



Patogenia das diarreias dos suínos: modelos e exemplos

Pathogenesis of diarrhoea in pigs: models and examples

Priscila Zlotowski¹, David Driemeier¹ & David Emilio Santos Neves de Barcellos²

INTRODUÇÃO

As doenças entéricas representam um problema importante na suinocultura tecnificada, devido às grandes perdas econômicas associadas com estas patologias. Os problemas decorrentes das diarreias em suínos são consequência dos gastos com antibióticos, aumento da mortalidade, necessidade de manejo e cuidados com os animais doentes e conversão alimentar inadequada [7]. O conhecimento da patogenia das diarreias em suínos e sobre os patógenos responsáveis é uma importante ferramenta para o diagnóstico das doenças causadas pelos mesmos. Desta forma, medidas de tratamento e controle podem ser tomadas, minimizando as perdas econômicas decorrentes dos problemas entéricos.

Diarréia é a presença de excesso de água nas fezes em proporção à matéria seca (normais: > 24% de matéria seca; pastosas: 22 – 24%; cremosas: 20 – 22% e líquidas: < 20%) [3]. Nas diarreias há perda de solutos e água, levando à depleção de eletrólitos, desequilíbrio ácido-básico e desidratação, que pode ser fatal se não tratada adequadamente.

A função principal do intestino delgado (ID) é absorção de nutrientes e, para isso, a mucosa intestinal possui estruturas que aumentam a superfície total de absorção tornando esse processo mais eficaz. O intestino grosso (IG), principalmente, o cólon espiral, tem a função de diminuir a perda fecal de eletrólitos e água [9]. O aumento da quantidade de água presente nas fezes pode ocorrer quando há lesão ou aumento da passagem de fluidos no ID ou redução na capacidade do cólon de absorver solutos e fluidos provenientes do ID [15]. Existem diversos patógenos entéricos responsáveis por essas alterações no equilíbrio dinâmico hidro-eletrólítico do ID e IG que podem ocasionar diarréia.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre a patogenia das diarreias dos suínos, com exemplos dos patógenos relacionados com estas alterações.

I – ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS INTESTINOS NORMAIS

A parede intestinal é composta de quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A mucosa é composta de pregas circulares, vilosidades, glândulas e microvilosidades, que têm a função de aumentar a superfície de absorção do ID [9]. No IG a mucosa não possui vilosidades e o número de células caliciformes é maior se comparado com o ID [11]. Na camada submucosa estão presentes folículos linfóides (placas de Peyer), vasos sanguíneos e fibras nervosas. A túnica muscular possui fibras musculares lisas, nervos e células ganglionares do plexo mioentérico que participam da regulação dos movimentos peristálticos [4, 9].

A mucosa intestinal está continuamente exposta a antígenos de origem alimentar, toxinas, vírus, bactérias e parasitas. Os mecanismos de proteção imunológica do trato intestinal agem no reconhecimento de substâncias ofensivas e inofensivas, sendo importante o mecanismo de definição sobre quais são as substâncias inofensivas, as quais não devem provocar reação imunológica no animal [12]. Para os demais antígenos, existem reações de neutralização (por imunoglobulina tipo A - IgA) e captação de antígenos para apresentação às células do sistema imune, através das células M e das placas de Peyer. As células de Paneth, presentes na base das criptas do ID, têm

¹Setor de Patologia Veterinária, DPCV, FaVet, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil. ²Setor de Suínos, DMA, FaVet/UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil. CORRESPONDÊNCIA: P. Zlotowski [priscavet@hotmail.com].

função bacteriostática e contribuem para regular a microbiota comensal e patogênica. O muco produzido pelas células caliciformes, localizadas entre os enterócitos (células epiteliais intestinais), forma um gel que protege contra a abrasão mecânica e invasão bacteriana. Uma pequena quantidade de células inflamatórias como macrófagos, eosinófilos, mastócitos, linfócitos e plasmócitos (secretores de IgA) são encontrados na mucosa intestinal, atuando na proteção contra possíveis patógenos [9].

