

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIO CURRICULAR**

**EPIDERMITE EXSUDATIVA EM SUÍNOS: CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA E
DINÂMICA DE INFECCÃO**

Autora: Alana Pinheiro da Motta

Nº do cartão: 158827

PORTO ALEGRE

2012/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIO CURRICULAR**

**EPIDERMITE EXSUDATIVA EM SUÍNOS: CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA E
DINÂMICA DE INFECCÃO**

Autora: Alana Pinheiro da Motta

Nº do cartão: 158827

Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
graduação em Medicina Veterinária

Orientador: David Emílio Santos Neves
de Barcellos

PORTO ALEGRE

2012/1

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer minha mãe, Juraci Joana Pinheiro da Motta, e minha irmã, Giordana de Cássia Pinheiro da Motta, por me apoiarem incondicionalmente e me aguentarem durante todos esses anos. Obrigada pela paciência!

Ao meu namorado, Régis Linhares Oliveira, por estar sempre ao meu lado, nos melhores e nos piores momentos. Te amo muito demais!

Aos professores do Setor de Suínos, em especial ao meu orientador, prof. David Barcellos, pelo suporte em todas as minhas atividades como bolsista, e também ao prof. Fernando Bortolozzo, pela dedicação e orientação em todos os momentos que precisei.

A todos os colegas do Setor de Suínos, graduandos e pós-graduandos, os quais contribuíram de alguma forma para o meu crescimento pessoal e profissional. Nunca vou esquecer os momentos de alegria e aprendizado que todos me proporcionaram.

Ao pessoal da ATMV-2012/1, em especial Lis, Eduardo e Cíntia, que foram não só colegas, mas também amigos e parceiros com os quais tive o prazer de conviver nesses cinco anos.

Enfim, a todos aqueles que fizeram parte da minha vida nesse período maravilhoso de faculdade. Obrigada a todos!

RESUMO

A epidermite exsudativa (EE) é uma doença de pele que acomete principalmente leitões lactentes e recém desmamados, cujo agente etiológico é uma bactéria comensal da pele de suínos chamada *Staphylococcus hyicus*. Por ser parte da microbiota, o agente necessita de fatores predisponentes para que a enfermidade se estabeleça, entre os quais são incluídos ferimentos de brigas entre os leitões e práticas de manejo como a castração e/ou caudectomia. A principal característica da EE é a formação de crostas na pele, as quais inicialmente se desenvolvem na cabeça e posteriormente se alastram pelo restante do corpo, com destaque à ausência de prurido. Como consequências ocorrem desidratação, septicemia e morte dos animais. Uma vez instalada a doença, é necessário para tratamento terapêutico o uso de antimicrobianos sistêmicos, entretanto cabe ressaltar que o ponto fundamental no combate à EE é atuar na profilaxia dos casos.

Palavras-chave: Dinâmica de infecção. Colonização cutânea. UFC/ml. Epidermite exsudativa. *Staphylococcus hyicus*.

ABSTRACT

Exudative epidermitis (EE) is a skin disease that affects mainly weanling and recently weaned piglets. The etiological agent is a skin commensal bacteria named *Staphylococcus hyicus*. Because of its presence in the normal skin flora, the agent depends on predisposing factors to precipitate the disease, among which can be listed injuries determined by fight and as well others caused by castration and tail docking. The main characteristic of EE is the formation of crusts in the skin, that initially appear in the head and later spreads to the rest of the body, and dehydration, septicemia and death may follow. It is remarkable the absence of itch during the course of the disease. Soon after the diagnosis of the disease, it is necessary to start the therapeutic use of antibiotics. However, the fundamental point regarding the management of EE is the use of preventive control measures in all cases.

