

# Etiologia e controlo da colibacilose suína

Os programas de controlo da colibacilose pretendem reduzir o número de estirpes de *E. coli* patogénicas no meio ambiente e no aparelho digestivo e, aumentar a resistência dos suínos a esta bactéria.

Rubén Miranda-Hevia, Óscar Mencia-Ares, Manuel Gómez-García, Ana Carvajal-Urueña e Pedro Rubio-Nistal

Grupo de investigação  
Digesporc  
Dpto. Saúde Animal da  
Universidade de León

A colibacilose é uma doença infecciosa do aparelho digestivo causada pela *Escherichia coli* que nos leitões nas fases de lactação e desmame, se associa a quadros clínicos de enterite e diarreia. É uma das doenças de maior importância no complexo entérico suíno, responsável por elevadas perdas económicas associadas a um aumento da mortalidade e à diminuição dos índices produtivos e aumento dos custos com tratamento e controlo.

## Etiologia

A *Escherichia coli* é uma enterobactéria que faz parte da flora normal do aparelho digestivo dos animais sãos e tem um papel importante na manutenção da homeostase intestinal ao contribuir para o correto desenvolvimento estrutural e funcional do mesmo. A grande maioria dos agentes isolados no intestino são comensais e apatogénicos para os suínos, e inclusive existem estirpes benéficas que competem de diversas formas com outras estirpes ou com bactérias patogénicas.

De facto, algumas estirpes de *E. coli* possuem fatores de virulência que lhes conferem um carácter patogénico, como as diferentes adesinas ou fatores de aderência e as enterotoxinas. Estes fatores de virulência permitem classificar as estirpes de *E. coli* causadoras de quadros clínicos de diarreia em dois patótipos bem diferenciados:

*E. coli* enterotoxigénicas ou ETEC e *E. coli* enteropatogénicas ou EPEC.

De um modo geral, *E. coli* produz vários quadros clínicos nos suínos que vão desde manifestações locais de enterite e diarreia, nas quais se centra este artigo, a doenças sistémicas como o caso da doença dos edemas. Outras situações ligadas a este microrganismo menos prevalentes seriam as septicémias, as mastites ou as infeções urinárias.

## *E. coli* enterotoxigénicas (ETEC)

As estirpes de ETEC dispõem, como principais fatores de virulência, adesinas e toxinas. Entre as adesinas, as mais importantes são as fimbrias, estruturas de natureza proteica que permitem a união de forma específica a recetores presentes nos enterócitos e no muco. Nas estirpes de ETEC suínas, as fimbrias mais comumente identificadas são as denominadas F4, F5, F6, F7 ou F18 (as quatro primeiras identificadas anteriormente como K88, K99, 987P e F41, respetivamente). Além destas adesinas fimbriais, algumas estirpes possuem a capacidade para produzir outras adesinas como a proteína AIDA, implicada numa aderência difusa.

A presença destas adesinas fimbriais não determina a capacidade da *E. coli* para danificar a mucosa intestinal, mas determina a sua capacidade de adesão à porção do intestino onde se pretende aderir. Assim a fimbria F4 adere aos enterócitos do duodeno, jejuno e íleo enquanto as estirpes com fimbrias F5, F6 e F7 apenas o fazem nos enterócitos do jejuno e íleo. Foi ainda demonstrado que existem animais que não possuem recetores para determinadas fimbrias no seu intestino, pelo que são resistentes à colonização de ETEC que apenas possuam essas adesinas.

