

ARTIGO DE REVISÃO

PATOTIPOS DE *ESCHERICHIA COLI* NA SUINOCULTURA E SUAS IMPLICAÇÕES AMBIENTAIS E NA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOSM.M. da Costa^{2,3}, F. Maboni³, S.S. Weber³, A.I. Ferronato², I.S. Schrank³, A.P.C. de Vargas¹¹Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Laboratório de Bacteriologia, Av. Roraima, 1000, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: agueda.vargas@gmail.com

RESUMO

A suinocultura moderna tem propiciado a obtenção de índices produtivos positivos, entretanto tem predisposto os suínos a um grande número de doenças. A ocorrência dessas enfermidades estimulou o uso indiscriminado das drogas antimicrobianas na prevenção de infecções. *Escherichia coli* é um dos principais patógenos da suinocultura e se caracteriza pela alta resistência aos agentes antimicrobianos. A habilidade deste patógeno na transmissão horizontal da resistência aos antimicrobianos decorre de vários mecanismos genéticos e possui sérias implicações à saúde pública. Dentre os problemas associados à disseminação da resistência múltipla aos antimicrobianos, podemos citar a contaminação do homem e dos animais por bactérias patogênicas de difícil controle terapêutico, principalmente por meio dos alimentos e de ambiente contaminados. Esta revisão tem como objetivo abordar aspectos relevantes de *E. coli* relativos ao seu potencial patogênico em suínos e à sua resistência às drogas antimicrobianas. Além disso, também apresenta algumas das alternativas aos usos desses fármacos na suinocultura.

PALAVRAS-CHAVE: *E. coli*, suínos, promotores de crescimento, resistência, antibioticoterapia.

ABSTRACT

ESCHERICHIA COLI PATHOTYPES IN SWINE PRODUCTION AND THEIR ENVIRONMENTAL AND ANTIMICROBIAL DRUG RESISTANCE IMPLICATIONS. Modern porcine-raising practice has provided positive results in pork production, however this practice predisposes the animals to a large number of diseases. The occurrence of infectious diseases has stimulated pork producers to engage in the indiscriminate use of antimicrobial drugs. *Escherichia coli* is one of the most important pathogens in swine production systems and has been characterized by multi-resistance to antimicrobial drugs. The ability of this bacteria in the horizontal spread of antibiotic resistance is associated to several genetic mechanisms and has many public health implications. Among the problems associated to the spread of multi-resistance are the contamination of humans and animals by pathogenic bacteria of difficult therapeutic control, mainly by contamination of their food and environment. This review aims to discuss important aspects related to the pathogenic potential of *E. coli* in swine and its resistance to antimicrobial drugs. In addition, it presents some alternatives to the use of antimicrobial drugs in swine production.

KEY WORDS: *E. coli*, swine, growth promoters, resistance, antimicrobial drugs.

Suinocultura moderna e o uso de antimicrobianos

No Brasil, a partir da década de 70, a criação de suínos passou por diversas modificações. Por meio da intensificação na produção, de melhorias genéticas e nutricionais, uma melhor produtividade foi obtida. Porém, essa intensificação predispôs os animais ao estresse, trazendo um maior risco de aquisição de doenças. Mesmo com os esforços para controle das enfermidades gastrointestinais, estas são respon-

sáveis por inúmeras perdas na produção de suínos. As diarreias são principalmente observadas em neonatos e animais após o desmame. Enquanto as perdas econômicas associadas à mortalidade são evidentes, a redução no desempenho nem sempre é detectada pelo produtor, ocasionando prejuízos consideráveis (COOPER, 2000).

Os antimicrobianos são amplamente utilizados para prevenir ou tratar infecções microbianas nos animais e no homem, sendo utilizados para acelerar

²Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado de Zootecnia, Petrolina, PE, Brasil.

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Centro de Biotecnologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

o crescimento e desempenho dos animais, inclusive na aquicultura (KUMMERER, 2004). A veiculação de antimicrobianos nas rações de suínos tem sido bastante discutida (LA FUENTE, 2005). O uso abusivo dessas drogas está associado a diversos problemas, como a presença de resíduos na carne e transmissão de bactérias resistentes para o meio ambiente, animais e o próprio homem, com risco potencial à saúde pública (WHITE *et al.*, 2006).

Dados norte americanos indicam que 40% do total de drogas antimicrobianas produzidas são utilizadas para alimentação animal, em especial dos suínos. A contaminação do meio ambiente constitui-se num sério risco, principalmente a contaminação da água que recebe dejetos de suínos, bovinos e aves não tratados corretamente (PETERSEN *et al.*, 2002). Tendo em vista que os ecossistemas humanos, suínos e bovinos são intimamente relacionados pelas cadeias produtivas de alimentos, a transferência de bactérias resistentes é muito importante, levando em conta não só o consumo de alimentos, como também o caráter ocupacional dessa infecção (WHITE *et al.*, 2006).