Keywords: Dynamics of infection. Cutaneous colonization. CFU/ml. Exudative epidermitis. *Staphylococcus hyicus*.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	06
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	07
2.1	Etiologia.....	07
2.2	Epidemiologia.....	09
2.3	Patogenia.....	10
2.4	Sinais clínicos.....	13
2.5	Lesões.....	17
2.6	Diagnóstico.....	18
2.7	Tratamento e controle.....	19
3	ESTUDO DE CAMPO.....	21
3.1	Introdução.....	21
3.2	Material e métodos.....	21
3.3	Resultados e discussão.....	22
3.4	Conclusão do estudo de campo.....	25
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

Infecções por *Staphylococcus hyicus* causam uma doença de pele denominada epidermite exsudativa (EE), a qual acomete principalmente leitões lactentes e recém desmamados. A bactéria faz parte da microbiota da pele dos suínos e, por essa razão, necessita de fatores predisponentes para que a enfermidade se estabeleça, como ferimentos de brigas entre os leitões e práticas de manejo como a castração e/ou caudotomia. Uma vez instalado, o *S. hyicus* se multiplica na superfície da pele, onde passa a produzir toxinas que lesionam a epiderme e derme. A principal característica da EE é a formação de crostas como consequência da exfoliação e exsudação da pele, as quais inicialmente se desenvolvem na cabeça e posteriormente se alastram pelo restante do corpo, com destaque à ausência de prurido. Como seqüela da doença, existe um crescimento retardado dos animais e, em casos mais avançados, pode ocorrer desidratação, septicemia e morte.

A utilização correta de protocolos de limpeza e desinfecção, e, portanto, a diminuição da pressão de infecção são pontos fundamentais na diminuição da disseminação da doença. Além disso, evitar os fatores predisponentes e manter os animais com uma boa imunidade através de uma alimentação de qualidade, por exemplo, são ações decisivas para o aparecimento ou não da EE.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A epidermite exsudativa (EE) é uma doença conhecida pelos seus sinais clínicos há mais de 160 anos (SPINOLA, 1842). Também conhecida por eczema úmido ou *greasy pig disease*, afeta a pele de leitões lactentes e/ou recém desmamados e já foi descrita em todos os principais países produtores de suínos. Nos últimos tempos, a prevalência dessa enfermidade tem aumentado em algumas regiões, o que pode ser atribuído às mudanças no cenário da produção suinícola (grandes unidades, desmame precoce, maior densidade animal, uso mais intensivo das instalações, entre outros).

2.1 Etiologia

O agente etiológico da EE é uma bactéria Gram-positiva denominada *Staphylococcus hyicus*, a qual foi descrita pela primeira vez por Sompolinsky em 1953 como *Micrococcus hyicus*, mas posteriormente foi definido como um estafilococo por Baird-Parker (1965). Devriese *et al.* (1978) então subdividiram a espécie em *S. hyicus* subsp. *hyicus* e *S. hyicus* subsp. *chromogenes*. Este último foi subsequentemente elevado à espécie *S. chromogenes* por Hajek *et al.* (1986), tornando, assim, *S. hyicus* a designação taxonomicamente correta para o agente causal da EE. Organismos isolados de casos da doença são descritos como pequenos cocos de 0,8 a 1,0 micron de diâmetro arranjados em duplas, tétrades, cadeias curtas ou arranjos irregulares. As colônias possuem 3 a 5 mm de diâmetro, são de coloração branca, opacas, levemente convexas e de bordos regulares (L'ECUYER; JERICHO, 1966; L'ECUYER, 1967; DEVRIESE *et al.*, 1978). Uma das principais características que diferenciam o *S. hyicus* dos demais estafilococos é a não produção de hemólise em ágar contendo sangue ovino, bovino ou suíno (L'ECUYER; JERICHO, 1966; L'ECUYER, 1967; DEVRIESE *et al.*, 1978; ANDRESEN, 1998; GANDRA *et al.*, 2005; HASSLER *et al.*, 2008), e sim em ágar contendo sangue de coelho (L'ECUYER, 1967). Além disso, as cepas de *S. hyicus* produzem amplas zonas de precipitação em meio contendo Tween 80 e esta característica pode ser uma ferramenta importante para o seu isolamento seletivo, facilitando assim, o diagnóstico (DEVRIESE, 1977). Em relação ao perfil bioquímico, a bactéria é positiva para os testes de catalase, fosfatase, lipase, hialuronidase e nuclease termo-estável, porém é variável ao teste de coagulase em tubo (25-50% das linhagens são coagulase-positivas) e negativa ao teste de oxidase. Possui ainda, atividade fermentativa aos carboidratos glicose, lactose, manose e sacarose (L'ECUYER; JERICHO, 1966; L'ECUYER, 1967;

