

Diarreia causada por *Escherichia coli* enteropatogênica: Um problema econômico e sanitário na cunicultura

Diarrhea caused by enteropathogenic *Escherichia coli*: An economic and health issue in rabbit farming

Diarrea causada por *Escherichia coli* enteropatógena: Un problema económico y sanitario en la cunicultura

Dennys Monteiro Girão^{1*}, Johanna de Carvalho Girão²

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Instituto de Microbiologia Paulo de Góes (IMPG/UFRJ)

²Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química de Produtos Naturais - Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais Walter Mors (IPPN/UFRJ)

*e-mail: giraoadm@micro.ufrj.br

RESUMO

Escherichia coli enteropatogênica (EPEC) corresponde a um enteropatógeno importante que causa diarreia no homem, animais domésticos, de criação e silvestres. Entre os coelhos, embora este enteropatógeno seja capaz de causar quadros severos de diarreia, com grande possibilidade de disseminação para a criação, poucos são os estudos que visam estabelecer a frequência de isolamento e monitoramento da resistência desta bactéria aos antimicrobianos. Embora não tenhamos uma quantificação precisa, diarreia por EPEC é responsável por grandes prejuízos econômicos na criação, pela mortalidade (diretos), bem como pela morbidade dos animais (indiretos). Além disto, como amostras de EPEC isoladas de coelhos (REPEC) compartilham similaridades com EPEC isoladas de humanos, são um potencial risco zoonótico, podendo ser veiculados tanto pelo contato direto com os animais bem como pelo consumo da carne contaminada com REPEC. Pela carência de dados precisos e atualizados, é fundamental a condução de estudos referentes a etiologia, mecanismos de virulência, resistência aos antimicrobianos e controle microbiológico da carne em relação a presença de REPEC.

Palavras-chave: Coelho; cunicultura; diarreia; *Escherichia coli* enteropatogênica; *Oryctolagus cuniculus*.

ABSTRACT

Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) is a significant enteric pathogen associated with diarrheal disease in humans, as well as in domestic, farmed, and wildlife animals. In rabbits, EPEC can cause severe diarrhea with high transmission potential within breeding populations. However, there is a paucity of studies aimed at determining its isolation frequency and monitoring antimicrobial resistance in this context. Although precise epidemiological data are lacking, EPEC-associated diarrhea is believed to cause considerable economic losses in rabbit production—directly through mortality and indirectly through morbidity and reduced productivity.

Furthermore, rabbit-derived EPEC strains (REPEC) share notable genetic and pathogenic similarities with human EPEC isolates, representing a potential zoonotic threat. Transmission may occur through direct contact with infected animals or via consumption of meat contaminated with REPEC. Given the limited and outdated data currently available, there is a clear need for comprehensive studies focused on the etiology, virulence mechanisms, antimicrobial resistance profiles, and microbiological safety of rabbit meat in relation to REPEC contamination.

Keywords: Diarrhea; enteropathogenic *Escherichia coli*; *Oryctolagus cuniculus*; rabbit; rabbit farming.

RESUMEN

Escherichia coli enteropatógena (ECEP) corresponde a un importante enteropatógeno que causa diarrea en el ser humano, en animales domésticos, de cría y silvestres. En los conejos, aunque este enteropatógeno es capaz de provocar cuadros severos de diarrea con alta posibilidad de diseminación dentro de la crianza, son pocos los estudios que buscan establecer la frecuencia de aislamiento y el monitoreo de la resistencia de esta bacteria a los antimicrobianos. Aunque no se disponga de una cuantificación precisa, la diarrea causada por ECEP es responsable de grandes pérdidas económicas en la producción cunícola, tanto por la mortalidad (daños directos) como por la morbilidad de los animales (daños indirectos). Además, dado que las cepas de ECEP aisladas de conejos (REPEC) comparten similitudes con las aisladas de humanos, representan un potencial riesgo zoonótico, pudiendo transmitirse tanto por el contacto directo con los animales como por el consumo de carne contaminada con REPEC. Debido a la escasez de datos precisos y actualizados, es fundamental la realización de estudios sobre la etiología, los mecanismos de virulencia, la resistencia a los antimicrobianos y el control microbiológico de la carne en relación con la presencia de REPEC.

Palabras-clave: Conejo; cunicultura; diarrea; *Escherichia coli* enteropatógena; *Oryctolagus cuniculus*.

Introdução

A doença diarreica é responsável por grandes perdas econômicas (diretas ou indiretas) na cunicultura e inúmeros são os fatores, tanto de origem infecciosa (vírus, protozoários ou bactérias) como não infecciosas (estresse, alimentação, calor, entre outros). Mesmo os quadros diarreicos primários, de origem não infecciosos, podem ocasionar desequilíbrio microbiológico e/ou imunológico e em alguns casos, evoluir para um quadro de diarreia infecciosa secundária (CAMGUILHEM e MILON, 1989; LYUTSKANOVET al., 2005; PEETERS, 1993; BLANCO et al., 1997).

Entre os agentes infecciosos que tem sido associados com diarreia em coelhos, os mais comuns são: *Salmonella* spp., *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *Clostridium piliforme* (anterior *Bacillus piliformis*), *Clostridium difficile*, *Clostridium spiroforme*, *Clostridium perfringens*, rotavírus e coccídeos (AGNOLETTI, 2012; BLANCO et al., 1993). São muito frequentes as infecções mistas, especialmente EPEC associada com rotavírus ou EPEC com coccídeos (PEETERS, et al., 1984; PERCY et al., 1993).

Embora a diarreia represente uma das principais causas de perdas econômicas na cunicultura, sobretudo em sistemas de criação intensiva, ainda são escassos os estudos que investigam, de forma sistemática, a etiologia e o perfil de resistência aos antimicrobianos dos enteropatógenos bacterianos envolvidos (BLANCO et al., 1998). Mesmo em países onde a cunicultura é uma atividade comercial consolidada, tecnologicamente estruturada e economicamente relevante, observa-se uma carência de dados atualizados que subsidiem estratégias de controle eficazes. Assim, as medidas de prevenção e tratamento da doença diarreica em coelhos continuam, em grande parte, baseadas em informações epidemiológicas limitadas e desatualizadas, ou em abordagens empíricas pautadas no método de tentativa e erro.

Neste artigo de revisão, iremos abordar especificamente a *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC) como agente causador de diarreia em coelhos, sua importância, patogenicidade, resistência a antimicrobianos e controle na criação.

Desenvolvimento

***Escherichia coli* diarreiogênica**

A *Escherichia coli*, embora participante da microbiota intestinal do homem e de várias espécies animais, apresentam alguns patotipos capazes de desencadear diarreia por diferentes mecanismos (tais como produção de toxinas, invasão e adesão celular). Este grupo é denominado *Escherichia coli* diarreiogênica (DEC) (GOMES et al., 2016). Em coelhos, a presença de colibacilos na microbiota intestinal é bem reduzida (quando comparado a outros mamíferos) e quando abundante nas fezes destes animais normalmente representam doença diarreica por EPEC (BLANCO et al., 1998; IGUAL 2004).

Até o momento são reconhecidas 6 categorias ou patotipos de DEC, *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC) e *E. coli* produtora de toxina de Shiga (STEC/EHEC) (NATARO E KAPER, 1998).

***Escherichia coli* enteropatogênica – EPEC.**

EPEC foi o primeiro patotipo de DEC caracterizado (entre 1945-55), quando a distinção entre EPEC e as *E. coli* não diarreiogênicas baseavam-se apenas na caracterização sorológica de seus antígenos superficiais (sorologia O:K:H). Entretanto, somente algumas décadas depois, o mecanismo pelo qual EPEC causa diarreia foi elucidado. O trabalho pioneiro de Staley e colaboradores em 1969 (STALEY et al., 1969) com porcos recém-nascidos infectados experimentalmente com EPEC, demonstraram a capacidade desta bactéria em causar adesão íntima e penetração no enterócito. Mais tarde, outro estudo (MOON et al., 1983) demonstrou a capacidade de amostras de EPEC (isoladas de humanos e de coelhos) produzirem uma adesão íntima ao enterócito e uma lesão histopatológica característica. Esta lesão no enterócito foi denominada como “attaching and effacing” (lesão AE) e caracterizada como o principal mecanismo de virulência de EPEC (MOON et al., 1983).

Inicialmente uma ligação não íntima, mediada por adesinas fimbriais e afimbriais, aproximam e ancoram a bactéria à região apical do enterócito (como indicado na figura 1A). Na

sequência, diferentes proteínas produzidas pela bactéria (EPEC) são transferidas para o enterócito, por meio de um aparato secretor (que lembra uma seringa com agulha) que se acopla intimamente ao enterócito. Estas proteínas efetoras transferidas pela bactéria, incluem o próprio receptor celular para adesão da EPEC na membrana do enterócito, denominado Tir (translocated intimin receptor), bem como outras proteínas que vão sinalizar diversos eventos celulares, entre eles a despolimerização e mobilização de diferentes filamentos proteicos que compõem o citoesqueleto celular (principalmente actina) o que ocasiona a desestruturação das

microvilosidades intestinais adjacentes ao ponto de íntimo contato bactéria-célula, como pode ser visto na figura 1B. Em seguida, nesta mesma região, ocorre uma intensa repolimerização dos filamentos de actina no enterócito, formando uma estrutura protuberante (em forma de pedestal) envolvendo parcialmente a bactéria e que se projeta para a luz intestinal (NATARO E KAPER, 1998). Os eventos de formação da lesão AE por EPEC aqui descritos de forma bastante simplificada podem ser detalhadamente analisados em dois artigos de revisão (CROXEN; FINLAY, 2010; LEE; KIM; YOON, 2022).

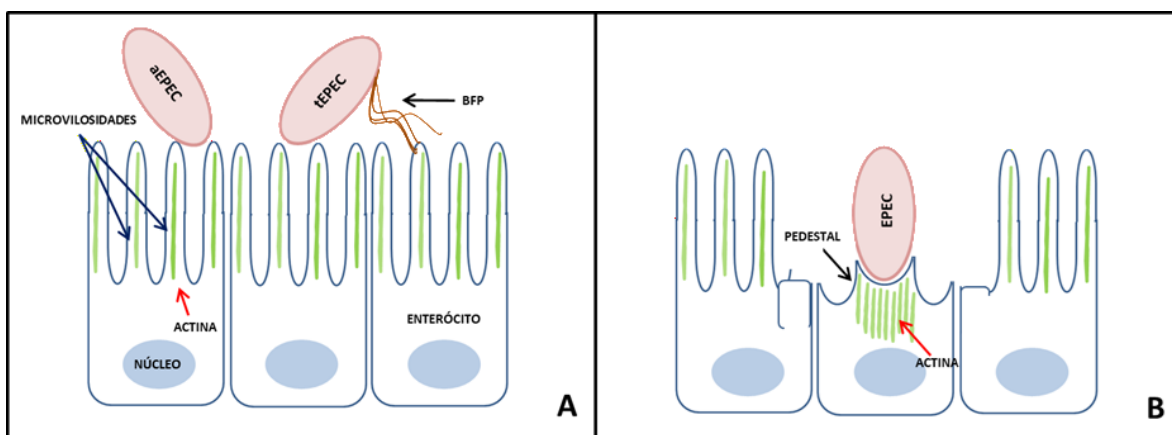


Figura 1 – Em (A) representação esquemática de enterócitos intestinais, contendo microvilosidades (seta azul) estruturadas por filamentos proteicos, principalmente actina polimerizada (seta vermelha). O processo de adesão de EPEC ao enterócito pode ser facilitado por adesinas filamentosas (ex. BFP em tEPEC) (seta preta). Em (B) EPEC em um processo de adesão íntima com o enterócito, destruição das microvilosidades e intensa repolimerização de actina (seta vermelha) na região de íntima adesão bactéria-célula, formando uma estrutura protuberante (pedestal) envolvendo parcialmente a bactéria (seta preta). Fonte: Elaborado pelo autor

A depleção das microvilosidades dos enterócitos ocasiona uma drástica diminuição da superfície absorviva do epitélio intestinal. Todos os genes diretamente envolvidos na formação da lesão AE estão codificados no

cromossomo de EPEC (t-EPEC e a-EPEC), em uma grande região (ilha de patogenicidade) denominada “Locus of enterocyte effacement” (LEE) (NATARO E KAPER, 1998) representado na figura 2.