Infecções ocasionadas por *E. coli* nos suínos

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* (ETEC). Para o desenvolvimento da enfermidade é necessária a adesão da bactéria à mucosa intestinal e a produção de uma ou mais enterotoxinas termolábeis (LT I e LT II), e termoestáveis (STa e STb), que levam ao desenvolvimento de diarreia e desidratação, podendo resultar na morte dos animais. Os tipos de fímbrias, presentes em amostras de *E. coli*, comumente associadas com a doença nos animais domésticos são K88 (F4), K99 (F5), 987P (F6), F41, F18 e AINDA (Adesina Envolvida em Aderência Difusa) (HENTON; HUNTER, 1994; GYLES; FAIRBROTHER, 2004). A maior prevalência da infecção e morte em suínos ocorre no período de 12 horas a quatro dias após o nascimento (COOPER, 2000). A colibacilose neonatal se dá pela ingestão de bactérias de origem materna e ambiental, ausência das defesas naturais, como microbiota do intestino e barreira gástrica, presença de receptores para fímbrias nos recém-nascidos e a alta susceptibilidade dos animais às enterotoxinas produzidas por *E. coli* (GYLES; FAIRBROTHER, 2004). Associados a estes fatores, a inadequada ingestão de colostro pelos leitões é considerada como um dos principais fatores predisponentes (HENTON; HUNTER, 1994).

O estresse e a redução nos níveis de anticorpos recebidos passivamente desempenham um importante papel na infecção por ETEC em suínos desmamados. O desmame altera a fisiologia dos animais e

induz a uma elevação do pH estomacal, provocando redução na atividade bactericida gástrica (HENTON; HUNTER, 1994). A diarreia pós-desmame está associada à elevação do número de *E. coli* hemolíticas em relação às não hemolíticas no trato gastrointestinal; decorrente principalmente da troca da dieta dos leitões (COOPER, 2000; GYLES; FAIRBROTHER, 2004).

A importância clínica das *E. coli* enteropatogênicas (EPEC) tem sido relatada, além de suínos, em outras espécies animais, como ruminantes, cães, macacos e no próprio homem (TENG *et al.*, 2004). Contudo, poucos são os dados relativos à prevalência da infecção por esse patotipo nos suínos, em especial no Brasil. Esta bactéria também pode determinar um sério impacto à suinocultura por estar envolvida no desenvolvimento de diarreias neonatais e pós-desmame associadas à má absorção de nutrientes (AN *et al.*, 2000).

As EPEC aderem-se ao intestino delgado e grosso dos animais, sendo o duodeno e o ceco os locais de maior colonização (BERTSCHINGER; FAIRBROTHER, 1999; AN *et al.*, 2000). A lesão produzida é denominada *attaching effacing*. Neste processo, os enterócitos são degenerados e uma leve inflamação da lâmina própria pode ser observada, principalmente, no íleo. A lesão de *attaching effacing* é caracterizada pela adesão de uma proteína localizada na superfície da bactéria, denominada intimina, à superfície do enterócito. A intimina provoca um rearranjo no citoesqueleto da célula, particularmente nos filamentos de actina, levando a um encurtamento das microvilosidades dos enterócitos e à formação de um pedestal onde a bactéria se aloja. Com isto, ocorre a perda da capacidade absorptiva do epitélio intestinal (GYLES; FAIRBROTHER, 2004).

Os fatores de patogenicidade associados à lesão de *attaching effacing* são codificados por uma ilha de patogenicidade denominada LEE (*locus enterocyte effacement*), a qual se constitui num *cluster* de genes com 35kb (PERNA *et al.*, 1998). A LEE codifica importantes fatores para a aderência bacteriana, como a intimina, codificada pelo gene *eae*, bem como uma série de proteínas secretadas, as Esps (*EPEC secreted proteins*). Estas, quando polimerizadas, formam uma estrutura filamentosa semelhante a uma agulha, característica do sistema de secreção do tipo III. Por este sistema é injetado, na célula hospedeira, um receptor para intimina, também presente na ilha de patogenicidade, denominado Tir (*translocated intimin receptor*) (AN *et al.*, 2000; CLEARY *et al.*, 2004). Várias adesinas têm sido estudadas como fatores de patogenicidade nas EPEC, porém a que tem demonstrado maior importância é a *Bundle forming pillus* (BFP). Esta fímbria, codificada por um plasmídeo (EAF-EPEC *Adherence Factor*) com cerca de 80kb, tem se mostrado importante para a interação célula-célula e a formação da microcolônia, bem como para a

dispersão das bactérias desse arranjo. Estudos apontam que esta fímbria é muito importante para adesão inicial da bactéria aos enterócitos (CLEARY *et al.*, 2004). Contudo, tanto amostras EAF+, quanto EAF - têm sido isoladas de *E. coli* envolvidas em diarreias no homem (GIRÃO *et al.*, 1999). Cepas atípicas de EPEC que possuem homólogos da LEE, mas que, diferentemente das demais, não apresentam plasmídeos contendo os genes de aderência, têm demonstrado aderência difusa (GARTNER; SCHMIDT, 2004).