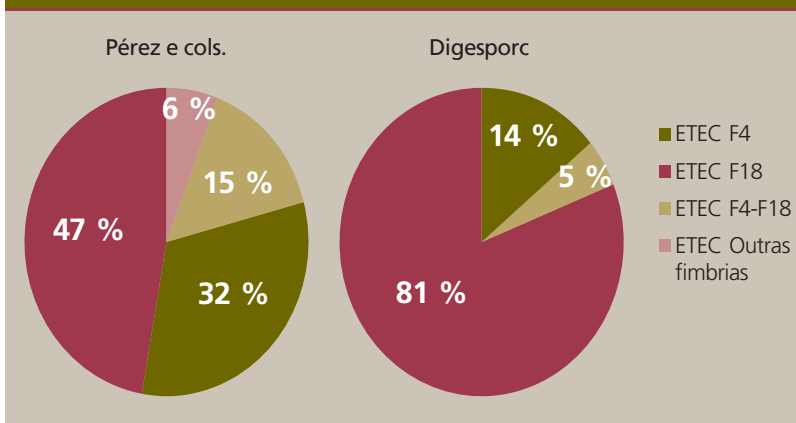
Para poder provocar alterações na mucosa intestinal, as estirpes ETEC devem sintetizar alguma enterotoxina. Existem dois grandes grupos de enterotoxinas, classificados em função da sua resistência à temperatura, as designadas toxinas termolábeis, inativadas a temperaturas de 60° C durante 15 minutos (LT), e as toxinas termorresistentes, que não se inativam quando submetidas a temperaturas de 100° C durante 15 minutos (ST).

Ainda que existam dois tipos de toxinas LT, as estirpes ETEC suínas produzem maioritariamente uma delas, LTI. É uma toxina de natureza proteica, de grande tamanho e muito imunogénica que atua sobre os enterócitos ativando a adenilato ciclase, enzima que estimula a produção de AMP cíclico. Este AMPc



Alguns aditivos utilizados no controlo da colibacilose estimulam o sistema imunitário, favorecem a microbiota benéfica ou facilitam a absorção e digestão dos componentes da dieta.

Prevalência de diferentes fatores de aderência em estirpes de ETEC de origem suína da Península Ibérica descritos por Pérez e cols. (2016) e pelo grupo de Investigação Digesporc da Universidade de León (2011-2014).



ativa quinases específicas que provocam por sua vez a ativação de um regulador transmembranário que aumenta a secreção de iões e diminui a absorção, desencadeando uma diarreia alcalina por hipersecreção que provoca desidratação e acidose, e pode ocasionar a morte do leitão.

Também existem duas variedades de toxinas termorresistentes, STa e STb. São oligopéptidos de baixo peso molecular e muito pouco imunogénicos. Ambas as toxinas provocam, por mecanismos diferentes, um aumento da secreção dos iões Na e Cl e de água, bem como uma diminuição da absorção que conduz à desidratação e à diminuição do pH celular.

- A toxina STa tem como recetor uma forma transmembranar da guanilato ciclase de tipo C, que aumenta concentração de GMP cíclico, e atua sobre quinases de forma similar à LTI. Estes recetores de união diminuem ao aumentar a idade do animal, o que explica a maior recetividade dos animais mais jovens à doença.
- Por seu lado, a toxina STb é sensível à tripsina e a sua atividade é favorecida nos leitões que estão a ingerir colostro, já que contém inibidores daquela enzima. A STb interatua com os glicosíngolípido presentes nos enterócitos para aceder ao interior celular. De seguida provoca a abertura dos canais de cálcio associados à proteína G e modifica os níveis de mediadores como a prostaglandina PGF<sub>2</sub>, que regulam a saída de eletrólitos e água dos enterócitos, produzindo um efeito similar ao da STa ou LTI.

Refira-se que a maioria dos fatores de virulência, adesinas e toxinas, estão codificados em plasmídeos. Além do mais um mesmo plasmídeo pode codificar vários fatores de virulência. Para desencadear a doença é necessário que se expressem ambos os fatores, fimbrias ou outras adesinas que permitam a união da célula bacteriana ao enterócito ou ao muco, e ente-

rotoxinas que produzam a lesão nas células e desencadeiam o quadro clínico.

As estirpes de ETEC são o principal patótipo identificado nas diarreias neonatais associadas a *E. coli* durante as primeiras 24-48 horas de vida dos leitões, estendendo-se até à primeira semana. Durante o resto da lactação, a *E. coli* tem um papel mais secundário e participa em infeções mistas, juntamente com outros microrganismos patogénicos, ou em processos de disbiose. As adesinas implicadas nas diarreias neonatais são fundamentalmente as fimbrias F4, F5, F6 e F7; de forma clássica reconhece-se a F4 como a mais prevalente. Além disso é importante conhecer que as estirpes implicadas nas diarreias neonatais geralmente expressam mais de um tipo de fimbria simultaneamente, sendo as combinações F4 e F6, F5 e F6, e F5 e F7 as mais frequentemente assinaladas. As adesinas fimbriais implicadas nas diarreias pós desmame são principalmente, F4 e F18; ainda que a F4 geralmente se identifique como a mais importante, estudos recentes indicam que atualmente a F18 poderá ser mais prevalente (*figura*), possivelmente devido à pressão de seleção exercida pela vacinação com vacinas que contêm a fimbria F4.