DEVRIESE *et al.*, 1978; ANDRESEN, 1998). Segundo Lämmler (1991), a utilização do sistema ATB32 também pode ser confiável na identificação da espécie. Além disso, foi desenvolvido um sistema de identificação de *S. hyicus* baseado na sua fagotipagem (WEGENER, 1993a), o qual revelou que é possível a coexistência de, em média, 1,9 fagotipos por leitão afetado (WEGENER; ANDRESEN; BILLIE-HANSEN, 1993b). O crescimento de cepas de *S. hyicus* pode ser inibido quando semeadas em meio de Schleifer e Kramer (SK), onde o tiocianato de potássio foi identificado como o agente seletivo inibitório. Entretanto, suplementações com sangue de carneiro e Tween 80 incrementaram o crescimento da espécie quando adicionados ao meio SK (HARVEY; GILMOUR, 1987).

O *S. hyicus* possui forte atividade proteolítica, ou seja, é capaz de degradar proteínas através de enzimas, sendo detectado com o uso de caseína como substrato. Para isso, a bactéria produz duas metaloproteases, ShpI e ShpII, as quais podem ser inibidas por quelantes de zinco e cálcio, como, por exemplo, o EDTA. A metaloprotease ShpI é comum tanto a cepas provenientes de suínos, quanto de aves e bovinos (TAKEUCHI *et al.*, 2000). Estudos indicam que a ShpII é necessária para o processamento extracelular e a maturação da lipase do *S. hyicus* (SHyL) (AYORA; LINDGREN; GÖTZ, 1994), a qual é única entre as lipases estafilocócicas, pois não possui somente atividade de lipase, mas também uma alta atividade de fosfolipase (ROSENSTEIN; GÖTZ, 2000).

Além da atividade proteolítica, o *S. hyicus* também possui ação bacteriolítica contra cepas de *Micrococcus luteus*, o que foi observado por Lämmler (1989) como grandes zonas de transparência ao redor da faixa de cultura. Zonas menores foram observadas com *S. intermedius*, *S. chromogenes* e algumas cepas de *S. aureus*, mas não com outras espécies de estafilococos coagulase-negativos. Tal atividade também foi observada por Muller e Blobel (1987). Segundo estes autores, a produção da enzima bacteriolítica pode ser aumentada significativamente com a adição de 1,5% de NaCl ao meio de cultura. Além disso, ela possui duas frações: LE IIIa, mais efetiva contra estreptococos, e LE IIIb, mais efetiva contra micrococos. A distribuição e a extensão da atividade bacteriolítica podem servir como ferramentas úteis para a diferenciação do agente.

De acordo com reações sorológicas as cepas de *S. hyicus* podem ser divididas em virulentas e avirulentas (HUNTER; TODD; LARKIN, 1970) e as potencialmente patogênicas (virulentas) secretam toxinas exfoliativas que desempenham papel importante na patogenia da doença (WEGENER; ANDRESEN; BILLIE-HANSEN, 1993b).

2.2 Epidemiologia

A doença ocorre nos rebanhos sob duas formas: a grave, desencadeando surtos esporádicos e baixa morbidade; e a epidêmica, onde em alguns rebanhos alcança maiores proporções afetando todas as leitegadas, sugerindo que a imunidade tem papel importante no desenvolvimento da doença (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999).

