento, moléculas envolvidas na fagocitose. Sendo assim, a clivagem de IgA e IgG contribui para a diminuição da capacidade de neutrófilos de eliminarem bactérias por fagocitose (HORWITZ et al., 1999).

CASCON et al. (2000) sugeriram que a interrupção do gene ahpB (elastase) em *A. hydrophila* resulta em um aumento de 100 vezes no DL50 de *A. hydrophila* em

peixes, sugerindo que tanto a elastase, uma zinco metaloprotease, como a protease (AhpB) secretada por *A. hydrophila* com alta atividade elastolítica, sejam importantes fatores de virulência na patogênese de organismos.

3.3.5 Sistemas de secreção

As bactérias gram-negativas têm uma membrana citoplasmática, uma fina camada de peptidoglicano e uma membrana externa contendo lipopolissacarídeo. Existe um espaço entre a membrana citoplasmática e a membrana externa chamada espaço periplasmático. Para transportar proteínas para a superfície celular ou para o espaço extracelular, as bactérias Gram-negativas desenvolveram sistemas de secreção diferentes: sistemas de secreção tipo I, II, III, IV, V e VI (HENDERSON et al., 2004).

Esta classificação baseia-se no transporte de proteínas através da membrana externa e refere-se à natureza molecular do mecanismo de transporte e às reações catalisadas. Os mecanismos envolvidos no transporte de proteínas através da membrana citoplasmática, em todos os sistemas de secreção acima mencionados, podem ser divididos em dois grupos principais: Sec-dependente e Sec-independente (KOSTAKIOTI et al., 2005).

As proteínas segregadas através da via Sec-dependente contêm um peptídeo sinal N-terminal e utilizam a Sec translocase para transporte através da membrana citoplasmática. A via Sec-dependente inclui o sistema de secreção tipo II e V. As vias sec-independentes permitem a exportação do citoplasma para o ambiente extracelular num passo e não envolvem intermediários periplasmáticos. Estas vias incluem sistemas de secreção tipo I, III, IV e VI, embora o tipo IV também possa empregar a via Sec-dependente (PALMER; BERKS, 2003).

Os sistemas de secreção III e VI (T3SS e T6SS, respectivamente) têm sido documentados por desempenharem um papel crítico na virulência de muitas bactérias Gram-negativas, são frequentemente ativados no contato com células alvo e libertam as suas proteínas toxinas, os chamados efetores, diretamente no citosol das células hospedeiras (TOMÁS, 2012).

3.3.5.1 Sistema de secreção de tipo III

O T3SS consiste num complexo sistema multicomponente que transporta proteínas bacterianas, frequentemente envolvidas na patogenicidade, diretamente a partir do citoplasma bacteriano através da membrana interna e externa do envelope bacteriano para o meio externo ou diretamente para as células eucarióticas (GALÁN; COLLMER, 1999).

O T3SS contém três tipos diferentes de proteínas: (a) componentes estruturais que formam estruturas semelhantes a agulhas, os chamados injetáveis; (B) substratos de secreção, denominados efetores; (C) acompanhantes que auxiliam e protegem as proteínas estruturais e efetoras durante o transporte. Os injetáveis consistem em aproximadamente 20 proteínas diferentes que se unem para formar uma estrutura tipo agulha com agulhas finas e rígidas ocas que se estendem a partir da superfície celular e são ancoradas ao envelope por estruturas basais que se assemelham a corpos basais de flagelos. Esta estrutura é normalmente induzida no contato com as células hospedeiras e permite a translocação dos efetores para o citosol eucariótico (GALÁN; COLLMER, 1999).

3.3.5.2 Sistema de secreção de tipo VI

PUKATZKI et al. (2007) e seus colaboradores descreveram o T6SS, o mesmo constitui de um injetável, que tem a finalidade também de efetores de translocação para células hospedeiras. Parece ser altamente conservado e pode ser encontrado em uma ou mais cópias em diversas espécies Gram-negativas, tais como *A. hydrophila*.

No entanto, a estrutura macromolecular deste sistema ainda não foi descoberta, e não se sabe como T6SS possui a finalidade de translocar efetores para células hospedeiras. Uma marca registrada de todos os T6SSs é a presença de proteína Hcp (proteína coregulada com hemolisina) e VgrG (proteína G de repetição de valina-glicina) em sobrenadantes de cultura. Nenhuma destas proteínas é produzida com um peptídeo de sinal, e não são processadas proteoliticamente. Além disso, mostram semelhanças estruturais com componentes de injeção viral, indicando que não atuam como efetores secretados clássicos, mas são componentes estruturais expostos à superfície que podem ser libertados em sobrenadantes de cultura ou em células eucarióticas (PUKATZKI; MCAULEY; MIYATA, 2009).

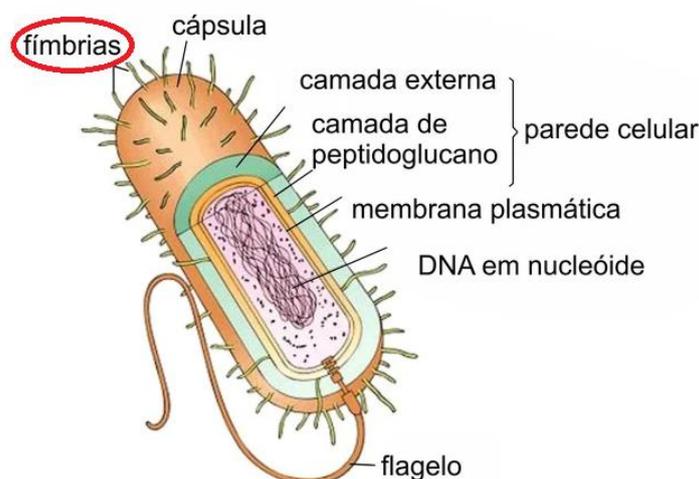
3.3.6 Adesinas

A capacidade bacteriana para aderir e colonizar a mucosa dos hospedeiros é um passo crítico no processo de infecção. Duas classes de adesinas que permitem que as bactérias se liguem a receptores específicos na superfície celular eucariótica foram descritas em *Aeromonas*: as associadas a estruturas filamentosas e as associadas a proteínas da membrana externa ou outras estruturas (BURKE, VALERIE et al., 1984).

3.3.6.1 Adesinas filamentosas: Pili

Fímbrias ou pili são estruturas filamentosas na superfície bacteriana, formadas por subunidades conhecidas como pilina (Figura 4). Embora os pili sejam frequentemente descritos como organelas adesivas, têm sido implicados noutras funções, tais como ligação a fagos, transferência de DNA, formação de biofilme, agregação de células, invasão de células hospedeiras e motilidade de espasmos. Os pili de bactérias Gram-negativas foram colocados em quatro grupos com base na sua via de montagem: pili montado pela via chaperone-usher; pili tipo IV; pili montado pela via de nucleação / precipitação (PROFT; BAKER, 2009).

Figura 4: Estrutura Celular Bacteriana - Fímbrias



Fonte: <http://educacao.globo.com/biologia/assunto/microbiologia/bacterias.html>

Em isolados clínicos e ambientais de *Aeromonas* mesofílicas, foram encontrados dois tipos distintos de fímbrias com base na sua morfologia: fímbrias curtas e rígidas (S/R) que podem ser encontrados em números elevados na célula bacteriana e fímbrias

longas e onduladas (L/W) que podem ser encontradas em números menores. As fímbrias S/R têm um comprimento de 0,6 a 2 μm e são epítomos comuns em diferentes espécies analisadas. Eles são amplamente distribuídos (mais de 95% das estirpes) e são o tipo predominante em *Aeromonas*. São capazes de causar auto agregação, mas não hemo-aglutinação ou ligação às células intestinais. As fímbrias L/W são grandes, finas (4-7 nm), flexíveis e consideradas hemaglutininas. Eles também são o tipo predominante em cepas isoladas de peixes que apresentam um pequeno número de pili (<10 por célula) (PEPE; EKLUND; STROM, 1996).

Dois pili tipo IV diferentes, foram descritos em espécies de *Aeromonas* associadas à gastroenterite: o pili formador de feixes (Bfp) e o pili tipo IV (Tap) (BARNETT et al., 1997). Os pilis do tipo Bfp estão envolvidos na adesão às células intestinais e na aderência e formação de biofilmes de *A. veronii* (HADI et al., 2012). Os pilis do tipo Tap diferem dos pilis do tipo Bfp nas suas sequências N-terminais e pesos moleculares, tendo suas funções semelhantes (BARNETT et al., 1997).

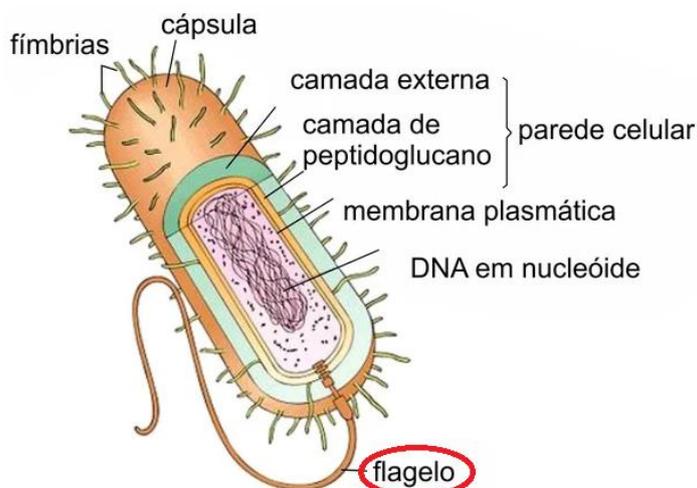
3.3.6.2 Adesinas não filamentosas

Na *Aeromonas* spp. existem também outras macromoléculas consideradas adesinas, como os monômeros da camada S, o lipopolissacarídeo e as diferentes proteínas da membrana externa. Entre as proteínas de membrana externa, as porinas foram especialmente descritas para atuarem como uma adesina do tipo lectina, ligando as bactérias a superfícies ricas em hidratos de carbono como eritrócitos e células intestinais humanas (QUINN et al., 1994).

3.3.7 Flagelos

O flagelo procariótico foi estruturalmente dividido em uma parte externa, constituída pelo filamento e pelo gancho, e uma parte interna embutida na superfície bacteriana, o chamado corpo basal (Figura 5). *A. caviae* apresenta duas flagelinas polares e duas laterais, e *A. hydrophila* apresenta duas flagelinas polares e apenas uma flagelina lateral, dividido em duas subestruturas: o rotor e o estator (CANALS et al., 2006).

Figura 5: Estrutura Celular Bacteriana - Flagelo



Fonte: <http://educacao.globo.com/biologia/assunto/microbiologia/bacterias.html>

O rotor é composto pelas proteínas FliM, FliN e FliG que formam a estrutura do anel C na base do corpo basal do flagelo, e o estator é constituído por proteínas embutidas na membrana, que constituem o íon próton ou canais de sódio que acoplam o fluxo de íons para a rotação de flagelos (BERG, 2003).

KIROV et al. (2004) relataram que flagelos laterais podem atuar como adesinas em células do epitélio intestinal humano. A maioria das espécies de *Aeromonas* e de todas as espécies reconhecidas como patógenos humanos, são movidas por flagelos polares, o qual consiste em duas subunidades: Fla A e Fla B, codificados pelos genes *flaA* e *flaB* (SEM; RODGERS, 2004).

Os flagelos de bactérias potencialmente patogênicas promovem a colonização e invasão da mucosa do hospedeiro. Uma vez que as bactérias atingem a mucosa, a estrutura do flagelo torna-se necessária para a motilidade, adesão e invasão. Esta motilidade, juntamente com a quimiotaxia, permite que os agentes patogênicos alcancem o tecido alvo da mucosa (RAMOS; RUMBO; SIRARD, 2004).

A colonização da mucosa provoca uma resposta pró-inflamatória ou resposta imune inata induzível, estimulada principalmente por células específicas da mucosa. A injeção sistêmica de flagelinas em camundongos induz a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α (Fator de Necrose Tumoral α), IL-6 (Interleucina 6) e óxido nítrico (HAYASHI et al., 2001).

3.4 Doenças infecciosas humanas associadas ao gênero *Aeromonas*

Aeromonas são responsáveis por uma série de doenças intestinais e extraintestinais e síndromes, que variam de doenças relativamente moderadas, como gastroenterite aguda a condições que ameaçam a vida, incluindo septicemia, fascíte necrozante e mionecrose (JANDA; ABBOTT, 1998).

O panorama das doenças associadas a este gênero vai muito além das enumeradas acima e inclui problemas intra-abdominais, infecções oculares, infecções de ossos e articulações e condições ainda menos frequentemente observadas envolvendo os tratos respiratórios e urogenitais (JANDA; ABBOTT, 1998).

3.4.1 *Aeromonas* e gastroenterite

As populações de pacientes susceptíveis, as apresentações de doenças e a sintomatologia associada à gastroenterite de *Aeromonas* foram bem caracterizadas há quase 2 décadas. A diarreia associada a *Aeromonas* é um fenômeno mundial visto em países industrializados e em desenvolvimento. Abrange todas as faixas etárias, e são observadas principalmente em pessoas saudáveis, podendo ser encontrado também em pessoas que sofrem de doenças subjacentes, incluindo distúrbios imunológicos, como infecção por HIV (FIGUERAS, 2005).

HOLMBERG; FARMER (1984) descreveram a gastroenterite de *Aeromonas* como uma infecção leve e auto limitante. Analisaram ainda mais, uma série de investigações em larga escala, as prospectivas sobre a diarreia bacteriana e descobriram que as *Aeromonas* estavam presentes nas fezes de 0,5% a 16,9% das pessoas doentes.

A gastroenterite de *Aeromonas* pode ser clinicamente presente em cinco configurações diferentes: enterite simples, forma mais grave acompanhada de fezes sangrentas, como agente etiológico de uma síndrome intestinal subaguda ou crônica, como uma causa extremamente rara de doença semelhante à cólera, ou em associação com a diarreia do viajante. De longe, a apresentação mais comum para a gastroenterite de *Aeromonas* é a enterite secretiva (aquosa) (HOLMBERG; FARMER, 1984; FIGUERAS, 2005).

Em numerosos estudos retrospectivos, a forma secretiva representou 75% a 89% de todos os casos de gastroenterite de *Aeromonas*, onde as *Aeromonas* foram

consideradas o único agente patogênico presente (ESSERS et al., 2000; CHAN et al., 2003; VILA et al., 2003; SINHA et al., 2004). As principais queixas que acompanham esta forma de diarreia incluem febres de baixo grau e dor abdominal. Um estudo observou uma alta frequência de vômitos (60%) em crianças muito pequenas com idade média de 1,2 anos (ESSERS et al., 2000; VILA et al., 2003). A desidratação é tipicamente leve a moderada (ESSERS et al., 2000; CHAN et al., 2003).

Um estudo de Hong Kong sobre gastroenterite bacteriana aguda em adultos descobriu que o indivíduo com enterite por *Aeromonas* tinha 8,6 fezes não formadas por dia, com pouca ou nenhuma febre, e a duração dos sintomas diarreicos durou um pouco mais de 3 dias (CHAN et al., 2003).

Os sintomas comuns de disenteria ou colite associados à *Aeromonas* incluem dor abdominal, muco e sangue nas fezes. Esta apresentação de diarreia geralmente requer hospitalização devido à gravidade dos sintomas (ESSERS et al., 2000; CHAN et al., 2003).

Um interessante estudo de 1987 sugere que as *Aeromonas* podem preferencialmente colonizar os intestinos de pessoas com doenças hematológicas como, por exemplo, a leucemia. Este estudo de 2 anos no Hospital Geral de Vancouver encontrou uma taxa de colonização de *Aeromonas* de 8% em pacientes com transplante de medula óssea versus uma taxa de 0,24% em outras pessoas hospitalizadas. Vários pacientes neutropênicos apresentaram diarreia sangrenta e sintomas sugestivos de infecção. Pode ser que as pessoas com câncer hematológico, tumores do trato gastrointestinal ou outras anomalias patológicas subjacentes do canal alimentar estejam predispostas a colonização/infecções por *Aeromonas*. Mais estudos são necessários nesta área (SHERLOCK; BURDGE; SMITH, 1987).

Provavelmente um dos papéis mais subestimados que *Aeromonas* desempenha na gastroenterite bacteriana é como causa de diarreia subaguda ou crônica. A diarreia subaguda pode ser definida como uma síndrome diarreica com duração de 2 semanas a 2 meses, enquanto que a diarreia crônica possui uma duração acima de 2 meses (CHAN et al., 2003).

Ambas as condições estão repletas de múltiplas complicações clínicas, incluindo visitas médicas repetidas, exames diagnósticos potencialmente invasivos e caros,

consultas especializadas, testes laboratoriais para agentes infecciosos incomuns, e se devem tratar a doença ou não. Relatos de casos individuais documentaram infecções gastrointestinais de *Aeromonas* em pessoas saudáveis, durando 17 meses em uma instância e mais de 10 anos em outro. Os sintomas geralmente são inespecíficos na natureza e tipicamente incluem múltiplos movimentos intestinais diários, às vezes acompanhados de perda significativa de peso ao longo do tempo (DEL VAL et al., 1990; RAUTELIN et al., 1995).

Alguns episódios estão ligados a viagens estrangeiras antes do início da doença. Um estudo de viajantes recentes para África, Ásia e América Latina encontrou 50% dos indivíduos que retornaram com diarreia associada à *Aeromonas*, os sintomas tiveram duração de 14 dias ou mais (VILA et al., 2003).

Em ocasiões extremamente raras, *Aeromonas* tem sido associada à doença da cólera. O exemplo mais definitivo de tais infecções é um relato de caso de CHAMPSAUR et al. (1982) descrevendo a doença da cólera em uma mulher tailandesa de 67 anos de idade com fezes extremamente líquidas. Durante os primeiros 2 dias de infecção, a paciente perdeu 13 litros de fezes e recebeu 21 litros de líquidos intravenosos (solução salina e plasma) na tentativa de reposição do eletrólito intestinal. Ela teve alta em bom estado após 7 dias de hospitalização.