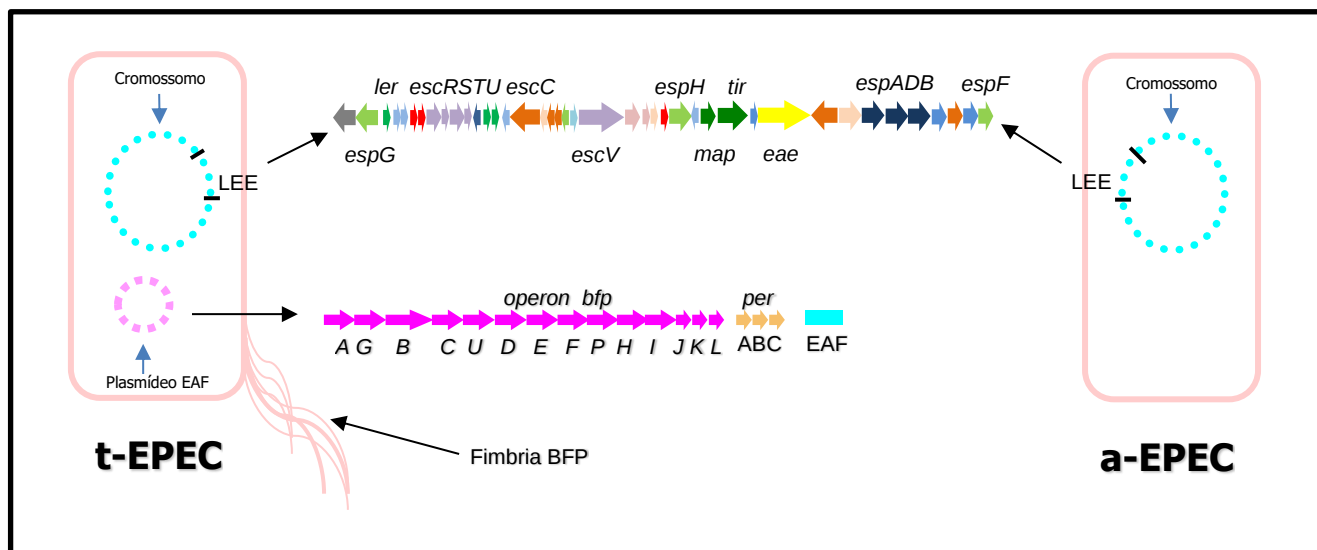


Figura 2 - Representação esquemática da ilha de patogenicidade (LEE) presente no cromossomo de EPEC (aEPEC e tEPEC), responsável por codificar todas as proteínas estruturais, reguladoras e efetoras necessárias para desencadear a lesão AE. Nas tEPEC, ainda ocorre um plasmídeo (pEAF) que alberga o operon da fímbria BFP, ausente nas aEPEC e REPEC. Fonte: Elaborado pelo autor

Além de LEE, uma adesina fimbrial denominada Bundle Forming Pilus (BFP), codificada pelo operon *bfp* corresponde a um importante fator de virulência, presente no plasmídeo EAF (pEAF - EPEC adherece factor) presente em certas EPEC (NATARO E KAPER, 1998).

As EPEC podem ser divididas em dois subtipos: as EPEC típicas (tEPEC) e as EPEC atípicas (aEPEC). Ambas

albergam a ilha de patogenicidade LEE, sendo potencialmente capazes de causar a lesão AE e incapazes de produzir toxina de Shiga (toxina característica do patotipo STEC). As tEPEC, além de LEE, possuem pEAF, logo a fímbria BFP. Já as aEPEC são desprovidas deste plasmídeo, e desta forma, não possuem BFP (figura 2) (TRABULSI et al., 2002).

Alguns autores sugerem que sorotipos de tEPEC têm o homem como

único reservatório, uma vez que dificilmente são encontradas em animais, enquanto as aEPEC são enteropatógenos primários de animais e nas infecções em humanos têm os animais como provável reservatório (NATARO E KAPER, 1998; TRABULSI et al., 2002).

A própria nomenclatura desse patotipo tem se mostrado confusa, especialmente em relação à categorização das EPEC isoladas de diferentes espécies animais. Nesses casos, a sigla EPEC é complementada pela inicial do hospedeiro de origem, originando denominações como REPEC (*Rabbit* EPEC), DEPEC (*Dog* EPEC), CEPEC (*Cat* EPEC), PEPEC (*Pig* EPEC), BEPEC (*Bovine* EPEC) e MEPEC (*Monkey* EPEC) (AN et al., 2000; CARVALHO et al., 2003; GOFFAUX et al., 2000; MILON et al., 1999). Neste tipo de nomenclatura, amostras que carregam ou não o pEAF são classificadas indistintamente. Isto deve ser visto com certa cautela, pois pode induzir a interpretação de especiação de patotipos de EPEC nestes animais, sugerindo a presença de marcadores de virulência exclusivos para cada subgrupo, o que não corresponde a uma realidade. Alguns estudos até demonstram a existência de certos marcadores de virulência

(especialmente adesinas) associados a amostras provenientes de hospedeiros específicos (ver mais adiante em “Adesinas de REPEC”). Contudo, entendemos que a categorização das amostras de EPEC, independente do hospedeiro da qual foi isolada, e a distinção apenas em tEPEC e aEPEC (com base em suas características de virulência) fazem mais sentido microbiológico e minimizam possíveis equívocos epidemiológicos.

Entretanto, neste artigo de revisão adotaremos a sigla REPEC para nos referirmos às amostras de EPEC isoladas de coelhos, apenas para manter a coerência com a terminologia utilizada na literatura e facilitar a compreensão do texto, e não para sugerir a existência de um subpatotipo espécie-específico. De modo geral, essas amostras (REPEC) apresentam um perfil de virulência compatível com o de aEPEC. Embora seja possível que, no futuro, estudos mais aprofundados identifiquem sorotipos ou subgrupos com maior espécie-especificidade em coelhos, essa hipótese ainda carece de evidências conclusivas e, portanto, a utilização da sigla REPEC deve ser interpretada com cautela.

REPEC e a diarreia em coelhos

As manifestações clínicas observadas em coelhos infectados (naturalmente ou de forma experimental) por REPEC podem variar muito, ocorrendo desde portadores assintomáticos, animais com diarreia leve de curto período, assim como quadros mais severos, de diarreia profusa e fulminante (BLANCO et al., 1993; NOUGAYRÈDE *et al.*, 1999).

Amostras de REPEC isolada de coelho tem sido associada principalmente aos sorotipos O15:HNM, O20:H7, O103:H2, O109:H7, O128:H2, O132:H2 e O153:H7 (BLANCO, et al., 1996). Uma alta letalidade está associada à presença de certos sorotipos de REPEC, entre eles O103:H2 que é o sorotipo mais frequentemente envolvido na Europa, sendo caracterizado como causadores da diarreia amarelada em coelhas lactantes (CAMGUILHEM e MILON, 1989).

Na Galícia, um estudo conduzido entre 1989-94 onde espécimes fecais de 183 coelhos foram analisados (128 com diarreia e 55 sem diarreia), REPEC foi encontrado em 72% dos animais com diarreia e em 16% dos animais sem diarreia, sendo o sorogrupo O103 o mais frequente (BLANCO et al., 1998).

Em Portugal, entre 2007-2011, a ocorrência de REPEC observada em 41 criações comerciais de coelho foi de 17,1% (CALHOA et al., 2012). Neste mesmo país, foi descrito um surto de REPEC que acometeu uma granja industrial em 2006, levando a morte súbita de 120 coelhas em lactação (12% do plantel de reprodutoras) e 800 láparos. Os animais apresentavam diarreia aquosa de cor amarela que sujava toda a região perianal. Na necrópsia foram observados intestinos cheios de conteúdo líquido e a análise bacteriológica dos fragmentos intestinais e fígado destes animais revelaram a presença de REPEC. Todavia, neste artigo, os autores não indicaram o sorotipo envolvido (CAMPO et al., 2007). Em outro estudo, foram analisados 52 coelhos (32 jovens e 20 adultos) de um criador no norte de Portugal em janeiro de 2006, dos quais foram isolados REPEC em 22 animais. Os sorotipos envolvidos foram O103:H2 (n=17), O92:HNM (n=3) e O26:HNM (n=2). Neste estudo é interessante notar que todas as 22 amostras de REPEC identificadas foram relatadas pelos autores como positivas para a fímbria BFP (*bfpA*), sendo assim, corresponderiam provavelmente a t-EPEC (POETA et al., 2010). Este seria, até onde

conhecemos, o único relato de t-EPEC isolada de coelhos, embora os próprios autores não façam menção sobre isso no artigo. Amostras de t-EPEC são mais frequentes em amostras de origem humanas embora já tenham sido isoladas de outros animais como macaco (CARVALHO et al., 2003), enquanto a-EPEC são as prevalentes entre animais (coelho, cão, gato, bovinos, ovinos, cavalos) bem como ocorrem também em humanos em alta frequência (TRABULSI et al., 2002).

Na Itália, os principais sorogrupos de REPEC foram O103 (46%), O145 (11%), O157 (7%), O15, O59, O126, O177, O148 (3% cada) e 15% eram ONT (BADAGLICCA et al., 2018).

No Brasil, Penteado et al. (2002) estudaram 278 espécimes fecais de coelhos, provenientes de 12 criadores localizados no estado de São Paulo, tendo observado a predominância dos sorotipos O132:H2 (70%), O128:H2, O153:H7 e ONT:H6 (6,6% cada) correspondendo juntos a quase 90% das amostras analisadas, e em menor frequência, os sorotipos O110:H6, O126:HNM, O126:H20, O145:HNT, ONT:H1. Em um outro estudo, conduzido pelo nosso grupo (MACHADO, 2010), foram analisados

espécimes fecais de 852 coelhos, no período de 2006-2008, provenientes de 40 pontos de coleta, envolvendo criadores, lojas e proprietários de PET de diferentes estados do Brasil [RJ (n=16), SP (n=10), PR (n=6), MG (n=2), BA (n=1), DF (n=1), RS (n=1), RN (n=1), PB (n=1), GO (n=1)]. Neste estudo, os sorotipos predominantes foram O178:H7 (37,5%), O49:H2 (16,2%) e O153:H7 (5,9%) e em menor frequência O6:H6; O88:H25; O109:H21; O131:H45; O132:H34 e O153:H6 (MACHADO, 2010), demonstrando maior distribuição das amostras pelos sorotipos de REPEC, quando comparados aos estudos conduzidos na Europa (BLANCO et al., 1996; BLANCO et al., 1998; POETA et al., 2010) e em São Paulo (PENTEADO et al., 2002).

