

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS CURITIBANOS CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
DEPARTAMENTO DE BIOCÊNCIA E SAÚDE ÚNICA
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Bruno Aleir da Cruz

Colibacilose suína, patogenia, diagnóstico e tratamento: o que há de novo?

Curitibanos, SC

2019

Bruno Aleir da Cruz

Colibacilose suína, patogenia, diagnóstico e tratamento: o que há de novo?

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária em 26/11/2019
Orientador: ProfDr. Álvaro Menin

Curitiba, SC

2019

Ficha de identificação da obra

Cruz, Bruno Aleir

Colibacilose suína, patogenia, diagnóstico e tratamento: Uma revisão / Bruno AleirCruz ; orientador, Álvaro Menin, 2019.

32p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária, Curitibanos, 2019.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Colibacilose entérica. 3. Suínos. 4. Diagnóstico. 5. Tratamento. I. Menin, Álvaro. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

Bruno Aleir da Cruz

Colibacilose suína, patogenia, diagnóstico e tratamento: o que há de novo?

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Médico Veterinário e aprovado em sua forma final pelo Curso Medicina Veterinária

Curitibanos, 26 de Novembro de 2019.

Prof. Alexandre de Oliveira Tavela, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.(a) Álvaro Menin, Dr.
Orientador
Instituição UFSC

Prof. Adriano Tony Ramos, Dr.
Avaliador
Instituição UFSC

Profa.Aline Félix SchneiderBedin, Dra.
Avaliadora
Instituição UFSC

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por todas as bênçãos concedidas durante minha vida.

Ao meu pai, Aleir José da Cruz, por ser minha fonte de inspiração e força durante todos os momentos em que passei para chegar até aqui.

À minha querida mãe Roseli de Fátima Sell da Cruz mesmo que lá do céu sempre me confortou em momentos difíceis, e me deu a dádiva da vida.

As minhas irmãs Regiane Aline Sell da Cruz Monteiro e Patrícia Regina Sell da Cruz, por serem meus exemplos, e pelos melhores conselhos que já recebi.

A minha afilhada Luiza Monteiro, por me contagiar com todo seu amor e doçura desde sua chegada.

Ao meu cunhado André Ayres Monteiro, por toda a ajuda que já me deu.

À Minha madrinha Maria Justina Conceição Silva, por todos seus conselhos e “puxões de orelha” dados a mim.

Ao meu orientador Prof. Dr. Álvaro Menin, por todos os ensinamentos a mim repassados, todas as oportunidades concedidas para minha evolução dentro da graduação, e por ser um profissional exemplar.

Aos professores doutores Adriano Tony Ramos e Aline Félix Schenneider Bedin, pelas oportunidades de executar pesquisas e estágios durante a graduação.

Aos meus companheiros/irmãos de república Isabella Talita Sousa Dias, Ingrid Maira Freitas e Tiago Reis Nascimento pelo companheirismo e parceria durante os 4 anos e meio que morei em Curitiba.

A meus demais familiares que sempre me incentivaram.

Aos amigos da turma e da vida que sempre nos apoiamos em momentos bons ou ruins.

Enfim obrigado a todos que de alguma forma sempre me ajudaram a conquistar meus objetivos.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo geral uma revisão bibliográfica sobre colibacilose suína abordando aspectos atuais acerca da patogenia, diagnóstico e o tratamento. A infecção pela *E. coli* ocorre através da ingestão, associado a fatores predisponentes ambientais e do hospedeiro. Dentre os fatores de virulência de isolados enterotoxigênicos de *E. coli* associados a enterite em suínos podem ser citados as fímbrias F4, F5, F6, F18, F41, as toxinas ST, LT e STEC entre outros fatores. O diagnóstico de colibacilose entérica é baseado no exame bacteriológico de amostras de conteúdo luminal (primeira escolha), primariamente do íleo ou swabs retais. A antibióticoterapia se faz necessária em muitos casos de colibacilose entérica, como uma alternativa para o controle da infecção, entretanto, a terapia antimicrobiana deve permitir concentrações terapêuticas seguras e duradouras do antibiótico no lúmen intestinal. A colibacilose se apresenta com uma enfermidade desafiadora de grande impacto para a cadeia suínica exigindo estratégias modernas e eficientes de controle e prevenção.

Palavras-chave: *Escherichia coli*. Diarreia. Antimicrobianos.

ABSTRACT

This work has as its general objective a bibliographic review about swine colibacillosis addressing current aspects about the pathogenesis, diagnosis and treatment. *E. coli* infection occurs through ingestion, associated with environmental and host predisposing factors. Among the virulence factors of enterotoxigenic isolates of *E. coli* associated with enteritis in swine, F4, F5, F6, F18, F41, ST, LT and STEC toxins among other factors are mentioned. The diagnosis of enteric colibacillosis is based on: bacteriological examination of luminal samples (first choice), primarily ileum or rectal swabs. Antibiotic therapy is required in many cases of enteric colibacillosis as an alternative for infection control, however antimicrobial therapy should allow safe and long-lasting therapeutic concentrations of the antibiotic in the intestinal lumen. Colibacillosis presents a challenging disease of great impact to the pig chain requiring modern and efficient control and prevention strategies.

Keywords: *Escherichia coli*. Diarrhea. Antimicrobials.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo da colibacilose entérica	19
Figura 2: F4 isolado do conteúdo intestinal de um suíno com DPP. A imagem mostra uma cultura pura de <i>E.coli</i> hemolítico em ágar sangue.....	21
Figura 3: Fluxograma para amostragem de colibacilose entérica (neonatal e pós-desmame) em suínos	22
Figura 4: Imagens imuno-histoquímicas anti- <i>Escherichia coli</i> de seções do intestino delgado de suínos. (A) Controle negativo mostrando ausência de imunocoloração para <i>E. coli</i> . (B) Áreas focais leves de imunocoloração (até 25% da seção). (C) Áreas multifocais moderadas de imunocoloração (26% a 75% da seção). (D) Imunomarcção difusa marcada com múltiplos coccobacilos aderidos à superfície do enterócito e cobrindo as vilosidades (superior a 80% da seção). Coloração com hematoxilina de Mayer (A), Imuno-histoquímica (AEC usada) e coloração com hematoxilina de Mayer (B-D). 40 × (A – D).	24
Figura 5: Procedimento de aplicação intraperitoneal em leitão neonato.....	25
Figura 6: Etapas no início, gerenciamento e reavaliação da antibioticoterapia em um surto de colibacilose entérica	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais características das <i>E. coli</i> que infectam os suínos	18
Tabela 2: Principais antimicrobianos usados em suínos para o tratamento da colibacilose entérica: vias de administração, dosagens e principais propriedades farmacocinéticas.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDA - Adesina envolvida na adesão difusa
- cGMP - Monofosfato de guanosina cíclico
- EAST1 – Enterotoxina enteroagregativa de *E. coli* estável ao calor
- DE - Doença edema
- DPP- Diarreia pós-desmame
- EPEC - *Escherichia coli* enteropatogênico
- ETEC - *Escherichia coli* enterotoxigênica
- ID – Intestino delgado
- LPS - Lipopolissacarídeo
- LT - Toxina lábil ao calor
- PBPs- Proteína de ligação à penicilina
- PCR - Reação em cadeia da polimerase
- STa- Toxina estável ao calor a
- STb - Toxina estável ao calor b
- STEC - Toxina Shiga *E.coli*
- Stx2e - Toxina Shiga

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	15
2.ESCHERICHIA COLI	17
3.ASPECTOS BACTERIOLÓGICOS GERAIS.....	17
4.PATOGENIA	18
5.DIAGNÓSTICO	21
6.TRATAMENTO	24
6.1. Resistência Antimicrobiana.....	27
7.CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

A produção de suínos representa parcela significativa do PIB nacional, principalmente no cenário do mercado internacional da exportação de carnes. Santa Catarina é o maior exportador brasileiro de carne suína, abastecendo cerca de 150 países, representando cerca de 18% do valor bruto da produção agrícola estadual (IBGE, 2016). Além disso, a atividade possui importância no cenário econômico e social, uma vez que, fundamenta-se em uma atividade essencialmente familiar.