### *E. coli* enteropatogénicas (EPEC)

As estirpes de *E. coli* enteropatogénicas ou EPEC, também chamadas de adesão e destruição (*attaching and effacing* ou AEEC), causam doença clínica ao unir-se aos enterócitos mediante uma proteína da membrana externa denominada intimina. Esta união produz a destruição ou “apagamento” das microvilosidades, reduzindo a superfície intestinal e, portanto, alterando a digestão e a absorção dos nutrientes. Estas estirpes estão implicadas habitualmente em diarreias pós desmame ainda que também possam intervir nas diarreias durante a lactação.

### Tratamento

Os programas de controlo da colibacilose suína procuram reduzir o número de *E. coli* patogénicas no meio ambiente e no aparelho digestivo e aumentar a resistência dos animais a esta bactéria.

O tratamento baseia-se principalmente na utilização de antibióticos e é essencial a sua aplicação rápida para que seja o mais eficaz possível. Existe uma longa lista de antibióticos que teoricamente se podem utilizar, com uma boa eficácia, no tratamento das colibaciloses suínas. Sem dúvida, cada vez mais é frequente a existência de resistências a estas moléculas (*tabela*), sendo praticamente imprescindível a realização de antibiogramas para eleição do princípio ativo mais adequado. Além disso, é importante ter em atenção que a antibioterapia também perde eficácia e favorece o desenvolvimento de resistências quando não é seguido o protocolo indicado no que

Resistência a diferentes antibióticos em estirpes de ETEC de origem suína

Antibióticos	Porcentagem de estirpes resistentes		
	Diago e cols.	Pérez e cols.	Digesporc
Ampicilina	97,1	97,1	94,4
Amoxicilina	-	95,7	73,1
Ceftiofur	11,4	10,1	22,4
Gentamicina	38,1	66,7	53,1
Neomicina	38,2	73,9	80,0
Apramicina	64,7	58,0	-
Enrofloxacina	32,3	59,4	32,7
Marbofloxacina	23,1	56,5	-
Colistina	3,1	21,7	53,6
Trimetoprim-Sulfametoxazol	80,7	79,7	84,2

São disponibilizados os dados obtidos por Diago e cols. (2015), Pérez e cols. (2016) e pela equipa de investigação Digesporc da Universidade de León (2011-2016).

respeita à dose, intervalos e duração do tratamento. Por outro lado, também são boas opções terapêuticas os soros hiperimunes ou a suplementação com colostro artificial que melhoram o estado imunitário dos animais.

O tratamento sintomático mediante a reidratação oral ou intraperitoneal com fluidos com glucose e eletrólitos contribui para corrigir a desidratação e a acidose metabólica, e reduz a mortalidade.

## Controlo

Na profilaxia da colibacilose suína são muito importantes as condições ambientais, especialmente nas maternidades. A limpeza é fundamental para limitar o contacto com fezes que contenham estirpes patogénicas, bem como o controlo da temperatura (ambiental e do ninho), humidade e ventilação. No caso das diarreias pós desmame é necessário um adequado manejo todos dentro/todos fora associado a uma limpeza e desinfeção para reduzir a carga bacteriana, e minimizar as situações de stresse dos leitões durante esta fase, evitando lotes heterogéneos, transportes desnecessários e oscilações térmicas.

É fundamental uma correta administração de colostro aos leitões e uma lactação adequada, em qualidade e quantidade. O colostro de porcas primíparas ou provenientes de outras explorações é de inferior qualidade, já que possui uma menor quantidade de anticorpos contra os agentes patogénicos circulantes na exploração. A quantidade de leite que os leitões recebem também é um fator de grande importância e deve ser tomado em consideração especialmente no caso de porcas hiperprolíficas. A limitação no número de tetos ou a disponibilidade de leite (agalaxia ou hipogalaxia) são fatores desencadeantes de numerosos problemas nos leitões.