Diferentemente do estudo com criadores de São Paulo (PENTEADO et al., 2002), onde o sorotipo O132:H2 foi o mais prevalente (70%), no estudo de Machado (2010) este sorotipo não foi encontrado, mesmo sendo quase 30% dos espécimes coletados e 25% das amostras de REPEC provenientes de animais de criadores de São Paulo. Além disso, no Brasil, em ambos os estudos, não foram encontrados o sorotipo O103:H2, o mais prevalente na Europa.

Um estudo conduzido com 141 animais provenientes de 5 fornecedores comerciais de 5 instituições de pesquisa foram isoladas REPEC em 6 (4,3%) dos animais, os quais não apresentavam lesões intestinais características de REPEC. Contudo, 3 destes animais apresentavam inflamação intestinal plasmocitária, mas sem sintomatologia de diarreia. Os autores ainda referem a possibilidade destes animais assintomáticos servirem como reservatório de REPEC (SWENNES et al., 2013).

No México, um conjunto de 58 coelhos apresentando um perfil clínico entérico (depressão, anorexia, desidratação, distensão abdominal, diarreia líquido-mucoide e morte em 24 horas) foram analisados para presença de alguns agentes bacterianos (incluindo EPEC), *Eiméria* spp., e rotavírus. O mais frequente entre estes animais foi *Eimeria* spp. (78%), *Aeromonas* spp. (15%) e EPEC (9%) (GARCÍA-RUBIO et al., 2017).

Embora REPEC represente um importante agente causador de diarreia entre coelhos, especialmente no período pós-desmame, onde a morbidade pode variar de 30-80% e a mortalidade 60-80%

(CAMGUILHEM E MILON, 1989; LYUTSKANOVET al., 2005), este patotipo também pode ser isolado de animais sem diarreia (portadores assintomáticos), principalmente entre animais adultos, e desta forma, pode servir como reservatório dentro da criação (IGUAL, 2004).

Aparentemente, após o período pós-desmame, os quadros de diarreia tendem a ser menos frequentes, mais brandos e menos letais, ocorrendo de forma esporádica entre os animais adultos (LICOIS et al., 1992).

Relação de outros patotipos de *E. coli* com a diarreia em coelhos.

Embora EPEC esteja presente em diferentes espécies de animais de companhia (gato, cão e pássaros), de criação (coelho, porco, bovino, cavalo, carneiro e galinha) e silvestres (macaco, aves), sua frequência de isolamento, associação com diarreia e gravidade da doença são bastante variáveis e nem sempre impactantes (MOURA et al., 2009; MILON; OSWALD; De RYCKE, 1999). Em coelhos este enteropatógeno assume uma especial relevância em termos de frequência de isolamento e gravidade da doença, sendo reconhecido como um

importante agente diarreiogênico, principalmente no período pós-desmame (LYUTSKANOVET al., 2005; LICOIS et al., 1992).

O patotipo EHEC já foi pontualmente isolado de espécimes fecais de coelhos (GARCÍA; FOX, 2003) tendo sido descrito neste estudo como pertencentes aos sorotipos O153:H7 e O153:HNM (eae/stx+). É interessante notar que este sorotipo também pode albergar amostras eae positivas não produtoras de stx (logo EPEC/REPEC), tendo sido isolado de espécimes fecais de coelho (MACHADO, 2010; PENTEADO et al., 2002; POHL et al., 1993), de gato (MORATO et al., 2009) e de humanos (CONTRERAS et al., 2010; TENNANT et al., 2009).

Não foram encontrados relatos na literatura sobre o isolamento dos patotipos EAEC, ETEC ou EIEC em amostras fecais de coelhos. Entretanto, também é importante destacar que são poucos os estudos nos quais esses patotipos já tenham sido efetivamente investigados (MACHADO, 2010).

No estudo de Machado (2010), os patotipos EPEC, ETEC, EIEC, EHEC/STEC, DAEC e EAEC, foram pesquisados, mas apenas REPEC foi

encontrado em espécimes fecais de coelhos. Entretanto, pela carência de outros estudos, acreditamos ser prematuro afirmar que apenas REPEC está associada com diarreia nestes animais.

Desmame precoce dos láparos e a presença de REPEC

A *E. coli* corresponde a um dos mais abundantes membros da família *Enterobacteriaceae* isolados a partir de cultivo do material fecal do homem e da maioria dos mamíferos. Entretanto, entre os coelhos, embora *E. coli* também corresponda a um membro da microbiota intestinal normal, sua presença encontra-se bastante reduzida (menos de 10^2 UFC/g de fezes), em virtude da inibição causada pelos ácidos graxos voláteis (AGV), presentes no trato intestinal, em especial no ceco destes animais (BLANCO et al., 1996; PEETERS, 1993). Desta maneira, quando observamos a presença abundante de *E. coli* nas culturas de espécimes fecais dos mesmos, isto indica claramente um desequilíbrio da microbiota intestinal, e frequentemente estes isolados correspondem ao patotipo REPEC.

Alguns fatores podem favorecer o surgimento da diarreia em coelhos na criação, tais como: condições higiênicas

desfavoráveis, grande densidade populacional de animais alojados, baixa imunidade das matrizes, desmame precoce, variação da temperatura e umidade do ambiente, estresse (ambiental, hídrico ou nutricional), composição inadequada de ração e forragem (MILON et al., 1999).

Variações da dieta oferecida ao plantel podem acarretar alterações de concentração de AGV no ceco. A diminuição da concentração de AGV acarreta aumento do pH cecal, o que pode propiciar o surgimento das infecções por REPEC (BLANCO et al., 1997). Desta forma, a alteração precoce da dieta dos animais jovens (desmame) e consequente interrupção de fornecimento de anticorpos provenientes da lactação, fazem com que o período pós-desmame represente uma fase crítica, predispondo à ocorrência das enterites. A introdução de dietas pós-desmame com baixa concentração de fibras, excesso de amido ou proteínas alteram a fisiologia digestiva dos animais, contribuindo para o aumento da proliferação de *E. coli* no trato gastrointestinal (ARRURA et al., 2003; BLANCO, et al., 1997).

Alguns estudos demonstram que a amamentação confere certa proteção aos

lápares contra diarreia (GALLOIS et al., 2007). Esta proteção pode ser mediada diretamente por anticorpos específicos presentes no leite materno (principalmente do colostro), por outras imunoglobulinas, lactoferrina, lactoperoxidase, lisosima, assim como por outros compostos não proteicos, tais como oligossacarídeos fucosilados e lipídeos (ácido caprílico e triacilglicerol (TAG) de ácido caprílico e ácido cáprico) que demonstram atividade antimicrobiana “*in vivo*” (SKŘIVANOVÁ et al., 2008; SKŘIVANOVÁ et al., 2009).

Adesinas de REPEC

Como citado anteriormente, o principal mecanismo de virulência de EPEC é a capacidade de produção da lesão AE na mucosa intestinal e para tal, uma adesina não fimbrial, denominada intimina, é reconhecida como a principal responsável tanto entre as amostras de origem humana (tEPEC e aEPEC) como as de animais (entre elas REPEC) (NATARO E KAPER, 1998). Hoje são reconhecidos mais de 20 subtipos distintos de intimina. Esta diversidade de alelos de intimina pode corresponder a uma diversidade de subtipos de EPEC com tropismo para as diferentes regiões do intestino, bem como certa especificidade para o hospedeiro

(BLANCO et al., 1993). Amostras de EPEC isoladas de coelho são quase exclusivamente do subtipo de intimina β , enquanto de humanos são predominantes (mas não exclusivos) os subtipos α , β e δ (MACHADO, 2010; NATARO E KAPER, 1998).

Três adesinas têm sido caracterizadas como específicas para coelhos, sendo denominadas de afR1 (adherence factor from rabbit E. coli/1), afR2 (adherence factor from rabbit E. coli/2) e Ral (REPEC adherence locus). Até hoje, não temos relatos da presença destas adesinas entre EPEC provenientes de humanos ou de outros animais. Embora específicas de coelhos, amostras albergando estas adesinas tem baixa frequência (no geral menos de 50%), o que demonstra que embora específicas, não são primariamente associadas e não são as únicas responsáveis pela capacidade de aderência de REPEC aos enterócitos, podendo servir acessoriamente para a colonização do trato intestinal e com isso, potencializar a virulência destas amostras. Contudo, no estudo entre criadores de São Paulo (PENTEADO et al., 2002) foi observado que 83% das amostras de REPEC albergavam a adesina afR2 e nenhuma a adesina afR1. Já no estudo de

Machado (2010), afR1 estava presente em apenas 3% das amostras de REPEC, enquanto afR2 estava presente em 23% e todas associadas com Ral (afR2/Ral). Neste estudo, das 31 amostras afR2/Ral positivas 20 (64,5%) eram do sorotipo O49:H2 e foram isoladas de 3 granjas de criação distintas do PR (n=6), SP (n=6) e RS (n=8).

Alguns trabalhos empregando infecções de linhagens celulares cultivadas “in vitro”, bem como de infecções experimentais de coelhos, já comprovaram a participação efetiva de afR1, afR2 e Ral na patogênese das REPEC, onde observaram que a “deleção dos genes destas adesinas” acarretavam diminuição da capacidade de adesão destas amostras e/ou redução dos índices de letalidade quando submetidas a infecções experimentais em coelhos (KREJANY et al., 2000).

Outras adesinas, presentes em DEC e especialmente entre as aEPEC podem estar presentes em REPEC, entre elas efa1 (EHEC factor adherence), paa (porcine AE associated gene) e lpf (long polar fimbriae) (DOW et al., 2005; MACHADO, 2010).

Em um estudo, analisando amostras de REPEC, proveniente de

criações na Europa central predominaram as adesinas paa, Ral, e afR2 (37%, 35% e 23% respectivamente) e em menor frequência as adesinas efa1 (7%) e afR1 (4,8%) (DOW et al., 2005). No Brasil, a adesina efa1 foi encontrado em 77% das amostras de REPEC, paa em 7,3% e lpf não foi encontrada entre as amostras analisadas (MACHADO, 2010). Neste estudo, todas as amostras de REPEC positivas para a adesina afR1 ou para afR2, também eram positivas para a adesina efa1, enquanto todas as amostras positivas para a adesina paa foram negativas para as adesinas afR1, afR2 ou efa1. Sendo assim, a presença de diferentes adesinas ou conjunto de adesinas poderiam potencializar ou modular a capacidade de adesão de REPEC e com isso contribuir em sua patogenicidade.