Outra importante enfermidade, ocasionada por *E. coli* verotoxigênicas (STEC, VETEC ou EHEC) em leitões recém-desmamados, é a doença do edema. Estas *E. coli* possuem uma alta relação com as EPEC. As duas possuem a LEE, entretanto a STEC produz *shiga* toxinas, sendo a STx2e considerada importante para suínos. Esta toxina é encontrada como parte do genoma de um fago temperado, o qual se integra ao genoma da célula hospedeira, sendo encontrado em diversos sorotipos de *E. coli* e em outros membros da família Enterobacteriaceae (TOOTH *et al.*, 2003). Depois de uma infecção inicial do trato intestinal, esses microorganismos se aderem e se multiplicam no interior do intestino delgado (HENTON; HUNTER, 1994; MOXLEY, 2000). A fímbria F18a/b está relacionada à adesão de cepas causadoras da doença do edema. Durante a multiplicação da bactéria, *ashiga* toxina é produzida e absorvida pela circulação sistêmica, onde induz a inativação da síntese proteica em células do endotélio vascular do intestino delgado, em tecidos subcutâneos e no encéfalo. A destruição das células endoteliais leva ao aparecimento do edema e de sinais neurotóxicos característicos da doença (HENTON; HUNTER, 1994). A suscetibilidade dos animais à infecção por EHEC varia, sendo relacionada a um mecanismo genético. A resistência natural à doença do edema ocorre pela não-expressão de receptores (F18a/b) no intestino dos animais (MOXLEY, 2000).

Em relação às Infecções do Trato Urinário (ITU), sabe-se que as fêmeas estão mais sujeitas a essas infecções devido a uma série de diferenças anatômicas e fisiológicas (SOBESTIANSKY *et al.*, 1991). As infecções do trato urinário dos suínos influenciam negativamente seus índices de produtividade devido aos prejuízos associados às doenças puerperais, infertilidade, gastos com medicamentos, redução de peso dos leitões e mortalidade (BRITO *et al.*, 2004). As *E. coli* uropatogênicas (UPEC) são a principal causa de infecção do trato urinário em mulheres, e são também associadas à morte de fêmeas suínas (PORTO *et al.*, 2003). Segundo BRITO *et al.* (2004), pode ocorrer o isolamento de *E. coli* em urina de fêmeas clinicamente saudáveis, sendo, portanto, consideradas portadoras assintomáticas. Entre os fatores associados à patogenicidade de UPEC em humanos e suínos estão a produção de hemolisinas, aerobactinas, fímbrias

não hemaglutinantes 987P (F6), fímbrias hemaglutinina manose-sensíveis (HAMS), fímbrias hemaglutininas manose-resistentes (HAMR), cápsula, resistência ao soro e produção do fator citotóxico necrotizante (CNF) (SILVEIRA *et al.*, 2001; BRITO *et al.*, 2004). Nos seres humanos, as chaperonas associadas à membrana externa da parede celular e a formação de um biofilme no interior da vesícula urinária têm-se mostrado importantes à patogenicidade das UPEC (KAU *et al.*, 2005).

Conforme HENTON; HUNTER (1994), a maioria das cepas patogênicas de *E. coli* isoladas de suínos é hemolítica. No entanto, esta característica não é observada em outras espécies domésticas. Na maior parte dos casos, somente o isolamento de *E. coli* a partir de amostras de fezes e conteúdo intestinal pode não ser suficiente para o diagnóstico da enfermidade. Nestes casos, é necessária a biotipificação de fímbrias e toxinas. A biotipificação dos isolados pode ser realizada por sororo-aglutinação, ELISA, imunofluorescência e PCR (genotipificação) (DO *et al.*, 2006).

Transferência da resistência entre bactérias

A resistência bacteriana às drogas tem sido tema de diversos estudos, e constitui-se em um grande desafio aos profissionais da área da saúde. A origem da resistência nem sempre é clara, e muitos pensam que esta se desenvolve somente após o uso das drogas antimicrobianas, porém a grande variedade de genes envolvidos na resistência indica uma origem e evolução muito antiga. Alguns relatos apontam que esses genes estariam envolvidos com a resistência aos antibióticos produzidos por outros microorganismos, como *Streptomyces* spp. presentes no solo (D' COSTA *et al.*, 2006).

A transferência de genes entre as bactérias foi primeiramente descrita em 1928, em estudos de virulência de pneumococos em camundongos. Muitos dos genes adquiridos dessa forma podem carrear informações deletérias às bactérias receptoras, reduzindo sua população; outras informações são neutras, enquanto algumas, que conferem vantagem seletiva aos microorganismos, podem ser carregadas por plasmídeos e disseminar-se rapidamente numa população bacteriana (THOMAS; NIELSEN, 2005).

A transformação é o processo pelo qual o DNA pode ser absorvido a partir do ambiente onde a bactéria se encontra. O DNA pode persistir por muitas horas ou dias no meio ambiente e ser incorporado por microorganismos competentes. A transformação natural envolve a competência da bactéria receptora, ou seja, permissividade à entrada do DNA exógeno. Esta capacidade já foi comprovada, em condições naturais, para *E. coli* e outras bactérias de solo, como *Pseudomonas stutzeri* e *Acinetobacter* sp. (VRIES *et al.*,

2001). DNA puro com potencial para transferência pode ser obtido de diferentes fontes como solo, água, fezes, silagem, saliva humana, alimentos e rações (THOMAS; NIELSEN, 2005).

A conjugação envolve a troca de DNA por plasmídeos via formação de pili sexual ou pili F. A pili comunica o citoplasma de duas células e permite tanto a passagem de plasmídeos, como de segmentos de DNA cromossomal. Os integrons são pequenos plasmídeos que utilizam outros maiores para sua replicação e transmissão, enquanto que os transposons são sequências de DNA de replicação e transmissão integradas em um genoma. Estas duas moléculas são muito importantes para o desenvolvimento de resistência múltipla às drogas antimicrobianas (SHERLEY *et al.*, 2004).