As diarreias, assim como outras doenças que acometem o trato digestório dos suínos, são multifatoriais, ou seja, além do agente causador do problema em questão, existem outros fatores predisponentes que merecem atenção, como, por exemplo, imunidade passiva e ativa, temperatura e amplitude térmica no interior das instalações, umidade, gases, qualidade da ração, tamanho de lotes e tipos de manejo realizados (ANAMI, SANTOS & FERREIRA, 2008).

A colibacilose é a enfermidade entérica de maior impacto na suinocultura, especialmente em animais neonatos e no pós-desmame. Essa doença pode ser provocada por cepas enterotoxigênicas de *E. coli*. Para o desenvolvimento da enfermidade é necessária a adesão da bactéria à mucosa intestinal e a produção de uma ou mais enterotoxinas termolábeis, e termoestáveis, que levam ao desenvolvimento de diarreia e desidratação, podendo resultar na morte dos animais (SILVA et al., 2015). A qual é uma infecção intestinal de leitões com isolados de *Escherichia coli* (*E. coli*) enterotoxigênicas (ETEC).

Os sintomas clássicos presentes em uma infecção entérica por *E. coli* são diarreia aquosa e amarelada. Nos casos mais graves, pode haver morte dos leitões afetados sem a observação de diarreia. Nesses casos, ocorre a desidratação aguda, com acúmulo de líquidos dentro do intestino delgado, podendo atingir volume equivalente a 30 a 40% do peso corporal que levam a uma intensa desidratação. O curso é rápido, geralmente a desidratação e morte ocorrem em 4 a 24 horas. A mortalidade é alta. (SOBESTIANSKY et al., 1999).

E. coli é o agente etiológico, sendo descritos aproximadamente 30 sorotipos associados às infecções em suínos (BARCELLOS, 2007). Ocorre pela ingestão de bactérias de origem materna e ambiental, ausência das defesas naturais, como flora normal do intestino e barreira gástrica, presença de receptores para fímbria nos recém-nascidos e a alta susceptibilidade dos animais às enterotoxinas produzidas por *E. coli* (GYLES & FAIRBROTHER, 2004).

Durante a multiplicação as bactérias produzem uma ou mais enterotoxinas como STa, STb e LT. Em receptores específicos do epitélio intestinal essas exotoxinas e ativam enzimas como guanilciclase e adenilciclase, resultando no incremento da concentração intracelular do AMP cíclico, causando aumento na transferência de bicarbonato de sódio e de água das células ao lúmen intestinal. Esse aumento no fluxo secretório leva ao quadro de diarreia. Como consequência, pode ocorrer desidratação, hemo-concentração, acidose metabólica e morte (BARCELLOS, 2007).

Na Medicina Veterinária, o uso intensivo de antimicrobianos pode resultar na seleção de bactérias resistentes, tornando a ação dos princípios ativos menos eficazes (VAZ, 2009).E permitindo que bactérias patogênicas se adaptem ao ambiente competitivo (BECEIRO, TOMÁS & BOU, 2013). A associação de fatores de virulência e resistência a antibióticos são importantes mecanismos necessários para sobrevivência das bactérias sob condições adversas (BECEIRO, TOMÁS & BOU, 2013). Diversos estudos analisaram a distribuição de fatores de virulência e perfil de susceptibilidade em ETEC isoladas de suínos (ALMEIDA *et al.*, 2007).

A eficácia da terapia antimicrobiana depende da capacidade do patógeno responder à terapia antimicrobiana, das características de exposição ao medicamento e da capacidade de atingir as concentrações necessárias de medicamentos ativos no local da infecção (MARTINEZ, TOUTAIN & TURNIDGE, 2013).

2. *Escherichia coli*

Escherichia coli é uma bactéria gram-negativa flagelada pertencente à família Enterobacteriaceae e é o agente causador de uma ampla gama de doenças em suínos, incluindo diarreia neonatal e diarreia pós-desmame (DPP), que são importantes causas de morte que ocorrem em todo o mundo em leitões lactentes e desmamados, respectivamente (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).

O número médio de fenótipos bioquímicos de *E. coli* em leitões aumentou conforme a idade dos animais (KATOULI et. al, 1995) e as populações de *E. coli* na microbiota fecal de suínos e no ambiente agrícola são dinâmicos e mostram altos níveis de diversidade (MARCHANT & MORENO, 2013)

Os virotipos encontrados com maior frequência foram F18-STa, F4-LT-STa-STb, F18-STa-STx2e e F4-F5-LA-STa-STb (FAIRBROTHER, NADEAU & GYLES, 2005). As falhas nas estratégias comumente usadas para prevenir e controlar a colibacilose neonatal como reduzir o número de *E. coli* patogênicos no ambiente, implementando medidas de higiene e biossegurança interna e externa. A manutenção de condições ambientais adequadas e o alto nível de imunidade dos leitões, garantido pela imunidade lactogênica e pela vacinação de matrizes contra ETEC, podem levar ao desenvolvimento da doença (LUPPI, 2017).

3. ASPECTOS BACTERIOLÓGICOS GERAIS

O conhecimento sobre a epidemiologia, a abordagem diagnóstica e os métodos de controle são de fundamental importância para o enfrentamento da doença. A ETEC que causa colibacilose neonatal expressa principalmente as fímbrias F4 (k88), F5 (k99), F6 (987P) ou F41, enquanto a ETEC da diarreia pós-desmame carrega as fímbrias F4 (k88) e F18 (tabela 1). Essas fímbrias aderem a receptores específicos nas células epiteliais da borda da escova intestinal (enterócitos), iniciando o processo de infecção. Após essa colonização, as bactérias produzem uma ou mais enterotoxinas que induzem diarreia, como a toxina estável a ao calor (STa), a toxina estável ao calor b (STb) e a toxina lábil ao calor (LT). Foi demonstrado um papel na patogênese da doença para essas toxinas de *E. coli* juntamente com a demonstração por PCR dos genes que codificam fatores de virulência (fímbrias e toxinas) (LUPPI, 2017).

Tabela 1: Principais características das *E. coli* que infectam os suínos

Doença	Adesinas	Toxinas	Sorogrupos	Patotipos
Diarreia neonatal	F5, F6, F41, F4	Sta, STb, LT, EAST-1	O8, O9, O20, O64, O101, O138, O141, O145, O147, O149, O157	ETEC
Diarreia pós-desmame	F4, F18, AIDA	Sta, STb, LT, EAST-1	O8, O138, O139, O141, O147, O145, O149, O157	ETEC
Doença do edema	F18, AIDA	Stx2e, EAST-1	O138, O139, O141, O147	ETEC

Fonte: Fairbrother, &Gyles, (2012); Krag, Hancock, Aalbaek, &Klemm, (2009); Zhang et al.,(2007)

A colibacilose entérica pode resultar em perdas econômicas significativas devido à mortalidade, ganho de peso reduzido, custo de tratamentos, vacinas e suplementos alimentares (FAIRBROTHER &GYLES, 2012).

As cepas de ETEC pós-desmame expressam principalmente fímbrias F4 e F18, com algumas raras exceções. Ambos os tipos fímbriais (F4 e F18) têm vários subtipos variantes baseados em diferenças antigênicas. As variantes F4 ab, ac e ad foram descritas, mesmo que quase todas as cepas isoladas de casos de DPP pertençam ao subtipo F4 ac. F18 tem duas variantes conhecidas, ab e ac. F18 ab é comumente associado a cepas de doença do edema (DE), enquanto F18 ac com cepas de DPP (FRANCIS, 2002).