Diferentes adesinas podem estar presentes em uma mesma amostra bacteriana, atuando de forma sinérgica e potencializando a adesão bacteriana a superfícies bióticas (células) ou abióticas (superfícies não celulares). Contudo, o mais comum é que a expressão das diferentes adesinas codificadas no genoma bacteriano ocorra de uma forma coordenada, em resposta ao tipo de superfície com a qual a bactéria interage

(tropismo celular). Essa regulação está frequentemente associada à presença de receptores na célula hospedeira e a fatores moduladores de expressão (presença de certos nutrientes, osmolaridade, pH, entre outros) (KREJANY *et al.*, 2000). Desta forma, diferentes adesinas podem ser expressas em momentos distintos, desempenhando papéis complementares nas várias etapas do processo de colonização. A presença deste arsenal de suporte a adesão e colonização bacteriana acarreta uma grande plasticidade do microrganismo, para sobrepujar as diferentes estratégias protetivas das mucosas quanto à adesão e colonização bacteriana. Como veremos mais à frente, esta diversidade de adesinas também traz grande dificuldade quando temos em mente a proposta de uma estratégia vacinal, visando imunizar e proteger o hospedeiro (neste caso, coelhos) de infecções por este enteropatógeno.

Outros marcadores de virulência em REPEC

Estudos de infecção experimental em coelhos demonstram que alguns sorotipos apresentam maior morbidade para animais em lactação, enquanto outros para animais jovens recém desmamados.

Entre os animais em lactação, aparentemente estas cepas apresentam tropismo para colonizar o intestino delgado e grosso indistintamente, enquanto nos animais pós-desmame a predominância ocorre para uma região mais distal de íleo, ceco e cólon (PEETERS et al., 1984) e, como visto anteriormente, a presença de diferentes adesinas em REPEC pode explicar esse tropismo.

Poucos são os estudos encontrados na literatura que tenham pesquisado a presença de marcadores de virulência (adesinas, invasinas, toxinas, citotoxinas, sideróforos) em REPEC.

Em um estudo, que analisou 43 amostras de REPEC, proveniente de criações na Europa central (Hungria e antiga República Tcheca) não foram encontradas as toxinas CDT (cytolethal distending toxin) e CNF (cytotoxic necrotizing factor) (DOW et al., 2005).

Na Espanha, analisando um grupo de 110 amostras de REPEC isoladas de coelhos, provenientes de criadores comerciais no período de 1988 e 1989, somente foi identificada uma amostra, do sorotipo O2:H6, que possuía CNF e α -hly (alfa hemolisina), demonstrando sua baixa ocorrência (BLANCO et al., 1994).

No Brasil, um estudo conduzido com 90 amostras de REPEC provenientes de criadores do estado de São Paulo não detectou a presença de CNF (PENTEADO et al., 2002). Em outro trabalho, envolvendo 134 amostras de REPEC isoladas de coelhos de diferentes regiões do país, Machado (2010) verificou baixa frequência de toxinas e citotoxinas, com detecção de *astA* (EAST-1) e *cdt* em apenas 0,7% das amostras, enquanto as hemolisinas α -hly e E-hly (entero-hemolisina) não estavam presentes. Por outro lado, nesse mesmo estudo, o gene *irp-2* — componente de um sistema sideróforo localizado em uma ilha de patogenicidade e associado à captação de ferro e consequente aumento da sobrevivência e virulência bacteriana — foi encontrado em 19% das amostras de REPEC (MACHADO, 2010).

Baseados nestes estudos, toxinas e citotoxinas não são frequentes entre amostras de REPEC, e com isso talvez não devam contribuir para a virulência neste grupo, enquanto sideróforos podem de alguma forma contribuir. Contudo, são poucos os estudos conduzidos e o número de amostras estudadas são limitados para conclusões corretas, assim como inexistem resultados para diversos outros

marcadores de virulência já encontrados em outras DEC, sendo necessário mais estudos para que possamos reconhecer o real repertório de marcadores de virulência que possam estar associados a REPEC e possivelmente estabelecer sua participação em cepas com maior ou menor potencial de virulência.

Sinais clínicos da diarreia por REPEC

Como mencionado anteriormente, os sinais clínicos que acompanham a diarreia causada por REPEC é bastante variável, podendo resultar em um quadro brando que, muitas vezes, passa despercebido pelo criador (especialmente em grandes plantéis), ou evoluir para casos graves e letais, capazes de se disseminar rapidamente entre um grande número de animais (BADAGLICCA et al., 2018).

Animais com diarreia aguda podem apresentar evacuações pastosas ou mesmo líquidas, que sujam demasiadamente os pelos da região perianal. As fezes podem conter ou não muco, mas normalmente não apresentam sangue (CAMPO et al., 2007). Os animais acometidos podem ainda apresentar prostração, desidratação e anorexia, podendo morrer em curto período de tempo (HARKNESS E WAGNER, 1993).

Medidas de contenção e tratamento da doença diarreica na criação

As medidas iniciais a serem tomadas para contenção da doença diarreica na criação consiste em realizar o imediato isolamento dos animais doentes, eliminação diária dos animais mortos, e redobrar os cuidados de higienização e descontaminação de insumos e utensílios (gaiolas, bebedouros e caixas de ração), bem como de higiene pessoal dos manipuladores, para reduzir a possibilidade de disseminação da doença para os animais sadios (MAIORKI; FUKUMOTO, 2021; FERREIRA et al., 2012; LEMES; MOURA; GUARNIERI, 2020).

A destinação adequada das carcaças de animais mortos é fundamental para evitar contato com roedores, aves e insetos que sirvam como vetores e possam disseminar REPEC para outros animais (da criação ou silvestres), para o homem e para outros ambientes (inclusive água de córregos próximos, plantações e para galpão de ração da criação) (MAIORKI; FUKUMOTO, 2021; FERREIRA et al., 2012; LEMES; MOURA; GUARNIERI, 2020).

Quanto aos animais doentes, é necessário mantê-los aquecidos, alimentados e hidratados. Muitas vezes além da hidratação, faz-se necessário a correção das perdas de eletrólitos e dependendo do estado clínico, a administração forçada de soluções hipertônicas por via oral. O uso de cloridrato de loperamida (0,3 mg/Kg de peso do animal) administrado com 1mL de água por via oral tem obtido bons resultados (BANERJEE *et al.*, 1987). Contudo, estas medidas podem ser insuficientes e, neste caso, perfusão endovenosa deve ser administrada.

A anorexia pode acompanhar o quadro de diarreia e desidratação dos animais e invariavelmente ocasiona acidose, sendo necessária administração de solução de bicarbonato (40-50 mE/l) para correção. Em alguns casos, a aplicação de solução de lactato de Ringer com glicose (50-100 ml/Kg/dia) por via subcutânea pode ser necessária (SUCKOW; DOUGLAS, 1996). Estas medidas são aplicáveis somente em um número reduzido de animais onde o cuidado individual é possível, no caso de animais de convívio (animais PET) e não aplicável em um contexto de criação em larga escala.

A antibioticoterapia muitas vezes é necessária, sendo normalmente utilizado um antimicrobiano de amplo espectro. Estes podem ser ministrados junto com a ração ou na água de beber, entretanto, a terapêutica individualizada pode ser indicada dependendo do estado clínico do animal (gravidade) e do número de indivíduos acometidos, podendo ser ministrada de forma forçada por via-oral ou injetada por via intramuscular (IM), já que o animal muitas vezes para de se alimentar e de beber. Em criações industriais, devido ao número de animais envolvidos, a terapêutica individualizada torna-se inviável, sendo a medicação aplicada coletivamente, geralmente na água de beber. Entretanto, além do maior custo, é impossível controlar o efetivo consumo por cada animal. Esta estratégia é comumente empregada como “tratamento profilático” implicando, contudo, em risco de seleção e disseminação de cepas bacterianas resistentes ao antimicrobiano utilizado (VELASCO-GALILEA *et al.*, 2020; CUNHA, 2013).

O uso de antimicrobianos deve ser utilizado com muita cautela para não agravar mais o quadro clínico do animal e nem possibilitar a seleção de cepas

bacterianas resistentes aos antimicrobianos comumente empregados. O uso indiscriminado de antimicrobianos na criação, principalmente os de amplo espectro pode acarretar disbiose (desequilíbrio da microbiota) intestinal e consequentemente a quebra de uma importante barreira protetora, favorecendo a instalação de cepas enteropatogênicas (BLANCO et al., 1998).

A neomicina, tetraciclina, metronidazol e sulfametoxazol-trimetoprim têm sido preconizadas nos casos de diarreia aguda (QUINTON, 2005). Contudo, estas condutas deveriam se basear no conhecimento atualizado do perfil de resistência dos enteropatógenos, e desta forma, seriam necessários resultados laboratoriais que monitorassem ao menos a ocorrência e a frequência de cepas resistentes na região de cada criação. Entretanto, o que temos verificado na prática é a utilização de antimicrobianos, com base nas experiências pessoais, unicamente observacionais de um determinado criador frente a uma situação específica em seu plantel, o que não corresponde necessariamente à garantia de sucesso quando utilizado em condição de infecções (surto ou caso esporádico) em outra granja, ou mesmo em outro evento

dentro da mesma granja. Poucos são os estudos que descrevem o perfil de resistência a antimicrobianos de REPEC no Brasil e nos demais países. Desta forma, sem um suporte epidemiológico adequado, o criador e a atividade de cunicultura ficam sujeitos a própria sorte e os prejuízos financeiros e frustrações pessoais são inevitáveis.

O uso de antimicrobianos inapropriados como a clindamicina, lincomicina ou ampicilina entre outros pode comprometer excessivamente o conteúdo de Gram positivos (especialmente os *Bacteroides sp.* - principal componente da microbiota intestinal de coelhos), permitindo rápida proliferação de outros agentes, tais como *Clostridium sp.* (principalmente o *C. spiroforme* produtor da toxina iota-like – causador da enterotoxemia) propiciando desta forma o surgimento de infecções secundárias de prognóstico ainda mais grave (PEETERS, 1993).