A gastroenterite é o principal problema de saúde associado às viagens globais, particularmente a viagens para países em desenvolvimento. O período de incubação relatado para a diarreia do viajante associado à *Aeromonas* é de 1 a 2 dias e a enterite secretora é a apresentação clínica mais comum, embora também possa ocorrer uma gastroenterite inflamatória, bem como diarreia persistente ou crônica (GASCÓN, 2006).

VILA et al. (2003) relatou um estudo de 863 pacientes com diarreia do viajante retornando da Ásia, África e América Latina descobriu que 2% dos casos foram causados por espécies de *Aeromonas*. *A. veronii* e *A. Caviae* foram as espécies mais comuns identificadas. Os sintomas mais comuns experimentados pelos viajantes foram diarreia aquosa e febre com dor abdominal, em um pouco mais da metade de todos os pacientes.

3.4.2 *Aeromonas* e septicemia

A septicemia de *Aeromonas* ocorre ao longo do ano, mas uma maior frequência de casos geralmente é observada durante o verão ou nos meses mais quente do ano. Três espécies (*A. hydrophila*, *A. Caviae* e *A. veronii biovar sobria*) representam > 95% de todas as infecções transmitidas pelo sangue de *Aeromonas*. Infrequentemente, outras espécies de *Aeromonas* foram documentadas como agentes de infecção em casos de sepse confirmados por cultura. Essas espécies incluem *A. jandaei*, *A. veronii biovar veronii* e *A. schubertii* (JANDA et al., 1994).

A septicemia de *Aeromonas* afetam em média dois grupos de pacientes, os pacientes imunocomprometidos e os pacientes que sofreram algum traumatismo. De longe, a grande maioria (> 80%) dos casos de septicemia de *Aeromonas* é observada em pessoas gravemente imunocomprometidas. A doença neste contexto envolve geralmente homens com idade média de 53 a 62 anos, e é adquirida na comunidade (71% a 79%) (KO, W.-C. et al., 2000; LAU et al., 2000; LLOPIS et al., 2004; TSAI et al., 2006).

KO, W.-C. et al. (2000) estudaram o maior grupo de episódios relatados de septicemia de *Aeromonas* ($n = 143$). Nesse estudo, eles descobriram que as principais doenças subjacentes associadas à infecção sistêmica são cirrose hepática (54%) e doenças malignas (21%).

Outros estudos recentes relataram achados semelhantes em relação a condições predisponentes para sepse, entre eles, doença hepática crônica (26% a 36%), neoplasia (33%), e doença biliar (24%) como as três principais condições (LLOPIS et al., 2004; TSAI et al., 2006).

Muitas outras condições subjacentes ou complicações foram associadas à septicemia de *Aeromonas* e incluem diabetes mellitus, problemas renais, anomalias cardíacas e várias outras condições hematológicas, incluindo anemia, talassemia, mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenstrom (CIGNI et al., 2003).

Infelizmente, não há características clínicas que distinguem a septicemia de *Aeromonas* daquelas causadas por outras bactérias gram-negativas. Os sintomas mais comuns associados à bacteremia de *Aeromonas* incluem febre (74% a 89%), icterícia

(57%), dor abdominal (16% a 45%), choque séptico (40% a 45%) e dispnéia (12% a 24%) (LAU et al., 2000; TSAI et al., 2006).

A diarréia imediatamente anterior ou concomitante com o início da septicemia ocorre em uma porcentagem muito pequena de casos (9% a 14%). A maioria das infecções são monomicrobianas, representando entre 60% e 76% de todas as doenças relatadas (KO, W.-C. et al., 2000; LAU et al., 2000; LLOPIS et al., 2004; TSAI et al., 2006).

Quando ocorre septicemia polimicrobiana, as infecções de *Aeromonas* são mais frequentemente encontradas em associação com *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (LAU et al., 2000; TSAI et al., 2006).

LLOPIS et al. (2004) descobriram que em 23% dos casos de septicemia de *Aeromonas*, um segundo sítio anatômico também era positivo para esses organismos, dentre eles o líquido ascítico, bile, feridas ou urina.

Um estudo sugeriu que no Sudeste Asiático, alimentos como frutos do mar podem estar fortemente contaminados com *Aeromonas* e dessa forma, podem servir como veículo para colonização/infecção gastrointestinal constante com esses microrganismos. Em indivíduos nesta região com neoplasias hematológicas, os medicamentos antineoplásicos podem causar a desintegração da mucosa gastrointestinal e permitir a migração de *Aeromonas* derivadas de frutos do mar do intestino para o sistema circulatório, favorecendo a infecção (TSAI et al., 2006).

Há apenas algumas pistas que, se presentes, podem ajudar o clínico a suspeitar de sepses ocasionadas por *Aeromonas*, em oposição à multiplicidade de casos comumente encontrados com bacilos gram-negativos. Um paciente com histórico de contato com habitats estuarinos ou de água doce ou uma ocupação associada a esses arredores, pode sugerir sepse ocasionadas por *Aeromonas* devido à alta prevalência de desses microrganismos nessa região (MUKHOPADHYAY et al., 2008).

O segundo indicador de potencial da infecção por *Aeromonas* é a presença de lesões semelhantes ao eritema gangrenoso na forma de petéquias ou bolhas como consequência da septicemia (LLOPIS et al., 2004; TSAI et al., 2006).

Um subconjunto comum, mas menos frequente, de casos de septicemia de *Aeromonas* envolve pessoas que sofreram um evento traumático imediatamente anterior ao episódio séptico. Ao contrário dos pacientes imunocomprometidos, os pacientes nesses casos geralmente não possuem condições pré-existentes que os predisponem a uma infecção invasiva por *Aeromonas*. Fasciíte necrotizante ou mioecose como resultado de uma lesão através de um acidente de carro ou um trauma penetrante (por exemplo, uma mordida de cobra) pode levar a uma doença grave que requer amputação de um membro aos casos fulminantes de sepse causada por *Aeromonas* (MONAGHAN et al., 2008).

Os traumas ocasionados por queimaduras causadas por explosões de bombas de petróleo, tanques de gás e arcos elétricos ou outros eventos podem resultar na colonização de *Aeromonas* ou infecção de tecidos desvitalizados, variando de celulite a septicemia (CHIM; SONG, 2007). Os eventos de quase afogamento em água doce e água salgada também podem levar a pneumonia e septicemia de *Aeromonas* (MUKHOPADHYAY et al., 2008).

LAI et al. (2007) descreveram um caso de sepse de *Aeromonas*, em um homem de 80 anos que sofria uma queimadura em 40% do corpo, causado por duas espécies, *A. Hydrophila* e *A. veronii* *bv. sobria*.

A taxa de mortalidade observada para infecções relatadas recentes nestes pacientes se aproxima de 60%. Em muitos casos, a alta taxa de mortalidade associada às infecções é tanto relacionada ao próprio trauma quanto ao agente infectante (CHIM; SONG, 2007; LAI et al., 2007; MUKHOPADHYAY et al., 2008)

3.4.3 *Aeromonas* e as infecções cutâneas

As espécies de *Aeromonas* podem estar associadas a uma variedade de infecções cutâneas e de tecidos moles, que vão desde problemas tópicos leves, a infecções graves que podem ameaçar a vida do paciente. As infecções graves podem variar de infecções de tecidos subcutâneos como, por exemplo, celulite, a processos envolvendo camadas mais profundas de pele como a fasciíte necrotizante. Nesse caso, as bactérias penetram a hipoderme, espalhando-se rapidamente pelas fáscias superficiais e tecido subcutâneo,

podendo causar danos graves ao tecido muscular como, por exemplo, mionecrose (MONAGHAN et al., 2008).

A fasciíte necrotizante é mais frequentemente observada em pessoas com doença hepática ou tumores malignos. Essa doença devastadora pode ser associada a altas taxas de mortalidade que se aproximam de 60% a 75%. Um resultado favorável é inerentemente dependente do reconhecimento precoce da doença, com intervenção terapêutica apropriada (LEE et al., 2008).

Mais de 90% das infecções de feridas de *Aeromonas* são adquiridas na comunidade e ocorrem em pessoas com ≥ 10 anos de idade. Tais doenças são muitas vezes ($> 70\%$) uma consequência direta de lesões traumáticas ocupacionais ou exposições inesperadas através de atividades esportivas recreativas (como natação, pesca e futebol). Nessas circunstâncias, os locais do corpo mais frequentemente afetados incluem as mãos, pés, braços e pernas (LAMY et al., 2009).

Alguns procedimentos médicos, incluindo a terapia com sanguessugas medicinais e cirurgia eletiva, também podem predispor pessoas a desenvolver infecções por *Aeromonas* (BAUTERS et al., 2007).

As infecções ocasionadas através de intervenções cirúrgicas causadas por *Aeromonas* são um evento extremamente raro, mas foram relatadas após procedimentos médicos, incluindo apendicectomias, colecistectomia e colectomia. Praticamente todas as infecções ocasionadas por intervenção cirúrgica relatadas desenvolveram-se em pessoas com doença gastrointestinal ou biliar pré-existente; Mais de três quartos dessas infecções são polimicrobianas. A taxa de mortalidade bruta é $<5\%$ (TENA et al., 2009).

Eventos traumáticos podem resultar em vários tipos de infecções de feridas. As abrasões ou lacerações simples podem levar a uma doença significativa se as áreas desgastadas entrarem em contato direto com ambientes aquáticos contaminados com *Aeromonas*, incluindo lama, córregos e lagos (ELWITIGALA et al., 2005).

Provavelmente uma das rotas mais subestimadas pelas quais as infecções da ferida de *Aeromonas* podem resultar é através de mordidas de várias espécies de animais. A flora orofaríngea de répteis, e as cobras em particular, muitas vezes abriga *Aeromonas*. As infecções causadas por feridas podem gerar de celulite à fasciíte necrotizante (JORGE et al., 1998).

Várias novas síndromes ou associações de doenças foram associadas a infecções por *Aeromonas* através de ferida. As espécies de *Aeromonas* podem ser agentes patogênicos importantes em situações de desastres naturais, como furacões e tufões. As amostras de água retiradas do Hospital New Orleans após o furacão Katrina detectaram *Aeromonas* em concentrações de 10^6 a 10^7 UFC/ml sugerindo que este microrganismo pode representar ameaças potenciais à saúde pública durante desastres naturais (PRESLEY et al., 2006).

O tsunami que atingiu a Tailândia em dezembro de 2004 resultou em muitas infecções durante cirurgias, resultantes de corpos estranhos que incluíram água do mar, areia, coral e vegetação. *Aeromonas* foi o patógeno mais comum identificado, representando 22,6% de todos os isolados recuperados das 396 pessoas que obtiveram infecções através da intervenção cirúrgica (HIRANSUTHIKUL et al., 2005).

Mais recentemente, o primeiro caso de foliculite de *Aeromonas* associado a uma banheira de hidromassagem domiciliar foi publicado. As erupções cutâneas consistiram em lesões dolorosas nodulares na área genital, inicialmente parecidas com foliculite do vírus da herpes simples (HSV). A cultura do material pustular cresceu *A. hydrophila*, e o tratamento com ciprofloxacina (6 semanas) resolveu a infecção (MULHOLLAND; YONG-GEE, 2008).

3.4.4 *Aeromonas* e infecções intra-abdominais

As infecções intra-abdominais referem-se a infecções que se espalham no espaço peritoneal. Tais infecções incluem pancreatite, colangite aguda e abscessos hepáticos, bem como peritonite. Infecções intra-abdominais são importantes problemas médicos no Sudeste Asiático, onde a frequência de peritonite associada à *Aeromonas* é muito maior que a observada nos Estados Unidos ou na Europa, como no caso da septicemia de *Aeromonas* (JANDA; ABBOTT, 2010).

3.4.4.1 Peritonite

A peritonite é uma inflamação do peritônio, que corresponde a uma membrana serosa que reveste a cavidade abdominal. Pode ser encontrado em três contextos clínicos, nomeadamente, peritonite bacteriana espontânea, diálise peritoneal

ambulatorial crônica ou extensão direta do intestino (perfuração intestinal) (WU et al., 2009).

Os casos de peritonite podem basicamente ser categorizados em dois grupos, primário e secundário. A forma mais rara é a peritonite primária, que resulta da propagação de uma infecção do sangue ou linfa para o peritônio. Peritonite secundária, que é a forma mais comum, na maioria das vezes resulta da extensão das infecções do trato biliar ou gastrointestinal (WU et al., 2009).

HUANG et al. (2006) revisaram retrospectivamente 49 casos de peritonite primária e secundária por *Aeromonas* que ocorreram em Taiwan entre 1994 e 2003. Diversas diferenças foram encontradas entre os dois grupos. A peritonite primária de *Aeromonas* foi mais frequentemente detectada em pessoas com doença hepática (97%) e acompanhada de septicemia (50%). As infecções foram adquiridas pela comunidade em 73% dos casos, e 100% das culturas eram monomicrobianas; Em contraste, 44% dos casos de peritonite secundária eram doenças associadas à saúde e 85% das culturas peritoneais eram de natureza polimicrobiana, tipicamente envolvendo outras hastes gram-negativas, como *E. coli* e *K. pneumoniae*. Apenas 7% dessas doenças foram observadas em pessoas com doença hepática ou septicemia concomitante. As taxas de mortalidade atribuíveis em casos primários e secundários foram de 23% e 15%, respectivamente.

A peritonite bacteriana espontânea é uma infecção de fluido ascítico normalmente visto naqueles com doença hepática subjacente grave. *Aeromonas* é a terceira bactéria gram-negativa mais comum em peritonite bacteriana espontânea na Coreia e Taiwan (CHOI et al., 2008).

CHOI et al. (2008) revisaram retrospectivamente 43 casos definitivos e prováveis de peritonite bacteriana espontânea ocasionados por *Aeromonas* em pacientes cirróticos ao longo de um período de 10 anos. A maioria das infecções foram observadas durante os meses de verão e 25% dos casos foram precedidos de diarreia antes do início da peritonite. Todos os casos de peritonite foram causados por *A. hydrophila* ou *A. veronii*. A taxa de mortalidade bruta foi de 56%.

A peritonite de *Aeromonas* também pode apresentar-se como consequência a diálise peritoneal ambulatorial contínua. Em muitos casos, esses pacientes têm doença

hepática subjacente (por exemplo, adenocarcinoma ou hepatite) que pode ou não ser reconhecida no momento da infecção (CHANG et al., 2005).

A. hydrophila é, de longe, as espécies mais comuns associadas à peritonite bacteriana no Sudeste Asiático, que representam 95% ou mais de todos os casos relatados, embora outras espécies, incluindo *A. veronii* *bv. sobria* pode estar envolvido (HUANG et al., 2006; CHOI et al., 2008).

YANG et al. (2008) relatou um caso de peritonite em uma mulher de 68 anos que consumiu peixes de água doce várias vezes por semana antes do início de seus sintomas. Em inúmeros relatos médicos, os pacientes apenas apresentaram exposição frequente à água sugerindo que seja uma patologia de origem ambiental (HUANG et al., 2006).

3.4.4.2 Colangite

A infecção de ductos biliares denominada colangite supurativa aguda é uma das complicações médicas mais comuns da árvore hepatobiliar associada a *Aeromonas*. Dois estudos recentes, um de Hong Kong e outro de Michigan, colocam a frequência de casos de colangite devido a *Aeromonas* entre 1,3% e 2,9%. A taxa de mortalidade bruta foi de 10% e a taxa de mortalidade atribuída a *Aeromonas* foi de 0%. Números comparáveis no estudo de Michigan foram 29% e 11,8%, respectivamente (CHAN et al., 2000; CLARK; CHENOWETH, 2003).

Ao contrário de outras síndromes de doenças, a maioria dos casos de colangite de *Aeromonas* são infecções mistas (> 85%), tipicamente associadas a membros das *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* ou *P. aeruginosa*. Este fato sugere uma origem gastrointestinal para essas doenças. Muitas pessoas que desenvolveram colangite por *Aeromonas* tiveram ataques prévios de distúrbios gastrointestinais (CHAN et al., 2000).

Praticamente todos os pacientes que se apresentam colangite associada à *Aeromonas* têm uma das várias condições subjacentes: colelitíase ou coledocolitíase (formação ou presença de cálculos dentro dos ductos biliares), colangiocarcinoma (câncer das vias biliares), carcinoma pancreático ou restrições biliares não malignas (CHAN et al., 2000; CLARK; CHENOWETH, 2003).

3.4.5 *Aeromonas* e as infecções respiratórias

As espécies de *Aeromonas* são ocasionalmente encontradas em escarro ou outras secreções do trato respiratório de uma variedade de pacientes hospitalizados. A doença respiratória mais comum presente em seres humanos é a pneumonia. Em menor frequência a relatos de caso de pacientes que contraíram empiema e traqueobronquite (JANDA; ABBOTT, 1998).

3.4.5.1 Pneumonia

De longe, a complicação respiratória mais frequente associada ao gênero *Aeromonas* é a pneumonia. Os casos de pneumonia bacteriana são tipicamente encontrados em duas populações distintas. O primeiro grupo envolve traumatismo maior, sendo o mais comum os eventos de quase afogamento, dos quais há aproximadamente 16.000 a 160.000 casos nos Estados Unidos anualmente (ENDER et al., 1996).

Em um segundo cenário, não há um evento óbvio que leve a doenças respiratórias ou, na maioria dos casos, um veículo definido de infecção. Os pacientes frequentemente apresentam febre alta, tosse produtiva (hemoptise), vômitos, dor torácica e/ou insuficiência respiratória (MURATA et al., 2001; MUKHOPADHYAY et al., 2003).