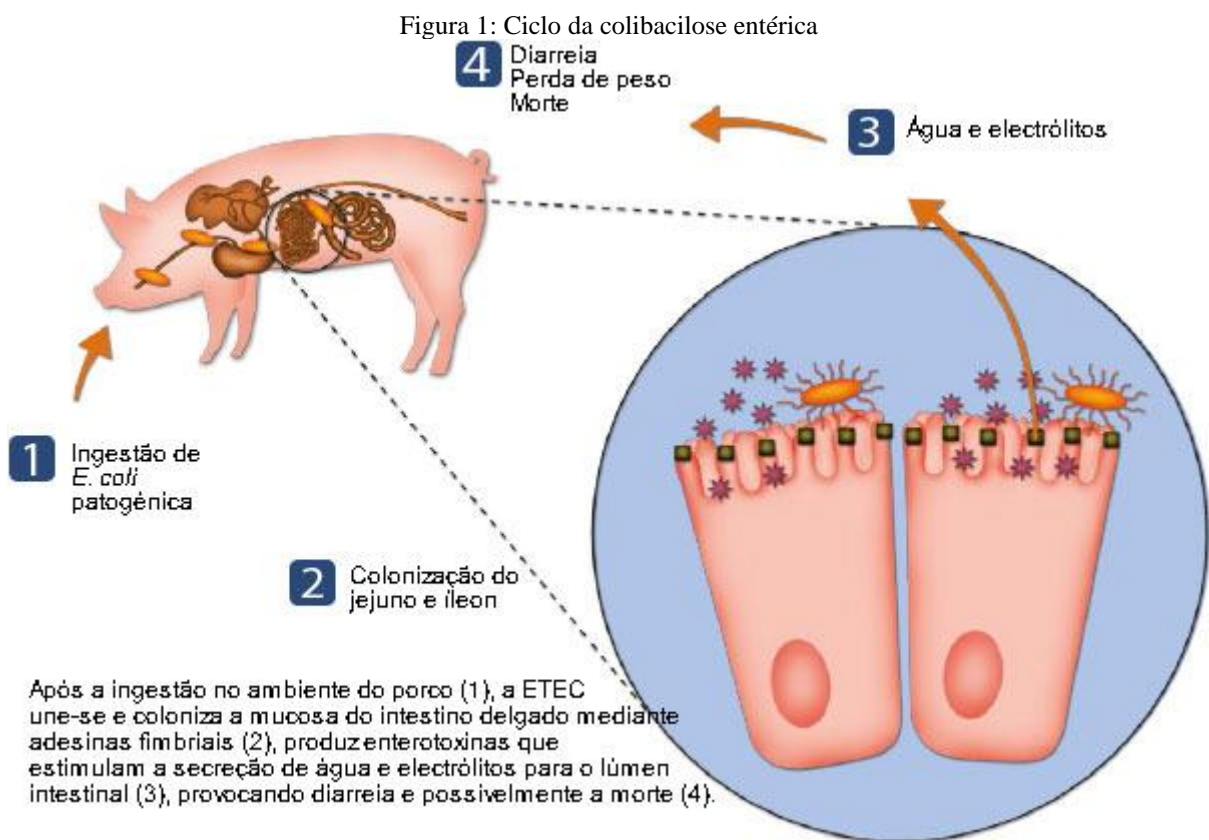
Manifestações clínicas da colibacilose entérica obviamente requerem a presença de *E. coli* patogênica, mas também alterações ambientais e fatores de risco reconhecidos(LAINE *et al.*, 2008). Moredo et al. (2015) demonstraram que a porcentagem de suínos não sintomáticos positivos para ETEC foi de 16,6% durante o período de lactação, 66% na fase de creche e 17,3% na população de terminadores.

O diagnóstico de colibacilose entérica neonatal e pós-desmame inclui a combinação de diferentes procedimentos diagnósticos, a partir da observação de sinais clínicos e lesões grosseiras, seguidos de investigações bacteriológicas apropriadas e tipificação das cepas bacterianas isoladas (FAIRBROTHER &GYLES, 2012).

4. PATOGENIA

A ETEC é capaz de aderir e colonizar a mucosa intestinal para permitir a libertação de uma quantidade suficiente de enterotoxina para produzir a diarreia. Esta adesão é mediada por estruturas da superfície bacteriana, adesinas, classificadas como fímbrias e pili. Enquanto que a ETEC com F5 (K99), F6 (987P) ou F41 se limita principalmente a leitões até a primeira

semana de idade, a ETEC positiva a F4 (K88) associa-se à diarreia em leitões após o desmame. A ETEC positiva a F18 só se encontra no período pós-desmame. O grau de colonização e proliferação determina se a doença resulta ou não da infecção. ETEC responsável pela diarreia neonatal possuem adesinas, proteínas de superfície chamadas fímbrias, identificadas como F4 (K88), F5 (K99), F6 (987P) e F41. As fímbrias permitem que os microrganismos aderem-se a receptores específicos nas bordas em escova dos enterócitos do intestino delgado. ETEC com fímbria F4 coloniza o jejuno e íleo, enquanto ETEC com fímbrias F5, F6, F41 coloniza principalmente o jejuno posterior e íleo (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).



Fonte: Adaptado de Fairbrother (2015).

A suscetibilidade a ETEC F5, F6 e F41 diminui com a idade e tem sido relacionados a uma redução no número de receptores ativos presentes nas células epiteliais intestinais com a idade. A maioria das cepas ETEC de colibacilose neonatal produz enterotoxina STa estável ao calor, que liga o receptor de glicoproteína guanililciclase C na borda em escova das células epiteliais intestinais das vilosidades e da cripta, estimulando a produção de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), levando à secreção de fluidos finais de eletrólitos. Secreção excessiva leva à desidratação e eventual morte (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).

A acidose metabólica, definida como um estado de pH sistêmico reduzido, é uma complicação grave da colibacilose neonatal e é devida à produção de lactato. A maioria dos sinais clínicos anteriormente atribuídos à acidose era de fato devida aos níveis elevados de D-lactato no sangue. A fonte da D-lactatemia é a fermentação bacteriana de substrato não digerido que atinge o intestino grosso devido aos danos no epitélio da mucosa do intestino delgado. A compensação respiratória da acidose ocorre por hiperventilação, mas esse mecanismo é insuficiente devido a um tampão inadequado de bicarbonato (LORENZ, 2009).

Uma adesina não-fimbrial identificada como adesina envolvida na aderência difusa (AIDA) foi associada a cepas de ETEC recuperadas de leitões desmamados com DPP e há evidências de que ela está causalmente envolvida na diarreia induzida experimentalmente em leitões recém-nascidos privados de colostro (RAVI *et al.*, 2007). No entanto, o papel da enterotoxina enteroagregativa *E. coli* estável ao calor (EAST1) e AIDA na colibacilose em leitões ainda não foi esclarecido (ZAJACOVA *et al.*, 2013) As cepas de ETEC pós-desmame produzem uma ou mais das seguintes enterotoxinas conhecidas: enterotoxinas estáveis ao calor STa, STb, a enterotoxina lábil ao calor LT e a EAST1 (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).