A vacinação das porcas entre as 6 e 8 semanas anteriores ao parto e a sua revacinação 2-3 semanas antes do mesmo é uma das medidas mais eficazes na prevenção da diarreia neonatal nos leitões; uma boa imunidade lactogénica protegerá o leitão durante as primeiras semanas de vida, sempre e quando podermos assegurar a adequada transferência dos anticorpos maternos.

Existem no mercado diferentes vacinas que contêm bactérias completas ou adesinas e enterotoxinas purificadas. No caso de as vacinas comerciais demonstrarem uma baixa eficácia poder-se-á fazer um diagnóstico completo, incluindo a deteção dos fatores de virulência nas estirpes de *E. coli* isoladas na exploração e posteriormente preparar uma autovacina.

A proteção passiva conferida pela vacinação das reprodutoras protege o leitão durante a lactação ou nos dias imediatamente posteriores ao desmame. Para a profilaxia da diarreia pós-desmame é necessário levar a cabo protocolos de imunização ativa nos leitões. Estas vacinas devem induzir uma resposta imunitária ativa das mucosas, no intestino delgado, e por isso a administração por via oral é, *a priori*, mais adequada que a parenteral.

## Modificação da dieta

Finalmente, a modificação da dieta que recebem os animais ou o uso de diferentes aditivos são ferramentas de utilidade no controlo da colibacilose suína. A alteração brusca da dieta associada ao desmame tem uma grande importância no complexo entérico suíno. Assim, uma alteração progressiva e gradual do alimento, a utilização de dietas com alto teor em fibra e menor concentração em proteína bruta minimizam as diarreias pós desmame por *E. coli*.

Alguns aditivos utilizados para o controlo da colibacilose são substâncias que estimulam o sistema imunitário, que favorecem a microbiota benéfica ou que facilitam a absorção e digestão dos componentes da dieta. Entre estes aditivos encontramos os probióticos e prebióticos, ácidos orgânicos, óleos essenciais, minerais ou diferentes fontes de anticorpos.

A administração de bactérias benéficas ou probióticos que colonizam o trato digestivo permite levar a cabo a exclusão competitiva de bactérias patogénicas (não apenas das estirpes que provocam colibacilose) e a estimulação, ao mesmo tempo, do sistema imunitário intestinal. A experiência do nosso grupo indica que a administração de probióticos a leitões recém-nascidos ajuda no controlo das diarreias neonatais, o que reduz o uso dos antibióticos. Também os prebióticos demonstraram efeitos positivos no controlo da colibacilose suína, podendo ser utilizados isoladamente ou de forma combinada, com os probióticos.

A adição de ácidos orgânicos ou de ácidos gordos de cadeia curta na água de bebida ou no alimento durante a transição diminui a incidência de diarreias pós-desmame por *E. coli*.

A administração de óxido de zinco em doses de 2.500-3.000 ppm após o desmame é benéfica para o controlo das diarreias e da mortalidade associadas a *E. coli* ainda que exista uma preocupação do meio ambiente cada vez maior pelo risco de contaminação que implica.

Existem diferentes fontes de anticorpos como o colostro artificial, soros hiperimunes, gema de ovo de galinhas imunizadas contra a ETEC ou o plasma de suíno atomizado, que apresentam uma dupla função; por um lado são uma excelente fonte proteica e, por outro, podem colaborar na neutralização de microrganismos patogénicos a nível intestinal.

Outros aditivos implicados no controlo da colibacilose suína incluem alguns extratos vegetais, como os de alho ou citrinos e óleos essenciais como o carvacrol ou o timol com elevado potencial antimicrobiano. ●

## BIBLIOGRAFIA

Bosi P, Casini L, Finamore A, Cremokolini C, Merialdi G, Trevisi P, *et al.* Spray-dried plasma improves growth performance and reduces inflammatory status of weaned pigs challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. *J Anim Sci.* 2004 Jun;82(6):1764-72.