Tanto no primeiro como no segundo grupo, estas infecções muitas vezes têm um curso muito rápido, com o tempo entre admissão hospitalar e morte variando de 4 a 48h. Em um caso fatal, dois tipos distintos de colônia de *A. hydrophila* foram detectados, um dos quais era resistente a múltiplos agentes antimicrobianos, incluindo piperacillina e imipenem, o que pode ter contribuído para o resultado negativo. A taxa de mortalidade associada à pneumonia de *Aeromonas* de relatos de casos recentes é de aproximadamente 50% (MURATA et al., 2001).

Embora muitos adultos com pneumonia constituída por *Aeromonas* tenham condições subjacentes pré-existentes, como cirrose hepática, doença renal ou esclerose múltipla, as crianças muitas vezes não, o que dificulta a etiologia da doença (KAO et al., 2003).

3.4.5.2 Outras infecções do trato respiratório

Vários casos de empiema bacteriana espontânea causada por *A. hydrophila* ou *A. veronii* bv. *sobria* foram relatados do Sudeste Asiático em homens com cirrose subjacente devido ao vírus da hepatite B. Todos os três homens, cujas idades variaram de 27 a 54 anos, apresentaram dispneia. As culturas de sangue foram negativas em dois dos três casos, e não houve evidência de pneumonia por imagem. A fonte de infecção presumida foi ascite (acumulação de fluidos no peritônio ocasionada pela cirrose). Todos os três pacientes se recuperaram de seus episódios de empiema (WANG et al., 2000; KIM et al., 2001; CHEN et al., 2006).

BOSSI-KÜPFER et al. (2007) relataram um caso de traqueobronquite em um homem saudável de 19 anos que sofreu um evento de quase afogamento quando foi submerso em um rio na Suíça por vários minutos. Após a broncoscopia, bactérias do gênero *Aeromonas* foram os microrganismos predominantes. Embora sua condição respiratória tenha melhorado, ele veio a óbito posteriormente devido a um comprometimento neurológico grave.

3.4.6 *Aeromonas* e as infecções do trato urogenital

As espécies de *Aeromonas* são ocasionalmente implicadas em infecções do trato urogenital, embora essas doenças tenham recebido pouca atenção das comunidades científicas e médicas (HUANG et al., 2006).

HSUEH et al. (1998) descreveram infecções do trato urogenital associadas a septicemia causada por *A. veronii* bv. *sobria* em um homem de 69 anos com diabetes mellitus e hepatite crônica. Ele foi tratado com sucesso com ceftriaxona, mas posteriormente desenvolveu fasciíte necrotizante causada pelo mesmo organismo.

A. popoffii, um raro patógeno humano, foi a causa de infecção no trato urogenital em um menino de 13 anos com espinha bífida congênita constituída através de uma mielomeningocele. A introdução da infecção parece estar relacionada à substituição de um cateter urinário. As culturas de urina produziram o crescimento puro de *A. popoffii*, que foi identificado pela sequenciação do gene 16S do RNA ribossômico (HUA et al., 2004).

Um caso incomum de prostatite constituída por *Aeromonas* foi relatado em um homem de 39 anos com consumo crônico de álcool. A tomografia computadorizada mostrou um fígado gordo e prostatite. As culturas de sangue e urina cresceram *A. veronii* bv. *sobria*. Nenhuma fonte para sua infecção foi descoberta, mas os autores especularam que sua baixa classe socioeconômica pode ter aumentado a probabilidade de exposição ao solo ou à água contendo *Aeromonas* spp. (HUANG et al., 2007).

3.4.7 *Aeromonas* e as infecções oculares

As espécies de *Aeromonas* podem causar doenças oculares que variam de endoftalmite a queratite e ulceração da córnea. Na maioria dos casos, não há exposição conhecida anteriormente a fontes ambientais contendo *Aeromonas* (PINNA et al., 2004; KHAN et al., 2007).

PINNA et al. (2004) descreveram um caso de ceratite desenvolvida por *A. caviae* em um homem de 35 anos que estava associado ao desgaste das lentes de contato. No entanto, o paciente não higienizava suas lentes de contato com frequência e seu estojo de lente nunca foi substituído ou limpo, sugerindo dessa maneira a etiologia da doença.

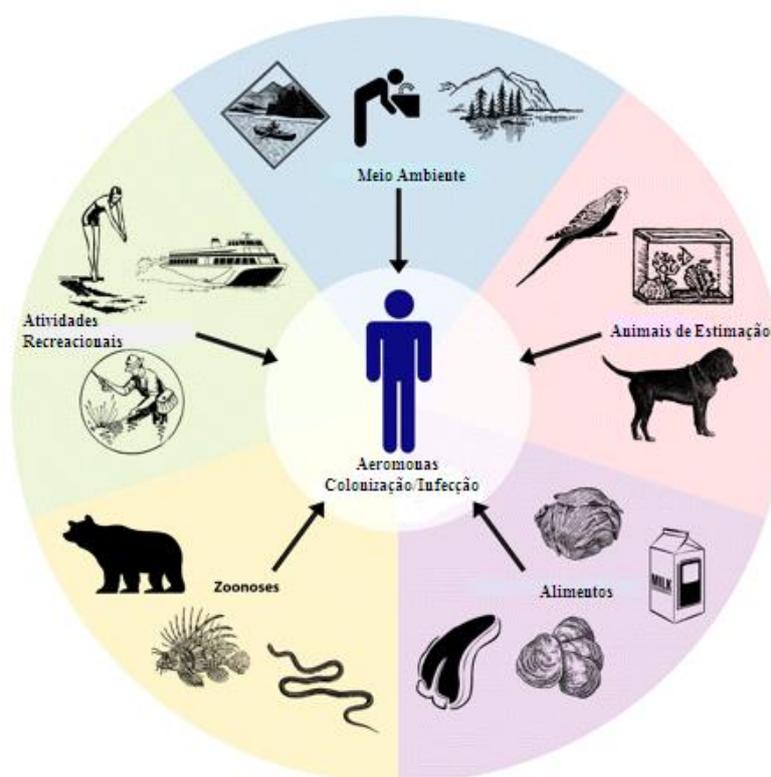
3.5 Epidemiologia

A colonização transitória do trato gastrointestinal humano por *Aeromonas* é um resultado indireto, principalmente a partir do consumo de alimentos e água potável contendo *Aeromonas* spp. Essas bactérias causam diarreia aguda e infecções extra-intestinais, podendo afetar vários órgãos internos, bem como os tecidos moles e pele. Estas infecções são mais comumente descritas em manipuladores de alimentos e profissionais da aquicultura (JANDA et al., 2016).

No entanto existem vários meios dos seres humanos serem infectados por *Aeromonas*. A figura 6 descreve caminhos mais e menos prevalentes pelos quais os seres humanos são infectados/colonizados com espécies de *Aeromonas*. A maioria dos isolados de *Aeromonas* são adquiridos através do contato com água potável contaminada ou pela ingestão de alimentos (produtos, laticínios ou carnes) que são naturalmente expostos a estas bactérias. Além destes produtos consumíveis, os bivalves, como ostras e mexilhões, são naturalmente banhados nas águas do estuário que contêm

estes organismos e, através do seu processo de filtração, concentram efetivamente estas bactérias nas suas carnes. Além dessas principais vias, as *Aeromonas* também podem ser adquiridas por outras rotas menos proeminentes. Atividades recreativas como passeios de barco, pesca e mergulho podem levar à infecção através de traumas graves ou não-arentes, assim como eventos de quase-afogamento. Como a expansão urbana continua a invadir os ambientes rurais, o risco de adquirir infecções por *Aeromonas* decorrentes de origens zoonóticas é sempre proeminente (VOSS et al., 1992; BOSSI-KÜPFER et al., 2007).

Figura 6: Fontes de *Aeromonas* que podem levar a infecção ou colonização em seres humanos



Fonte: JANDA; ABOIT, 2010, Adaptado. *Setas pretas indicam suspeita dos principais itinerários e aquisição secundária levando a colonização/ infecção

Os seres humanos carregam espécies de *Aeromonas* no seu trato gastrointestinal tanto em indivíduos sintomáticos como assintomáticos. As taxas de transporte de fezes em pessoas na ausência de doença em países desenvolvidos variam de 0% a 4% (SVENUNGSSON et al., 2000), enquanto a taxa de isolamento de pessoas com doenças diarréicas varia de 0,8 a 7,4% (ALBERT et al., 2000).

SINHA et al. (2004) relataram a presença de *Aeromonas* em 6,5% de todos os pacientes na Índia, enquanto em Hong Kong, CHAN et al. (2003) documentaram a presença de *Aeromonas* em 6,9% dos pacientes adultos com diarreia aguda. As taxas de incidência de pacientes sintomáticos variam de 0,04% a 21%. Geralmente, as taxas de isolamento em espécimes fecais humanos variam conforme áreas geográficas, hábitos alimentares, nível de saneamento e as populações de pacientes.

Na Província de Limpopo, na África do Sul, OBI; BESSONG (2002) relataram o isolamento de *Aeromonas* spp. em 13,3% dos pacientes com HIV e diarreia crônica em comunidades rurais. Pessoas imunodeprimidas também podem sofrer de diarreia crônica associada à *Aeromonas*. Na Arábia Saudita, IBRAHIM et al. (1996) relataram dois casos de colite crônica de pacientes imunocomprometidos associados a *A. hydrophila*.

3.6 Diagnóstico laboratorial

Para detectar epidemias de forma eficiente, a vigilância da saúde pública e os procedimentos de diagnóstico para as espécies de *Aeromonas* exigem sensibilidade e especificidade. As *Aeromonas* de significância clínica crescem bem em meios de laboratório de uso rotineiro utilizados para a cultura de bactérias de locais estéreis, bem como na maioria dos meios de isolamento entérico (ABBOTT; CHEUNG; JANDA, 2003).

3.6.1 Métodos convencionais de detecção

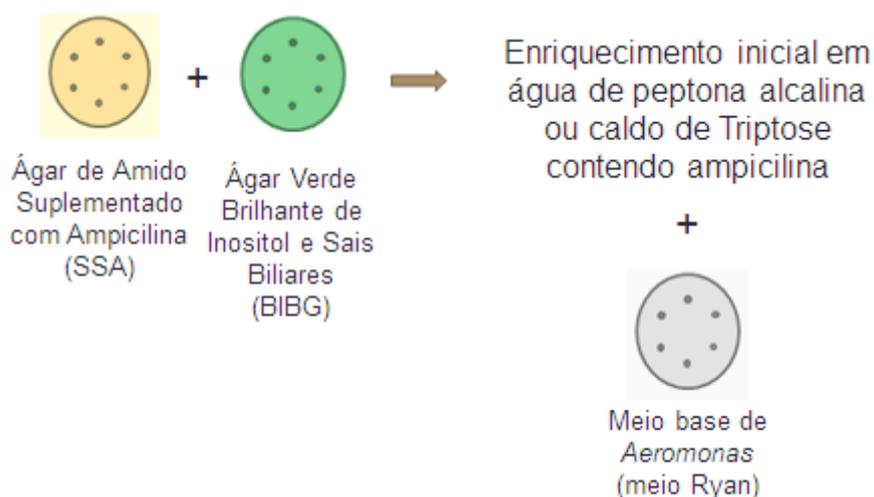
As bactérias do gênero *Aeromonas* são bastonetes Gram-negativos, fermentam a glicose e são positivas para a reação da citcromo-oxidase, são facultativamente anaeróbicas e efetuam crescimento em meios de cultura. Uma variedade de meios de isolamento seletivo e diferencial, foram desenvolvidos para a recuperação de espécies de *Aeromonas* a partir do ambiente, alimentos e espécimes clínicos (VILLARI, P. et al., 1999).

De acordo com um estudo comparativo nenhum meio de cultura empregado unicamente resulta em um crescimento efetivo de *Aeromonas*. Devido a isso combinações de diferentes meios e métodos de isolamento, são frequentemente empregados. As combinações são realizadas através de revestimento direto, filtração por

membrana ou testes de tubos múltiplos para determinar os números mais prováveis. O método de filtração por membrana foi autenticado para o isolamento de *A. hydrophila* de amostras de água potável (ABBOTT; CHEUNG; JANDA, 2003).

Vários meios de cultura de enriquecimento foram avaliados para a recuperação de *Aeromonas* em alimentos (Figura 7). É recomendado utilizar Ágar de Ampicilina de Amido (SAA) e Ágar Verde Brilhante de Inositol e Sais Biliares (BIBG) com enriquecimento inicial em água de peptona alcalina ou caldo de triptose contendo ampicilina (TSB-30, ampicilina 30mg/L), simultaneamente com meios comercialmente disponíveis como meio base de *Aeromonas* (meio Ryan) (MCMAHON; WILSON, 2001).

Figura 7: Método Geral de Isolamento de Bactérias do Gênero *Aeromonas*



Fonte: MCMAHON; WILSON, 2001

As espécies de *Aeromonas* crescem facilmente em meios de cultura de sangue e em ágar sangue de ovelha (5%) e são utilizados em laboratórios clínicos para detecção e isolamento de patógenos humanos de locais normalmente estéreis do corpo. Entre as espécies isoladas de seres humanos, mais de 90% das cepas produzem β -hemólise em Ágar Sangue de Ovelha, com exceção de *A. popoffii* e *A. trota* (0% e 50%, respectivamente), o que facilita a identificação do gênero (MCMAHON; WILSON, 2001).

CASTELO-BRANCO et al. (2017) avaliaram a atividade hemolítica de 12 cepas de *Aeromonas* spp. Para tal, colônias bacterianas foram suspensas em 2 mL de solução

salina estéril, até atingir a turbidez 6 na escala de McFarland. Depois, cada inóculo bacteriano foi semeado em Ágar Sangue de Ovelha 5%, e as placas foram incubadas a 37°C por 48 h. Isolados foram classificados como β -hemolítico, quando observou hemólise completa, caracterizado pela presença de halos claros ao redor das colônias bacterianas; α -hemolítico, quando foi observada hemólise parcial, caracterizado pela presença de halos esverdeados ao redor das colônias e não hemolítica, quando a hemólise não foi observada. Todos os isolados de *Aeromonas* foram positivos, com 7/12 isolados β -hemolítico e 5/12 α -hemolítico.

O meio de ampicilina e penicilina de glutamato de amido (SGAP-10) foi utilizado no isolamento de *Aeromonas* a partir de lamas de esgoto (Figura 8). Este meio é altamente seletivo, e tem sido usado para detectar *Aeromonas* de alimentos e outras amostras de matrizes (KELLY; STROH; JESSOP, 1988).

O isolamento de *Aeromonas* a partir de amostras contaminadas, como fezes, requer o uso de meios seletivos e diferenciais, como Ágar McConkey, Ágar Cefsulodina-Irgasan-Novobiocina (CIN) ou Ágar Sangue suplementado com ampicilina (Figura 8). Para facilitar a recuperação de *Aeromonas* a partir de amostras altamente contaminadas, como por exemplo fezes, caldos de enriquecimento, tais como água de peptona alcalina, são incubados durante a noite e subcultivados em Ágar CIN e Ágar Sangue suplementado com ampicilina (KELLY; STROH; JESSOP, 1988).

Figura 8: Métodos Clínicos e Ambientais para Isolamento de Bactérias do Gênero *Aeromonas*



As placas de cultura são então incubadas aerobicamente a 35-37°C durante 24-48 h. As espécies de *Aeromonas* produzem colônias distintas, com ou sem hemólise em Ágar de Sangue. As colônias são rastreadas através da realização do teste de oxidase e identificadas usando métodos bioquímicos ou kits de identificação bacteriana comercialmente disponíveis (MARQUES et al., 2011).

As colônias crescidas em placa são submetidas ao teste da oxidase para diferenciar da família Enterobacteriaceae. Para diferenciar de *Vibrio* spp. e *Plesiomonas shigelloides*, que são espécies relacionadas, é realizado por inoculação em meio de cultura líquido contendo diferentes concentrações de NaCl, como mostra a tabela 3 (GHENGHESH et al., 2008).

Tabela 3: Provas fenotípicas diferenciais para *Aeromonas* sp., *Vibrio* sp. e *Plesiomonas shigelloides*

Teste	<i>Aeromonas</i> sp	<i>Vibrio</i> sp	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
Oxidase	+	+	+
Crescimento em meio líquido	Sem NaCl	V	+
	NaCl 1%	+	+
	NaCl 6%	-	-
Hidrólise de gelatina	+	V	-
Produção de ácido a partir de inositol	-	V	+

Fonte: Ghenghesh et al., 2008, Adaptado. * V= variável. Somente *V. cholerae* e *V. mimicus* crescem sem NaCl

3.6.2 Detecção molecular e métodos de identificação

Devido à necessidade de otimização do tempo de isolamento e aumento da precisão dos métodos convencionais de detecção, aliado a dificuldade de padronização dos resultados bioquímicos, tem-se utilizado ferramentas moleculares para diagnóstico e caracterização das bactérias do gênero *Aeromonas*. Dentre essas técnicas, destaca-se a reação em cadeia da polimerase – PCR, as técnicas de Perfil do Polimorfismo de Fragmentos de Restrição (PCR-RFLP- *Restriction Fragment Length Polymorphism*) da região 16S do DNA ribossômico, o sequenciamento genético da região 16S do DNA ribossômico, a tipagem de sequência multilocus (MLST) e a amplificação aleatória de DNA polimórfico (RAPD) (ÖZBAŞ et al., 2000).

A região 16S do DNA ribossômico é altamente conservada entre as bactérias. O sequenciamento do gene do RNA ribossomal 16S tem sido extensivamente usado com finalidade taxonômica e filogenética e é considerado o método de referência para a identificação bacteriana (BECKER et al., 2004).