Caracterização da resistência antimicrobiana com base em dados laboratoriais

Escherichia coli em decorrência de suas características genéticas, ampla distribuição de fontes como reservatório

(animais e ambientais) e facilidade de cultivo (baixa exigência nutricional e velocidade de proliferação) representa um excelente microrganismo sentinela para monitorar a dispersão de marcadores de resistência aos antimicrobianos (ATM) nos diferentes ecossistemas. Entretanto, poucos são os estudos que avaliam a resistência a antimicrobianos entre amostras *E. coli* isolados de coelhos, nem mesmo as REPEC, um importante patotipo diarreiogênico de coelhos tem seu perfil de resistência conhecido e monitorado. Nos poucos estudos que

existem na literatura, destacam-se alguns que indicam a presença de amostras de *E. coli* MDR (Multi Drug Resistent do termo em inglês) isoladas de coelhos obtidos de granjas em frequência elevada na Tunísia (67,5%) (BEN RHOUMA et al., 2020) e na China (50,9%) (ZHAO et al., 2018). No norte da Itália (DOTTO et al., 2014) amostras *E. coli* MDR foram encontradas em 100% das 113 amostras de *E. coli* analisadas, provenientes de coelhos de granja (n=73), coelhos selvagens (n=29) e lebres (n=11) como pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1 – Compilação de dados sobre a ocorrência de amostras de *E. coli* resistente a múltiplas drogas, isoladas de fezes de coelhos em diferentes países

Local	Ano* ¹	MDR* ² (%)	Referência
Itália	2006-2008	(100)	Dotto et al., 2014
Portugal	2008	(86,4)	Poeta et al., 2010
Tunísia	2014-2015	(67,5)	Ben Rhouma et al., 2020
China	2016	(50,9)	Zhao et al., 2018
Portugal	2007-2008	(9,0)	Silva et al., 2010
Egito	NI* ³	(6,9)	Hassan e Abd Al-Azeem, 2009
Açores	2011	(3,9)	Marinho et al., 2014

*¹ Período de isolamento das amostras no estudo; *² Ocorrência de amostras de *Escherichia coli* MDR (Multidrug resistance) definida como resistentes a ≥ 3 classes diferentes de antimicrobianos; *³ Não indicado pelos autores

Em outros estudos, o isolamento de *E. coli* MDR foi mais baixo ou mesmo ausente, como no norte de Portugal (9,0%), Egito (6,9%), e Açores (Portugal) (3,9%) (SILVA et al., 2010; HASSAN E ABD AL-AZEEM, 2009; MARINHO et al., 2014). Nestes dois estudos (norte de Portugal e Açores), as amostras de *E. coli* eram provenientes de animais selvagens (animais de caça) e não de granjas. Neste sentido, poderíamos julgar que estes animais, por estarem menos expostos aos antimicrobianos, albergassem amostras menos resistentes aos antimicrobianos. Entretanto, embora os autores tenham encontrado amostras de *E. coli* MDR em menor frequência, alguns antimicrobianos apresentaram frequências elevadas de resistência, tais como estreptomicina (42,9%) e ampicilina (16,9%), mesmo em se tratando de animais silvestres (MARINHO et al., 2014). Em outro estudo (DOTTO et al., 2014) analisando amostras de *E. coli* provenientes de animais do norte da Itália, sendo 29 coelhos selvagens e 11 lebres, observaram que todas eram resistentes a múltiplas drogas (3-6 classes de ATM). Estes resultados indicam que, de alguma forma, estes animais selvagens estão em contato direto e/ou constante com fontes ou outros

reservatórios de bactérias multirresistentes e podem, eles mesmos, serem um importante reservatório de bactérias multirresistentes.

Na Espanha, coelhos de criação de um ambiente controlado apresentaram frequência elevada de resistência para doxyciclina (89,3%) uma droga da classe das tetraciclinas que segundo o autor, não é permitida no país (MEDINA, 2015). Amostras resistentes a tetraciclina foram relatadas também em elevada frequência no norte da Itália (100%), Tunísia (95%), sul da Itália (87,5%), norte de Portugal (86,4%), China (78,2%) e em menor frequência no norte de Portugal (11,4%), Egito (6,9%) e Açores (Portugal) (1,3%) (DOTTO et al., 2014; BEN RHOUMA et al., 2020; CAMARDA et al., 2004; POETA et al., 2010; ZHAO et al., 2018; SILVA et al., 2010; HASSAN E ABD AL-AZEEM, 2009; MARINHO et al., 2014), como pode ser visto na tabela 2.

Amostras de *E. coli* resistentes a ampicilina foram encontradas em alta frequência no norte de Portugal (86,4%), China (65,3%), Tunísia (37,5%), Açores (16,9%) e em menor frequência no norte de Portugal (11,4%) e Egito (10,3%) (POETA et al., 2010; ZHAO et al., 2018; BEN RHOUMA et al., 2020; MARINHO

et al., 2014; SILVA et al., 2010; HASSAN E ABD AL-AZEEM, 2009).

Amostras de *E. coli* resistentes ao ácido nalidíxico foram relatadas com alta frequência no norte da Itália (77,9%), China (54,5%), norte de Portugal (50%), Tunísia (32,5%), sul da Itália (23,2%), sendo observada ainda em baixa prevalência em Portugal (2,3%) e Açores (1,3%) (DOTTO et al., 2014; ZHAO et al., 2018; POETA et al., 2010; BEN RHOUMA et al., 2020; CAMARDA et al., 2004; SILVA et al., 2010; MARINHO et al., 2014). Em relação à combinação sulfametoxazol-trimetoprim, as maiores taxas de resistência foram registradas no sul da Itália (92,8%) norte da Itália (68,1%), Tunísia (60%), norte de Portugal (40,1%), China (32,7%). Uma prevalência menor foi observada no norte de Portugal (11,4%) e Açores (1,3%) (CAMARDA et al., 2004; DOTTO et al., 2014; BEN RHOUMA et al., 2020; POETA et al., 2010; ZHAO et al., 2018; SILVA et al., 2010; MARINHO et al., 2014) como indicado na tabela 2.

Amostras de *E. coli* resistentes ao estreptomicina foram encontradas em alta frequência no norte da Itália (93,8%), sul da Itália (73,2%), Tunísia (62,5%), norte de Portugal (45,4%), Açores (Portugal)

(42,9%) e em menor frequência, no Egito (10,3%) e norte de Portugal (6,8%) (DOTTO et al., 2014; CAMARDA et al., 2004; BEN RHOUMA et al., 2020; POETA et al., 2010; MARINHO et al., 2014; HASSAN E ABD AL-AZEEM, 2009; SILVA et al., 2010). Na tabela 2 observar resultados da resistência a outros ATM, como cloranfenicol, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina, cefoxitina e amoxicilina/ácido clavulânico.

Estes resultados confirmam que amostras de *Escherichia coli* isoladas de fezes de coelhos apresentam, com frequência, resistência a múltiplos antimicrobianos (ATM) em diferentes regiões do mundo. Essa característica pode representar um importante desafio terapêutico no tratamento de infecções nesses animais, não apenas do trato intestinal, mas também de outros sítios corporais, devido ao potencial de disseminação de genes de resistência para diferentes microrganismos. Além disso, destaca-se a relevância da transferência desses genes para microrganismos de outras espécies animais — incluindo animais de criação, de companhia e silvestres —, bem como para o ser humano, alimentos e o ambiente. Assim, sob a perspectiva do conceito *One Health*,

a circulação e a troca de genes de resistência configuram uma preocupação global, reforçando a interconexão e a pressão seletiva exercida entre os diferentes ecossistemas biológicos.

Se existem poucos estudos monitorando a resistência aos ATM de isolados de *E. coli* provenientes de coelhos, mais raros ainda são os estudos que avaliam a resistência aos ATM entre amostras de EPEC isoladas de coelhos (REPEC). Em granjas no norte de Portugal (POETA et al., 2010) indicam a presença de amostras de EPEC MDR entre isolados de coelhos em 86,3%, sendo apenas 0,9% ESBL (2/22 amostras). Já no Egito, das 29 amostras de *E. coli* testadas, 9 (31%) pertenciam ao patotipo AEEC (*Attaching Effacing E. coli* – um grupo que alberga EPEC e EHEC). Destas 29 amostras de *E. coli*, 2 eram MDR (6,9%).

Contudo, neste estudo os autores não fizeram distinção quanto ao perfil de resistência das amostras AEEC e das não AEEC (HASSAN E ABD AL-AZEEM, 2009).

Profilaxia da doença diarreica na criação

As principais medidas profiláticas envolvem, essencialmente, a manutenção

rigorosa das condições higiênico-sanitárias do sistema de criação – incluindo galpões, gaiolas, comedouros e bebedouros – por meio de limpeza frequente e uso de produtos e práticas de biossegurança adequadas. Também são fundamentais os cuidados com a higiene dos manipuladores, da ração, forragens e da água fornecida. A segregação imediata dos animais doentes, eliminação adequada dos excrementos e das carcaças dos animais mortos, controle da entrada de aves silvestres, roedores, insetos e outros vetores, bem como a manutenção das condições ambientais que minimizem o estresse aos animais, constituem igualmente medidas indispensáveis para prevenção de infecções e promoção do bem-estar animal (FERREIRA et al., 2012).

Outras medidas simples, mas de grande importância: (1) necessidade de se manter um espaço para quarentena, fora do espaço principal de criação, destinado ao recebimento de novos animais (principalmente matrizes e reprodutores) antes de introduzi-los na criação, bem como para a reintrodução de animais da própria criação que retornam de eventos externos, como de exposições por exemplo; (2) fortalecimento da prática do

Tabela 2 – Compilação de dados sobre a ocorrência de resistência a antimicrobianos de amostras de *E. coli* isoladas de fezes de coelhos em diferentes países

Local	Ano* ¹	<i>E. coli</i> * ²	Antimicrobianos (% Resistência)* ⁶											Referência
			TET	AMP	NAL	STX	STM	CLO	GEN	TOB	CIP	FOX	AML	
Itália	2006-2008	113* ³	(100)	/	(77,9)	(68,1)	(93,8)	(39,8)	/	/	/	/	/	Dotto <i>et al.</i> , 2014
Itália	NI* ⁷	55	(87,5)	/	(23,2)	(92,8)	(73,2)	/	(71,4)	/	/	/	/	Camarda <i>et al.</i> , 2004
Portugal	2008	22* ⁴	(86,4)	(86,4)	(50,0)	(40,1)	(45,4)	(0)	(18,2)	(0)	(9,1)	(22,7)	(0)	Poeta <i>et al.</i> , 2010
China	2016	55	(78,2)	(65,3)	(54,5)	(32,7)	/	(20,0)	(10,9)	(1,8)	(18,2)	(1,8)	(3,6)	Zhao <i>et al.</i> , 2018
Egito	NI* ⁷	40* ⁵	(6,9)	(10,3)	/	(17,2)	(10,3)	(6,9)	/	/	/	/	/	Hassan e Abd Al-Azeem, 2009
Açores	2011	77	(1,3)	(16,9)	(1,3)	(1,3)	(42,9)	/	/	(2,6)	/	/	/	Marinho <i>et al.</i> , 2014
Portugal	2007-2008	44	(11,40)	(11,4)	(2,3)	(11,4)	(6,8)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	/	/	Silva <i>et al.</i> , 2010
Tunísia	2014-2015	40	(95,0)	(37,5)	(32,5)	(60,0)	(62,5)	/	(2,5)	(5,0)	/	/	(2,5)	Ben Rhouma <i>et al.</i> , 2020

*¹ Período de isolamento das amostras no estudo ; *² Número de amostras de *E. coli* utilizada em cada estudo; *³ Algumas eram eae positivas (os autores não informam o número);

*⁴ Todas eram eae positivas (EPEC); *⁵ Destas 9 eram eae positivas; *⁶ Tetraciclina (TET); Ampicilina (AMP); Ác. Nalidixico (NAL); Sulfametoxazol / Trimetoprim (STX); Estreptomicina (STM); Cloranfenicol (CLO); Gentamicina (GEN); Tobramicina (TOB); Ciprofloxacina (CIP); Cefoxitina (FOX); Amoxicilina / Ác. Clavulânico (AML); *⁷ Não indicado pelos autores

uso de vazios sanitários (IGUAL, 2004), muito comum na avicultura comercial, mas por vezes negligenciado na cunicultura.