Em suínos com mais de três semanas de idade, os enterócitos sofrem renovações periódicas, ocorrendo migração das criptas (células chamadas “imaturas”) para a extremidade das vilosidades (células chamadas “maturas”) em dois a quatro dias. Em animais mais jovens, com idades entre duas a três semanas, esse tempo de renovação (migração) é maior, sendo de sete a dez dias no jejuno e íleo [5]. Glóbulos eosinofílicos podem ser observados nas células epiteliais das vilosidades e representam o colostro que está sendo absorvido pelo leitão. O mecanismo de absorção de colostro pelos enterócitos dos leitões ocorre somente nas primeiras 24 horas de vida e é influenciado por diversos fatores. A absorção intestinal de colostro é importante na proteção passiva do leitão através das imunoglobulinas (IgG), que quando não ocorre adequadamente, pode estar relacionada com diarreias [8], bem como o aumento da suscetibilidade dos leitões a infecções secundárias [13].

Habitam o trato intestinal centenas de espécies bacterianas comensais que juntamente com leveduras, fungos e protozoários formam um ecossistema complexo capaz de metabolizar substratos endógenos e exógenos. Esse substrato, muitas vezes, não é absorvido pelo epitélio intestinal do animal, podendo atuar no desequilíbrio osmótico entre o conteúdo intestinal e celular. A população bacteriana é menor na porção cranial do ID e vai aumentando em direção ao IG. Coliformes, *Lactobacillus* e organismos estritamente anaeróbios são numerosos entre as bactérias do cólon. No IG, ácidos graxos voláteis, produtos da degradação bacteriana e aldesterona, aumentam a absorção de sódio e água. [15]. A microbiota intestinal age como uma barreira para colonização por bactérias patogênicas, competindo por energia e produzindo metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta. O uso oral de probióticos pode resultar numa melhora no ganho de peso e diminuição de diarreia em animais jovens, bem como atuar na proteção de animais adultos à colonização com certos patógenos como *Escherichia coli* O157:H7 e algumas *Salmonella* spp. [4]. No entanto, a eficácia desse tipo de produto pode ser muito variada.

A estrutura anatômica e funcional do trato intestinal e a composição de elementos de proteção da mucosa e da microbiota comensal sofrem variações no decorrer da vida do animal (idade) e de diversos fatores, como diferenças na dieta, manejo e condições ambientais [11].

II – PATOGENIA DAS DIARRÉIAS

Grandes volumes de fluidos derivados da ingestão e das secreções gástricas, biliares e entéricas entram no ID. Além desses líquidos, ocorre, também, movimento passivo de água, da circulação, em resposta aos efeitos osmóticos. Os fluidos são absorvidos no ID pelos enterócitos de maneira que o volume que sai do íleo e entra no cólon é uma pequena fração do fluido total que passa pelo ID [4]. O cólon tem função fermentativa e é responsável pela diminuição das perdas fecais de eletrólitos e água. No entanto, a capacidade de absorção do IG é finita e se for excedida pela quantidade de líquidos provenientes do ID ocorre diarreia. Isto é importante em diarreias do ID, em que ocorre aumento de fluidos nessa área. Diarreias que são originadas por lesões ou alterações bioquímicas no IG resultam numa redução da capacidade do cólon em absorver até mesmo volumes normais de fluidos vindos do ID [15].

As diarreias do ID são classificadas em secretórias, malabsortivas ou efusivas.

1 - Diarreia secretória

Nas diarreias secretórias há um excesso de secreção de fluidos que ultrapassa a capacidade de absorção, resultado de disfunção dos mecanismos secretórios e absorptivos fisiológicos. O exemplo mais conhecido em animais é a diarreia causada por toxinas da *Escherichia coli*. Essas enterotoxinas são produzidas na mucosa intestinal, após adesão bacteriana aos enterócitos, alterando as trocas de água e fluxo de eletrólitos no ID. São duas toxinas produzidas pela *E. coli*, termolábeis (LT) e termoestáveis (ST). A LT liga-se a receptores na superfície do enterócito, ativa a adenil ciclase, causando secreção de cloreto e saída de sódio e água por osmose. Podem também causar secreção na mucosa através da estimulação da produção local de prostaglandinas e do sistema nervoso entérico, além da ativação de citocinas. A ST inibe o co-transporte de Na⁺ e Cl⁻ pela ativação da enzima guanil ciclase e, conseqüentemente, inibe a absorção de água pelos enterócitos superficiais das vilosidades e, nas criptas, promove

a secreção de cloreto e água. A análise histológica de amostras de intestino dos animais afetados pelas toxinas LT e ST, muitas vezes, não mostra lesões [6].