SILVA et al. (2014) isolou e identificou bactérias do gênero *Aeromonas* de amostras de ostras e de água obtidas de locais de cultivo e pesca nos municípios de Raposa e Humberto de Campos no Estado do Maranhão, Brasil, pelos métodos microbiológico e molecular. A identificação do gênero *Aeromonas* foi realizada pelo método convencional e por técnicas baseadas na PCR. A caracterização das espécies foi realizada pela técnica de PCR-RFLP e sequenciamento genético da região 16S do DNA ribossômico de acordo com o estudo de BORRELL et al. (1997). Foram identificadas 59 (98,3%) amostras de ostras e 15 (75%) amostras de água contaminadas por bactérias do gênero *Aeromonas*.

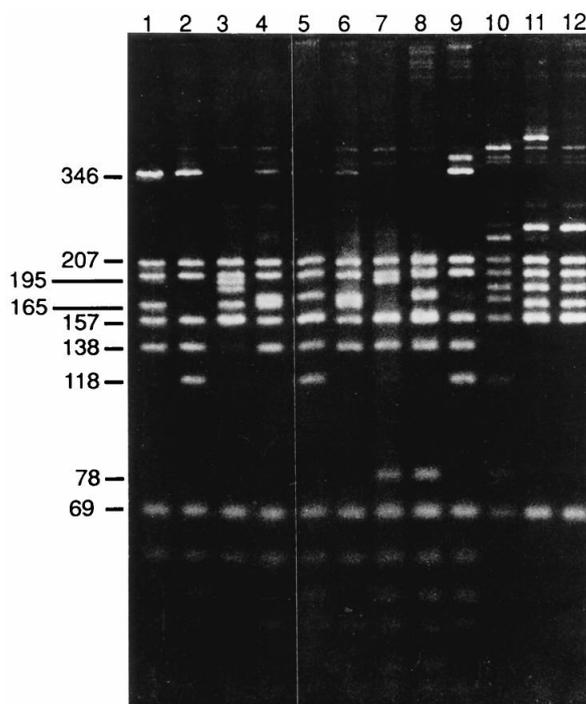
Com relação à caracterização das espécies, pelo método bioquímico, observou-se que de um total de 59 isolados de *Aeromonas* spp. obtidos das amostras de ostras, 35 (59,5%) foram confirmados como *Aeromonas hydrophila* e os demais, 24 (40,6%), foram classificados como *Aeromonas caviae*. Quanto às amostras de água, de um total de 15 isolados de *Aeromonas* spp. 9 (60%) foram classificados como *A. hydrophila* e seis (40%) como *A. caviae* (SILVA et al., 2014).

Dos 74 isolados de *Aeromonas* spp. obtidos pela análise microbiológica, um total de 53 (71,62%), dentre eles 38 (65,51%) de amostras de ostras e 15 (100%) de amostras de água, confirmaram a caracterização do gênero pela técnica da PCR, devido a semelhança ao controle positivo utilizado na técnica (*Aeromonas hydrophila* ATCC 7966) (SILVA et al., 2014).

Pelo sequenciamento genético, confirmou-se a presença de *Aeromonas* sp. e a espécie *A. hydrophila*, além da espécie *A. media*, não isolada pelo método convencional. A identificação de espécie diferente, como a *A. media*, reforça a importância do uso de ferramentas moleculares, como o sequenciamento genético, para a confirmação dos resultados dos testes bioquímicos, pois muitas vezes são incapazes de identificar com a devida precisão as espécies de *Aeromonas* face à homogeneidade fenotípica existente dentro deste gênero (FIGUERAS et al., 2000; SILVA et al., 2014)

Quanto à classificação através da PCR-RFLP da região 16S do DNA ribossômico, foram obtidos padrões de bandas inespecíficos, impossibilitando a identificação das espécies por esta técnica. Os padrões de bandas encontrados neste estudo foram diferentes dos descritos por BORRELL et al. (1997), não sendo possível, assim, a caracterização das espécies de *Aeromonas* através do método de PCR-RFLP da região 16S do DNA ribossômico (SILVA et al., 2014). As comparações dos resultados estão mostradas nas figuras 9 e 10.

Figura 9: Padrões de RFLP em gel de agarose, obtidos usando endonucleases AluI e MboI, da região 16S do DNA ribossômico

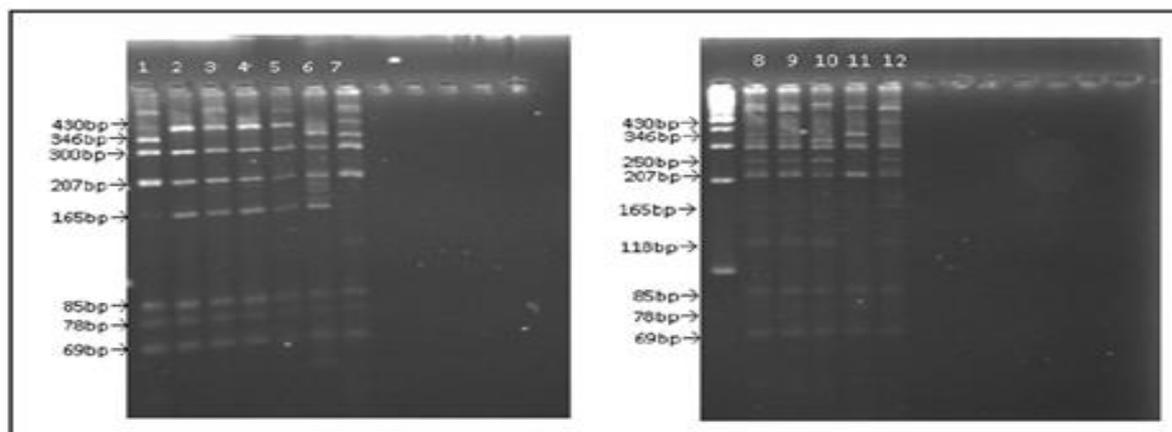


Fonte: BORRELL et al., 1997.

* 1: *A. hydrophila* CECT839T; 2: *A. salmonicida* CECT894T; 3: *A. caviae* CECT838T; 4: *A. media* CECT4232T; 5: *A. sobria* CECT837T; 6: *A. mília* ATCC 33907T; 7: *A. jandaei* CECT4228T; 8: *A. veronii* biovar *veronii* CECT4257; 9: *Aeromonas* Sp. Estirpe CECT4253T (DHG 11); 10: *A. schubertii* CECT4241T; 11: *A. troya* CECT4255T; e 12: *A. Enteropelogenes* DSM6394.

* Os números à esquerda são tamanhos moleculares (em pares de bases).

Figura 10: Isolados de *Aeromonas* spp. digeridas com as enzimas de restrição *Alu I* e *MboI*



Fonte: SILVA et al., 2014

*De 1 até 10: padrão de banda dos isolados obtidos de amostras de ostra; 11 e 12: Isolados obtidos de amostra de água

Resultados discrepantes entre estas técnicas moleculares e bioquímicas também foram descritos por ØRMEN et al. (2005) na identificação das espécies de *Aeromonas* em isolados clínicos e ambientais. Estes autores citam que os testes bioquímicos usam esquemas de identificação baseados em isolados clínicos e estes não podem ser aplicados por fornecerem incompleta identificação de isolados ambientais, além disso, a grande heterogeneidade genética das amostras ambientais pode influenciar nos resultados.

Corroborando com esta afirmação, HUYS et al. (2002) demonstraram por métodos moleculares que há uma grande variação genética dos isolados de *A. hydrophila*, sugerindo a existência de uma subespécie.

A grande variação genética dentro do gênero *Aeromonas* foi indicada também por MINANA-GALBIS et al. (2007), os quais identificaram a presença de uma nova espécie nos isolados de moluscos bivalves. Utilizando a técnica de RFLP para identificação das espécies de *Aeromonas*, provenientes de várias fontes, ALPERI et al. (2008) verificaram que 8,1% das amostras apresentaram padrões de bandas diferentes, levando à identificação duvidosa destas amostras. Para esses autores a microheterogeneidade dos nucleotídeos destas espécies deve ser levada em consideração, quando se usam a RFLP ou outras técnicas moleculares.

3.7 Tratamento: Antibioticoterapia e o perfil de resistência frente a antimicrobianos

Antimicrobianos são produtos elaborados capazes de inibir parcial ou totalmente a multiplicação e crescimento de microrganismos. Estas substâncias podem ser produzidas por microrganismos, obtidas por síntese química ou produtos microbianos modificados estruturalmente em laboratório. O uso dessas substâncias químicas revolucionou a abordagem das infecções e o seu sucesso gerou grande otimismo em relação à prevenção e ao tratamento dos processos infecciosos (WILLIAMS, 1999).

Entretanto, a prescrição nem sempre criteriosa ou racional desses antimicrobianos, rapidamente gerou dificuldades para seu uso, devido à progressiva resistência bacteriana a essas drogas (HENRIQUES et al., 2006).

O uso indiscriminado de antibióticos no campo médico e ambiental é uma prática que contribui para a seleção e disseminação da resistência em microrganismos, com isso, nas últimas décadas, a emergência da resistência entre bactérias potencialmente patogênicas em ambientes clínicos se tornou um grande problema no mundo todo (HENRIQUES et al., 2006).

As *Aeromonas* exibem resistência às penicilinas como por exemplo, penicilina G, ampicilina, carbenecilina e ticarcilina. No entanto, a maioria das espécies de *Aeromonas* mostra susceptibilidades a aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas e a segunda e terceira geração de cefalosporinas (AWAN et al., 2009). Como as síndromes diarreicas são autolimitantes, a terapêutica antimicrobiana é questionável e indicada nos casos mais graves, envolvendo pacientes imunodeprimidos ou com septicemias (FIGUERAS, 2005).

SEM e RODGERS (2004) relataram testes de susceptibilidade frente a antimicrobianos em 164 estirpes de *Aeromonas* e foram observadas resistências ao ácido nalidíxico (54-62%), ciprofloxacina (12-22%) e norfloxacina (14-19%).

Um estudo realizado nos Estados Unidos revelou que mais de 90% das cepas de *Aeromonas* eram suscetíveis a cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos, e quase todas as cepas eram suscetíveis a quinolonas, cloranfenicol, tetraciclina, minociclina, doxiciclina e nitrofurantoína (ZHIYONG; XIAOJU; YANYU, 2002).

GOÑI-URRIZA et al. (2000) documentaram a resistência antibiótica em espécies de *Aeromonas* isoladas em dois lagos europeus. Relataram resistência antibiótica ao trimetoprim (42%), ácido pipemídico (67%), estreptomicina (65%), cefalotina (93%), cefoxitina (56%), ticarcilina (87%), Sulfametoxazol (90%), ácido naladixico (59%), ampicilina (99%), ácido oxolínico (67%) e tetraciclina (14%) em espécies de *Aeromonas* isoladas de rios europeus. A suscetibilidade às fluoroquinolonas difere de 54% para 98%. A maioria das cepas eram suscetíveis a ciprofloxacina, fosfomicina, colistina, gentamicina, cotrimoxazol, cefotaxima, cloranfenicol, tobramicina e imipenem.

Tabela 4: Perfil geral de resistência das bactérias do gênero *Aeromonas* frente a antimicrobianos

Resistentes	Sensíveis
Penicilinas	Aminoglicosídeos
Penicilina G	Tetraciclina
Ampicilina	Cloranfenicol
Carbenecilina	Trimetoprim-sulfametoxazol (SFT)
Ticarcilina	Quinolonas
2ª e 3ª geração de Cefalosporinas	

Fonte: AWAN et al., 2009

Um total de sete isolados de *Aeromonas* foram identificados a partir de esgotos hospitalares, incluindo quatro isolados de *Aeromonas caviae* e três isolados de *Aeromonas hydrophila*. O perfil de resistência antimicrobiana dos isolados foi de 28,57% de resistência à cefuroxima, 28,57% a ceftriaxona, 28,57% a cefepima e 42,85% a levofloxacina. Todos, exceto um isolado, eram suscetíveis a carbapenems, nomeadamente imipenem e meropenem por meio do método de difusão do disco (BANERJEE; PAL; DAS, 2017).

FOSSE et al. (2003) analisaram uma série de 417 cepas de *Aeromonas*. No estudo, identificou-as bioquimicamente e submeteu-as ao teste de susceptibilidade com 11 β -lactâmicos diferentes pelo método de difusão em disco, revelando 3 fenótipos predominantes: 1) Complexo de *A. hydrophila* – apresentou as classes B, C e D de β -lactamases; 2) Complexo de *A. caviae* - apresentou as classes C e D de β -lactamases; e 3) Complexo de *A. veronii* - apresentou as classes B e D de β -lactamases. Essas

informações sugerem que a distribuição das três classes predominantes de β -lactamases B, C e D entre as *Aeromonas* são específicas da espécie, o que poderia ser um esquema útil para a diferenciação taxonômica e um guia de terapia antimicrobiana.

3.7.1 MBLs (Metallo- β -lactamases)

As MBLs são betalactamases pertencentes à classe B de Ambler ou à classe 3 de Bush-Jacoby-Medeiros, são inibidas pelo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e resistentes ao ácido clavulânico. Elas ocorrem naturalmente em diversas outras espécies de bactérias Gram-negativas (BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995).

A enzima CphA pertencente também a família de metalo- β -lactamases faz parte da subclasse B2, possui um perfil limitado de substrato, hidrolisa quase que exclusivamente carbapenens, apresenta pouca atividade contra penicilinas e cefalosporinas, e é uma das carbapenamases mais ativas conhecidas. Ela é produzida por diversas espécies do gênero *Aeromonas* e é ativada somente pela forma monozinco (GARAU et al., 2005). Outras MBLs entre as bactérias do gênero *Aeromonas* foram identificadas, incluindo ImiS (WALSH et al., 1998), IMP-19 (NEUWIRTH et al., 2007) e VIM (LIBISCH et al., 2008).

Semelhante a outros tipos de β -lactamases a produção de metalo- β -lactamase é normalmente regulada nas cepas do gênero *Aeromonas*. Assim, a enzima é produzida em níveis baixos na ausência de indutores convenientes, enquanto que a produção aumenta consideravelmente na presença destes inibidores β -lactâmicos como penicilina ou imipenem (MARTÍN TALAVERA et al., 2006).

Em um teste de estudo, 34 cepas de *Aeromonas* carreadoras de CphA foram isolados a partir do sangue em humanos. Apenas uma cepa isolada (2,94%) foi susceptível ao imipenem testado pela difusão em disco e diluição em Ágar com inóculos padrão (10^4 UFC), enquanto 33 (97%) isolados tiveram valores de imipenem ≥ 16 $\mu\text{g} / \text{ml}$, superiores ao ponto de interrupção suscetível (4 $\mu\text{g}/\text{ml}$), pelo teste de diluição em Ágar com grandes inóculos (10^7 UFC) (WU et al., 2012).

3.7.2 AmpC β -lactamases

Em *Aeromonas* spp., principalmente de origem cromossômica, tem sido descrita a β -lactamase AmpC, que de acordo com a classificação de Ambler faz parte da classe C e de acordo com Bush-Jacoby-Medeiros pertence ao Grupo 1 (BABIC et al., 2006).

Em geral, as β -lactamases de AmpC podem hidrolisar muitos antibióticos β -lactâmicos, incluindo cefamicinas e cefalosporinas de terceira geração, e são resistentes aos inibidores de β -lactamase, como ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam. No entanto, as cefalosporinas de quarta geração não são reconhecidas pelas β -lactamases de AmpC (BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995).

Em geral as AmpC de β -lactamases relatadas no gênero *Aeromonas* incluíram CepS de *A. veronii* bv. *Sobria* (WALSH et al., 1995), AsbA1 de *A. jandaei* (ALKSNE; RASMUSSEN, 2006), CepH de *A. hydrophila* (AVISON et al., 2000), CAV-1 de *A. caviae* (FOSSE et al., 2003) e MOX-4 de *A. caviae* (YE; XU; LI, 2010).

Como outras bactérias que transportam genes AmpC, as *Aeromonas* nem sempre expressam AmpC β -lactamases e podem exibir susceptibilidade a cefotaxima. Os mecanismos envolvidos na expressão de β -lactamases de AmpC incluem produção indutível de β -lactamase na presença de indutores adequados (cefotaxima ou imipenem) ou desenvolvimento de mutação deprimida que leva a uma produção de alto nível de β -lactamases (WALSH et al., 1995).

WALSH et al. (1997) estudaram a frequência de produção *in vitro* de mutantes resistentes em isolados de *Aeromonas*. O resultado foi de cerca de 10^{-7} a 10^{-9} do total de cepas analisadas, sugerindo que uma mutação pontual foi responsável pela geração de mutantes.

A produção da resistência mediadora de β -lactamase do AmpC à cefalosporina de terceira geração representa um desafio terapêutico na administração de infecções por *Aeromonas*. Por exemplo, o uso de cefoperazona em um paciente com *A. caviae* no trato respiratório selecionou um mutante que produziu β -lactamase constitutivamente, sugerindo que a monoterapia com uma cefalosporina de terceira geração para infecções causadas por *Aeromonas* de transporte de genes AmpC deve ser evitada. (BAKKEN et al., 1988).

3.7.3 ESBLs (β -lactamases de Espectro Estendido)

Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) são definidas como enzimas da classe molecular A ou D, segundo a classificação de Ambler, ou das classes 2be ou 2d, segundo a classificação de Bush-Jacoby-Medeiros. São capazes de hidrolisar penicilinas, primeira, segunda e terceira-geração de cefalosporinas e aztreonam (monobactâmicos), mas não hidrolisam cefamicinas nem carbapenens. Além disso, são inativados por inibidores de β -lactamase. (SHANMUGANATHAN et al., 2004; POIREL et al., 2008).