O mecanismo de ação da STa foi descrito para a colibacilose neonatal. A STb não altera o cGMP como descrito para a STa, mostrando um mecanismo de ação diferente. A ligação de STb ao seu receptor leva a uma absorção de Ca^{2+} nas células, induzindo a secreção duodenal e jejunal de água e eletrólitos. *In vivo*, acumulação significativa de Na^+ e Cl^- ocorre intraluminalmente após intoxicação por STb. Além disso, o STb estimula a secreção de bicarbonato (HCO_3^-) (DUBREUIL, ISAACSON & SCHIFFERLI D. M., 2016)

ALT faz parte de um grupo importante de toxinas da família de toxinas AB5. Dois subtipos de LT, LTI e LTII foram descritos. As diferenças entre LTI e LTII são devidas principalmente à dissimilaridade em sua subunidade B. O LTI pode ser dividido em LTIh e LTIp, produzidos respectivamente pela ETEC humano e suíno. Também foi demonstrado que cepas que expressam LT têm uma vantagem na colonização, promovendo a adesão da ETEC *in vitro* e *in vivo* (JOHNSON *et al.*, 2009). A LT ativa permanentemente a adenilciclase na borda baso lateral da célula e leva à hipersecreção de eletrólitos e água, causando desidratação. A acidose metabólica é uma complicação da colibacilose pós-desmame, mas é limitada até que ocorra colapso circulatório (DUBREUIL, ISAACSON & SCHIFFERLI, 2016).

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de colibacilose entérica é baseado no exame bacteriológico de amostras de conteúdo luminal (primeira escolha) ou swabs retais. As amostras devem ser inoculadas no ágar-sangue (figura 2) e no ágar McConckey ou em outros meios que sejam seletivos para Enterobacteriaceae, como o ágar Hektoen. Esses meios seletivos permitem a diferenciação da fermentação da lactose (como *E.coli*) de bacilos entéricos Gram-negativos não fermentativos em lactose. As colônias em meios sólidos atingem seu tamanho máximo dentro de 1 dia após a incubação e variam de suave a áspero ou mucóide. As características das colônias cultivadas em ágar sangue e fermentação de lactose em meio seletivo dão uma primeira indicação diagnóstica. Em particular, a presença de colônias hemolíticas, tanto na diarreia neonatal e DPP, é frequentemente utilizado como uma ferramenta rápida para o diagnóstico de diarreia ETEC. Em termos gerais, a ETEC isolado de casos de colibacilose neonatal pode aparecer como colônias hemolíticas (ETEC F4 positivas) ou não hemolíticas (ETEC F5, F6, F41) em placas de ágar sangue (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).

Figura 2: A imagem mostra uma cultura pura de *E.coli* hemolítico em ágar sangue. Isolado de um quadro de DPP F4 positivo.

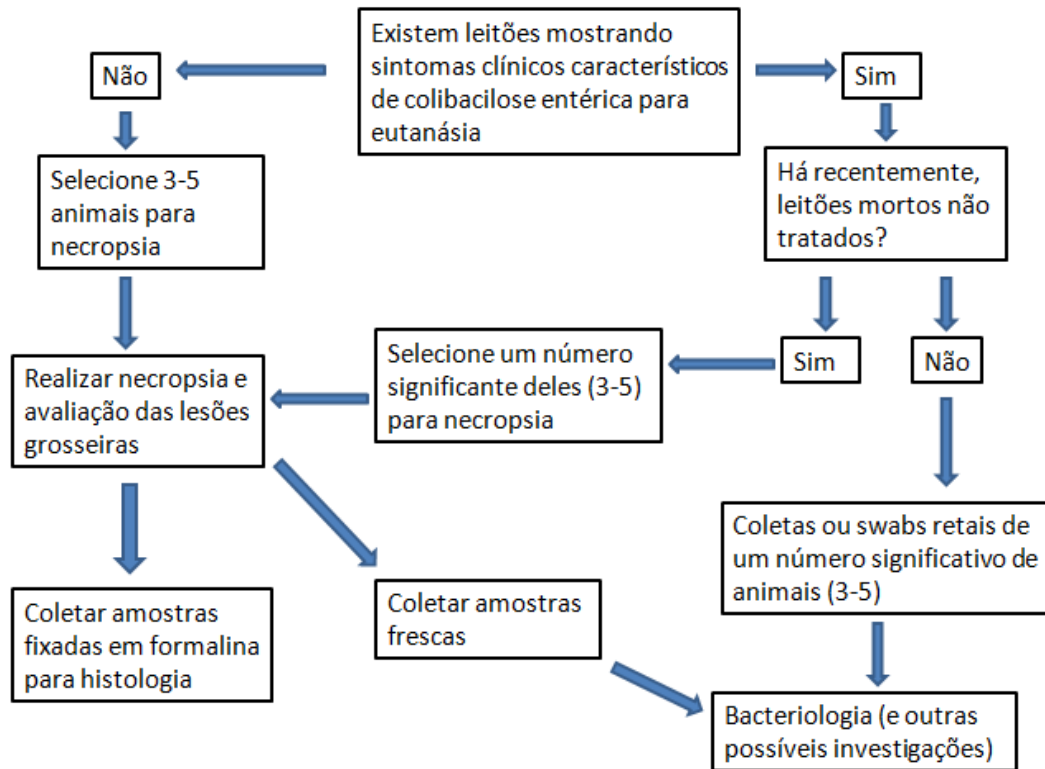


Fonte: Luppi2017).

A ETEC isolado a partir de casos de DPP é principalmente hemolítica (ETEC F4 ou F18), mesmo que cepas não hemolíticas possam ser observadas. Em um estudo recente, os autores relataram que as cepas de *E.coli* isoladas de casos de DPP, e caracterizadas como

ETEC, eram hemolíticas em 97,6% dos casos. Os restantes 2,4% de isolados não hemolíticos de ETEC, para os quais a atividade hemolítica foi consistentemente testada (LUPPI *et. al*, 2016).

Figura 3: Fluxograma para amostragem de colibacilose entérica (neonatal e pós-desmame) em suínos



Fonte: Adaptado de Luppi (2017).

A identificação de genes de virulência que codificam para as fímbrias e toxinas da cepa isolada é crucial para determinar seu papel no problema clínico observado. Atualmente, na rotina de diagnóstico, análises genotípicas como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção de genes que codificam fatores de virulência são realizadas em muitos laboratórios para caracterizar as cepas isoladas. Primers que detectam genes que codificam toxinas (STa, STb, LT e EAST1) e fímbrias (F4, F5, F6, F18, F41) de ETEC, para a proteína de membrana externa em *E. coli* enteropatogênico (EPEC) e para Stx2e toxina nas cepas STEC (cepas de *E.coli* envolvidas na doença do edema), estão disponíveis e podem ser usadas para realizar ensaios de PCR para diagnósticos de rotina (CASEY & BOSWORTH B. T., 2009). Certas cepas de F18 produzem enterotoxinas e a toxina Stx2e. Essas cepas são classificadas como ETEC ao invés de STEC, pois produzem DPP clínica mais do que doença do edema (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).