Além das enterotoxinas, outros fatores e mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, histamina, citocinas, quininas e eicosanóides, vêm sendo associados com diarreia secretória através da estimulação de reflexos nervosos entéricos. Estes podem contribuir para a ocorrência de diarreias em doenças intestinais inflamatórias [4].

2 - Diarreia malabsortiva

Na malabsorção (má absorção) há atrofia de vilosidades, independente da causa, com diminuição da área de absorção na mucosa intestinal, resultando em redução da absorção de eletrólitos e água. Água e solutos não absorvidos pelo ID com vilosidades atróficas passam para o IG, ultrapassando sua capacidade de absorção e resultando em diarreia. As criptas secretam fluidos que não são eficientemente absorvidos pelas vilosidades atróficas, o que também contribui para a diarreia. Este componente secretório é encontrado principalmente na gastroenterite transmissível dos leitões, causada pelo coronavírus entérico [4].

A malabsorção ocorre, principalmente, quando há danos estruturais às células epiteliais, como em infecções bacterianas, virais ou por protozoários que ocasionam lise celular. Também pode ser causada pela forma física da ração (muito fina ou muito grossa) ou ingestão e ação de determinados produtos tóxicos.

3 - Aumento da permeabilidade vascular

Quando há dano na mucosa, o movimento de solutos e fluidos no espaço intercelular lateral é aumentado, além disso, a passagem de fluidos do tecido para o lúmen intestinal é facilitada. Isto ocorre porque há alteração na pressão hidrostática dos capilares transepiteliais. Aumento na pressão hidrostática dos capilares ou diminuição da pressão oncótica do plasma nas vilosidades resulta em edema, o que sobrecarrega a pressão hidrostática no espaço interepitelial, favorecendo a liberação de moléculas protéicas grandes para o lúmen intestinal, através dos poros aumentados nas junções compactas (tight-junctions) [4]. O acúmulo de um conteúdo osmoticamente denso na luz intestinal favorece o aparecimento de diarreia.

4 - Efusão

Por definição, na língua Portuguesa, efusão significa “escoamento ou saída de um líquido ou de um gás”. No intestino, em casos de inflamação da lâmina própria e linfangectasia (dilatação de vasos linfáticos) pode ocorrer efusão, havendo aumento da permeabilidade vascular, edema e perda de proteínas plasmáticas entéricas. Lesões epiteliais na mucosa, como esfoliações excessivas e micro-erosões, podem servir de locais para que ocorra a efusão e passagem de fluido intersticial para a luz intestinal e ocorrência de diarreia [4].

A diarreia pode ser causada por mais de um dos mecanismos citados acima. Malabsorção e efusão muitas vezes ocorrem em conjunto, quando há necrose severa do epitélio da mucosa e dano vascular. São observadas efusões de fluidos a partir de tecidos e sangue, identificados como fibrina e hemorragia na luz intestinal.

5 - Diarreias do Intestino Grosso

A diarreia do cólon é caracterizada pela passagem freqüente de pequenas quantidades de fezes fluidas, podendo conter muco e sangue não digerido. Enterotoxinas bacterianas, geralmente, não estão associadas com diarreias do IG como ocorre no ID, no entanto, alterações na microbiota do IG podem ser responsáveis por quadros de diarreia. Alterações na microbiota do IG afetam a produção de ácidos graxos voláteis (AGV), responsáveis pelo aumento da absorção de sódio e água no IG. Os AGV são produtos finais da fermentação microbiana no trato gastrointestinal e sua concentração no IG depende da microbiota presente, do substrato disponível e da taxa de remoção por absorção [15]. Redução na produção ou absorção de AGV pode estar relacionada com casos de diarreia em que não são observadas lesões histológicas na mucosa [4].

Excesso da quantidade de nutrientes não absorvidos pelo ID, principalmente carboidratos, causa sobrecarga no sistema da absorção do IG pelo excesso da produção de AGV. Excesso de AGV resulta em acidificação do pH do cólon, favorecendo a produção de organismos produtores de ácido láctico, que são absorvidos em menor velocidade do que os AGV. A acidificação (queda do pH) do IG causa irritação da mucosa, inflamação e aumento da permeabilidade e, com isso, convergência de água e solutos dos tecidos à luz intestinal, podendo ser associado com o aumento da pressão osmótica [4].