O fornecimento de água abundante, fresca e de qualidade microbiológica assegurada é fundamental para manter a saúde dos animais na criação. Alguns autores recomendam a acidificação da água de beber oferecida aos animais jovens (pós-desmame) no plantel de engorda (ex. 1 colher de vinagre para cada litro de água) para “prevenção” de diarreia. Esta manobra visa a redução do pH do conteúdo gástrico dos animais o que minimizaria a proliferação de “colibacilos” (QUINTON, 2005).

A utilização de probióticos, prebióticos, ácidos orgânicos, extratos de plantas e enzimas tem sido estudada como mais uma das medidas profiláticas a ser implementada (AGNOLETTI, 2012; OLVERA et al., 2008).

Perspectiva de vacinas para REPEC

Poucas são as vacinas rotineiras para a criação intensiva de coelhos, tais como mixomatose, pasteurelose, pneumonia hemorrágica viral e enterotoxemia.

Outras espécies de criação, tais como suínos, ovinos, caprinos e bovinos, apresentam uma lista mais extensa de vacinas recomendadas, e disponíveis comercialmente no nosso meio, inclusive para “colibacilose” (PÉREZ, 1991).

Como o ciclo de vida dos coelhos destinados à produção de carne é relativamente curto, o custo da dose vacinal em relação ao valor individual de cada animal torna a vacinação ativa — ou seja, a imunização de todos os indivíduos da criação, especialmente do plantel de engorda — economicamente pouco viável. Por essa razão, a prática é pouco empregada. Em contrapartida, a imunização passiva, obtida por meio da vacinação das matrizes, pode representar uma alternativa mais adequada e economicamente vantajosa (IGUAL, 2004; PEETERS, 1993).

Alguns estudos têm indicado a imunização de coelhos para protegê-los da colonização e ou infecção por REPEC. Vacinas orais utilizando amostras de REPEC vivas ou inativadas foram estudadas por Milon et al. (1992) onde dois alvos foram analisados, o LPS da membrana celular bacteriana e uma subunidade estrutural da adesina afR2, e ambas demonstraram certa atividade

protetora. Outro estudo, conduzido por Boullier (2003), utilizando vacinas parenterais de cepas vivas demonstraram resultados favoráveis a obtenção de imunidade quando os animais vacinados eram desafiados em infecções experimentais.

Em coelhos de criação, por muitos anos foi apregoado o uso de autovacinas, que correspondem a um “coquetel” de antígenos, normalmente relacionados a uma fração da parede celular (antígenos superficiais - LPS) produzidas com bactérias isoladas dos animais de uma determinada granja ou conjunto de granjas de uma região - “vacinas personalizadas”. Este tipo de imunização foi frequentemente referido entre criadores na Europa, entretanto até hoje sua eficácia prática é discutível (PEETERS, 1993).

O emprego de amostras bacterianas atenuadas, para obtenção de vacinas, produz geralmente um efeito protetor menor que os obtidos por amostras vivas. Contudo, em tese, o emprego de amostras vivas pode acarretar maior risco no processo de imunização, podendo causar doença nos animais imunizados (mais frágeis) ou ainda possibilitar a disseminação da bactéria vacinal para o plantel de animais ou mesmo para o

ambiente. O emprego de autovacinas caiu em desuso, e não encontramos mais relatos na literatura de seu emprego em granjas (MILON et al., 1992; BLANCO et al., 1993; KELLER et al., 2010; LUIZ, 2010).

Com o objetivo de reduzir esses riscos e aumentar a eficácia das vacinas, estudos recentes têm empregado abordagens de biologia molecular, especialmente a clonagem de genes de adesinas e sua inserção em vetores bacterianos avirulentos ou de baixa virulência, que atualmente representam os principais candidatos vacinais. Nessa estratégia, bactérias avirulentas passam a expressar na superfície a adesina de REPEC, sem capacidade de induzir diarreia, uma vez que os demais genes necessários para a formação da lesão AE — principal mecanismo de patogenicidade das REPEC — estão ausentes da cepa vacinal. Assim, os animais imunizados desenvolvem anticorpos contra a adesina expressa e, ao serem expostos posteriormente a uma infecção por REPEC, apresentam resposta protetora.

Independentemente do tipo de vacina (viva, inativada, atenuada, tradicional ou molecular), a seleção dos candidatos a imunógenos é um ponto

crucial para o estabelecimento de uma vacina eficiente.

Como discutido anteriormente, as adesinas AfR1, AfR2 e Ral são consideradas marcadores específicos de REPEC e, portanto, representam potenciais candidatos para o desenvolvimento de imunógenos vacinais. No entanto, sua distribuição limitada — presente globalmente em menos de 50% das cepas de REPEC — reduz seu alcance e pode comprometer a eficácia de vacinas baseadas exclusivamente nesses alvos.

Outro candidato é o antígeno somático superficial da bactéria (antígeno O) constituído basicamente de lipopolissacarídeos (LPS). Os estudos mais antigos, principalmente na Europa, associavam um número restrito de sorogrupos de REPEC (O15, O109, O153) com quadro diarreico em coelhos. Entretanto, hoje sabemos que estas amostras de REPEC são mais heterogêneas tanto em sorogrupos/sorotipos envolvidos bem como de marcadores de virulência associados. Desta forma, embora os estudos mais antigos indicassem a possibilidade de seu uso, especialmente para infecções experimentais homólogas, quando passamos para o efetivo uso em

campo (granjas comerciais), verificamos que esta estratégia vacinal é limitada e teria que se basear em múltiplos alvos antigênicos (diferentes “antígenos O”) para que tivéssemos uma vacina eficiente.

Mais recentemente, Keller et al. (2010) propuseram uma vacina oral viva, utilizando a clonagem e transferência de intimina (adesina presente em EPEC/REPEC e EHEC) para *Vibrio cholerae*. A princípio, a escolha de intimina como antígeno vacinal seria bastante promissor, já que estão presentes em 100% das cepas de REPEC (sendo em coelho o subtipo β o mais prevalente), diferentemente de outras adesinas, mesmo as “específicas de REPEC”, que apresentam prevalência baixa.

Sendo assim a carência de dados globais e atualizados sobre a epidemiologia, a diversidade de marcadores de virulência e variabilidade genética e de patogenicidade de REPEC é uma grande barreira para o desenvolvimento de estratégias vacinais ou mesmo de outras formas de tratamento no âmbito da cunicultura.

Outros enteropatógenos produtores de intimina presentes em coelho

Além de EPEC (aEPEC e tEPEC), *Escherichia coli* enterohemorrágica

(EHEC) e *Escherichia albertii* também são patógenos que possuem a ilha de patogenicidade LEE, logo produtores da adesina intimina e capazes de produzir a lesão AE em enterócitos, estando todos associados a quadros diarreicos em humanos e animais. EHEC, além de LEE ainda possuem a capacidade de produzir a toxina de Shiga (stx), assim como algumas *Escherichia albertii* além de LEE também produzem stx. Frequentemente estes patótipos de *E. coli* (t-EPEC, aEPEC e EHEC) são referidos como um grupo denominado AEEC (*Attaching-Effacing E. coli*). Já *Escherichia albertii* além de LEE ainda produzem uma toxina distensora citoletal (CDT), sendo considerada como um patógeno emergente. Pela dificuldade de identificação e distinção das *Escherichia albertii*, com base em testes fenotípicos, e pela presença de LEE, muitas ainda hoje são identificadas erroneamente como aEPEC (GOMES et al., 2020).

Como citado anteriormente, EHEC dos sorotipos O153:HNH e O153:H7 já foram isoladas pontualmente de fezes de coelho e podem constituir reservatório para este patógeno (GARCÍA E FOX, 2003). Já *E. albertii* também foi isolada de coelhos com diarreia no Rio de Janeiro

(dados não publicados), contudo carecemos de mais estudos para estabelecer se este enteropatógeno é frequente entre coelhos e como são as características da doença diarreica nestes animais. Aves silvestres, frango de criação, suínos e guaxinins são animais onde *E. albertii* têm sido isoladas mais frequentemente (GOMES et al., 2020; HINENOYA et al., 2020).

Considerações finais

No Brasil, as informações sobre a produção e comercialização de coelhos permanecem escassas, desatualizadas e, por vezes, imprecisas, refletindo a limitada disponibilidade de ações integradas de ensino, pesquisa e extensão na área (MACHADO, 2013). Os poucos grupos de pesquisa existentes concentram-se predominantemente nos temas de nutrição, reprodução, manejo e bem-estar, enquanto a área de patologia animal — especialmente a microbiológica — voltada à cunicultura ainda é pouco explorada no país.

Diante desse cenário, torna-se fundamental o envolvimento de profissionais e laboratórios já atuantes em microbiologia básica e/ou clínica, de modo a fortalecer os centros de pesquisa em cunicultura e ampliar a investigação de

doenças infecciosas que acometem esses animais. Tal integração é essencial para o avanço do conhecimento científico e para o desenvolvimento de estratégias sanitárias mais eficazes no setor.

A ocorrência de casos esporádicos e surtos diarreicos em criações de coelhos, podem acarretar graves prejuízos econômicos, bem como apresentam um potencial risco zoonótico, já que REPEC, apresenta mecanismo de virulência semelhante ao das amostras de aEPEC que causam diarreia em humanos, principalmente em crianças.

Neste sentido é importante ressaltar a necessidade de revisão das boas práticas de criação, tais como (1) condições higiênico-sanitárias adequadas de manejo da criação e insumos; (2) monitoramento microbiológico periódico por amostragem de animais, ração e água da criação; (3) acompanhamento / inspeção periódica da criação para verificar a presença de animais doentes com a segregação para tratamento ou abate de contenção; (4) destinação adequada das carcaças e dejetos de animais doentes e correta higienização das instalações; (5) fortalecimento da prática de vazio sanitário; (6) presença de uma área de quarentena, separado da área de criação;

(7) uso racional e adequado de antimicrobianos na criação.

A presença de animais doentes no plantel pode comprometer economicamente a criação de forma direta, no caso da disseminação de cepas com alta letalidade, ocasionando grande mortalidade de animais jovens em fase de engorda e mesmo de matrizes e reprodutores, ou ainda por perdas indiretas, no caso de disseminação de cepas que mesmo apresentando baixa letalidade, comprometerão os animais ao longo da convalescência, acarretando redução absorviva de nutrientes, elevando desta forma o tempo de engorda, o que acarreta em aumento dos custos da criação e redução da lucratividade do empreendimento.

A fase de abate dos animais para comercialização também representa uma etapa importante para manutenção da qualidade da carne, e desta forma, somente animais saudáveis devem ser enviados para o abatedouro. No entanto, animais aparentemente sem diarreia, mas colonizados por REPEC (estado de portador assintomático), podem eventualmente ser enviados para abate e com isso, comprometer a qualidade do produto, bem como apresenta potencial

risco à saúde pública. Desta forma, é fundamental o monitoramento dos animais na criação, assim como a utilização de mão de obra, procedimentos operacionais e instalações adequadas também nos abatedouros e frigoríficos.