Tendo em vista os aspectos negativos da transferência de informação gênica entre as bactérias, não é surpreendente que exista uma série de obstáculos a serem vencidos para que estes eventos aconteçam. Entre esses podemos citar a exclusão de superfície, que é muito importante para conjugação, uma vez que reduz a receptividade à pili F e a presença de endonucleases, que reconhecem sequências específicas do DNA exógeno e o clivam. Este último processo é menos frequente, pois quanto menor for a sequência de DNA adquirido, menor será a probabilidade de ocorrência de sítios de clivagem (THOMAS; NIELSEN, 2005). Além disso, o estabelecimento, a replicação, a transcrição e a tradução de sequências estranhas ao hospedeiro também podem ser bloqueadas (THOMAS; NIELSEN, 2005).

Resistência de *E. coli* aos antimicrobianos

E. coli é uma das espécies nas quais cepas multirresistentes aos antimicrobianos têm emergido rapidamente (SHERLEY *et al.*, 2004). No Canadá, BOERLIN *et al.* (2005) demonstraram que existe uma grande diferença na resistência aos antimicrobianos entre isolados de ETEC e outros comensais. Estudo realizado na Suíça com *E. coli* VETEC alertou para resistência às tetraciclina, sulfonamidas e estreptomicina, usadas indiscriminadamente na alimentação de suínos no país (STEPHAN; SCHUMACHER, 2001). Mesmos achados foram obtidos em amostras de animais submetidos ao abate em Portugal (PENA *et al.*, 2004). DUNLOP *et al.* (1999), nos EUA, verificaram resistência à tetraciclina em 71% de seus isolados. Porém, este índice foi considerado baixo, tendo em vista pesquisas em outros países onde esta droga é adicionada à ração dos animais.

E. coli é uma das principais espécies onde plasmídeos contendo genes envolvidos no processo de resistência múltipla aos antimicrobianos vêm sendo descritos. Essa característica está relacionada a

sua grande distribuição ambiental e propensão a albergar elementos genéticos móveis, em especial os plasmídeos. A conjugação, transposição e recombinação são amplamente incriminadas com a evolução da resistência bacteriana aos antimicrobianos. Eventos de transposição e integração são importantes mediadores da resistência múltipla às drogas antimicrobianas dentro da família Enterobacteriaceae (SHERLEY *et al.*, 2004). O uso de antimicrobianos não pode ser considerado a única pressão de seleção para bactérias resistentes. Os plasmídeos podem carrear genes com diferentes funções, tais como: fatores de virulência, adesinas, toxinas, resistência a metais pesados e genes de metabolismo de substratos incomuns (SHERLEY *et al.*, 2004). Desta forma, desinfetantes e suplementos alimentares podem apresentar uma importante força de seleção para bactérias resistentes em uma propriedade de criação de suínos. Também a resistência a um antimicrobiano pode ajudar na co-seleção de resistência à outras drogas, nos casos de resistência múltipla aos antimicrobianos (BLICKWEDE; SCHWARZ, 2004). Plasmídeos contendo genes de resistência aos antimicrobianos e enterotoxinas são descritos, assim a resistência pode ser esperada em isolados clínicos (DUNLOP *et al.*, 1999). No entanto, estudos realizados em bovinos têm apontado que estas características nem sempre estão associadas (STEPHAN; SCHUMACHER, 2001; BETTELHEIM *et al.*, 2003).

Em muitos casos, a resistência a uma determinada droga pode se estender a outras ligadas geneticamente. Como exemplo, temos a gentamicina, amplamente usada na suinocultura, cujo gene de resistência está localizado num plasmídeo, que também codifica caráter de resistência para tetraciclina, sulfonamidas e penicilinas (DUNLOP *et al.*, 1999). Os mesmos autores alertam para grande concentração de bactérias contendo estes plasmídeos nas fezes dos animais. Estudo realizado por BETTELHEIM *et al.* (2003) comprovou que tanto em bovinos, quanto em humanos, as mães são a principal fonte de infecção de *E. coli* resistentes aos neonatos, sendo estas bactérias pertencentes à microbiota intestinal, o que também pode ser esperado para os suínos (GYLES; FAIRBROTHER, 2004).

Após o uso de uma droga antimicrobiana, principalmente as de amplo espectro, pode-se observar a elevação do percentual de cepas resistentes entre bactérias patogênicas e comensais (WHITE *et al.*, 2006). Segundo DUNLOP *et al.* (1999), a redução no tratamento de animais com grupos de antimicrobianos de largo espectro pode auxiliar na redução da prevalência de *E. coli* resistentes em suínos. Porém, trabalho recente apontou que os genes e elementos móveis responsáveis pela resistência, quando adquiridos, representam um custo muito baixo à bactéria. Desta forma, a *E.*

coli tende a mantê-los, indicando que a redução na resistência aos antimicrobianos pela remoção na pressão de seleção, ou seja, na alimentação dos animais com antibióticos, pode, no mínimo, ser um processo muito lento (ENNE *et al.*, 2005). Assim, é importante a manutenção de investimentos no sentido de conservar a sanidade dos animais, reduzindo a necessidade de antibioticoterapia.