A microbiota da pele, especialmente outros estafilococos, contribui para a resistência à multiplicação de cepas potencialmente patogênicas (ALLAKER; LLOYD; SMITH, 1988). A bactéria faz parte da microbiota natural dos suínos, podendo frequentemente ser isolada da mucosa nasal, tonsilas, conchas nasais, conjuntiva e pele do focinho ou orelha (HAJSIG; BABIC; MADIC, 1985; BAELE *et al.*, 2001). Em trabalho de Wegener e Skov-Jensen (1992), cepas de *S. hyicus* idênticas àsquelas presentes nas vaginas de porcas puderam ser isoladas da pele de suas leitegadas. Segundo os autores, cepas dos mesmos fagotipos foram isoladas dos leitões após três semanas de vida em 76% dos casos, indicando que as cepas vaginais maternas se tornaram parte da microbiota estável da pele. Além disso, nove das dez leitegadas onde não houve isolamento de *S. hyicus* eram provenientes de fêmeas não portadoras, sugerindo que a colonização se dá durante a passagem pelo canal vaginal.

Uma vez que o agente é parte da microbiota da pele dos suínos, a doença somente se desenvolve na presença de fatores predisponentes. Os principais fatores incluem: lesões causadas por atividades de manejo na maternidade como castração, mossagem, caudectomia, ente outros; brigas entre os leitões no momento da mamada ou ao desmame, além da presença de sarna. Qualquer porta de entrada para o agente é um fator potencial para desenvolvimento da enfermidade (CARVALHO *et al.*, 2007). Além da presença de uma porta de entrada, outro aspecto crítico ao desencadeamento do quadro é a pressão de infecção ambiental. Ambientes altamente contaminados, como nos casos de falhas no processo de desinfecção, vazios sanitários curtos ou sem vazio entre ocupação dos prédios, e ambientes muito sujos também favorecem o aparecimento de casos clínicos. Doenças como a circovirose e a parvovirose também são considerados fatores predisponentes à ocorrência de EE, já que a replicação do circovirus suíno tipo 2 (PCV2) e do parvovirus suíno (PPV) podem causar as lesões necessárias para que o *S. hyicus* tenha acesso à derme e desencadeie o processo infeccioso (KIM; CHAE, 2004).

A EE ocorre mais comumente após a introdução de animais portadores em um rebanho suscetível, sendo que até 70% dos leitões afetados podem morrer. Os surtos são geralmente auto-limitantes e podem durar 2 a 3 meses. A mortalidade e a morbidade variam

de 2 a 90%, dependendo das condições de meio-ambiente, da ocorrência ou não de infecções secundárias e da precocidade do tratamento (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999; CARVALHO *et al.*, 2007).

O *S. hyicus* pode causar doenças e ser isolado também em outras espécies animais. Em bovinos, é um habitante freqüente da pele, sendo isolado em números significativos associado a lesões de sarna e até em cultura pura de lesões cutâneas (DEVRIESE; DERYCKE, 1979; HAZARIKA *et al.*, 1991). O agente também está envolvido em casos de mastite em caprinos e bovinos (MAISI; RIIPINEN, 1991; MYLLYS, 1995), dermatite em eqüinos (DEVRIESE *et al.*, 1983), e conjuntivite e blefarite em avestruzes, galinhas e perus (CHEVILLE *et al.*, 1988; CHIRINO-TREJO; WHELER, 1989).

2.3 Patogenia

Após penetrarem no organismo, as bactérias multiplicam-se na epiderme, desenvolvendo microcolônias produtoras de toxinas exfoliativas ou dermonecróticas capazes de lesionar a pele. Entretanto, nem todas as cepas de *S. hyicus* são capazes de produzir essas toxinas, podendo-se dividi-las em virulentas e avirulentas de acordo com suas reações sorológicas (HUNTER, 1970). A doença foi reproduzida por Wegener, Andresen e Billie-Hansen (1993b) após inoculação subcutânea de cultura em caldo em leitões SPF (*Specific Pathogen Free*), onde os autores observaram que cepas virulentas continham uma proteína de peso molecular de aproximadamente 30 kDa não observada em cepas avirulentas. Esta proteína foi, portanto, considerada indicativa da virulência do *S. hyicus*. Resultado semelhante também foi observado por Andresen, Wegener e Billie-Hansen (1993). Tanto cepas virulentas quanto avirulentas podem ser isoladas simultaneamente de animais doentes, porém não se sabe ao certo se as avirulentas desempenham algum papel no desenvolvimento da doença (WEGENER; ANDRESEN; BILLIE-HANSEN, 1993b).