Serve também de alerta a necessidade de monitoramento da sanidade destes animais quando a finalidade se destina à comercialização dos coelhos vivos especialmente para servir como animais de companhia (PET), visto que também podem representar risco em potencial para a introdução destes enteropatógenos (REPEC e outros) no ambiente doméstico (reservatório) em íntimo convívio familiar, principalmente com crianças e outros animais de companhia (cães e gatos) também susceptíveis à diarreia por EPEC.

Agradecimento

Agradecemos a Heloisa do Nascimento pela revisão e análise crítica do texto deste artigo.

Referências bibliográficas

AGNOLETTI, F. Update on rabbit enteric diseases: Despite improved diagnostic capacity, where does disease control and prevention stand? **Proceedings 10th World Rabbit Congress – 2012** p. 1113–1127.

AN, H.; 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. <https://doi.org/10.1006/mpat.1999.0346>.

ARRUDA, A. M. V.; PEREIRA, E. S.; MIZUBUTI, I. Y.; DA SILVA, L. D. F. Importância da fibra na nutrição de coelhos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 24, n. 1, p. 181–190, 2003.

BADAGLICCA, P.; AGNOLETTI, F.; DRIGO, I.; MERILDI, V.; LOPES, F.; POMPILII, C.; MONGONE, I.; SCACCHIA, M.; TONELLI, A.; MASSON, L. Virulence gene profiles of rabbit enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in Northern Italy. **Veterinaria Italiana**, v. 54, n. 3, p. 189–196, 2018. <https://doi.org/10.12834/VetIt.859.4260.2>.

BANERJEE, A. K.; ANGULO, A. F.; DHASMANA, K. M.; KONG-A-SAN, J. Acute diarrhoeal disease in rabbit: bacteriological diagnosis and efficacy of oral rehydration in combination with loperamide hydrochloride. **Laboratory Animals**, v. 21, n. 4, p. 314–317, 1987. <https://doi.org/10.1258/002367787781363426>.

BEN RHOUMA, R.; JOUINI, A.; KLIBI, A.; HAMROUNI, S.; BOUBAKER, A.; KMIHA, S.; MAAROUFI, A. Molecular characterisation of antimicrobial resistance and virulence genes in *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic and healthy rabbits in Tunisia.

World Rabbit Science, v. 28, n. 2, p. 81, 2020.

<https://doi.org/10.4995/wrs.2020.10879>.

BLANCO, J. E.; BLANCO, M.; BLANCO, J.; MORA, A.; BALAGUER, L.; CUERVO, L.; BALSALOBRE, C.; MUÑOA, F. Prevalence and Characteristics of Enteropathogenic *Escherichia coli* with the *eae* gene in diarrhoeic rabbits. **Microbiology and Immunology**, v. 41, n. 2, p. 77–82, 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1997.tb01185.x>.

BLANCO, J. E.; BLANCO, M.; BLANCO, J.; MORA, A.; BALAGUER, L.; MOURIÑO, M.; JUAREZ, A.; JANSEN, W. H. O serogroups, biotypes, and *eae* genes in *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic and healthy rabbits. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 34, n. 12, p. 3101–3107, 1996. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.12.3101-3107.1996>.

BLANCO, J. E.; BLANCO, M.; BLANCO, J.; RIOJA, L.; DUCHA, J. Serotypes, toxins and antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic and healthy rabbits in Spain. **Veterinary Microbiology**, v. 38, n. 3, p. 193–201, 1994. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(94\)90001-9](https://doi.org/10.1016/0378-1135(94)90001-9).

BLANCO, J. E.; BLANCO, M.; MORA, A.; BALAGUER, L.; BLANCO, J. *Escherichia coli* enteropatógenos (ECEP) para conejos: situación en España. **Lagomorpha**, v. 95, p. 21 – 29, 1998.

BLANCO, M.; BLANCO, J. E.; BLANCO, J. Colibacilosis en conejos: vacunas. **Boletín de Cunicultura**, v. 68, p. 18–23, 1993.

BOULLIER, S. Mise au point d'un vaccin vivant atténué contre la colibacillose du lapin. **ASFC – Nominés pour le Prix Cuninov**, 2003.

CALHOA, I.; PINHEIRO, V.; MONTEIRO, J. M.; COELHO, A. C. Cross-sectional study of colibacillosis in portuguese rabbit farms. **Proceedings 10 th World Rabbit Congress – September 3 - 6, 2012– Sharm El- Sheikh – Egypt** p. 1209–1211.

CAMARDA, A.; PENNELLI, D.; BATTISTA, P.; MARTELLA, V.; GRECO, L.; ALLOGGIO, I.; MAZZOLINI, E. Virulence genes and antimicrobial resistance patterns of enteropathogenic *Escherichia coli* from rabbits in southern Italy. **8th World Rabbit Congress** Puebla – Mexico, 2004. p. 470.

CAMGUILHEM, R.; MILON, A. Biotypes and O serogroups of *Escherichia coli* involved in intestinal infections of weaned rabbits: clues to diagnosis of pathogenic strains. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 27, n. 4, p. 743–747, 1989. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.4.743-747.1989>.

CAMPO, M. N.; COELHO, A. C.; CARVALHO, A.; PINTO, M. L.; COELHO, A. M.; RODRIGUES, J. Colibacilose em coelhos: estudo clínico e bacteriológico. 2007. **II Congresso Ibérico de Cunicultura** - Vila Real, Trás-os-Montes, Portugal, 2007. p. 127–129.

CARVALHO, V. M.; GYLES, C. L.; ZIEBELL, K.; RIBEIRO, M. A.; CATÃO-DIAS, J. L.; SINHORINI, I. L.; OTMAN, J.; KELLER, R.; TRABULSI, L. R.; PESTANA DE CASTRO, A. F. Characterization of monkey

enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and human typical and atypical EPEC serotype isolates from neotropical nonhuman primates. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 3, p. 1225–1234, 2003.

<https://doi.org/10.1128/JCM.41.3.1225-1234.2003>.

CONTRERAS, C. A.; OCHOA, T. J.; LACHER, D. W.; DEBROY, C.; NAVARRO, A.; TALLEDO, M.; DONNENBERG, M. S.; ECKER, L.; GIL, A. I.; LANATA, C. F.; CLEARY, T. G. Allelic variability of critical virulence genes (*eae*, *bfpA* and *perA*) in typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli* in Peruvian children. **Journal of Medical Microbiology**, v. 59, n. 1, p. 25–31, 2010. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.013706-0>.

CROXEN, M. A.; FINLAY, B. B. Molecular mechanisms of *E. coli* pathogenicity. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 26–38, 2010. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2265>.

CUNHA, S. A. S. Avaliação do efeito de um probiótico na performance zootécnica e microbiota entérica em coelhos (*oryctolagus cuniculus*) de produção. Mestrado – Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Porto _ Portugal, 2013. <https://recipp.ipp.pt/entities/publication/4f2d0deb-2c1c-4015-8d64-93aaa5cd712e>.

DOTTO, G.; GIACOMELLI, M.; GRILLI, G.; FERRAZZI, V.; CARATTOLI, A.; FORTINI, D.; PICCIRILLO, A. High prevalence of *oqx* AB in *Escherichia coli* isolates from domestic and wild lagomorphs in Italy. **Microbial Drug Resistance**, v. 20, n. 2, p. 118–123, 2014. <https://doi.org/10.1089/mdr.2013.0141>.

DOW, M. A.; TÓTH, I.; ALEXA, P.; DAVIES, M.; MALIK, A.; OSWALD, E.; NAGY, B. Predominance of *afr2* and *ral* fimbrial genes related to those encoding the K88 and CS31A fimbrial adhesins in enteropathogenic *Escherichia coli* isolates from rabbits with postweaning diarrhea in Central Europe. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 3, p. 1366–1371, 2005.

<https://doi.org/10.1128/JCM.43.3.1366-1371.2005>.

FERREIRA, W. M.; MACHADO, L. C.; JARUCHE, Y. D. G.; CARVALHO, G. G.; OLIVEIRA, C. E. A.; SOUZA, J. D. S.; CARÍSSIMO, A. P. G. **Manual prático de conicultura**. Bambuí: Luiz Carlos Machado, 2012. (ISBN: 978-85-912388-2-8).

GALLOIS, M.; GIDENNE, T.; TASCA, C.; CAUBET, C.; COUDERT, C.; MILON, A.; BOULLIER, S. Maternal milk contains antimicrobial factors that protect young rabbits from enteropathogenic *Escherichia coli* infection. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 14, n. 5, p. 585–592, 2007. <https://doi.org/10.1128/CVI.00468-06>.

GARCÍA, A.; FOX, J. G. The rabbit as a new reservoir host of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 12, p. 1592–1597, 2003. <https://doi.org/10.3201/eid0912.030223>.

GARCÍA-RUBIO, V. G.; BAUTISTA-GÓMEZ, L. G.; MARTÍNEZ-CASTAÑEDA, J. S.; ROMERO-NÚÑEZ, C. Multicausal etiology of the enteric syndrome in rabbits from Mexico. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 49, n. 2, p. 132–138, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.03.001>.

- GOFFAUX, F.; CHINA, B.; JANSSEN, L.; MAINIL, J. Genotypic characterization of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) isolated in Belgium from dogs and cats. **Res. Microbiol.**, v.151, p.865-871, 2000.
- GOMES, T. A. T.; ELIAS, W. P.; SCALETSKY, I. C. A.; GUTH, B. E. C.; RODRIGUES, J. F.; PIAZZA, R. M. F.; FERREIRA, L. C. S.; MARTINEZ, M. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, p. 3–30, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.015>.
- GOMES, T. A. T.; OOKA, T.; HERNANDES, R. T.; YAMAMOTO, D.; HAYASHI, T. *Escherichia albertii* Pathogenesis. **EcoSal Plus**, v. 9, n. 1, p. 10.1128/ecosalplus.ESP-0015–2019, 2020.
<https://doi.org/10.1128/ecosalplus.esp-0015-2019>.
- HARKNESS, J. E.; WAGNER, J. E. **Biologia e clínica de coelhos e roedores**. Roca, 1993.
- HASSAN, S. A.; ABD AL-AZEEM, M. W. Determination of virulence gene markers and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from rabbit in Egypt. **Global Veterinaria**, v. 3, n. 3, p. 260–267, 2009.
- HINENOYA, A.; NAGANO, K.; AWASTHI, S. P.; HATANAKA, N.; YAMASAKI, S. Prevalence of *Escherichia albertii* in Raccoons (*Procyon lotor*), Japan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1304–1307, 2020.
<https://doi.org/10.3201/eid2606.191436>.
- IGUAL, F. X. M. Enterotoxemia y colibacilosis. **COGAL**, p. 17–19, 2004.
- KELLER, R.; HILTON, T. D.; RIOS, H.; BOEDEKER, E. C.; KAPER, J. B. Development of a live oral attaching and effacing *Escherichia coli* vaccine candidate using *Vibrio cholerae* CVD 103-HgR as antigen vector. **Microbial Pathogenesis**, v. 48, n. 1, p. 1–8, 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2009.10.005>.
- KREJANY, E. O.; GRANT, T. H.; BENNETT-WOOD, V.; ADAMS, L. M.; ROBINS-BROWNE, R. M. Contribution of Plasmid-Encoded Fimbriae and Intimin to Capacity of Rabbit-Specific Enteropathogenic *Escherichia coli* To Attach to and Colonize Rabbit Intestine. **Infection and Immunity**, v. 68, n. 11, p. 6472–6477, 2000.
<https://doi.org/10.1128/IAI.68.11.6472-6477.2000>.
- LEE, J. B.; KIM, S. K.; YOON, J. W. Pathophysiology of enteropathogenic *Escherichia coli* during a host infection. **Journal of Veterinary Science**, v. 23, n. 2, p. e28, 2022.
<https://doi.org/10.4142/jvs.21160>.
- LEMES, R. G.; MOURA, F. H. P. D.; GUARNIERI, G. D. V. P. A importância da sanidade e do bem-estar na prevenção de doenças parasitárias, infectocontagiosas, congênitas e nutricionais em coelhos. **Ciência e cultura**, v. 16, p. e201605, 2020.
<https://doi.org/10.4322/1980-0029.152020>.
- LICOIS, D.; GUILLOT, J. F.; MOULINE, C.; REYNAUD, A. Susceptibility of rabbit to the enteropathogenic strain of *Escherichia coli* O103:effect of animals age. **Ann. Rech. Vet.**, v. 23, p. 225–232, 1992.