O uso de PCR de ponto final para a identificação direta de fatores de virulência em amostras de suínos doentes, sem realizar uma bacteriologia semiquantitativa e tipagem de

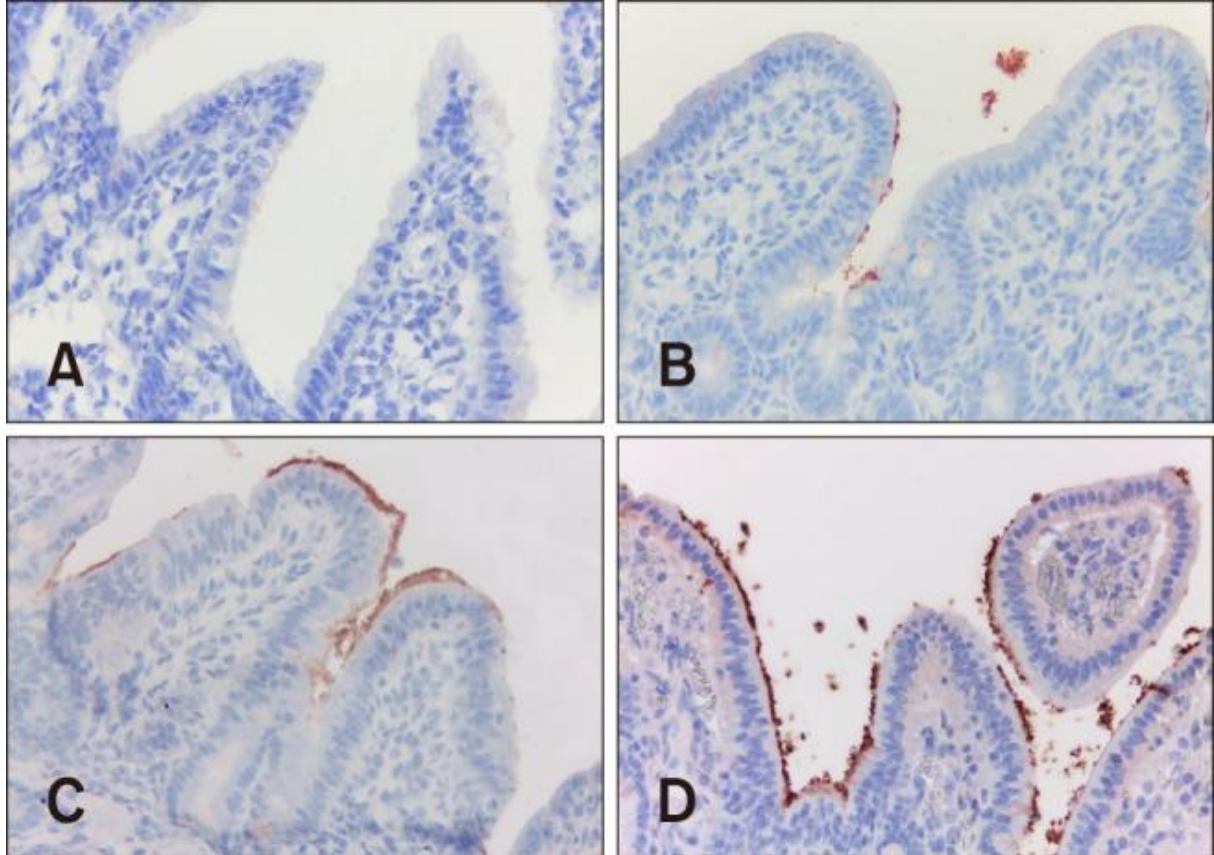
isolados individuais, pode dificultar a interpretação e não ser confiável. Essa abordagem diagnóstica não permite a quantificação do patógeno e pode fornecer uma mistura de todos os fatores de virulência detectáveis pertencentes a diferentes cepas de *E.coli* presentes na amostra e, como resultado, falsas combinações desses fatores. Além disso, não se pode excluir que genes semelhantes de fatores de virulência de outras Enterobacteriaceae intestinais possam ser detectados (KRALIK & RICCHI, 2017).

Diferentes clones dentro de um sorogrupo podem ter evoluído adquirindo genes de virulência diferentes, resultando em variação clonal associada a uma região ou país em particular. Como um exemplo, ETEC de O139 sorogrupo, associado com o F18ab fímbrias, tipicamente causa DPP na Austrália e DE na Europa, enquanto o sorogrupo predominante associado à DPP em suínos em todo o mundo é O149 (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).

A histopatologia em tecidos embebidos em parafina e fixados em formalina (íleo, jejuno e intestino grosso deve ser incluída) pode ser usada como uma investigação adicional para um diagnóstico definitivo de colibacilose. Em leitões que sofrem de colibacilose entérica neonatal, observa-se ETEC F4 positivo aderindo à maior parte da membrana da borda da escova enterocitária do jejuno e íleo da mucosa intestinal, enquanto outros ETEC colonizam principalmente o jejuno distal ou o íleo (FAIRBROTHER & GYLES, 2012).

Outras alterações incluem congestão vascular, hemorragias e um número aumentado de células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos na lâmina própria) (FAIRBROTHER & GYLES, 2012). As lesões microscópicas na ETEC DPP são caracterizadas por camadas bacterianas observadas em adesivos na superfície apical das células epiteliais das vilosidades no íleo e menos consistentemente no jejuno. Atrofia vilosa leve e um número aumentado de neutrófilos pode ser observado na lâmina superficial própria (FAIRBROTHER & GYLES, 2012). A imuno-histoquímica (figura 4) e a hibridização por fluorescência *in situ* podem ser utilizadas como ferramentas para a confirmação da etiologia das lesões observadas.

Figura 4: Imagens imuno-histoquímicas anti- *Escherichia coli* de seções do intestino delgado de suínos. (A) Controle negativo mostrando ausência de imunocoloração para *E. coli*. (B) Áreas focais leves de imunocoloração (até 25% da seção). (C) Áreas multifocais moderadas de imunocoloração (26% a 75% da seção). (D) Imunomarcção difusa marcada com múltiplos coccobacilos aderidos à superfície do enterócito e cobrindo as vilosidades (superior a 80% da seção). Coloração com hematoxilina de Mayer (A), Imuno-histoquímica (AEC usada) e coloração com hematoxilina de Mayer (B-D). 40 × (A – D).



Fonte: Lorenzo *et al.* (2018)

6. TRATAMENTO

O efeito da diarreia em suínos afetados pela colibacilose entérica é uma perda de líquidos que leva à desidratação dos animais. A administração de solução salina e reidratação são essenciais em muitos casos (FAIRBROTHER & GYLES, 2012). Os suínos representam um problema particular na reidratação, uma vez que a via intravenosa é impraticável, assim como a administração subcutânea. A aplicação intraperitoneal pode ser usada (figura 5), mas o volume que pode ser infundido é limitado e a captação é incerta (BIWATER, 1983). A fluidoterapia que consiste em soluções de reposição de eletrólitos contendo glicose administrada por via oral é utilizada no tratamento de desidratação e acidose metabólica em suínos afetados por colibacilose (FAIRBROTHER & GYLES, 2012). Estudos em ratos e estudos clínicos em crianças demonstraram que soluções de reidratação oral com baixa

osmolaridade promoveram a absorção de líquidos intestinais, com efeitos benéficos no curso da diarreia (THOMSON & FRIENDSHIP, 2012).