Aeromonas produtores de ESBL têm sido cada vez mais relatados nos últimos anos. Os casos clínicos incluíram um paciente pediátrico com sepse de *A. hydrophila* em 2005 (RODRÍGUEZ et al., 2005), dois isolados com o gene *bla*_{TEM-24} de fezes diarréicas e feridas em 2003 e 2004 (MARCHANDIN et al., 2003; FOSSE et al., 2004), e um paciente idoso com pneumonia causada por *A. caviae* com o gene *Bla*_{CTX-3} em 2010 (YE; XU; LI, 2010).

Em um estudo, investigaram 156 cepas de *Aeromonas* isoladas do sangue no sul de Taiwan. Dois isolados de *A. caviae* possuíam o gene *bla*_{PER-3}, localizado em ambos os cromossomas e plasmídeos. Ao contrário do MBL e das β -lactamases de AmpC codificadas cromosomicamente, a aquisição de genes ESBL em *Aeromonas* pode resultar da transferência horizontal de genes por elementos genéticos móveis entre *Aeromonas* e bactérias coexistentes em microambientes aquáticos (WU et al., 2011).

Para detectar a produção de ESBL entre os isolados de *Aeromonas*, a não susceptibilidade das cefalosporinas de terceira geração é provavelmente a pista do laboratório. RODRÍGUEZ et al. (2005) adotaram o teste de sinergia baseado em clavulanato como fenótipo ESBL entre as *Aeromonas*. No entanto, o fenótipo ESBL pode ser difícil de detectar com o uso de cefalosporinas de terceira geração como substratos ESBL entre bactérias produtoras de AmpC- β -lactamase (KAO et al., 2010).

É possível que o antagonismo pelo clavulanato nos produtores de ESBL possa ser mascarado pela coexistência de β -lactamases de AmpC em estirpes de *A. hydrophila* e *A. caviae*. Portanto, testes baseados em cefepime, tais como o disco combinado de cefepime e clavulanato a prova de ESBL são sugeridos para o rastreio da produção de ESBL entre as *Aeromonas* (WU et al., 2011).

A terapia ideal para infecções ocasionadas por *Aeromonas* produtoras de ESBL é indefinida devido à raridade dos relatórios clínicos (WU et al., 2011). Casos clínicos relatam que o uso de carbapenem como terapia antimicrobiana inicial para dois pacientes com pneumonia e outra com fasciíte necrotizante, não obteve sucesso (FOSSE et al., 2004; RODRÍGUEZ et al., 2005; YE; XU; LI, 2010). Teoricamente, os carbapenems, não hidrolisados pelos ESBL, funcionariam melhor do que as penicilinas ou cefalosporinas contra os produtores ESBL. No entanto, a atividade antibacteriana de carbapenem pode ser dificultada pela produção de CphA MBL em isolados *A. hydrophila*, *A. veronii* e *A. jandaei* (CHEN; KO;WU, 2012).

Em infecções com inóculos elevados, o uso clínico de β -lactâmicos, que são hidrolisados por AmpC β -lactamases ou MBLs, deve ser perseguido com cautela. Para uma infecção grave ocasionada por *Aeromonas* produtoras de AmpC β -lactamase e MBL, a cefalosporina de quarta geração seria um agente eficaz. No entanto, se os isolados causais se revelarem produtores de EBSL, a droga de escolha será limitada (CHEN; KO;WU, 2012).

A terapia empírica para infecções graves de *Aeromonas* consistiria em uma cefalosporina de amplo espectro em associação com gentamicina ou amicacina (LAMY et al., 2009), ou uma das fluoroquinolonas para evitar a complexidade da produção de β -lactamase. Mais tarde, a terapia definitiva pode ser ajustada de acordo com o perfil de susceptibilidade e identificação precisa de espécies. Mais ensaios de susceptibilidade, tais como testes de sinergia de cefepima-clavulanato, devem ser realizados em isolados de *Aeromonas* (WU et al., 2012).

3.7.4 *Aeromonas* e a resistência a antimicrobianos na aquicultura

Em virtude da grande diversidade do setor aquícola, o uso de agentes antimicrobianos não pode ser generalizado em todas as situações. Devem-se considerar os aspectos do antimicrobiano, tais como dosagens, uso racional, espécies cultivadas, bem como a farmacodinâmica e a farmacocinética da droga a ser utilizada. Em relação aos agentes empregados na aquicultura mundial existem diferenças nos dados de um país para outro, mesmo com essas variações os agentes antimicrobianos mais utilizados pertencem ao grupo das tetraciclina, das sulfonamidas e das quinolonas de primeira e segunda geração (GUARDABASSI et al., 2010).

O uso indiscriminado de antibióticos na aquicultura leva ao desenvolvimento de bactérias com característica de múltipla resistência aos antimicrobianos (FRAPPAOLO; GUEST, 1986). As múltiplas resistências a antibióticos entre as espécies de *Aeromonas* foram relatadas globalmente por diferentes autores (ČÍŽEK et al., 2010; ISHIDA et al., 2010; NAWAZ et al., 2006)

ČÍŽEK et al. (2010) verificaram que os isolados de *Aeromonas* de duas espécies de carpas mostraram alta resistência à oxitetraciclina, usando a técnica de PCR para avaliar a presença do gene tet que confere resistência à tetraciclina, sendo detectado em 40% (48/121) dos isolados. ISHIDA et al. (2010) identificaram a presença de genes de resistência à tetraciclina em 26,3% (72/274) de bactérias gram-negativas isoladas de água de sistemas de piscicultura no norte do Egito.

NAWAZ et al. (2006), após identificarem espécies de *Aeromonas* por PCR-RFLP, avaliaram a presença de 5 tipos de gene tet (A-E) por PCR multiplex; o gene tetE apresentou-se dominante sobre os demais, sendo identificado em 90% dos isolados (73/81). *Aeromonas* spp. isoladas a partir de sistemas de aquicultura na África do Sul apresentaram resistência a betalactâmicos, porém, sensibilidade às cefalosporinas de segunda e terceira geração. 78,3% foram resistentes às tetraciclinas, com a amplificação do gene tet ABC em 70,3% e o gene tet DEH em 54,1% dos isolados (JACOBS; CHENIA, 2007).

MEJDI et al. (2010) determinaram a sensibilidade *in vitro* de *Vibrio* spp. e *Aeromonas* spp. isoladas de água do mar e mexilhões, frente a 12 antimicrobianos usando o método de Kirby-Bauer, e a maioria dos isolados mostrou-se resistente a pelo menos dois agentes e a ampicilina apresentou a maior porcentagem de resistência.

EVANGELISTA-BARRETO et al. (2010) isolaram sete espécies diferentes de *Aeromonas* no Rio Cocó no Ceará/Brasil e testaram a resistência frente a oito antibióticos, sendo que 60% apresentaram resistência a pelo menos um antimicrobiano. Múltipla resistência a antibióticos também foi observada em *A. caviae*, *A. sobria* e *A. veronii* bv. *sóbria* e a *A. caviae* apresentou o maior índice de múltipla resistência, sendo resistente a quatro antibióticos.

BIZANI e BRANDELLI (2001) testaram 32 antibióticos em quinze isolados de *Aeromonas* a partir de água de abatedouro de bovinos e a *A. hydrophilla* mostrou-se

menos sensível aos antibióticos testados. Todos os isolados apresentaram resistência aos betalactâmicos, sozinho ou em combinação com outro antimicrobiano.

SCOARIS et al. (2008) observaram que 18 de 23 *Aeromonas* isoladas a partir de água mineral apresentaram múltipla resistência a três ou mais antibióticos testados, tendo a ampicilina 91% de resistência e a ciprofloxacino 100% de sensibilidade.

As populações bacterianas são heterogêneas, cada uma com sua própria sensibilidade a determinado antimicrobiano. O uso de antimicrobianos exerce pressão seletiva sobre elas e o uso de concentrações reduzidas das drogas eliminou as subpopulações mais sensíveis, levando ao crescimento excessivo da subpopulações menos sensíveis (GUARDABASSI et al., 2010).

3.8 Distribuição global

A incidência exata de infecções por *Aeromonas* em nível global é desconhecida. Casos de infecções por *Aeromonas* spp. não é de notificação obrigatória nos Estados Unidos ou na maioria dos outros países ao redor do mundo. Em 1988, a Califórnia transformou-se no primeiro estado a fazer um relatório de infecções por *Aeromonas*. Com base nos dados coletados de 219 pacientes durante um período de 12 meses, a incidência global de infecções por *Aeromonas* foi de 10,6 por milhão de habitantes, com infecções de feridas estimadas em 0,7 por milhão de habitantes, sendo a maior incidência de 1,4 por milhão para idosos 30 a 39 anos (KING; WERNER; KIZER, 1992).

Uma pesquisa nacional de 6 meses sobre as infecções por *Aeromonas* na França em 2006 relatou 99 infecções em 70 hospitais. Com base em um censo estimado em 2006 de 61 milhões, isso representa uma prevalência de 1,62 infecções por milhão de habitantes, valor muito inferior ao relatado no estudo da Califórnia (LAMY et al., 2009).

As infecções ocasionadas por bactérias pertencentes ao gênero *Aeromonas* na Inglaterra e no País de Gales é voluntariamente relatável, com entre 47 e 116 casos registrados anualmente entre 1990 e 2004. Para 2004, a estimativa da população para a Inglaterra e País de Gales foi de 53 milhões, com 82 casos registrados septicemia associada ao gênero *Aeromonas* (JANDA; ABBOTT, 2010).

Estima-se que a população dos EUA em 2004 está na faixa de 293 milhões, então o número projetado de casos de septicemia causada por *Aeromonas* nos Estados Unidos para 2004, foi de 453 com base nos dados britânicos. Isso faz com que a incidência de septicemia de *Aeromonas* na Inglaterra/País de Gales e os Estados Unidos seja de 1,5 por milhão de pessoas. Claramente, ambos os valores são estimativas mínimas, uma vez que muitos casos não são detectados ou não são relatados (JANDA; ABBOTT, 2010).

3.8.1 A problemática da *Aeromonas* spp. no Brasil

No Brasil, a relação da presença de espécies do gênero *Aeromonas* como a causa de doenças é pouco documentada, assim como relatos sobre a ocorrência das espécies do gênero e estudos da presença de fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos, o que implica na necessidade de mais estudos e investigações para o esclarecimento do risco que esses microrganismos representam para a Saúde Pública, de importância humana e veterinária (NOJIMOTO et al., 1996).

MATTÉ (1995) isolou 536 cepas de *Aeromonas* de 64 amostras de água de superfície e 24 amostras de sedimento da Represa de Guarapiranga em São Paulo, das quais 10,3% eram *A. hydrophila*, 11% *A. caviae*, 11% *A. sobria*, 69,6% *A. jandaei* e 2,6% atípicas.

NOJIMOTO et al. (1996) analisaram 163 amostras de fezes de crianças com idade abaixo de 5 anos, na cidade de Goiânia. Das amostras, 91 eram diarreicas e 72 não diarreicas. Das fezes diarreicas foram isoladas 21,9% de *Aeromonas*, enquanto que das fezes não diarreicas nenhuma cepa do gênero foi isolada.

FALCÃO et al. (1998) pesquisaram a presença de *Aeromonas* e outros organismos em água fresca de diversas fontes em Araraquara, interior de São Paulo. Também foram analisados fatores de virulência e presença de plasmídeo. De 100 amostras de água coletadas, foram isoladas 6 cepas: 3 *A. hydrophila*, 1 *A. sóbria*, 1 *A. veronii* bv *sobria* e 1 *A. media*. Todas as cepas de *Aeromonas* foram positivas para o teste de β -hemólise e negativas para presença de plasmídeos e enterotoxinas Ast e Alt.

GIBOTTI et al. (2000) pesquisaram a ocorrência de *Aeromonas* e outros microrganismos em amostras de água do córrego de Cambé, Paraná. Foram isoladas 12

cepas de *A. hydrophila*, 12 *A. caviae* e 8 *A. veronii* *bv sobria*. Todos isolados apresentaram capacidade hemolítica em Ágar sangue. O teste em camundongos neonatos para detecção de acúmulo de fluido foi positivo para 2 *A. hydrophila*, 1 *A. caviae* e 2 *A. veronii* *bv sobria*.

SOUSA e SILVA-SOUZA (2001) conduziram um estudo para pesquisa de bactérias em peixes no rio Congonhas em Sertaneja, Paraná. Em 44% das amostras analisadas, foram isoladas bactérias dos gêneros *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, família *Enterobacteriaceae*, *Micrococcus*, *Bacillus* e *Lactobacillus*, sendo que o grupo isolado com maior frequência foi o gênero *Aeromonas*.

BAUAB et al. (2003) estudaram isolados de *Aeromonas* de origem ambiental e clínica, nas cidades de Araraquara e Ribeirão Preto. Um total 88 cepas de *Aeromonas* foram isoladas, sendo 31 de fezes diarreicas, 10 de fezes não diarreicas, 39 de material humano extra intestinal e 8 de água doce. Os resultados mostraram associação dos ribotipos com a origem das cepas, e a análise de agrupamento permitiu a identificação de um complexo de ribotipos pertencentes a fontes distintas, mas relacionadas, incluindo isolados clínicos e ambientais.

PEREIRA et al. (2004) pesquisaram a presença de *Aeromonas* e *Plesiomonas shigelloides* em 86 amostras de mexilhão (43 in natura e 43 pré-cozida), no Rio de Janeiro. Das 380 cepas isoladas de ambas as espécies, 15,5% foram caracterizadas como *A. hydrophila*. A identificação feita pelos pesquisadores alocou 372 cepas em nove espécies de *Aeromonas*, alertando que bactérias deste gênero podem continuar presentes em mexilhões mesmo após o cozimento.

CABRAL (2005) analisou 273 isolados pertencentes ao gênero *Aeromonas*, em amostras de ambientes aquáticos do Estado de São Paulo, dentre as espécies encontradas 22 isolados foram classificadas como *A. hydrophila*. Em 2004, ocorreu um surto de diarreia em São Bento do Una, Pernambuco, que envolveu 2170 casos. Foram realizadas 582 coproculturas, e em 114 amostras foi detectada a presença de *Aeromonas* (HOFER et al., 2006).

RAZZOLINI et al. (2008) analisaram 200 amostras de água provenientes de reservatórios domésticos e públicos, e fontes potáveis localizadas em São Paulo. A

presença do gênero *Aeromonas* foi detectada em 12 (6%) das amostras coletadas, sendo que um número expressivo destes isolados tinha o potencial de produzir toxinas.

BALSALOBRE (2010) selecionou 100 isolados provenientes de diferentes ambientes aquáticos no Brasil, destes 41 isolados de *A. hydrophila* e 46 de *A. jandaei*. A pesquisa demonstrou a ocorrência dos genes *act*, *alt* e *ast* em 70% (29), 97% (40) e 26% (11) respectivamente nos isolados de *A. hydrophila*. Os resultados mostraram o potencial patogênico do gênero, indicando que a presença destes patógenos em sistema de água é uma preocupação para a Saúde Pública.

LOPES et al. (2015) estudaram a atividade citotóxica de vinte cepas de *Aeromonas caviae* que originaram-se de espécimes fecais de pacientes com diarreia aguda durante um surto no Brasil em 2004. Os sobrenadantes de cultura de catorze estirpes (70%) causaram acúmulo de fluidos intestinais em coelhos e mostraram atividade citotóxica. Os fatores enterotóxicos e citotóxicos foram termicamente estáveis após o tratamento com sobrenadantes de cultura a 100 °C. Os resultados revelaram que as cepas de *A. caviae* produzem uma enterotoxina citotóxica estável ao calor e que pode ser ligada ao surto de diarreia que ocorreu no Brasil.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As infecções ocasionadas por *Aeromonas* spp. são consideradas uma ameaça potencialmente grave para a saúde pública. Os surtos de doenças causadas por esta bactérias geram custos pessoais, econômicos e sociais associada ao impacto da água contaminada no meio ambiente.

A contaminação de sistemas de produção pesqueira, meio ambiente, água e alimentos constitui potencial veículo de infecções causadas por *Aeromonas* spp. Salientam-se que os diversos mecanismos de virulência e resistência podem ainda ser transferidos para outros indivíduos com potencial patogênico.

É de suma importância garantir medidas sanitárias adequadas, como a preparação de alimentos, a lavagem das mãos e o sistema eficiente de eliminação de esgoto. A vigilância correta das instalações de água, alimentos e saneamento, utilizando procedimentos de diagnóstico e detecção desses agentes é essencial para a prevenção de infecções.

O uso indiscriminado e não autorizado de antimicrobianos, principalmente por piscicultores é um fator agravante na seleção de bactérias resistentes, bem como a contaminação do meio ambiente por dejetos hospitalares e industriais, alterando as populações microbianas, entre elas as *Aeromonas* spp. É de fundamental importância a sensibilização desses profissionais com relação ao uso racional dessas substâncias, bem como de toda a população com o descarte do lixo e a preservação do meio ambiente, visto que a contaminação dos rios e lagos por metais e dejetos tem sido um dos fatores de grande importância para a co-seleção de bactérias resistentes.

Na atual situação não existe uma relação de antimicrobianos adequados para tratar as condições específicas das doenças dos peixes. As diferenças fisiológicas entre as espécies de peixes e ambientes aquáticos são muito maiores do que para os animais terrestres. Isto interfere na forma de desenvolvimento da doença e de seu quadro clínico que pode variar de uma espécie pra outra ou na mesma espécie em diferentes condições ambientais, com necessidades farmacocinéticas específicas.

A associação de métodos convencionais e moleculares na caracterização genética das bactérias do gênero *Aeromonas* poderia aumentar o potencial

discriminatório por detectar um número maior de espécies, aumentando, assim, a confiança no resultado.

Finalmente, é importante salientar a necessidade de mais estudos sobre as espécies bacterianas pertencentes ao gênero *Aeromonas*, já que está demonstrado a sua importância como agente etiológico de doenças infecciosas humanas e veterinárias e o real impacto na saúde pública.