Uma redução na área de superfície do cólon resulta no decréscimo da absorção de íons e água e pode ser observada em casos de colite granulomatosa [2] como, por exemplo, em suínos com enterite causada pelo PCV2 [10].

Os principais patógenos relacionados com diarreia em suínos são citados na Tabela 1, que apresenta o mecanismo básico de ação destes nas diferentes localizações do trato intestinal e aspecto geral das fezes.

Tabela 1. Localização, mecanismo de ação e aspecto das fezes de animais infectados com os principais patógenos entéricos de suínos

Patógeno	Mecanismo patogenético	Localização	Consistência das fezes	Coloração das fezes*
<i>Escherichia coli</i>	Secretório	ID	Aquosa	Amarelada
<i>Clostridium perfringens</i> tipo A	Malabsorção	Cólon	Aquosa	Amarelada
<i>Clostridium perfringens</i> tipo C	Efusão	Jejuno Íleo	Mucóide	Amarelada, sanguinolenta (sangue digerido)
<i>Clostridium difficile</i>	Malabsorção	IG	Mucóide	Amarelada
Coronavírus (TGE, ED)	Malabsorção	Jejuno/ Íleo	Aquosa	Amarelada
Rotavírus	Malabsorção, efusão, hipersecreção**	Jejuno/ Íleo	Aquosa, cremosa	Amarelada, branca
<i>Isospora suis</i>	Malabsorção, efusão	Jejuno/ Íleo	Pastosa, fluida	Amarelada, acinzentada
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Malabsorção	Jejuno Íleo, Ceco Cólon	Aquosa, mucóide	Pálida, amarelada
PCV2	Malabsorção, efusão	ID/ IG	Cremosa, aquosa, normais	Amarelada, esverdeada
<i>Lawsonia intracellularis</i>	Malabsorção, efusão	Jejuno/ Íleo	Cremosa, aquosa	Normais, verde-acinzentada, sangue parcialmente digerido
<i>Brachyspira pilosicoli</i>	Malabsorção, efusão	Ceco/Cólon	Pastosa, aquosa, mucóide	Esverdeada, acinzentada, marrom
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	Malabsorção, efusão	Ceco/Cólon	Aquosa, mucóide	Sangue não digerido
Salmonella	Efusão	Íleo, Ceco/Cólon	Aquosa	Amarelada

*a coloração das fezes pode variar conforme a composição da ração;

** hipersecreção mediada pela proteína NSP4.

III - PRINCIPAIS AGENTES CAUSADORES DE DIARRÉIAS EM SUÍNOS

A Tabela 2 apresenta os principais patógenos envolvidos com diarreias de suínos e a fase em que ocorrem com maiores freqüências.

Tabela 2. Prevalência das diarreias por idade – Maternidade a Terminação

	IDADE (dias)	PATÓGENO
Maternidade	0-5	<i>E. coli</i> , TGE, <i>Clostridium</i> spp, diarreia nutricional, (Rotavírus), (<i>Isospora</i>)
Maternidade	6-21	<i>Isospora</i> , Rotavírus, <i>E. coli</i> , (<i>Strongyloides</i>), (<i>Cryptosporidium</i>)
Creche	21-60	<i>E.coli</i> , Rotavírus, <i>Cryptosporidium</i> , PCV2 (Coronavírus)
Recria	60-100	<i>Brachyspira</i> , <i>Lawsonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , PCV2
Terminação	100-Abate	<i>Brachyspira</i> , <i>Lawsonia</i> , <i>Salmonella</i> , PCV2

() = pouca importância ou pouco prevalente na idade, PCV2= circovírus suíno tipo 2, TGE= gastroenterite transmissível