- LUIZ, W. B. Vacinas de administração oral contra diarreia associada à *Escherichia coli* enteropatogênica baseada em linhagens geneticamente modificadas de *Bacillus subtilis*. 2010. Doutorado em Microbiologia – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. <https://doi.org/10.11606/T.42.2010.tde-19052010-150539>.
- LYUTSKANOV, M.; PETROV, V.; MIHAYLOV, G. Clinical and epidemiological studies on experimental *E. coli* (EPEC-015:H-) infection in rabbits – transmissibility to progeny. **Trakia Journal of Sciences**, v. 3, n. 5, p. 35–39, 2005.
- MACHADO, L. C. Organização, eventos e comunicação em cunicultura. **Revista Brasileira de Cunicultura**, v. 4, n. 1, p. 1–14, 2013.
- MACHADO, M. R. R. P. Caracterização de *Escherichia coli* enteropatogênica isolada de coelhos (REPEC) em diferentes regiões do Brasil. 2010. Mestrado – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- MAIORKI, K. M.; FUKUMOTO, N. M. Colibacilose Aviária: Revisão de Literatura / Avian Colibacillosis: Literature Review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 10, p. 99696–99707, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n10-332>.
- MARINHO, C.; IGREJAS, G.; GONÇALVES, A.; SILVA, N.; SANTOS, T.; MONTEIRO, R.; GONÇALVES, D.; RODRIGUES, T.; POETA, P. Azorean wild rabbits as reservoirs of antimicrobial resistant *Escherichia coli*. **Anaerobe**, v. 30, p. 116–119, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.09.009>.
- MEDINA, A. Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolates from rabbits. **Revista Científica**, v. 25, n. 1, p. 38–42, 2015.
- MILON, A.; ESSLINGER, J.; CAMGUILHEM, R. Oral vaccination of weaned rabbits against enteropathogenic *Escherichia coli*-like *E. coli* O103 infection: use of heterologous strains harboring lipopolysaccharide or adhesin of pathogenic strains. **Infection and Immunity**, v. 60, n. 7, p. 2702–2709, 1992. <https://doi.org/10.1128/iai.60.7.2702-2709.1992>.
- MILON, A.; OSWALD, E.; DE RYCKE, J. Rabbit EPEC: a model for the study of enteropathogenic *Escherichia coli*. **Vet. Res.**, v. 30, p. 203–219, 1999.
- MOON, H. W.; WHIPP, S. C.; ARGENZIO, R. A.; LEVINE, M. M.; GIANNELLA, R. A. Attaching and effacing activities of rabbit and human enteropathogenic *Escherichia coli* in pig and rabbit intestines. **Infection and Immunity**, v. 41, n. 3, p. 1340–1351, 1983. <https://doi.org/10.1128/iai.41.3.1340-1351.1983>.
- MORATO, E. P.; LEOMIL, L.; BEUTIN, L.; KRAUSE, G.; MOURA, R. A.; PESTANA DE CASTRO, A. F. Domestic cats constitute a natural reservoir of human enteropathogenic *Escherichia coli* types. **Zoonoses and Public Health**, v. 56, n. 5, p. 229–237, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01190.x>.
- MOURA, R. A.; SIRCILI, M. P.; LEOMIL, L.; MATTÉ, M. H.; TRABULSI, L. R.; ELIAS, W. P.; IRINO, K.; PESTANA DE CASTRO, A. F. Clonal

relationship among atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from different Animal species and humans. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 75, n. 23, p. 7399–7408, 2009. <https://doi.org/10.1128/aem.00636-09>.

NATARO, J. P.; KAPER, J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 1, p. 142–201, 1998. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.142>.

NOUGAYRÈDE, J.; MARCHÈS, O.; BOURY, M.; MAINIL, J.; CHARLIER, G.; POHL, P.; DE RYCKE, J.; MILON, A.; OSWALD, E. The long-term cytoskeletal rearrangement induced by rabbit enteropathogenic *Escherichia coli* is Esp dependent but intimin independent. **Molecular Microbiology**, v. 31, n. 1, p. 19–30, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01138.x>.

OLVERA, C. G.; PERALTA, M. A. C.; WATTY, A. D.; SÁNCHEZ, D. H.; LARA, R. R. Respuesta productiva, fermentación cecal y morbilidad diarrea en conejos alimentados con complementos bacterianos de *Clostridium sordellii*. **Vet. Méx.**, v. 39, n. 4, p. 397–410, 2008.

PEETERS, J. A. Causas, prevención y tratamiento de la colibacilosis. **Cunicultura**, v. 18, p. 235–239, 1993.

PEETERS, J. E.; CHARLIER, G. J.; HALEN, P. H. Pathogenicity of attaching effacing enteropathogenic *Escherichia coli* isolated from diarrheic suckling and weanling rabbits for newborn rabbits. **Infection and Immunity**, v. 46, n. 3, p. 690–696, 1984. <https://doi.org/10.1128/iai.46.3.690-696.1984>.

PEETERS, J. E.; POHL, P.; OKERMAN, L.; DEVRIESE, L. A. Pathogenic properties of *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic commercial rabbits. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 34–39, 1984. <https://doi.org/10.1128/jcm.20.1.34-39.1984>.

PENTEADO, A. S.; UGRINOVICH, L. A.; BLANCO, J.; BLANCO, M.; BLANCO, J. E.; MORA, A.; ANDRADE, J. R. C.; CORRÊA, S. S.; PESTANA DE CASTRO, A. F. Serotypes and virulence genes of *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic and healthy rabbits in Brazil. **Veterinary Microbiology**, v. 89, n. 1, p. 41–51, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00148-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00148-7).

PERCY, D. H.; MUCKLE, C. A.; HAMPSON, R. J.; BRASH, M. L. The enteritis complex in domestic rabbits: A field study. **Can.Vet. J.**, v. 34, p. 95–102, 1993.

PÉREZ, O. F. Calendario de vacunaciones para conejos, suidos, ovidos, capridos e bovidos. **Mundo Ganadero**, v. 2, p. 44–48, 1991.

POETA, P.; RADHOUANI, H.; GONÇALVES, A.; FIGUEIREDO, N.; CARVALHO, C.; RODRIGUES, J.; IGREJAS, G. Genetic characterization of antibiotic resistance in enteropathogenic *Escherichia coli* carrying extended-spectrum β -lactamases recovered from diarrhoeic rabbits. **Zoonoses and Public Health**, v. 57, n. 3, p. 162–170, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01221.x>.

POHL, P. H.; PEETERS, J. E.; JACQUEMIN, E. R.; LINTERMANS, P. F.; MAINIL, J. G. Identification of *eae*

sequences in enteropathogenic *Escherichia coli* strains from rabbits. **Infection and Immunity**, v. 61, n. 5, p. 2203–2206, 1993. <https://doi.org/10.1128/iai.61.5.2203-2206.1993>.

QUINTON, J. F. **Novos animais de estimação**. São Paulo: Roca, 2005.

SILVA, N.; IGREJAS, G.; FIGUEIREDO, N.; GONÇALVES, A.; RADHOUANI, H.; RODRIGUES, J.; POETA, P. Molecular characterization of antimicrobial resistance in enterococci and *Escherichia coli* isolates from European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). **Science of The Total Environment**, v. 408, n. 20, p. 4871–4876, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.06.046>.

SKŘIVANOVÁ, E.; MOLATOVÁ, Z.; MAROUNEK, M. Effects of caprylic acid and triacylglycerols of both caprylic and capric acid in rabbits experimentally infected with enteropathogenic *Escherichia coli* O103. **Veterinary Microbiology**, v. 126, n. 4, p. 372–376, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.07.010>.

SKŘIVANOVÁ, E.; MOLATOVÁ, Z.; SKŘIVANOVÁ, V.; MAROUNEK, M. Inhibitory activity of rabbit milk and medium-chain fatty acids against enteropathogenic *Escherichia coli* O128. **Veterinary Microbiology**, v. 135, n. 3–4, p. 358–362, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.083>.

STALEY, T. E.; JONES, E. W.; CORLEY, L. D. Attachment and penetration of *Escherichia coli* into intestinal epithelium of the ileum in

newborn pigs. **The American Journal of Pathology**, v. 56, n. 3, p. 371–392, 1969.

SUCKOW, M. A.; DOUGLAS, F. A. **The laboratory rabbit**. New York: CRC, 1996.

SWENNES, A. G.; BUCKLEY, E. M.; MADDEN, C. M.; BYRD, C. P.; DONOCOFF, R. S.; RODRIGUEZ, L.; PARRY, N. M. A.; FOX, J. G. Enteropathogenic *Escherichia coli* prevalence in laboratory rabbits. **Veterinary Microbiology**, v. 163, n. 3–4, p. 395–398, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.01.006>.

TENNANT, S. M.; TAUSCHEK, M.; AZZOPARDI, K.; BIGHAM, A.; BENNETT-WOOD, V.; HARTLAND, E. L.; QI, W.; WHITTAM, T. S.; ROBINS-BROWNE, R. M. Characterisation of atypical enteropathogenic *E. coli* strains of clinical origin. **BMC Microbiology**, v. 9, n. 1, p. 117, 2009. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-117>.

TRABULSI, L. R.; KELLER, R.; GOMES, T. A. T. Typical and Atypical Enteropathogenic *Escherichia coli*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 5, p. 508–513, 2002. <https://doi.org/10.3201/eid0805.010385>.

VELASCO-GALILEA, M.; GUIVERNAU, M.; PILES, M.; VIÑAS, M.; RAFEL, O.; SÁNCHEZ, A.; RAMAYO-CALDAS, Y.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, O.; SÁNCHEZ, J. P. Breeding farm, level of feeding and presence of antibiotics in the feed influence rabbit cecal microbiota. **Animal Microbiome**, v. 2, n. 1, p. 40, 2020. <https://doi.org/10.1186/s42523-020-00059-z>.

ZHAO, X.; YANG, J.; JU, Z.; CHANG, W.; SUN, S. Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from rabbit farms in Tai'an, China. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–7, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8607647>.