5 REFERÊNCIAS

AGARWAL, R. K. et al. Aeromonads in foods of animal origin. **Indian Journal of Animal Sciences**, v. 70, n. 9, p. 942-943, 2000.

AGUILAR, Alicia et al. Influence of osmolarity on lipopolysaccharides and virulence of *Aeromonas hydrophila* serotype O: 34 strains grown at 37 degrees C. **Infection and immunity**, v. 65, n. 4, p. 1245-1250, 1997.

ALAVANDI, S. V.; ANANTHAN, S. Biochemical characteristics, serogroups, and virulence factors of *Aeromonas* species isolated from cases of diarrhoea and domestic water samples in Chennai. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 21, n. 4, p. 233, 2003.

ALBERT, M. John et al. Prevalence of enterotoxin genes in *Aeromonas* spp. isolated from children with diarrhea, healthy controls, and the environment. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 10, p. 3785-3790, 2000.

ALKSNE, Lefa E.; RASMUSSEN, Beth A. Expression of the AsbA1, OXA-12, and AsbM1 beta-lactamases in *Aeromonas jandaei* AER 14 is coordinated by a two-component regulon. **Journal of bacteriology**, v. 179, n. 6, p. 2006-2013, 1997.

ALPERI, Anabel et al. Analysis of 16S rRNA gene mutations in a subset of *Aeromonas* strains and their impact in species delineation. **Int Microbiol**, v. 11, n. 3, p. 185-194, 2008.

AMBLER, R. P. **The structure of beta-lactamases**. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980 May 16;289(1036):321-31.

ASAO, TSUTOMU et al. Purification and some properties of *Aeromonas hydrophila* hemolysin. **Infection and Immunity**, v. 46, n. 1, p. 122-127, 1984.

AUSTIN, B.; RODGERS, C. J. Diversity among strains causing bacterial kidney disease in salmonid fish. **Current microbiology**, v. 3, n. 4, p. 231-235, 1980.

AVISON, Matthew B. et al. *Aeromonas hydrophila* AmpH and CepH β -lactamases: derepressed expression in mutants of *Escherichia coli* lacking creB. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 5, p. 695-702, 2000.

AWAN, Mohammad Bashir et al. Antibiotic susceptibility profile of *Aeromonas* spp. isolates from food in Abu Dhabi, United Arab Emirates. **The new microbiologica**, v. 32, n. 1, p. 17, 2009.

BABIC, Maja; HUJER, Andrea M.; BONOMO, Robert A. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. **Drug resistance updates**, v. 9, n. 3, p. 142-156, 2006.

BAKKEN, J. S. et al. Beta-lactam resistance in *Aeromonas* spp. caused by inducible beta-lactamases active against penicillins, cephalosporins, and carbapenems. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 32, n. 9, p. 1314-1319, 1988.

BALSALOBRE, Livia Carminato et al. Presence of blaTEM-116 gene in environmental isolates of *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas jandaei* from Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, n. 3, p. 718-719, 2010.

BANERJEE, Tuhina; PAL, Sourav; DAS, Arghya. Emergence of *aeromonas* spp. harboring multiple carbapenemase-encoding genes from hospital sewage. **Journal of laboratory physicians**, v. 9, n. 1, p. 64, 2017.

BARNETT, T. C. et al. *Aeromonas* spp. possess at least two distinct type IV pilus families. **Microbial pathogenesis**, v. 23, n. 4, p. 241-247, 1997.

BAUAB, Tais Maria et al. Niche-Specific Association of *Aeromonas* Ribotypes from Human and Environmental Origin. **Microbiology and immunology**, v. 47, n. 1, p. 7-16, 2003.

BAUTERS, Tiene GM et al. Infection risk related to the use of medicinal leeches. **Pharmacy world & science**, v. 29, n. 3, p. 122-125, 2007.

BECKER, Karsten et al. Development and evaluation of a quality-controlled ribosomal sequence database for 16S ribosomal DNA-based identification of *Staphylococcus* species. **Journal of clinical microbiology**, v. 42, n. 11, p. 4988-4995, 2004.

BERG, Howard C. The rotary motor of bacterial flagella. **Annual review of biochemistry**, v. 72, 2003.

- BEUTLER, Bruce et al. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. **Journal of leukocyte biology**, v. 74, n. 4, p. 479-485, 2003.
- BEVERIDGE, Terrance J. et al. V. Functions of S-layers. **FEMS microbiology reviews**, v. 20, n. 1-2, p. 99-149, 1997.
- BIZANI, Delmar; BRANDELLI, Adriano. Antimicrobial susceptibility, hemolysis, and hemagglutination among *Aeromonas* spp. isolated from water of a bovine abattoir. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 32, n. 4, p. 334-339, 2001.
- BOMO, Anne-Marie et al. Bacterial removal and protozoan grazing in biological sand filters. **Journal of environmental quality**, v. 33, n. 3, p. 1041-1047, 2004.
- BONADONNA, Lucia et al. Occurrence of potential bacterial pathogens in coastal areas of the Adriatic Sea. **Environmental monitoring and assessment**, v. 77, n. 1, p. 31-49, 2002.
- BORRELL, Nuria et al. Identification of *Aeromonas* clinical isolates by restriction fragment length polymorphism of PCR-amplified 16S rRNA genes. **Journal of clinical microbiology**, v. 35, n. 7, p. 1671-1674, 1997.
- BOSSI-KÜPFER, Mara et al. Tracheobronchitis caused by *Aeromonas veronii* biovar *sobria* after near-drowning. **Journal of medical microbiology**, v. 56, n. 11, p. 1563-1564, 2007.
- BRAUN, P.; SUTHERLAND, J. P. Predictive modelling of growth and measurement of enzymatic synthesis and activity by a cocktail of selected Enterobacteriaceae and *Aeromonas hydrophila*. **International journal of food microbiology**, v. 105, n. 2, p. 257-266, 2005.
- BRAUN, Volkmar. Bacterial iron transport related to virulence. In: **Concepts in bacterial virulence**. Karger Publishers, 2005. p. 210-233.
- BULHÕES, C. C. C.; ROSSI JUNIOR, O. D. Ocorrência de bactérias do gênero *Aeromonas* em queijo-de-minas frescal artesanal. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 320-324, 2002.

- BURKE, VALERIE et al. Hemagglutination patterns of *Aeromonas* spp. in relation to biotype and source. **Journal of clinical microbiology**, v. 19, n. 1, p. 39-43, 1984.
- BUSH, Karen; JACOBY, George A.; MEDEIROS, Antone A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 39, n. 6, p. 1211, 1995.
- BUSH, Karen; JACOBY, George A. Updated functional classification of β -lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010.
- CABRAL, Andrea. **Diversidade e perfil plasmidial de bactérias do gênero *Aeromonas* isoladas de ambientes aquáticos do Estado de São Paulo**. 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública.
- CANALS, Rocío et al. Polar flagellum biogenesis in *Aeromonas hydrophila*. **Journal of bacteriology**, v. 188, n. 2, p. 542-555, 2006.
- CAROFF, Martine; KARIBIAN, Doris. Structure of bacterial lipopolysaccharides. **Carbohydrate research**, v. 338, n. 23, p. 2431-2447, 2003.
- CASCÓN, Alberto et al. A major secreted elastase is essential for pathogenicity of *Aeromonas hydrophila*. **Infection and immunity**, v. 68, n. 6, p. 3233-3241, 2000.
- CASTELO-BRANCO, Débora Souza Collares Maia et al. *Aeromonas* and *Plesiomonas* species from scarlet ibis (*Eudocimus ruber*) and their environment: monitoring antimicrobial susceptibility and virulence. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 110, n. 1, p. 33-43, 2017.
- CEYLAN, Ebubekir; BERKTAS, Mustafa; AĞAOĞLU, Zahid. The occurrence and antibiotic resistance of motile *Aeromonas* in livestock. **Tropical animal health and production**, v. 41, n. 2, p. 199-204, 2009.
- CHAMPSAUR, H. et al. Cholera-like illness due to *Aeromonas sobria*. **Journal of Infectious Diseases**, v. 145, n. 2, p. 248-254, 1982.
- CHAN, Francis KL et al. *Aeromonas* infection in acute suppurative cholangitis: review of 30 cases. **Journal of Infection**, v. 40, n. 1, p. 69-73, 2000.

CHAN, S. S. W. et al. Acute bacterial gastroenteritis: a study of adult patients with positive stool cultures treated in the emergency department. **Emergency Medicine Journal**, v. 20, n. 4, p. 335-338, 2003.

CHANG, Chao-Fu et al. Recurrent dialysis-associated *Aeromonas hydrophila* peritonitis: reports of two cases and review of the literature. **Peritoneal dialysis international**, v. 25, n. 5, p. 496-499, 2005.

CHEN, Po-Lin; KO, Wen-Chien; WU, Chi-Jung. Complexity of β -lactamases among clinical *Aeromonas* isolates and its clinical implications. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 45, n. 6, p. 398-403, 2012.

CHEN, Wan-Chin et al. Spontaneous bilateral bacterial empyema in a patient with nephrotic syndrome. **Journal of Infection**, v. 53, n. 3, p. e131-e134, 2006.

CHIM, Harvey; SONG, Colin. *Aeromonas* infection in critically ill burn patients. **Burns**, v. 33, n. 6, p. 756-759, 2007.

CHOI, Jae-Phil et al. Clinical significance of spontaneous *Aeromonas* bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a matched case-control study. **Clinical infectious diseases**, v. 47, n. 1, p. 66-72, 2008.

CHOPRA, Ashok K. et al. Molecular and biochemical characterization of a heat-labile cytotoxic enterotoxin from *Aeromonas hydrophila*. **Microbial pathogenesis**, v. 21, n. 5, p. 357-377, 1996.

CHOPRA, Ashok K.; HOUSTON, Clifford W. Enterotoxins in *Aeromonas*-associated gastroenteritis. **Microbes and Infection**, v. 1, n. 13, p. 1129-1137, 1999.

CHOPRA, A. K. et al. The cytotoxic enterotoxin of *Aeromonas hydrophila* induces proinflammatory cytokine production and activates arachidonic acid metabolism in macrophages. **Infection and immunity**, v. 68, n. 5, p. 2808-2818, 2000

CHUANG, Yin Ching et al. Molecular analysis and expression of the extracellular lipase of *Aeromonas hydrophila* MCC-2. **Microbiology**, v. 143, n. 3, p. 803-812, 1997.

CHU, Shijian et al. Structure of the tetragonal surface virulence array protein and gene of *Aeromonas salmonicida*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 266, n. 23, p. 15258-15265, 1991.

CIGNI, Alessandro et al. Fatal *Aeromonas hydrophila* septicemia in a 16-year-old patient with thalassemia. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 25, n. 8, p. 674-675, 2003.

ČÍŽEK, Alois et al. Antimicrobial resistance and its genetic determinants in aeromonads isolated in ornamental (koi) carp (*Cyprinus carpio koi*) and common carp (*Cyprinus carpio*). **Veterinary microbiology**, v. 142, n. 3, p. 435-439, 2010.

CLARK, Nina M.; CHENOWETH, Carol E. *Aeromonas* infection of the hepatobiliary system: report of 15 cases and review of the literature. **Clinical infectious diseases**, v. 37, n. 4, p. 506-513, 2003.

COLWELL, R. R.; MACDONELL, M. T.; DE LEY, J. Proposal to Recognize the Family Aeromonadaceae fam. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 36, n. 3, p. 473-477, 1986.

COUTO, C. R. A. et al. Interactions of clinical and environmental *Aeromonas* isolates with Caco-2 and HT29 intestinal epithelial cells. **Letters in applied microbiology**, v. 45, n. 4, p. 405-410, 2007.

CUTHBERTSON, Leslie; KOS, Veronica; WHITFIELD, Chris. ABC transporters involved in export of cell surface glycoconjugates. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, p. 341-362, 2010.

DE LORENZO, V. et al. Operator sequences of the aerobactin operon of plasmid ColV-K30 binding the ferric uptake regulation (*fur*) repressor. **Journal of bacteriology**, v. 169, n. 6, p. 2624-2630, 1987.

DEL VAL, A.; MOLES, J. R.; GARRIGUES, V. Very prolonged diarrhea associated with *Aeromonas hydrophila*. **The American journal of gastroenterology**, v. 85, n. 11, p. 1535-1535, 1990.

DONLAN, Rodney M.; COSTERTON, J. William. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. **Clinical microbiology reviews**, v. 15, n. 2, p. 167-193, 2002

EDGE, J. C.; FINCH, P. E. Observations on bacterial aftergrowth in water supply distribution systems: implications for disinfection strategies. **Water and Environment Journal**, v. 1, n. 1, p. 104-110, 1987.

ELWITIGALA, J. P. et al. Septic arthritis due to *Aeromonas hydrophila*: case report and review of the literature. **International Journal of Clinical Practice**, v. 59, n. s147, p. 121-124, 2005.

ENDER, Peter T. et al. Near-drowning-associated *Aeromonas* pneumonia. **The Journal of emergency medicine**, v. 14, n. 6, p. 737-741, 1996.

EPPLE, H. J. et al. *Aeromonas hydrophila* beta-hemolysin induces active chloride secretion in colon epithelial cells (HT-29/B6). **Infection and immunity**, v. 72, n. 8, p. 4848-4858, 2004.

ESSERS, Bettina et al. Acute community-acquired diarrhea requiring hospital admission in Swiss children. **Clinical infectious diseases**, v. 31, n. 1, p. 192-196, 2000.

EVANGELISTA-BARRETO, Norma Suely et al. Characterization of *Aeromonas* species isolated from an estuarine environment. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, n. 2, p. 452-460, 2010.

FALCÃO, Deise Pasetto; LUSTRI, Wilton Rogerio; BAUAB, Taís Maria. Incidence of non-01 *Vibrio cholerae* and *Aeromonas* spp. in fresh water in Araraquara, Brazil. **Current Microbiology**, v. 37, n. 1, p. 28-31, 1998.

FERGUSON, M. R. et al. Hyperproduction, purification, and mechanism of action of the cytotoxic enterotoxin produced by *Aeromonas hydrophila*. **Infection and immunity**, v. 65, n. 10, p. 4299-4308, 1997.

FIGUEIRA, Vânia et al. Diversity and antibiotic resistance of *Aeromonas* spp. in drinking and waste water treatment plants. **Water research**, v. 45, n. 17, p. 5599-5611, 2011.

FIGUERAS, Maria José. Clinical relevance of *Aeromonas* sM503. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 16, n. 4, p. 145-153, 2005.

FIGUERAS, M. J. et al. Extended method for discrimination of *Aeromonas* spp. by 16S rDNA RFLP analysis. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 50, n. 6, p. 2069-2073, 2000.

FIGURA, N.; MARRI, L. Isolation of *Aeromonas* species from animals. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 354-355, 1985.

FIorentini, C. et al. Occurrence, diversity and pathogenicity of mesophilic *Aeromonas* in estuarine waters of the Italian coast of the Adriatic Sea. **Journal of Applied Microbiology**, v. 85, n. 3, p. 501-511, 1998.

FOSSE, T. et al. *Aeromonas hydrophila* with plasmid-borne class A extended-spectrum β -lactamase TEM-24 and three chromosomal class B, C, and D β -lactamases, isolated from a patient with necrotizing fasciitis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 6, p. 2342-2343, 2004.

FOSSE, T.; GIRAUD-MORIN, C.; MADINIER, I. Phenotypes of beta-lactam resistance in the genus *Aeromonas*. **Pathologie-biologie**, v. 51, n. 5, p. 290-296, 2003.

FRAPPAOLO, P. J.; GUEST, G. B. Regulatory status of tetracyclines, penicillin and other antibacterial drugs in animal feeds. **Journal of Animal Science**, v. 62, n. Supplement_3, p. 86-91, 1986.

FUSTER-VALLS, Nuria et al. Effect of different environmental conditions on the bacteria survival on stainless steel surfaces. **Food Control**, v. 19, n. 3, p. 308-314, 2008.

GALÁN, Jorge E.; COLLMER, Alan. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. **Science**, v. 284, n. 5418, p. 1322-1328, 1999.

GALINDO, C. L.; GUTIERREZ JR, C.; CHOPRA, A. K. Potential involvement of galectin-3 and SNAP23 in *Aeromonas hydrophila* cytotoxic enterotoxin-induced host cell apoptosis. **Microbial pathogenesis**, v. 40, n. 2, p. 56-68, 2006.

GARAU, Gianpiero et al. A metallo- β -lactamase enzyme in action: crystal structures of the monozinc carbapenemase CphA and its complex with biapenem. **Journal of molecular biology**, v. 345, n. 4, p. 785-795, 2005.

GASCÓN, Joaquim. Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveler's diarrhea. **Digestion**, v. 73, n. Suppl. 1, p. 102-108, 2006.

GHENGHESH, Khalifa Sifaw et al. *Aeromonas*-associated infections in developing countries. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 2, n. 02, p. 081-098, 2008.

GIBOTTI, A. et al. Prevalence and virulence properties of *Vibrio cholerae* non-O1, *Aeromonas* spp. and *Plesiomonas shigelloides* isolated from Cambé Stream (State of Paraná, Brazil). **Journal of applied microbiology**, v. 89, n. 1, p. 70-75, 2000.

GOÑI-URRIZA, Marisol et al. Antimicrobial resistance of mesophilic *Aeromonas* spp. isolated from two European rivers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 297-301, 2000.

GRAM, Lone et al. Inhibition of *Vibrio anguillarum* by *Pseudomonas fluorescens* AH2, a Possible Probiotic Treatment of Fish. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 65, n. 3, p. 969-973, 1999.

GRAY, S. J. *Aeromonas hydrophila* in livestock: incidence, biochemical characteristics and antibiotic susceptibility. **Journal of hygiene**, v. 92, n. 03, p. 365-375, 1984.