IV - DIARRÉIAS NUTRICIONAIS

O mecanismo básico das diarreias nutricionais é a acidificação do pH do IG (principalmente cólon), resultando no aumento de pressão na lâmina própria e inflamação da mucosa [14]. As características gerais das diarreias nutricionais são a presença de fezes de consistência pastosa, cor variada (marrom clara, acinzentada), muitas vezes com ração não digerida, ausência de manifestações sistêmicas nos animais, emagrecimento e falta de resposta a tratamentos com antimicrobianos. Afetam animais desde a maternidade até creche, recria e terminação e são diagnosticadas como causa de diarreia nos casos em que não são observadas causas infecciosas. O diagnóstico de diarreias nutricionais é bastante complexo, pois devem ser pesquisados diversos patógenos que podem estar envolvidos na fase de criação em que a diarreia ocorreu, além disso, as alterações histológicas nem sempre estão presentes [1]. A exclusão de causas infecciosas e a análise do histórico do manejo alimentar são fundamentais para o diagnóstico dessas diarreias.

Síndrome colite, diarreia recorrente, ingestão de excesso de proteína, uso de rações líquidas, ingestão de excesso de sulfatos via água de bebida, excesso de consumo de ração e presença de excesso de aminas biogênicas na ração são alguns dos quadros associados com as diarreias nutricionais.

REFERÊNCIAS

- 1 Alexander T.J.L. 1981. Piglet diarrhoea: a guide to diagnosis and control. *The British Veterinary Journal.* 137: 651-662.
- 2 Argenzio R.A. & Whipp S.C. 1980. Pathophysiology of Diarrhea. In: Anderson, N.V. [Ed.]. *Veterinary Gastroenterology.* Philadelphia: Lea & Febiger, pp.220-231.
- 3 Barcellos D.E.S.N., Sobestiansky J. & Driemeier D. 2005. Classificação de Consistência de las Heces. In: *Atlas de Patología y Clínica Porcina.* Goiânia: Gráfica Art 3, p.192.
- 4 Brown C., Baker D.C. & Barker I.K. 2007. Alimentary System. In: Maxie, M.G. [Ed.]. *Pathology of Domestic Animals.* 5.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, pp.3-296.
- 5 Cook R.W. 1996. Small Intestine. In: Sims L.D. & Glastonbury J.W.R. *Pathology of the Pig: A Diagnostic Guide.* Australia: Victoria, pp.57-88.
- 6 Fairbrother J.M. 2006. *Escherichia coli* Infections. In: Straw, B.E., Zimmerman, J., D'Allaire S. & Taylor D.J. [Eds]. *Diseases of Swine.* 9th edn., Ames: Iowa State University Press, pp.639-674.
- 7 Holland R.E. 1990. Some infectious causes of diarrhea in young farm animals. *Clinical Microbiology Reviews.* 3: 345-375.
- 8 Jensen A.R., Elnif J., Burrin D.G. & Sangild P.T. 2001. Development of intestinal immunoglobulin absorption and enzyme activities in neonatal pigs diet dependent. *Journal of Nutrition.* 131: 3259-3265.
- 9 Kierszenbaum A.L. 2004. Sistema digestório inferior. In: *Histologia e Biologia Celular: Uma Introdução à Patologia.* Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, pp.449-474.
- 10 Kim J., Ha Y., Jung K., Choi C. & Chae C. 2004. Enteritis associated with porcine circovirus 2 in pigs. *Canadian Journal of Veterinary Research.* 68: 218-221.
- 11 McOrist S. & Neef N. 1996. Large Intestine. In: Sims, L.D. & Glastonbury J.W.R. [Eds]. *Pathology of the Pig: A Diagnostic Guide.* Australia: Victoria, pp.89-108.
- 12 Mowat A.M.I. 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews.* 3: 331-341.

- 13 Rooke J.A. & Bland I.M. 2002.** The acquisition of passive immunity in the new-born piglet. *Livestock Production Science*. 78: 13-23.
- 14 Thomson J.E., Smith W.J., Fowler V.R. Edwards S.A. & Hazzledine M. 2002.** Non-specific colitis in pigs: defining the condition. In: *Proceedings of 17th International Pig Veterinary Society Congress*. v.2. (Ames, U.S.A.). p.213.
- 15 Van Beers-Schreurs H.M.G., Nabuurs M.J.A., Vellenga L., Wensing T. & Breukink H.J. 1998.** Role of the large intestine in the pathogenesis of diarrhea in weaned pigs. *American Journal of Veterinary Research*. 59: 696-703.