Impacto ambiental do uso de antimicrobianos na suinocultura

O impacto ambiental, conseqüente do uso abusivo de antimicrobianos na produção animal, é um fator preocupante. A contaminação do meio ambiente constitui-se num sério risco, principalmente a partir da água que recebe dejetos de suínos e aves tratados incorretamente (PETERSEN *et al.*, 2002). Além disto, bactérias com baixa patogenicidade para humanos, mas resistentes aos agentes antimicrobianos, podem transmitir essa característica para os patógenos humanos por meio de plasmídeos R (DUNLOP *et al.*, 1999). Bactérias patogênicas para o homem podem ser disseminadas para o meio ambiente a partir de dejetos e ocasionando contaminação de águas superficiais, como rios e lagos. Estudos apontam uma relação entre a detecção de bactérias resistentes aos antimicrobianos e a presença de contaminação por esgoto nos rios (KUMMERER, 2004). O dejeito suíno pode carrear inúmeros patógenos bacterianos humanos, como *Salmonella* sp., *E. coli* e *Campylobacter* sp. O tratamento dos dejetos suínos parece ser eficiente na redução das contagens de *Salmonella* sp., contudo, particularmente a *S. Typhimurium*, pode ainda ser isolada (SCHMIDT; CARDOSO, 2003).

Em condições naturais em um rio não poluído existem pouquíssimas bactérias resistentes a antimicrobianos. Isto pode ser explicado pela ausência de uma pressão de seleção; contudo, nos ambientes poluídos pela ocupação humana, a resistência aos antimicrobianos é frequentemente observada (VILANOVA *et al.*, 2004; SHEHANE *et al.*, 2005). Os coliformes totais, coliformes fecais, presença de *E. coli* e *Enterococcus* sp. são utilizados como indicadores da qualidade microbiológica de águas e dos riscos à saúde pública (VILANOVA *et al.*, 2004).

A presença de *E. coli* e outros coliformes fecais na água indicam a contaminação pelas fezes de animais, tais como os suínos e o próprio homem (QUINN *et al.*, 1994). Estes micro-organismos têm demonstrado uma grande habilidade em resistir a diversos esquemas de tratamento de dejetos, sendo muitas deles resistentes aos antimicrobianos (VILANOVA *et al.*, 2004). A principal fonte de contaminação da água por bactérias multirresistentes é a presença de dejetos sólidos e líquidos de animais, bem como excrementos de origem humana (REINTHALER *et al.*, 2003).

Estudos já reportaram que muitos eventos de transmissão de plasmídeos de resistência em *E. coli* podem ocorrer na água superficial ou no esgoto. Esses eventos acontecem principalmente quando a concentração das bactérias for alta, o que maximizaria o contato e a possibilidade de conjugação (REINTHALER *et al.*, 2003). Contagens acima de 10^3 UFC/mL, que podem ser encontradas em unidades de tratamento de esgoto, são associadas a uma resistência bacteriana seis vezes superior à esperada.

Enfim, uma vez adquirida pela *E. coli*, a resistência aos antimicrobianos pode ser transmitida a outros isolados e mantida por um longo período de tempo. Logo, a conscientização dos técnicos é fundamental, bem como a realização de estudos com o objetivo de dimensionar esse problema, aplicar e descobrir novas estratégias alternativas ou complementares ao uso racional de drogas antimicrobianas na suinocultura.

Perspectivas: alternativas ao uso de antimicrobianos

Os problemas associados à utilização de drogas antimicrobianas na suinocultura têm despertado nos pesquisadores a busca por alternativas que diminuam os riscos de infecções nesses animais. Entre essas alternativas podemos citar os probióticos, prébióticos e acidificantes (LA FUENTE *et al.*, 2005). Os probióticos são preparados com micro-organismos vivos que atuam pela biorregulação da microbiota intestinal e estímulo da fisiologia intestinal por meio da produção de compostos, como vitaminas, enzimas e ácidos orgânicos (KRITAS; MORRISON, 2005). A presença de tais micro-organismos no intestino tem sido associada à redução na contagem de *E. coli* hemolítica nos intestinos de leitões (SCHAREK *et al.*, 2005). Além disto, esses agentes também são importantes estimuladores do sistema imunológico do hospedeiro, em especial de imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina G (IgG) e da atividade dos macrófagos (KOENEN *et al.*, 2004). Os prébióticos, como os ácidos graxos voláteis, são compostos que auxiliam o crescimento seletivo da microbiota intestinal não patogênica (LA FUENTE *et al.*, 2005).

Os acidificantes atuam pela redução no pH, estimulando a proliferação de *Lactobacillus* sp., reduzindo a multiplicação de bactérias patogênicas, como *Salmonella* sp. e *E. coli*, no intestino (TSAI *et al.*, 2005). Entre os principais ácidos orgânicos que servem de suplemento nas rações animais, podemos citar o acético, benzoico, cítrico, fórmico, fumárico, láctico, fosfórico, propiônico, sórbico e tartárico (LA FUENTE *et al.*, 2005). Além das propriedades antimicrobianas, os acidificantes melhoram a digestibilidade de outros componentes, como proteínas e aminoácidos, melhorando a eficiência enzimática, sendo desta forma de grande importância à nutrição animal (TSAI *et al.*, 2005).