GRAY, S. J.; STICKLER, D. J. Some observations on the faecal carriage of mesophilic *Aeromonas* species in cows and pigs. **Epidemiology and infection**, v. 103, n. 03, p. 523-537, 1989.

GUARDABASSI, Luca; JENSEN, Lars B.; KRUSE, Hilde. **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Artmed Editora, 2009.

GUMENSCHHEIMER, Marina et al. Beneficial or deleterious effects of a preexisting hypersensitivity to bacterial components on the course and outcome of infection. **Infection and immunity**, v. 70, n. 10, p. 5596-5603, 2002.

HADI, Nahal et al. Bundle-forming pilus locus of *Aeromonas veronii* bv. Sobria. **Infection and immunity**, v. 80, n. 4, p. 1351-1360, 2012.

HAYASHI, Fumitaka et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. **Nature**, v. 410, n. 6832, p. 1099, 2001.

HAZEN, T. C. et al. Prevalence and distribution of *Aeromonas hydrophila* in the United States. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 36, n. 5, p. 731-738, 1978.

HAZEN, TERRY C.; FLIERMANS, CARL B. Distribution of *Aeromonas hydrophila* in natural and man-made thermal effluents. **Applied and environmental microbiology**, v. 38, n. 1, p. 166-168, 1979.

- HEDSTROM, Lizbeth. Serine protease mechanism and specificity. **Chemical reviews**, v. 102, n. 12, p. 4501-4524, 2002.
- HENDERSON, Ian R. et al. Type V protein secretion pathway: the autotransporter story. **Microbiology and molecular biology reviews**, v. 68, n. 4, p. 692-744, 2004.
- HENRIQUES, Isabel S. et al. Occurrence and diversity of integrons and β -lactamase genes among ampicillin-resistant isolates from estuarine waters. **Research in microbiology**, v. 157, n. 10, p. 938-947, 2006.
- HEUZENROEDER, Michael W.; WONG, Christopher YF; FLOWER, Robert LP. Distribution of two hemolytic toxin genes in clinical and environmental isolates of *Aeromonas* spp.: correlation with virulence in a suckling mouse model. **FEMS microbiology Letters**, v. 174, n. 1, p. 131-136, 1999.
- HIRANSUTHIKUL, Narin et al. Skin and soft-tissue infections among tsunami survivors in southern Thailand. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 10, p. e93-e96, 2005.
- HIRST, I. D.; ELLIS, A. E. Iron-regulated outer membrane proteins of *Aeromonas salmonicida* are important protective antigens in Atlantic salmon against furunculosis. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 4, n. 1, p. 29-45, 1994.
- HOFER, Ernesto et al. Envolvimento de *Aeromonas* em surto de doença diarréica aguda em São Bento do Una, Pernambuco. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 39, n. 2, p. 217-220, 2006.
- HOLMBERG, Scott D.; FARMER III, J. J. *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* as causes of intestinal infections. **Reviews of infectious diseases**, v. 6, n. 5, p. 633-639, 1984.
- HOLMES, P. et al. The ecology of mesophilic *Aeromonas* in the aquatic environment. **The Genus Aeromonas**, p. 127-150, 1996.
- HORWITZ, Marshall et al. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. **Nature genetics**, v. 23, n. 4, p. 433-436, 1999.

HSUEH, Po-Ren et al. Indwelling device-related and recurrent infections due to *Aeromonas* species. **Clinical infectious diseases**, v. 26, n. 3, p. 651-658, 1998.

HUA, Huy Thong et al. *Aeromonas popoffii* urinary tract infection. **Journal of clinical microbiology**, v. 42, n. 11, p. 5427-5428, 2004.

HUANG, Heng-Ching et al. *Aeromonas sobria* prostatitis and septic shock in a healthy man with chronic alcoholic consumption. **Japanese journal of infectious diseases**, v. 60, n. 6, p. 400, 2007.

HUANG, LING-JU et al. Secondary *Aeromonas* peritonitis is associated with polymicrobial ascites culture and absence of liver cirrhosis compared to primary *Aeromonas* peritonitis. **Apmis**, v. 114, n. 11, p. 772-778, 2006.

HUYS, Geert et al. *Aeromonas hydrophila* subsp. *dhakensis* subsp. nov., isolated from children with diarrhoea in Bangladesh, and extended description of *Aeromonas hydrophila* subsp. *hydrophila* (Chester 1901) Stanier 1943 (approved lists 1980). **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v. 52, n. 3, p. 705-712, 2002.

IBRAHIM, Mahgoub B. et al. Chronic colitis after *Aeromonas hydrophila* infection. **Annals of Saudi medicine**, v. 16, n. 6, p. 674-676, 1996.

IGBINOSA, Isoken H. et al. Emerging *Aeromonas* species infections and their significance in public health. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

ISHIDA, Yojiro et al. Molecular analysis of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria isolated from fish farms in Egypt. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 72, n. 6, p. 727-734, 2010.

JACOBS, Liezl; CHENIA, Hafizah Y. Characterization of integrons and tetracycline resistance determinants in *Aeromonas* spp. isolated from South African aquaculture systems. **International journal of food microbiology**, v. 114, n. 3, p. 295-306, 2007.

JANDA, J. Michael; ABBOTT, Sharon L. Evolving concepts regarding the genus *Aeromonas*: an expanding panorama of species, disease presentations, and unanswered questions. **Clinical infectious diseases**, v. 27, n. 2, p. 332-344, 1998.

JANDA, J. Michael; ABBOTT, Sharon L.; MCIVER, Christopher J. *Plesiomonas shigelloides* revisited. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 2, p. 349-374, 2016.

JANDA, J. Michael; ABBOTT, Sharon L. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 23, n. 1, p. 35-73, 2010.

JANDA, J. Michael; ABBOTT, Sharon L. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 9, p. 2761-2764, 2007.

JANDA, J. Michael et al. *Aeromonas* species in septicemia: laboratory characteristics and clinical observations. **Clinical Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 77-83, 1994.

JENKINSON, Howard F.; LAPPIN-SCOTT, Hilary M. Biofilms adhere to stay. **TRENDS in Microbiology**, v. 9, n. 1, p. 9-10, 2001.

JOINER, Keith A. Complement evasion by bacteria and parasites. **Annual Reviews in Microbiology**, v. 42, n. 1, p. 201-230, 1988.

JORGE, M. T. et al. *Aeromonas hydrophila* soft-tissue infection as a complication of snake bite: report of three cases. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 92, n. 2, p. 213-217, 1998.

JOSEPH, Sam W.; CARNAHAN, Amy. FEATURES-Update on the Genus *Aeromonas*-Despite progress, many questions about this sometime pathogen remain unanswered. **ASM News-American Society for Microbiology**, v. 66, n. 4, p. 218-223, 2000.

JOSEPH, Sam W.; CARNAHAN, Amy. The isolation, identification, and systematics of the motile *Aeromonas* species. **Annual Review of Fish Diseases**, v. 4, p. 315-343, 1994.

JUN, Jin Woo et al. Occurrence of tetracycline-resistant *Aeromonas hydrophila* infection in Korean cyprinid loach (*Misgurnus anguillicaudatus*). **African Journal of Microbiology Research**, v. 4, n. 9, p. 849-855, 2010.

KAO, Chih-Chuan et al. Antimicrobial susceptibility and multiplex PCR screening of AmpC genes from isolates of *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia*

marcescens. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 43, n. 3, p. 180-187, 2010.

KAO, Hsiu-Tsun; HUANG, Yhu-Chering; LIN, Tzou-Yien. Fatal bacteremic pneumonia caused by *Aeromonas hydrophila* in a previously healthy child. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 36, n. 3, p. 209-211, 2003.

KAY, W. W. et al. Porphyrin binding by the surface array virulence protein of *Aeromonas salmonicida*. **Journal of bacteriology**, v. 164, n. 3, p. 1332-1336, 1985.

KAY, W. W. et al. Purification and disposition of a surface protein associated with virulence of *Aeromonas salmonicida*. **Journal of bacteriology**, v. 147, n. 3, p. 1077-1084, 1981.

KELLY, M. T.; STROH, E. M.; JESSOP, J. Comparison of blood agar, ampicillin blood agar, MacConkey-ampicillin-Tween agar, and modified cefsulodin-Irgasan-novobiocin agar for isolation of *Aeromonas* spp. from stool specimens. **Journal of clinical microbiology**, v. 26, n. 9, p. 1738-1740, 1988.

KESSLER, Efrat et al. Elastase and the LasA protease of *Pseudomonas aeruginosa* are secreted with their propeptides. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 46, p. 30225-30231, 1998.

KHAJANCHI, Bijay K. et al. Distribution of virulence factors and molecular fingerprinting of *Aeromonas* species isolates from water and clinical samples: suggestive evidence of water-to-human transmission. **Applied and environmental microbiology**, v. 76, n. 7, p. 2313-2325, 2010.

KHAN, M. I.; WALTERS, G.; METCALFE, T. Bilateral endogenous endophthalmitis caused by *Aeromonas hydrophila*. **Eye**, v. 21, n. 9, p. 1244-1245, 2007

KIM, B. N.; CHUNG, H.; SHIM, T. S. A case of spontaneous bacterial empyema and bacteremia caused by *Aeromonas hydrophila*. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 214-215, 2001.

KIM, Kyoo-Tae; LEE, Seung-Hun; KWAK, Dongmi. Prevalence, biochemical characteristics, and antibiotic susceptibility of aeromonads, vibrios, and plesiomonads isolated from different sources at a zoo. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 46, n. 2, p. 298-305, 2015.

KING, Gail E.; WERNER, S. Benson; KIZER, Kenneth W. Epidemiology of *Aeromonas* infections in California. **Clinical Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 449-452, 1992.

KIROV, Sylvia M.; BRODRIBB, Fiona. Exotoxin production by *Aeromonas* spp. in foods. **Letters in applied microbiology**, v. 17, n. 5, p. 208-211, 1993.

KIROV, Sylvia M.; CASTRISIOS, Marika; SHAW, Jonathan G. *Aeromonas* flagella (polar and lateral) are enterocyte adhesins that contribute to biofilm formation on surfaces. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 4, p. 1939-1945, 2004.

KOSTAKIOTI, Maria et al. Mechanisms of protein export across the bacterial outer membrane. **Journal of bacteriology**, v. 187, n. 13, p. 4306-4314, 2005

KO, W.-C. et al. Clinical features and therapeutic implications of 104 episodes of monomicrobial *Aeromonas* bacteraemia. **Journal of Infection**, v. 40, n. 3, p. 267-273, 2000.

LAI, Chih-Cheng et al. *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas sobria* bacteremia: rare pathogens of infection in a burn patient. **Burns**, v. 33, n. 2, p. 255-257, 2007.

LAMY, Brigitte et al. Prospective nationwide study of *Aeromonas* infections in France. **Journal of clinical microbiology**, v. 47, n. 4, p. 1234-1237, 2009.

LARSEN, Mette V. et al. Multilocus sequence typing of total genome sequenced bacteria. **Journal of clinical microbiology**, p. JCM. 06094-11, 2012.

LAU, Sheung-Mei; PENG, Ming-Yieh; CHANG, Feng-Yee. Outcomes of *Aeromonas* bacteremia in patients with different types of underlying disease. **Journal of microbiology, immunology, and infection= Wei mian yu gan ran za zhi**, v. 33, n. 4, p. 241-247, 2000.

LEE, Ching-Chi et al. Necrotizing fasciitis in patients with liver cirrhosis: predominance of monomicrobial Gram-negative bacillary infections. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 62, n. 2, p. 219-225, 2008.

LEHANE, Leigh; RAWLIN, Grant T. Topically acquired bacterial zoonoses from fish: a review. **The Medical journal of Australia**, v. 173, n. 5, p. 256-259, 2000.

LEUNG, K. Y.; STEVENSON, R. M. Tn5-induced protease-deficient strains of *Aeromonas hydrophila* with reduced virulence for fish. **Infection and Immunity**, v. 56, n. 10, p. 2639-2644, 1988.

LIBISCH, Balázs et al. Identification of the first VIM metallo- β -lactamase-producing multiresistant *Aeromonas hydrophila* strain. **Journal of clinical microbiology**, v. 46, n. 5, p. 1878-1880, 2008.

LLOPIS, Ferran et al. Epidemiological and clinical characteristics of bacteraemia caused by *Aeromonas* spp. as compared with *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Scandinavian journal of infectious diseases**, v. 36, n. 5, p. 335-341, 2004.

LOPES, Ana Carolina Amaral et al. Diarrhea outbreak in Pernambuco, Brazil, associated with a heat-stable cytotoxic enterotoxin produced by *Aeromonas caviae*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 4, p. 349-351, 2015.

LÜDERITZ, Otto et al. Chemical structure and biological activities of lipid A's from various bacterial families. **Naturwissenschaften**, v. 65, n. 11, p. 578-585, 1978.

MAJEED, K. N.; MAC RAE, I. C. Experimental evidence for toxin production by *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas sobria* in a meat extract at low temperatures. **International journal of food microbiology**, v. 12, n. 2-3, p. 181-188, 1991.

MARCHANDIN, H. et al. Extended-spectrum β -lactamase TEM-24 in an *Aeromonas* clinical strain: acquisition from the prevalent *Enterobacter aerogenes* clone in France. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, n. 12, p. 3994-3995, 2003.

MARCHAND, Sophie et al. Selective determination of the heat-resistant proteolytic activity of bacterial origin in raw milk. **International dairy journal**, v. 18, n. 5, p. 514-519, 2008.

MARQUES, Carina Lucena Mendes et al. **Caracterização molecular de cepas de aeromonas ssp. isoladas durante um surto de diarreia em São Bento do Una, PE, em 2004**. 2011. Tese de Doutorado. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

MARTIN-CARNAHAN, Amy; JOSEPH, Samuel W. *Aeromonadales* ord. nov. In: **Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology**. Springer US, 2005. p. 556-587.

MARTINEZ-MURCIA, A. J.; BENLLOCH, S.; COLLINS, M. D. Phylogenetic interrelationships of members of the genera *Aeromonas* and *Plesiomonas* as determined by 16S ribosomal DNA sequencing: lack of congruence with results of DNA-DNA hybridizations. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v.42,n.3,p.412-421,1992.

MARTINEZ-MURCIA, A. J. et al. *Aeromonas allosaccharophila* sp. nov., a new mesophilic member of the genus *Aeromonas*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 91, n. 3, p. 199-206, 1992.

MARTINEZ-MURCIA, Antonio J. et al. Multilocus phylogenetic analysis of the genus *Aeromonas*. **Systematic and applied microbiology**, v. 34, n. 3, p. 189-199, 2011.

MARTÍNEZ-MURCIA, Antonio J. et al. Phenotypic, genotypic, and phylogenetic discrepancies to differentiate *Aeromonas salmonicida* from *Aeromonas bestiarum*. **International Microbiology**, v. 8, n. 4, p. 259-269, 2005.

MARTÍN TALAVERA, Bibiana María et al. Susceptibilities to carbapenems and presence of *cphA* gene on food-borne *Aeromonas*. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 49, n. 4, p. 677-682, 2006.

MASSAD, George; ARCENEUX, Jean EL; BYERS, B. R. Diversity of siderophore genes encoding biosynthesis of 2, 3-dihydroxybenzoic acid in *Aeromonas* spp. **Biometals**, v. 7, n. 3, p. 227-236, 1994.

MATTÉ, Maria Helena. **Pesquisa de *Aeromonas* spp potencialmente patogênicas em alguns pontos da represa de Guarapiranga destinados à recreação e captação para abastecimento público**. 1995. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Prática de Saúde Pública.

MCMAHON, M. A. S.; WILSON, I. G. The occurrence of enteric pathogens and *Aeromonas* species in organic vegetables. **International Journal of Food Microbiology**, v. 70, n. 1, p. 155-162, 2001.

MEJDI, Snoussi et al. Biochemical characteristics and genetic diversity of *Vibrio* spp. and *Aeromonas hydrophila* strains isolated from the Lac of Bizerte (Tunisia). **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 26, n. 11, p. 2037-2046, 2010.

MERINO, SUSANA; CAMPRUBÍ, SILVIA; TOMÁS, JUAN M. Effect of growth temperature on outer membrane components and virulence of *Aeromonas hydrophila* strains of serotype O: 34. **Infection and immunity**, v. 60, n. 10, p. 4343-4349, 1992.

MERINO, Susana et al. Cloning, sequencing, and role in virulence of two phospholipases (A1 and C) from mesophilic *Aeromonas* sp. serogroup O: 34. **Infection and immunity**, v. 67, n. 8, p. 4008-4013, 1999.

MERINO, Susana et al. Emerging pathogens: *Aeromonas* spp. **International journal of food microbiology**, v. 28, n. 2, p. 157-168, 1995.

MERINO, Susana; TOMÁS, Juan M. Bacterial capsules and evasion of immune responses. **eLS**, 2010.

MINANA-GALBIS, David et al. *Aeromonas bivalvium* sp. nov., isolated from bivalve molluscs. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v. 57, n. 3, p. 582-587, 2007.

MIZAN, Md Furkanur Rahaman; JAHID, Iqbal Kabir; HA, Sang-Do. Microbial biofilms in seafood: a food-hygiene challenge. **Food microbiology**, v. 49, p. 41-55, 2015.

MONAGHAN, Sean F. et al. Necrotizing fasciitis and sepsis caused by *Aeromonas hydrophila* after crush injury of the lower extremity. **Surgical infections**, v. 9, n. 4, p. 459-467, 2008.

MONETTE, S. et al. Massive mortality of common carp (*Cyprinus carpio carpio*) in the St. Lawrence River in 2001: diagnostic investigation and experimental induction of lymphocytic encephalitis. **Veterinary pathology**, v. 43, n. 3, p. 302-310, 2006.

MORRISON, David C. Bacterial endotoxins and pathogenesis. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 5, n. Supplement_4, p. S733-S747, 1983.