As toxinas responsáveis pelas lesões características de EE foram identificadas e purificadas no Japão e na Dinamarca. As toxinas isoladas no Japão possuem peso molecular de aproximadamente 27 kDa e foram designadas SHET, sorotipos A e B (SATO *et al.*, 2000). Sua inoculação intradérmica ou subcutânea causa exfoliação na pele de leitões e galinhas, o que não é observado em camundongos, ratos, cobaias, hamsters, cães ou gatos, indicando que as toxinas possuem certa especificidade de espécies (SATO *et al.*, 1991). A toxina SHETA é sintetizada sob controle cromossomal, enquanto SHETB é sintetizada sob controle de um plasmídeo de 42 kb (SATO *et al.*, 2000). Ambas são termo-lábeis, perdendo sua toxicidade

após serem aquecidas a 60°C por 15 a 30 minutos (SATO *et al.*, 1999). Um possível receptor para a toxina SHET seria o glicolípido GM4 presente na pele dos animais. A toxina se liga ao GM4 extraído da pele de pintos, causando exfoliação, mas não de galinhas adultas ou camundongos lactentes, sugerindo que a ligação da toxina ao receptor do animal suscetível seja pré-requisito para a expressão da atividade tóxica (TANABE *et al.*, 1995). As toxinas isoladas na Dinamarca foram designadas Exh, sorotipos A, B, C e D. Ocasionalmente, cepas com o mesmo fagotipo provenientes do mesmo suíno afetado podem ser tanto virulentas como avirulentas. Essa distribuição pode indicar que a habilidade de produzir Exh está associada a um elemento genético móvel, como, por exemplo, fagos, plasmídeos ou transposons (ANDRESEN, 1998). Em rebanhos dinamarqueses, as toxinas ExhA, ExhB, ExhC e ExhD foram encontradas em 20, 33, 18 e 22%, respectivamente, do total de amostras (ANDRESEN; AHRENS, 2004).

A síndrome da pele escaldada estafilocócica ou SSSS (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrom*) em humanos é uma doença de pele com aspectos comuns à EE em suínos, ambas afetando indivíduos jovens. A SSSS é causada por uma infecção por *S. aureus*, o qual produz as toxinas exfoliativas ETA e ETB, que são os fatores responsáveis pela exfoliação da pele (KONDO *et al.*, 1975). Uma terceira toxina, designada ETC, foi isolada e caracterizada por Sato *et al.* (1994), e uma quarta, designada ETD, foi publicada por Yamaguchi *et al.* (2002). Existe grande semelhança entre as toxinas SHETB, ExhA, ExhB, ExhC e ExhD produzidas pelo *S. hyicus*, e ETA, ETB e ETD produzidas pelo *S. aureus*, já que, geneticamente, todas são relacionadas entre si com uma semelhança de 49 a 54%. Além disso, todas possuem os mesmos aminoácidos em seus sítios ativos, com exceção da toxina ExhD, a qual possui uma substituição de ácido glutâmico no lugar de ácido aspártico em um dos três aminoácidos considerados constituintes do sítio ativo das toxinas (AHRENS; ANDRESEN, 2004). Andresen e Ahrens (2004) observaram que cepas que até o momento eram consideradas avirulentas possuem e expressam ExhD. Tal observação poderia indicar que cepas de *S. hyicus* produtoras de ExhD são menos virulentas quando comparadas àquelas produtoras de ExhA, ExhB ou ExhC, e que a substituição dos aminoácidos em seu sítio ativo poderia ser a causa da redução na sua toxicidade. Entretanto, como já mencionado anteriormente, cepas de *S. hyicus* produtoras de ExhD são frequentemente isoladas de suínos com EE (ANDRESEN; AHRENS, 2004; FUTAGAWA-SAITO *et al.*, 2007). Portanto, fatores como diferenças na expressão da toxina ou na susceptibilidade de cada animal podem ser importantes. Outra similaridade entre as toxinas é que, assim como a toxina ETA do *S. aureus*, as toxinas ExhA e ExhB de *S. hyicus* são metaloproteínas. A incorporação de íons metálicos em estruturas