A vacinação de fêmeas antes do parto tem sido de grande utilidade no controle da colibacilose e da doença do edema (KEN; BILKEI, 2003). O colostro das fêmeas imunizadas contém quantidades suficientes de imunoglobulinas para proteção dos filhotes. Dentre estas, podemos citar a IgA e IgG, que desempenham o papel de proteger os filhotes na fase inicial de sua vida. Quanto maior o número de parições, maior a proteção transmitida da fêmea aos filhotes (MACHADO NETO *et al.*, 2001). Este fato é verdadeiro especialmente para fêmeas de primeira cria oriundas de propriedades onde as enfermidades ocasionadas por *E. coli* são raras ou inexistentes (RIISING *et al.*, 2005). Além disso, o colostro contém fatores específicos como transferrinas e lactoferrinas, que auxiliam na prevenção das enfermidades ocasionadas por *E. coli* (HENTON; HUNTER, 1994). Muitas vacinas empregam tecnologias atuais, como o uso de fímbricas ou toxinas purificadas, e vacinas de DNA ou subunidade proteica (RIISING *et al.*, 2005; LIANG *et al.*, 2006). A estimulação oral dos leitões com fímbrica purificada (F4) tem sido eficiente em estimular uma imunidade de mucosa nas placas de Peyer. Esta imunidade é muito importante, principalmente para redução da diarreia pós-desmame, que ocorre numa fase de vida dos animais, na qual os anticorpos maternos transmitidos pelo colostro não são protetores (SNOECK *et al.*, 2006).

A identificação dos fatores de virulência, associados à patogênese da enfermidade e as técnicas de DNA recombinante têm permitido o surgimento de vacinas mais eficientes na proteção dos animais. MABONI *et al.* (2007) verificaram a presença de diversos patótipos de *E. coli* em amostras de granjas suínolas, enfatizando as vantagens do emprego, nestes locais, de vacinas autógenas. Nos casos de falhas vacinais, a caracterização dos isolados envolvidos e o uso destas vacinas autógenas se apresentam muito importantes (BERTSCHINGER; FAIRBROTHER, 1999). Conforme os mesmos autores, a prevenção das infecções intestinais por *E. coli*, em suínos, envolve a redução no número de *E. coli* patogênicas no meio ambiente por meio da adoção de boas práticas de higiene, melhora no manejo e provisão de uma imunidade completa aos animais.

REFERÊNCIAS

- AN, H.Y.; FAIRBROTHER, J.M.; DÉSAUTELS, C.; MABROUK, T.; DUGOURD, D.; DEZFULIAN, H.; HAREL, J. Presence of the LEE (locus of enterocyte effacement) in pig attaching and effacing *Escherichia coli* and characterization of *eae*, *espA*, *espB* and *espD* genes of PEPEC (pig EPEC) strain 1390. *Microbial Pathogenesis*, v.28, n.5, p.291-300, 2000.
- BERTSCHINGER, H.U.; FAIRBROTHER, J.M. *Escherichia coli* infections. In: STRAW, B.E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W.L.; TAYLOR, D.J. (Ed.). *Diseases of swine*. Iowa: Iowa State University Press, 1999. Cap.32, p.431-468.
- BETTELHEIM, K.A.; HORNITZKY, M.A.; DJORDJEVIC, S.P.; KUZEVSKI, A. Antibiotic resistance among verocytotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC) and non-VTEC isolated from domestic animals and humans. *Journal of Medical Microbiology*, v.52, n.2, p.155-162, 2003.
- BLICKWEDE, M.; SCHWARZ, S. Molecular analysis of florfenicol-resistant *Escherichia coli* isolates from pigs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.53, n.1, p.58-64, 2004.
- BOERLIN, P.; TRAVIS, R.; GYLES, C.L.; REID-SMITH, R.; LIM, N.J.H.; NICHOLSON, V., MCEWEN, S.A.; FRIENDSHIP, R.; ARCHAMBAULT, M. Antimicrobial resistance and virulence genes of *Escherichia coli* isolates from swine in Ontario. *Applied and Environmental Microbiology*, v.71, n.11, p.6753-6761, 2005.
- BRITO, B.G.; VIDOTTO, M.C.; BERBEL, M.M.; TAGLIARI, K.C. Fatores de virulência presentes em amostras de *E. coli* uropatogênicas - UPEC para suínos. *Ciência Rural*, v.34, n.2, p.645-652, 2004.
- CLEARY, J.; LAI, L.C.; SHAW, R.K.; IWANOWSKA, A.S.; DONNENBERG, M.S.; FRANKEL, G.; KNUITON, S. Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) adhesion to intestinal epithelial cells: role of bundle-forming pili (BFP), EspA filaments and intimin. *Microbiology*, v.150, Pt 3, p.527-538, 2004.
- COOPER, V.L. Diagnosis of neonatal pig diarrhea. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*, v.16, n.1, p.117-133, 2000.
- D'OSTA, V.M.; MCGRANN, K.M.; HUGHES, D.W.; WRIGHT, G.D. Sampling the antibiotic resistome. *Science*, v.311, n.5759, p.374-377, 2006.
- DO, T.N.; CU, P.H.; NGUYEN, H.X.; AU, T.X.; VU, Q.N.; DRIESEN, S.J.; TOWNSEND, K.M.; HIN, J.J.C.; TROTT, D.J. Pathotypes and serogroups of enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from pre-weaning pigs in north Vietnam. *Journal of Medical Microbiology*, v.55, n.1, p.93-99, 2006.
- DUNLOP, R.H.; MCEWEN, S.A.; MEEK, A.H.; FRIENDSHIP, R.M.; BLACK, W.D.; CLARKE, R.C. Sampling considerations for herd-level measurement of faecal *Escherichia coli* antimicrobial resistance in finisher pigs. *Epidemiology and Infection*, v.122, n.3, p.485-496, 1999.
- ENNE, V.I.; DELSOL, A.A.; DAVIS, G.R.; HAYWARD, S.L.; ROE, J.M.; BENNETT, P.M. Assessment of the fitness impacts on *Escherichia coli* of acquisition of antibiotic resistance genes encoded by different types of genetic element. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.56, n.3, p.544-551, 2005.