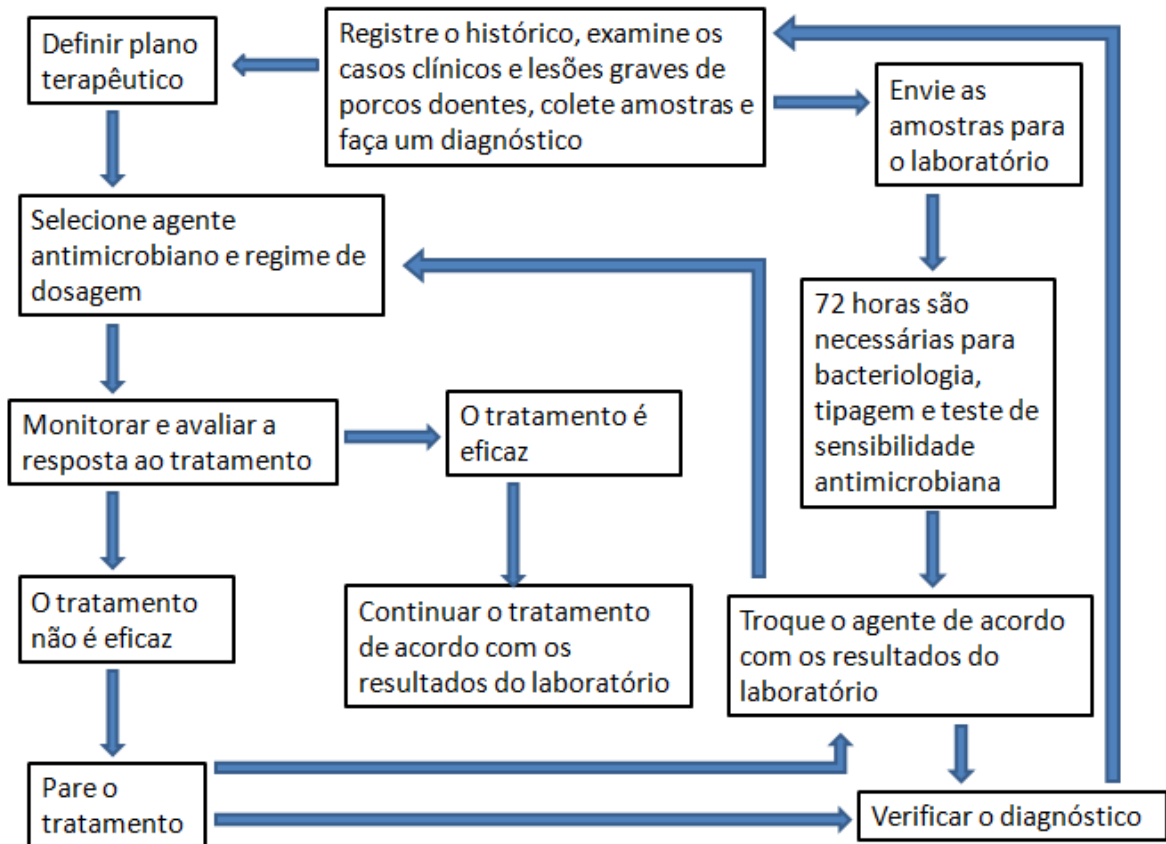
Figura 5: Procedimento de aplicação intraperitoneal em leitão neonato.



Fonte: Carrsconsulting (2019)

A terapia antimicrobiana é necessária em muitos casos de colibacilose entérica, além de utilizar abordagens para evitar agentes infecciosos e doenças clínicas (figura 6). Deve-se selecionar terapia antimicrobiana que atinja concentrações terapêuticas no lúmen intestinal, conforme observado para diferentes classes de antibióticos: antibióticos β -lactâmicos (amoxicilina e a combinação que contém amoxicilina / ácido clavulânico), cefalosporinas (ceftiofur, cefquinoma), aminoglicosídeos (apramicina, neomicina), gentamicina), aminociclitois (espectinomicina) sulfonamida combinado com trimetoprina (tais como trimetoprim / sulfametoxazol), fluorquinolonas (enrofloxacina, marbofloxacina e danofloxacina), quinolonas (flumequina) e polimixinas (sulfato de colistina) (DGS B., 2013).

Figura 6: Etapas no início, gerenciamento e reavaliação da antibioticoterapia em um surto de colibacilose entérica



Fonte: Adaptado de Luppi(2017).

Alguns países europeus, como a Holanda, introduziram uma classificação de todos os antibióticos em primeira, segunda e terceira escolha (último recurso). Esse tipo de abordagem foi descrito por Burch et al (2017), entretanto, essas classificações estão continuamente sob revisão. Em termos gerais, antibióticos de primeira escolha podem ser usados após um diagnóstico clínico (tratamento empírico), enquanto antibióticos de segunda escolha devem ser reservados para casos em que testes de sensibilidade ou resultados clínicos provaram que antibióticos de primeira escolha não são eficazes e antibióticos de terceira escolha (como cefalosporinas de terceira e quarta geração, fluorquinolonas e macrólidos) sendo reservados como antimicrobianos de último recurso, se nenhuma outra opção estiver disponível (LUPPI, 2017).

O antibiótico deve ser administrado a todos os animais que apresentem sinais clínicos referentes à colibacilose e os suínos doentes devem ser tratados parenteralmente, pois comem e bebem muito pouco. Na prática, quando a mortalidade ocorre, é aplicada uma abordagem metafilática em que todos os animais nos currais são tratados onde a mortalidade foi observada. As diretrizes para o uso prudente de antimicrobianos em medicina veterinária

(2015 / C 299/04), publicadas no jornal oficial da União Europeia, consideram o uso da metafilaxia e afirmam que a metafilaxia antimicrobiana deve ser prescrita somente quando houver uma necessidade real de tratamento e que o veterinário deve justificar e documentar o tratamento com base em descobertas clínicas sobre o desenvolvimento de uma doença em um rebanho ou rebanho (EMA, 2015)

Tabela 2: Principais antimicrobianos usados em suínos para o tratamento da colibacilose entérica: vias de administração, dosagens e principais propriedades farmacocinéticas.

Classe / compostos antimicrobianos	Administração e dosagem (mg / kg de peso corporal)			Propriedades Farmacocinéticas
	Parenteral	Via água	Via ração	
Trimetoprim / sulfonamida	15 (2,5 + 12,5)	30 (5 + 25)	15 (2,5 + 12,5)	Rapidamente absorvido pelo intestino, bem distribuído nos tecidos; atravessa a barreira hematoencefálica não inflamada
Amoxicilina	7	20	15-20	-
Amoxicilina + ácido clavulânico	7 + 1,75	-	-	-
Ceftiofur	3	-	-	Mal absorvido pelo intestino, tecidos relativamente mal distribuídos; atravessa apenas a barreira
Enrofloxacina	2.5	-	-	Tecidos bem absorvidos e distribuídos
Neomicina	-	11	11	Mal absorvido pelo intestino, tecidos relativamente mal distribuídos
Apramicina	-	7,5-12,5	-	Mal absorvido pelo intestino, tecidos relativamente mal distribuídos
Espectinomicina	-	-	1.1-2.2	Mal absorvido pelo intestino, tecidos relativamente mal distribuídos
Sulfato de colistina	-	100.000 UI / Kg de peso corporal	100.000 UI / Kg de peso corporal	Não absorvido pelo intestino.

Fonte: Adaptado de Luppi (2017).

6.1. Resistência Antimicrobiana

A resistência antimicrobiana a vários antibióticos, como apramicina, neomicina, trimetoprim-sulfametoxazol e colistina, tem sido cada vez mais observada em cepas de ETEC que causam DPP (ZHANG *et al*, 2014). O desenvolvimento de resistência a uma ampla gama de medicamentos antimicrobianos, bem como a tendência demonstrada de resistência em

cepas de ETEC aos antibióticos usados no tratamento de colibacilose em suínos, hoje é motivo de preocupação (LUPPI *et al*, 2015) A resistência a múltiplas drogas entre isolados de ETEC foi descrita e, recentemente, tem havido uma tendência crescente para a ETEC de suíno expressar um fenótipo multirresistente (AARESTRUP, OLIVER & BURCH, 2018).

Em um estudo realizado na Itália, com o objetivo de avaliar a tendência de resistência da ETEC isolado em um período de 10 anos (2007–2017), foram testadas 442 linhagens de *E. coli* positivas para F4 isoladas de casos de colibacilose por desmame do período pré-desmame. antibióticos usando o método de difusão em disco (LUPPI *et al*, 2015). No estudo, as cepas intermediárias foram agrupadas com a resistente. Os isolados mostraram uma tendência crescente estatisticamente significativa de resistência ao longo de todo o período do estudo a: enrofloxacina (de 14,5% a 89,3%), flumequina (de 49,1% a 92,9%) e cefquinoma (de 3,8% a 44%). Também foi observada uma resistência crescente (não estatisticamente significativa) à gentamicina (de 63,6% a 85,7%), apramicina (de 61,8% a 82,1%) e trimetoprim-sulfametoxazol (de 75% a 89,3%) (LUPPI, 2017).