MORO, Elisete Maria Pedron et al. *Aeromonas hydrophila* isolated from cases of bovine seminal vesiculitis in south Brazil. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 11, n. 2, p. 189-191, 1999.

MUKHOPADHYAY, C. et al. Emerging extra-intestinal infections with *Aeromonas hydrophila* in coastal region of southern Karnataka. **Journal of postgraduate medicine**, v. 54, n. 3, p. 199, 2008.

MUKHOPADHYAY, Chiranjoy; BHARGAVA, Anudita; AYYAGARI, Archana. *Aeromonas hydrophila* and Aspiration Pneumonia: A Diverse. **Yonsei medical journal**, v. 44, n. 6, p. 1087-1090, 2003.

MULHOLLAND, Adrian; YONG-GEE, Simon. A possible new cause of spa bath folliculitis: *Aeromonas hydrophila*. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 49, n. 1, p. 39-41, 2008.

MURATA, Hiroshi et al. Fulminant pneumonia due to *Aeromonas hydrophila* in a man with chronic renal failure and liver cirrhosis. **Internal medicine**, v. 40, n. 2, p. 118-123, 2001.

NAJIMI, Mohsen; LEMOS, Manuel L.; OSORIO, Carlos R. Identification of iron regulated genes in the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*: Genetic diversity and evidence of conserved iron uptake systems. **Veterinary microbiology**, v. 133, n. 4, p. 377-382, 2009.

NAMDARI, HASSAN; BOTTONE, EDWARD J. Cytotoxin and enterotoxin production as factors delineating enteropathogenicity of *Aeromonas caviae*. **Journal of clinical microbiology**, v. 28, n. 8, p. 1796-1798, 1990.

NAWAZ, Mohamed et al. Biochemical and molecular characterization of tetracycline-resistant *Aeromonas veronii* isolates from catfish. **Applied and environmental microbiology**, v. 72, n. 10, p. 6461-6466, 2006.

NEUWIRTH, Catherine et al. First occurrence of an IMP metallo- β -lactamase in *Aeromonas caviae*: IMP-19 in an isolate from France. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 51, n. 12, p. 4486-4488, 2007.

NITTA, Hidetoshi et al. Activation of prothrombin by ASP, a serine protease released from *Aeromonas sobria*. **FEBS letters**, v. 581, n. 30, p. 5935-5939, 2007.

NITTA, Hidetoshi et al. Production of C5a by ASP, a serine protease released from *Aeromonas sobria*. **The Journal of Immunology**, v. 181, n. 5, p. 3602-3608, 2008

NOJIMOTO, I. T. et al. The prevalence of *Aeromonas* spp. in the diarrheal feces of children under the age of 5 years in the city of Goiania, Goias in the 1995-1996 biennium. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 5, p. 385-388, 1996.

OBI, Chikwelu Larry; BESSONG, Pascal Obong. Diarrhoeagenic bacterial pathogens in HIV-positive patients with diarrhoea in rural communities of Limpopo province, South Africa. **Journal of Health, Population and Nutrition**, p. 230-234, 2002.

ØRMEN, Øyvind et al. Lack of agreement between biochemical and genetic identification of *Aeromonas* spp. **Apmis**, v. 113, n. 3, p. 203-207, 2005.

ÖZBAŞ, Z. Yeşim; LEHNER, Angelika; WAGNER, Martin. Development of a multiplex and semi-nested PCR assay for detection of *Yersinia enterocolitica* and *Aeromonas hydrophila* in raw milk. **Food Microbiology**, v. 17, n. 2, p. 197-203, 2000.

PALMER, Tracy; BERKS, Ben C. Moving folded proteins across the bacterial cell membrane. **Microbiology**, v. 149, n. 3, p. 547-556, 2003.

PALUMBO, Samuel A. et al. Starch-ampicillin agar for the quantitative detection of *Aeromonas hydrophila*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 50, n. 4, p. 1027-1030, 1985.

PAVANELLI, Gilberto Cezar; EIRAS, Jorge da Costa; TAKEMOTO, Ricardo Massato. **Doenças de peixes: profilaxia, diagnóstico e tratamento**. 3.ed. Maringá: Eduem, 2008. 311p.

PEIXOTO, L. J. S. et al. *Aeromonas* spp.: Fatores de virulência e perfis de resistência a antimicrobianos e metais pesados. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 79, n. 3, p. 453-461, 2012.

PEMBERTON, John M.; KIDD, Stephen P.; SCHMIDT, Radomir. Secreted enzymes of *Aeromonas*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 152, n. 1, p. 1-10, 1997.

PEPE, Cynthia M.; EKLUND, Melvin W.; STROM, Mark S. Cloning of an *Aeromonas hydrophila* type IV pilus biogenesis gene cluster: complementation of pilus assembly functions and characterization of a type IV leader peptidase/N-methyltransferase required for extracellular protein secretion. **Molecular microbiology**, v. 19, n. 4, p. 857-869, 1996.

- PEREIRA, Christiane Soares et al. *Aeromonas* spp. e *Plesiomonas shigelloides* isoladas a partir de mexilhões (*Perna perna*) in natura e pré-cozidos no Rio de Janeiro, RJ. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, v. 24, n. 4, p. 562-566, 2004.
- PHIPPS, B. M.; KAY, William W. Immunoglobulin binding by the regular surface array of *Aeromonas salmonicida*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 263, n. 19, p. 9298-9303, 1988.
- PINNA, Antonio et al. *Aeromonas caviae* keratitis associated with contact lens wear. **Ophthalmology**, v. 111, n. 2, p. 348-351, 2004.
- POIREL, Laurent; NAAS, T.; NORDMANN, P. Genetic support of extended-spectrum β -lactamases. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, n. s1, p. 75-81, 2008.
- PRESLEY, Steven M. et al. Assessment of pathogens and toxicants in New Orleans, LA following Hurricane Katrina. **Environmental Science & Technology**, v. 40, n. 2, p. 468-474, 2006.
- PROFT, Thomas; BAKER, E. N. Pili in Gram-negative and Gram-positive bacteria—structure, assembly and their role in disease. **Cellular and molecular life sciences**, v. 66, n. 4, p. 613-635, 2009.
- PUKATZKI, Stefan et al. Type VI secretion system translocates a phage tail spike-like protein into target cells where it cross-links actin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 39, p. 15508-15513, 2007.
- PUKATZKI, Stefan; MCAULEY, Steven B.; MIYATA, Sarah T. The type VI secretion system: translocation of effectors and effector-domains. **Current opinion in microbiology**, v. 12, n. 1, p. 11-17, 2009
- QUINN, Diana M. et al. Carbohydrate-reactive, pore-forming outer membrane proteins of *Aeromonas hydrophila*. **Infection and immunity**, v. 62, n. 9, p. 4054-4058, 1994.
- RAMOS, Hugo Cruz; RUMBO, Martin; SIRARD, Jean-Claude. Bacterial flagellins: mediators of pathogenicity and host immune responses in mucosa. **Trends in microbiology**, v. 12, n. 11, p. 509-517, 2004.
- RAUTELIN, Hilpi et al. Chronic diarrhea due to a single strain of *Aeromonas caviae*. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 51-53, 1995.

RAZZOLINI, Maria Tereza Pepe et al. Aeromonas detection and their toxins from drinking water from reservoirs and drinking fountains. **Journal of water and health**, v. 6, n. 1, p. 117-123, 2008.

ROBERTS, Ian S. The biochemistry and genetics of capsular polysaccharide production in bacteria. **Annual Reviews in Microbiology**, v. 50, n. 1, p. 285-315, 1996.

RODRÍGUEZ, Cruz N. et al. Sepsis due to extended-spectrum β -lactamase-producing aeromonas hydrophila in a pediatric patient with diarrhea and pneumonia. **Clinical infectious diseases**, v. 41, n. 3, p. 421-422, 2005.

ROSSI JÚNIOR, O. D.; AMARAL, L. A.; NADER FILHO, Antonio. Bactérias do gênero Aeromonas em água de matadouro bovino. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 2000a.

ROSSI JÚNIOR, Oswaldo Durival et al. Isolamento de bactérias do gênero Aeromonas da superfície das mãos de manipuladores de carne bovina, em matadouro-frigorífico do Estado de São Paulo. **Hig. aliment**, v. 14, n. 78/79, p. 90-4, 2000b.

SAHA, P.; CHAKRABARTI, T. Aeromonas sharmana sp. nov., isolated from a warm spring. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v. 56, n. 8, p. 1905-1909, 2006.

SAKAZAKI, Riichi; SHIMADA, Toshio. O-serogrouping scheme for mesophilic Aeromonas strains. **Japanese Journal of Medical Science and Biology**, v. 37, n. 5-6, p. 247-255, 1984.

SCHUBERT, Ralph HW; SCHUBERT, R. H. W. Intestinal cell adhesion and maximum growth temperature of psychrotrophic aeromonads from surface water. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 203, n. 1, p. 83-85, 2000.

SCOARIS de Oliveira, Denise et al. Virulence and antibiotic susceptibility of Aeromonas spp. isolated from drinking water. **Antonie Van Leeuwenhoek**, v. 93, n. 1-2, p. 111-122, 2008.

SEN, K.; RODGERS, M. Distribution of six virulence factors in Aeromonas species isolated from US drinking water utilities: a PCR identification. **Journal of applied microbiology**, v. 97, n. 5, p. 1077-1086, 2004.

SHA, Jian; KOZLOVA, E. V.; CHOPRA, A. K. Role of various enterotoxins in Aeromonas hydrophila-induced gastroenteritis: generation of enterotoxin gene-deficient mutants and evaluation of their enterotoxic activity. **Infection and immunity**, v. 70, n. 4, p. 1924-1935, 2002.

SHANMUGANATHAN, C. et al. Learning from an outbreak: ESBL-the essential points. **Indian journal of medical microbiology**, v. 22, n. 4, p. 255, 2004.

SHERLOCK, C. H.; BURDGE, D. R.; SMITH, J. A. Does *Aeromonas hydrophila* preferentially colonize the bowels of patients with hematologic malignancies?. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 7, n. 1, p. 63-68, 1987.

SILVA, Ana Carolina Miranda de Melo et al. Characterization of *Aeromonas* spp isolated from water and of oysters samples by microbiological and molecular methods. **Ciência Animal Brasileira**, v. 15, n. 3, p. 362-368, 2014.

SINHA, S. et al. Prevalence, serotype distribution, antibiotic susceptibility and genetic profiles of mesophilic *Aeromonas* species isolated from hospitalized diarrhoeal cases in Kolkata, India. **Journal of medical microbiology**, v. 53, n. 6, p. 527-534, 2004.

SMITH, Peter R. et al. Guidelines for antimicrobial use in aquaculture. **Guide to Antimicrobial Use in Animals**, p. 207-218, 2009.

SOLER, Lara et al. Potential virulence and antimicrobial susceptibility of *Aeromonas popoffii* recovered from freshwater and seawater. **Pathogens and Disease**, v. 32, n. 3, p. 243-247, 2002.

SOUSA, José Américo de; SILVA-SOUZA, Ângela Teresa. Bacterial community associated with fish and water from Congonhas River, Sertaneja, Paraná, Brazil. **Brazilian archives of Biology and Technology**, v. 44, n. 4, p. 373-381, 2001.

STINTZI, Alain; RAYMOND, Kenneth N. Amonabactin-mediated iron acquisition from transferrin and lactoferrin by *Aeromonas hydrophila*: direct measurement of individual microscopic rate constants. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 57-66, 2000.

SVENUNGSSON, Bo et al. Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases. **Clinical infectious diseases**, v. 30, n. 5, p. 770-778, 2000.

TELFORD, Jason R.; RAYMOND, Kenneth N. Coordination chemistry of the amonabactins, bis (catecholate) siderophores from *Aeromonas hydrophila*. **Inorganic chemistry**, v. 37, n. 18, p. 4578-4583, 1998.

THELESTAM, M.; LJUNGH, A. Membrane-damaging and cytotoxic effects on human fibroblasts of alpha-and beta-hemolysins from *Aeromonas hydrophila*. **Infection and immunity**, v. 34, n. 3, p. 949-956, 1981.

THOMAS, LINDA V. et al. Extended serogrouping scheme for motile, mesophilic *Aeromonas* species. **Journal of clinical microbiology**, v. 28, n. 5, p. 980-984, 1990.

THORNTON, Susan M.; NOLAN, Sherry; GULLAND, Frances MD. Bacterial isolates from California sea lions (*Zalophus californianus*), harbor seals (*Phoca vitulina*), and northern elephant seals (*Mirounga angustirostris*) admitted to a rehabilitation center along the central California coast, 1994-1995. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, p. 171-176, 1998.

TOKAJIAN, Sima; HASHWA, Fuad. Phenotypic and genotypic identification of *Aeromonas* spp. isolated from a chlorinated intermittent water distribution system in Lebanon. **Journal of water and health**, v. 2, n. 2, p. 115-122, 2004.

TOMÁS, J. M. The main *Aeromonas* pathogenic factors. **ISRN microbiology**, v. 2012, 2012.

TSAI, Moan-Shane et al. Clinical features and risk factors for mortality in *Aeromonas* bacteremic adults with hematologic malignancies. **Journal of microbiology, immunology, and infection= Wei mian yu gan ran za zhi**, v. 39, n. 2, p. 150-154, 2006.

VILA, Jordi et al. *Aeromonas* spp. and traveler's diarrhea: clinical features and antimicrobial resistance. **Emerging infectious diseases**, v. 9, n. 5, p. 552, 2003.

VILLARI, P. et al. A comparison of different culture media for the membrane filter quantification of *Aeromonas* in water. **Letters in applied microbiology**, v. 29, n. 4, p. 253-257, 1999.

VOSS, LESLEY M.; RHODES, K. HABLE; JOHNSON, KENNETH A. Musculoskeletal and soft tissue *Aeromonas* infection: an environmental disease. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 1992. p. 422-427.

WALSH, Timothy R. et al. A clinical isolate of *Aeromonas sobria* with three chromosomally mediated inducible β -lactamases: a cephalosporinase, a penicillinase

and a third enzyme, displaying carbapenemase activity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 35, n. 2, p. 271-279, 1995.

WALSH, Timothy R. et al. Distribution and expression of beta-lactamase genes among *Aeromonas* spp. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 40, n. 2, p. 171-178, 1997.

WALSH, T. R. et al. Nucleotide and amino acid sequences of the metallo- β -lactamase, ImiS, from *Aeromonas veronii* bv. *sobria*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 42, n. 2, p. 436-439, 1998.

WANG, Gehua et al. Detection and characterization of the hemolysin genes in *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas sobria* by multiplex PCR. **Journal of clinical microbiology**, v. 41, n. 3, p. 1048-1054, 2003.

WANG, Jann-Tay et al. Spontaneous bacterial empyema caused by *Aeromonas veronii* biotype *sobria*. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 37, n. 4, p. 271-273, 2000.

WANG, Zhan; LI, Jianjun; ALTMAN, Eleonora. Structural characterization of the lipid A region of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* lipopolysaccharide. **Carbohydrate research**, v. 341, n. 17, p. 2816-2825, 2006.

WELLINGTON, Elizabeth MH et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 2, p. 155-165, 2013.

WHITFIELD, Chris; VALVANO, Miguel A. Biosynthesis and expression of cell-surface polysaccharides in gram-negative bacteria. **Advances in microbial physiology**, v. 35, p. 135-246, 1993.

WILLIAMS, J.D. **β -lactamases and β -lactamase inhibitors**. *Inter. J. Antimicrob. Agents*, 12: 3-7, 1999.

WU, Chi-Jung et al. *Aeromonas* spontaneous bacterial peritonitis: a highly fatal infectious disease in patients with advanced liver cirrhosis. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 108, n. 4, p. 293-300, 2009.

WU, Chi-Jung et al. Bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Aeromonas* spp. at a medical center in Southern Taiwan. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 12, p. 5813-5818, 2011.

WU, Chi-Jung et al. Distribution and phenotypic and genotypic detection of a metallo- β -lactamase, CphA, among bacteraemic *Aeromonas* isolates. **Journal of medical microbiology**, v. 61, n. 5, p. 712-719, 2012.

YADAV, A. S.; KUMAR, A. Prevalence of enterotoxigenic motile aeromonads in children, fish, milk and ice-cream and their public health significance. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, v. 31, p. 153-156, 1999.

YANG, X. et al. *Aeromonas salmonicida* peritonitis after eating fish in a patient undergoing CAPD. **Peritoneal Dialysis International**, v. 28, n. 3, p. 316-317, 2008.

YE, Ying; XU, Xi-Hai; LI, Jia-Bin. Emergence of CTX-M-3, TEM-1 and a new plasmid-mediated MOX-4 AmpC in a multiresistant *Aeromonas caviae* isolate from a patient with pneumonia. **Journal of medical microbiology**, v. 59, n. 7, p. 843-847, 2010.

YU, H. B. et al. Identification and characterization of putative virulence genes and gene clusters in *Aeromonas hydrophila* PPD134/91. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 71, n. 8, p. 4469-4477, 2005.

ZHIYONG, Zong; XIAOJU, Lü; YANYU, Gao. *Aeromonas hydrophila* infection: clinical aspects and therapeutic options. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 13, n. 4, p. 151-162, 2002.

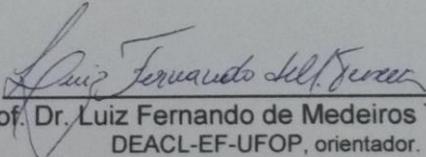


MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

CERTIFICADO DE CORREÇÃO

Certifico que o discente **LIENNE D'ÁURIA LIMA**, matrícula nº 09.2.2066, defendeu a Monografia intitulada **Gênero Aeromonas e sua importância em doenças infecciosas**, em 21 de agosto de 2017 e **REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.**

Ouro Preto, 28/08/2017


Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira
DEACL-EF-UFOP, orientador.