- GARTNER, J.F.; SCHMIDT, M.A. Comparative analysis of locus of enterocyte effacement pathogenicity islands of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, v.72, n.11, p.6722-6728, 2004.
- GIRÃO, D.M.; BANDO, S.Y.; GIRÃO, V.B.; FILHO, C.A.M.; FRACALANZZA, S.E.L.; TRABULSI, L.R.; NETO, V.M. Characterization of typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) strains of the classical O55 serogroup by RAPD analysis. *Revista de Microbiologia*, v.30, n.4, p.1-6, 1999.
- GYLES, C.L.; FAIRBROTHER, J.M. *Escherichia coli*. In: GYLES, C.L.; PRESCOTT, J.F.; SONGER, J.G.; THOEN, C.O. (Ed.). *Pathogenesis of bacterial infections in animals*. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 2004. p.193-214.
- HENTON, M.M.; HUNTER, P. *E. coli* infections. In: COETZER, J.A.W.; TUSTIN, R.C. (Ed.). *Infectious diseases of livestock*. Oxford University Press, 1994. p.1085-1099.
- KAU, A.L.; HUNSTAD, D.A.; HULTGREN, S.J. Interaction of uropathogenic *Escherichia coli* with host uroepithelium. *Current Opinion in Microbiology*, v.8, n.1, p.54-59, 2005.
- KEN, C.; BILKEI, G. Effects of vaccination and of a phytogenic feed additive on postweaning mortality due to *Escherichia coli* and on piglet performance. *Veterinary Record*, v.153, n.10, p.302-303, 2003.
- KOENEN, M.E.; KRAMER, J.; HULST, R.; HERES, L.; JEURISSEN, S.H.M.; BOERSMA, W.J.A. Immunomodulation by probiotic lactobacilli in layer- and meat-type chickens. *British Poultry Science*, v.45, n.3, p.355-366, 2004.
- KRITAS, S.K.; MORRISON, R.B. Evaluation of probiotics as a substitute for antibiotics in a large pig nursery. *Veterinary Record*, v.156, n.14, p.447-448, 2005.
- KUMMERER, K. Resistance in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.54, n.2, p.311-320, 2004.
- LA FUENTE, J.M. Aditivos zootécnicos: Alternativas a los antibióticos como promotores de crecimiento en porcino. In: CONGRESSO DA ASSOCIAÇÃO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 12., 2005, Fortaleza, CE. *Resumo*. Fortaleza: 2005. p.96-127.
- LIANG, W.; HUANG, Y.; YANG, X.; ZHOU, Z.; PAN, A.; QIAN, B.; HUANG, C.; CHEN, J.; ZHANG, D. Oral immunization of mice with plant-derived fimbrial adhesin FaeG induces systemic and mucosal K88ad enterotoxigenic *Escherichia coli*-specific immune responses. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, v.46, p.393-399, 2006.
- MABONI, F.; COSTA, M.M.; KOLLING, L.; VARGAS, A.C. Perfil de patotipia, resistência aos antimicrobianos e presença de plasmídeos em isolados de *Escherichia coli* obtidos de suínos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MICROBIOLOGIA, 24., 2007. Brasília, DF. *Anais*. Brasília, 2007. 1-CD_ROM.
- MACHADO NETO, R.; PACKER, I.U.; MENTEN, J.F.; LAVORENTI, A. Efeito da raça, dieta, época e ordem de parto na concentração de imunoglobulina G no colostro de suínos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.36, n.10, p.1295-1299, 2001.
- MOXLEY, R.A. Edema disease. *Veterinary Clinical of North America: Food Animal Practice*, v.16, n.1, p.175-185, 2000.
- PENA, A.; SERRANO, C.; RÉU, C.; BAETA, L.; CALDERÓN, V.; SILVEIRA, I.; SOUSA, J.C.; PEIXE, L. Antibiotic residues in edible tissues and antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in pigs from Portugal. *Food Additive Contamination*, v.21, n.8, p.749-755, 2004.
- PERNA, N.T.; MAYHEW, G.F.; PÓSFAL, G.; ELLIOTT, S.; DONNENBERG, M.S.; KAPER, J.B.; BLATTNER, F.R. Molecular evolution of a pathogenicity island from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infection and Immunity*, v.66, n.8, p.3810-3817, 1998.
- PETERSEN, A.; ANDERSEN, J.S.; KAEWMAK, T.; SOMSIRI, T.; DALSGAARD, A. Impact of integrated fish farming on antimicrobial resistance in a pond environment. *Applied and Environmental Microbiology*, v.68, n.12, p.6036-6042, 2002.
- PORTO, R.N.C.; SOBESTIANSKY, J.; PACHECO, M.; MATOS, C.; GAMBARINI, M.L. Aspectos físicos químicos e microbiológicos da urina de matrizes suínas descartadas. *Ciência Rural*, v.33, n.2, p.319-324, 2003.
- QUINN, P.J.; CARTER, M.E.; MARKEY, B.K.; CARTER, G.R. *Clinical veterinary microbiology*. London: Wolfe, 1994. 648p.
- REINTHALER, F.F.; POSCH, J.; FEIER, L.G.; WÜST, G.; HAAS, D.; RUCKENBAUER, G.; MASCHER, F.; MARTH, E. Antibiotic resistance of *E. coli* in sewage and sludge. *Water Research*, v.37, n.8, p.1685-1690, 2003.
- RIISING, H.J.; MURMANS, M.; WITVLIET, M. Protection against neonatal *Escherichia coli* diarrhoea in pigs by vaccination of sows with a new vaccine that contains purified enterotoxigenic *E. coli* virulence factors F4ac, F4ab, F5 and F6 fimbrial antigens and heat-labile *E. coli* enterotoxin (LT) toxoid. *Journal of Veterinary Medicine. Series B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, v.52, n.6, p.296-300, 2005.
- SCHAREK, L.; GUTH, J.; REITER, K.; WEYRAUCH, K.D.; TARAS, D.; SCHWERK, P.; SCHIERACK, P.; SCHMIDT, M.F.; WIELER, L.H.; TEDIN, K. Influence of a probiotic *Enterococcus faecium* strain on development of the immune system of sows and piglets. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.105, n.1-2, p.151-161, 2005.