A resistência à enrofloxacina foi descrita em cepas de *E. coli* isoladas no Brasil, onde quase 30% dos isolados de casos de colibacilose neonatal eram resistentes a esse antibiótico (COSTA *et al*, 2016). A resistência às fluoroquinolonas tem sido fortemente correlacionada com a quantidade do fármaco usado no tratamento de suínos e a transferência de resistência às fluoroquinolonas por plasmídeo foi demonstrada em cepas de *E. coli* de suíno (BARTON, 2014).

Níveis elevados de resistência à gentamicina foram relatados em suínos doentes isolados de *E. coli* na Bélgica (46%), Polônia (45%) e Espanha (20%) (AARESTRUP, OLIVER & BURCH, 2018).

Os isolados de *E. coli* de casos de DPP na Austrália resultaram resistentes à estreptomicina espectinomicina, ampicilina e trimetoprim-sulfametoxazol. No mesmo estudo, um número menor de isolados foi resistente à neomicina e apramicina, e uma proporção destes apresentou resistência à gentamicina. Nenhum dos isolados foi resistente à enrofloxacina ou ao ceftiofur (SMITH *et al*, 2018)

Nos últimos anos, cepas de *E. coli* resistentes à colistina tornaram-se mais comuns. As estirpes de *E. coli* com resistência adquirida são encontrados entre os isolados patogênicos, normalmente em suínos que sofrem de diarreia (KEMPF *et al*, 2013)

A resistência à colistina é baseada em mutações responsáveis pela modificação da carga do LPS. Até agora, a resistência à polimixina envolveu mutações cromossômicas, tornando o mecanismo de resistência instável e incapaz de se espalhar para outras bactérias, mas nunca foi relatado por transferência horizontal de genes. Um estudo realizado na China sobre resistência antimicrobiana em *E. coli* comensal de animais alimentícios mostrou um aumento da resistência à colistina e descreveu o surgimento da primeira resistência à polimixina transmissível mediada por plasmídeo na forma de *mcr -1* (LIU *et al*, 2016)

O gene pode ser facilmente transferido entre diferentes tipos de bactérias, potencialmente levando ao rápido desenvolvimento de resistência. Enquanto o gene foi detectado pela primeira vez em *E. coli* na China, posteriormente também foi encontrado na UE. Em termos de resistência a antibióticos, os plasmídeos desempenham um papel central como veículos para captura de genes de resistência e subsequente disseminação (LUPPI, 2017).

A Comissão Europeia, após a recente descoberta deste novo mecanismo de resistência às bactérias à colistina (causada pelo gene *mcr -1*), solicitou uma atualização do Grupo de Especialistas em Antimicrobiano de Aconselhamento Antimicrobiano da EMA (AMEG) em seu conselho de 2015 sobre o ‘uso de produtos de colistina em animais na União Europeia’. Em seu parecer publicado em julho de 2016, o Grupo de Peritos descreve várias medidas que devem ser consideradas para solucionar o problema. Estes são resumidos da seguinte forma (LUPPI, 2017):

- Ao longo dos próximos 3-4 anos, todos os Estados-Membros devem reduzir o uso de colistina em animais pelo menos para um nível-alvo de 5 mg de colistina / PCU.
- Os Estados-Membros também são incentivados a estabelecer metas nacionais mais rigorosas, idealmente abaixo de 1 mg de colistina / PCU como um nível desejável.
- A redução das vendas de colistina não deve ser compensada por um aumento no uso de outros tipos de antimicrobianos, mas deve ser alcançada por outras medidas, como melhores condições de cultivo, biossegurança entre ciclos de produção e vacinação de animais.
- A colistina deve ser reclassificada e adicionada à categoria 2 do sistema de classificação AMEG, que inclui medicamentos reservados para o tratamento de

infecções em animais para os quais não existem tratamentos alternativos eficazes (EMA, 2016)

7. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a colibacilose entérica é um importante problema sanitário da suinocultura industrial no passado e no presente, levando a perdas econômicas importantes, levando em consideração seu potencial de causar mortalidade. A contaminação dos animais está intimamente relacionada com a pressão de infecção ofertado pelo ambiente onde estes animais estão presentes.

Uma vez contaminados e apresentando os sinais clínicos os suínos podem ir à morte em poucas horas, visto isso à importância de um diagnóstico rápido e preciso é fundamental para as tomadas de decisão, por este motivo a escolha da técnica de isolamento bacteriano seguido de genotipagem irão facilitar a tomada de decisão na hora da escolha do tratamento de eleição para o caso clínico.

O tratamento emergencial deve ser instaurado através do histórico da propriedade, baseado em casos anteriores. Já o tratamento efetivo deve ser realizado baseado em testes de sensibilidade a antimicrobianos a partir de colônias isoladas de amostras locais.

8. REFERÊNCIAS

- AARESTRUP FM, OLIVER DURAN C, DG BURCH. **Resistência antimicrobiana na produção suína.** Anim Health Res Rev. 2018
- AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS: **pareceres atualizados sobre o uso de produtos de colistina em animais na União Europeia: desenvolvimento de resistência e possível impacto na saúde humana e animal.** 2016
- ALMEIDA F.S., RIGOBELLO E.C., MARIN J.M., MALUTA R.P. E ÁVILA F.A. **Diarreia suína: estudo de etiologia, virulência e resistência a antimicrobianos de agentes químicos causadores de leucões na região de Ribeirão Preto -SP, Brasil.** Ars Veterinária. 23 (3): 151-157. 2007.
- ANAMI, R. M.; SANTOS, J. M. G.; FERREIRA, S. R. **Colibacilose em suínos: produção de uma autovacina e avaliação na prática,** 2008.
- ARROZ, LB. **Mecanismos de resistência e relevância clínica de resistência a beta-lactâmicos, glicopeptídeos e fluoroquinolonas.** MayoClin Proc. 2012
- AVISO DA COMISSÃO. **Diretrizes para o uso prudente de antimicrobianos em medicina veterinária** (2015 / C 299/04). Off J União Européia. 2015
- BARCELLOS, D. **Doenças dos Suínos.** Goiânia: Cãnone Editorial, 2007
- BARTON MD. **Impacto do uso de antibióticos na indústria suína.** CurrOpin Microbiol. 2014
- BECEIRO A., TOMÁS M. e BOU G. **Resistência e virulência antimicrobiana: uma associação bem-controlada ou deletéria no mundo bacteriano? Publicações de Microbiologia Clínica.** 26: 185-230. 2013.
- BIWATER R. J. **Tratamentos para diarreia, reposição de fluidos e alternativas.** Ann Rech Vet. 1983.
- BURCH DGS, DURAN OC, AARESTRUP FM. **Diretrizes para uso antimicrobiano de suínos.** In: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H, editores. Guia de Uso Antimicrobiano em Animais. 2017
- CARRSCONSULTING. **Rotas de medicamentos em suínos.** Disponível em: <<http://www.carrsconsulting.com>>. Acesso em: 26 out. 2019.

CASEY T. A., BOSWORTH B.T. **Projeto e avaliação de um teste de reação na cadeia de polimerase multiplex para identificação simultânea de genes para nove fatores de virulência diferentes associados a *Escherichia coli* que causam diarreia e edema em suínos.** J VetDiagn Investig. 2009

COSTA MM, DRESCHER G, MABONI F., WEBER SS, SCHRANK A, VAINSTEIN MH, *et al.* **Fatores de virulência, resistência antimicrobiana e teor de plasmídeos de *Escherichia coli* isolados em fazendas comerciais de suínos.** ArgBrasMedVet Zootec. 2016

DGS B. **Uso de drogas antimicrobianas em suínos.** In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, editores. Terapia Antimicrobiana em Medicina Veterinária. Quinto. 2013. pp. 553-568

DOWLING P. M. **Aminoglicosídeos e aminociclítóis.** In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, editores. Terapia Antimicrobiana em Medicina Veterinária. Quinto. 2013. pp. 233–256.