Bywater R, Woode G. Oral fluid replacement by a glucose glycine electrolyte formulation in *E. coli* and rotavirus diarrhoea in pigs. *Vet Rec* 1980;106(4):75-8.

Canal AM, Cubillos G. V, Zamora J, Reinhardt G, Paredes E, Ildefonso R, *et al.* Técnicas inmunohistoquímicas para la identificación de antígenos fimbriales de *E. coli* enteropatógeno. *Arch Med Vet* 1999;31(1):45-53.

Davin R, Manzanilla EG, Klasing KC, Pérez JF. Effect of weaning and in-feed high doses of zinc oxide on zinc levels in different body compartments of piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2013 May;97 Suppl 1:6-12.

Diago S, Letosa AC, Benito A, Bríngola B, Letosa J, Fernández C. Estudio de aislados de *Escherichia coli* en laboratorio en el periodo 2000 a 2014. *Suis* 2015;119:14-6.

Domenechini C, Di Giancamillo A, Savoini G, Paratte R, Bontempo V, Dell'Orto V. Structural patterns of swine ileal mucosa following L-glutamine and nucleotide administration during the weaning period. An histochemical and histometrical study. *Histol Histopathol.* 2004 Jan;19(1):49-58.

Fairbrother J.M., Gyles C.L.. 2006. Postweaning *Escherichia coli* Diarrhea and Edema Disease. *Escherichia coli* infections. En: *Diseases of swine*, Straw *et al.*, Eds. 9th Edition, Blackwell Publishing, UK, pp. 755-767.

Fairbrother JM, Gyles CL. *Escherichia coli* Infections. In: Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ, editors. *Diseases of swine*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2006. p. 639-75.

Guerra-Ordaz AA, González-Ortiz G, La Ragione RM, Woodward MJ, Collins JW, Pérez JF, *et al.* Lactulose and *Lactobacillus plantarum*, a potential complementary syn-



É fundamental a correta administração de colostro aos leitões e uma lactação adequada, em qualidade e quantidade.

biotic to control postweaning colibacillosis in piglets. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(16):4879-86.

Melkebeek V, Goddeeris BM, Cox E. ETEC vaccination in pigs. *Vet Immunol Immunopathol* 2013;152(1-2):37-42.

Moon HW, Bunn TO. Vaccines for preventing enterotoxigenic *Escherichia coli* infections in farm animals. *Vaccine* 1993;11(2):213-20.

Nagy B, Fekete PZ. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol* 2005;295(6-7):443-54.

Owusu-Asiedu A, Nyachoti CM, Baidoo SK, Marquardt RR, Yang X. Response of early-weaned pigs to an enterotoxigenic *Escherichia coli* (K88) challenge when fed diets containing spray-dried porcine plasma or pea protein isolate plus egg yolk antibody. *J Anim Sci.* 2003 Jul;81(7):1781-9.

Pérez y cols. Diarrea postdestete. Prevalencia de *Escherichia coli* en España. *Porcinews* 2016. URL: <https://porcino.info/diarrea-postdestete-prevalencia-de-escherichia-coli-en-espana/>

Ruiz R, García MP, Lara A, Rubio LA. Garlic derivatives (PTS and PTS-O) differently affect the ecology of swine faecal microbiota in vitro. *Vet Microbiol* 2010;144(1):110-7.

Swellwood R., Gibbons R.A., Jones G.W., Rutter J.M., 1975. Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders: The existence of two pig phenotypes. *J. Med. Microbiol.*, 8: 405-411.

Swellwood R., Gibbons R.A., Jones G.W., Rutter J.M., 1975. Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders: The existence of two pig phenotypes. *J. Med. Microbiol.*, 8: 405-411.

Tsiloyiannis VK, Kyriakis SC, Vlemmas J, Sarris K. The effect of organic acids on the control of porcine post-weaning diarrhoea. *Res Vet Sci. W.B. Saunders;* 2001 Jun;70(3):287-95.

Zhao PY, Wang JP, Kim IH. Evaluation of dietary fructan supplementation on growth performance, nutrient digestibility, meat quality, fecal microbial flora, and fecal noxious gas emission in finishing pigs. *J Anim Sci. American Society of Animal Science;* 2013 Nov 1;91(11):5280-6.