- SCHMIDT, V.; CARDOSO, M.R.I. Sobrevivência e perfil de resistência aos antimicrobianos de *Salmonella* sp. isoladas em um sistema de tratamento de dejetos suínos. *Ciência Rural*, v.33, n.5, p.881-888, 2003.
- SHEHANE, S.D.; HARWOOD, V.J.; WHITLOCK, J.E.; ROSE, J.B. The influence of rainfall on the incidence of microbial faecal indicators and the dominant sources of faecal pollution in a Florida river. *Journal of Applied Microbiology*, v.98, n.5, p.1127-1136, 2005.
- SHERLEY, M.; GORDON, D.M.; COLLIGNON, P.J. Evolution of multi-resistance plasmids in Australian clinical isolates of *Escherichia coli*. *Microbiology*, v.150, n.Pt 5, p.1539-1546, 2004.
- SILVEIRA, W.D.; BENETTI, F.; LANCELOTTI, M.; FERREIRA, A.; SOLFERINI, V.N.; BROCCHI, M. Biological and genetic characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.43, n.6, p.303-310, 2001.
- SNOECK, V.; VERFAILLIE, T.; VERDONCK, F.; GODDEERIS, B.M.; COX, E. The jejunal Peyer's patches are the major inductive sites of the F4-specific immune response following intestinal immunization of pigs with F4 (k88) fimbriae. *Vaccine*, v.24, p.3812-3820, 2006.
- SOBESTIANSKY, J.; MORES, N.; VIEIRA, R.A.B. *Infecções urinárias na fêmea suína*. Concórdia, SC: EMBRAPA-CNPISA, 1991. 49p. (Circular Técnica 11).
- STEPHAN, R.; SCHUMACHER, S. Resistance patterns of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains isolated from animals, food and asymptomatic human carriers in Switzerland. *Letters in Applied Microbiology*, v.32, n.2, p.114-117, 2001.
- TENG, L.J.; HSUEH, P.R.; LIAW, S.J.; HO, S.W.; TSAI, J.C. Genetic detection of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from children with sporadic diarrhea. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, v.37, n.6, p.327-334, 2004.
- THOMAS, C.M.; NIELSEN, K.M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nature Reviews. Microbiology*, v.3, n.9, p.711-721, 2005.
- TOTH, I.; SCHMIDT, H.; DOW, M.; MALIK A.; OSWALD, E.; NAGY, B. Transduction of porcine enteropathogenic *Escherichia coli* with a derivative of a Shiga toxin 2-encoding bacteriophage in a porcine ligated ileal loop system. *Applied and Environmental Microbiology*, v.69, n.12, p.7242-7247, 2003.
- TSAI, C.C.; HSIH, H.; CHIU, H.; LAI, Y.; LIU, J.H.; BI, Y.; TSEN, H.Y. Antagonistic activity against *Salmonella* infection in vitro and in vivo for two *Lactobacillus* strains from swine and poultry. *International Journal of Food Microbiology*, v.102, n.2, p.185-194, 2005.
- VILANOVA, X.; MANERO, A.; CERDÀ-CUÉLLAR, M.; BLANCH, A.R. The composition and persistence of faecal coliforms and enterococcal populations in sewage treatment plants. *Journal of Applied Microbiology*, v.96, n.2, p.279-288, 2004.
- VRIES, J.; MEIER, P.; WACKERNAGEL, W. The natural transformation of the soil bacteria *Pseudomonas stutzeri* and *Acinetobacter* sp. by transgenic plant DNA strictly depends on homologous sequences in the recipient cells. *FEMS Microbiology Letters*, v.195, n.2, p.211-215, 2001.
- WHITE, D.G.; FEDORKA-CRAY, P.; CHILLER, T.C. The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). *NMC Annual Meeting Proceedings*, 2006. p.56-60.

Recebido em 28/3/08

Aceito em 12/5/09