DUBREUIL J. D., ISAACSON R. E. , SCHIFFERLI D. M. ***Escherichiacolienterotoxigênica animal.*** EcoSal Plus. 2016

FAIRBROTHER, J. M. ***E. coli* associada a diarreia pós-desmame. Etiologia, sinais clínicos e fatores de risco.** 2015. Disponível em: <<https://www.3tres3.com.pt/artigos>>. Acesso em: 20 out. 2019.

FAIRBROTHER J. M., GYLES C. L. **Colibacilose.** Em: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, editores. Doença dos Suínos. 10o. 2012. pp. 723-747.

FAIRBROTHER, J. M.; GYLES C. L.; **Cobacilosis.** In: Zimmerman, J.J.; Karriker, L. A.; Ramirez, A.; Schwartz, G. W. S. (Eds.) Diseases of Swine. 10. ed. Ames: John Wiley & Sons, Inc., 2012. p. 723-749.

FAIRBROTHER JM, NADEAU É, GYLES CL. ***Escherichia coli* na diarreia pós-desmame em suínos: uma atualização sobre tipos bacterianos, patogênicos e estratégias de prevenção.** Anim Health Res Rev. 2005; 6: 17–39. doi: 10.1079 / AHR2005105.

FRANCIS DH. **Infecção enterotoxigênica por *Escherichia coli* em suínos e seu diagnóstico.** J Saúde Suína Prod. 2002

GIGUÈRE S, DOWLING PM. **Fluoroquinolonas.** In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, editores. Terapia Antimicrobiana em Medicina Veterinária. Quinto. 2013. pp. 295-314.

GYLES, C. L. ***Escherichia coli* em Animais Domésticos e Humanos.** Wallingford: CAB International, 1994. p. 337-364.

JOHNSON A. M, KAUSHIK R. S, FRANCIS D. H, FLECKENSTEIN J. M, HARDWIDGE P. R. **A enterotoxina labial ao calor promove a adesão de *Escherichia coli* às células epiteliais intestinais.** J. Bacteriol. 2009

KATOULI M, LUND A, WALLGREN P, KÜHN I, SÖDERLIND O, MÖLLBY R. **Caracterização fenotípica de *Escherichia coli* intestinal de suínos durante os períodos de amamentação, pós-desmame e ingestão.** Appl Environ Microbiol. 1995

KEMPF I, FLEURY MA, DRIDER D, BRUNEAU M, SANDERS P, CHAUVIN C, *etal.* **O que sabemos sobre a resistência à colistina em Enterobacteriaceae na produção aviária e suína na Europa?** Int J Antimicrob Agents. 2013

KRAG, LOUISE, VIKTORIA HANCOCK, BENT A. e PERKLEMM. **"Caracterização genotípica e fenotípica de cepas de *Escherichia Coli* associadas à pielonefrite porcina".** Microbiologia veterinária. 2009

KRALIK P., RICCHI M. **Um guia básico para PCR em tempo real no diagnóstico microbiano: definições, parâmetros e tudo.** 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 26 out. 2019.

LAINÉ TM, LYYTIKÄINEN T, YLIAHO M, ANTTILA M. **Fatores de risco para diarreia pós-desmame em fazendas produtoras de leilões na Finlândia.** Acta VetScand. 2008

LIU YY, WANG Y, WALSH TR, YI LX, ZHANG R, SPENCER J, *et al.* **Emergência do mecanismo de resistência à colistina mediada por plasmídeo MCR-1 em animais e seres humanos na China: um estudo microbiológico e biológico molecular.** Lancet InfectDis. 2016

LORENZ I. **Acidose láctica em bezerros.** Vet J. 2009

LORENZO, C. *et al.* **Diagnóstico da colibacilose de leitões com base na reação em cadeia da polimerase multiplex e imuno-histoquímica de tecidos embebidos em parafina.** 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 23 nov. 2019.

LUPPI A, BONILAUDI P, DOTTORI M, GHERPELLI Y, BIASI G, MERIALDI G, *et al.* **Resistência antimicrobiana de F4 + *Escherichia coli* isolada de suínos na Itália.** TransboundEmergDis. 2015

LUPPI, A. **Colibacilose entérica suína: diagnóstico, terapia e resistência antimicrobiana.** 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 26 out. 2019.

LUPPI A, GIBELLINI MV, GIN T, VANGROENWEGHE F, VANDENBROUCKE V, BAUERFEIND R, et al. **Prevalência de fatores de virulência em *Escherichia coli* enterotoxigênica isolada de suínos com diarreia pós-desmame na Europa.** Gestão de Saúde Suína. 2016

MARCHANT M, MORENO M. A. **Dinâmica e diversidade de *Escherichia coli* no manejo de animais e sistemas de esterco em uma fazenda de suínos comerciais de ponto a ponto.** Appl Environ Microbiol. 2013

MARTINEZ M. N, TOUTAIN P. L, TURNIDGE J. **Farmacodinâmica de agentes antimicrobianos.** In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, editores. Terapia Antimicrobiana em Medicina Veterinária. Quinto. 2013. pp. 79-104.

MOREDO F. A, PIÑEYRO P. E, MÁRQUEZ G. C, SANZ M, COLELLO R, ETCHEVERRÍA A, et al. **Infecção Subclínica Enterotoxigênica da *Escherichia Coli* em Suínos: Caracterização Bacteriológica e Genotípica e Perfis de Resistência Antimicrobiana.** Pathog Foodborne Dis. 2015

RHOUMA M, BEAUDRY F, LETELLIER A. **Resistência à colistina: qual é o destino desse antibiótico na produção suína?** Int J Antimicrob Agents. 2016

RAVI M, NGELEKA M, KIM SH, GYLES C, BERTHIAUME F, MOUREZ M, et al. **Contribuição do AIDA-I para a patogenicidade de uma *Escherichia coli* colidiarriogênica suína e para uma colonização intestinal através da formação de biofilme em suínos.** Vet Microbiol. 2007

SILVA, Caio Vitor Oliveira et al. *Escherichia coli* na suinocultura. Aspectos clínicos. Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Fortaleza, v. 9, n. 2, p.288-293, 2015

SMITH MG, JORDAN D, CHAPMAN TA, CHIN JJ, MD BARTON, DO TN, et al. **Perfil de genes de resistência antimicrobiana e virulência em *Escherichia coli* enterotoxigênica resistente a múltiplas drogas isolada de suínos com diarreia pós-desmame.** Vet Microbiol. 2018

SOBESTIANSKY J. et al. **Clínica e Patologia Suína.** Goiânia, GO: Art. 3, 1999

THOMSON J, AMIZADE R. M. **Sistema digestivo.** Em: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, editores. Doença dos Suínos. 10o. 2012. pp. 199–226.

VAZ E.K. **Resistência antimicrobiana: como aumento e o que representa para uma suinocultura.** Acta Scientiae Veterinariae. 37: 147-150. 2009.

ZAJACOVA Z. S, FALDYNA M, KULICH P, KUMMER V, MASKOVA J, ALEXA P. **Infecção experimental de leitões genotobióticos com cepas de *Escherichia coli* positivas para EAST1 e AIDA.** Vet Immunol Immunopathol. 2013

ZHANG W, MOJUN Z., LAURA R., ABIOMOT E DAVID F. **"Prevalência de genes de virulência em cepas de *Escherichia Coli* isoladas recentemente de suínos jovens com diarreia nos EUA"**. Microbiologia veterinária. 2014.

ZHANG W. **Progressos e desafios no desenvolvimento de vacinas contra *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC) - Diarréia pós-desmame porcina associada (DW)** J VetMed Res. 2014