protéicas é baseada na ligação reversível do íon aos resíduos de aminoácidos. Tais íons estão envolvidos na estabilização de aspectos estruturais da proteína, fazendo parte do sítio de interação com outras moléculas como, por exemplo, o DNA (VALLE *et al.*, 1990; GLUSKER, 1991). O efeito biológico do ETA pode ser eliminado quando tratado com EDTA e restaurado quando submetido a diálise contra sulfato de cobre e outros íons metálicos divalentes (KONDO; SAKURAI; SARAI, 1976). Segundo Andresen (1999), a adição de sais de zinco, cobre ou cobalto ao meio resulta em maiores títulos de ExhA e ExhB, os quais diminuem quando as toxinas são submetidas a diálise contra quelantes de metais. Além disso, alterações mais intensas na pele de suínos, provocadas pela toxina ExhB, são observadas quando se é adicionado sulfato de cobre ao meio (ANDRESEN; BILLIE-HANSEN; WEGENER, 1997). Apesar de serem bastante similares na sua estrutura e atividade exfoliativa, as toxinas produzidas pelo *S. aureus* e pelo *S. hyicus* possuem diferentes especificidades de espécies (TANABE *et al.*, 1993).

A formação de lesões exfoliativas na pele do suíno está associada à clivagem da desmogleína 1 (dsg1), uma molécula desmossomal de adesão entre as células, presente em toda a epiderme. A dsg3, presente somente na porção mais baixa, não é afetada. Dsg1s humanas e caninas são resistentes à digestão pelas toxinas ExhA, ExhB, ExhC e ExhD, enquanto as dsg1s de camundongos somente são suscetíveis a altas concentrações de ExhA e ExhC, o que indica que tais toxinas, assim como SHETA e SHETB, também possuem especificidade de espécies (FUDABA *et al.*, 2005).

Em casos mais severos da enfermidade, onde os animais apresentam uma infecção cutânea generalizada por *S. hyicus*, podem ser induzidas respostas sistêmicas inflamatórias e imunes. Por isso, existem muitos fatores determinantes das cepas de *S. hyicus* que as podem ajudar a se instalar no organismo do animal, modulando o sistema imune. A proteína A, presente na parede celular da maioria das cepas suínas de *S. hyicus* e ausente nas de galinhas e bovinos, inibe a fagocitose através da redução da opsonização por ligação à região Fc terminal das imunoglobulinas, principalmente IgG (TAKEUCHI *et al.*, 1988).

Outro fator protetor seria uma cápsula presente em todas as cepas virulentas, mas não em todas avirulentas, que também possui a capacidade de inibir a fagocitose por neutrófilos e macrófagos. Todas as cepas suínas de *S. hyicus* coagulam o plasma, sugerindo um potencial para a formação de agregados que podem aumentar a proteção da bactéria contra a fagocitose. Além disso, a produção de catalase pode proteger a bactéria de ser morta pelas células fagocíticas (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999). Assim como a maioria dos estafilococos, o *S. hyicus* também possui a capacidade de ligação à fibronectina presente no sangue e no

tecido conjuntivo frouxo, representando um mecanismo de aderência e colonização (SWITALSKI *et al.*, 1983).

Hassler *et al.* (2008) detectou a produção de toxinas exfoliativas por 16,4% das cepas de *S. hyicus* isoladas de carcaças suínas em abatedouros, não se sabendo ao certo o papel que podem desempenhar para a saúde pública. Embora o *S. hyicus* não produza as conhecidas enterotoxinas A, B, C, D e E produzidas pelo *S. aureus*, algumas cepas mostraram respostas enterotoxigênicas (emese) em testes com macacos. Apesar do efeito biológico não ser tão intenso quanto o provocado pelas enterotoxinas do *S. aureus*, os resultados sugerem a presença de uma ou mais novas enterotoxinas (HOOVER; TATINI; MALTAIS, 1983; ADESIYUN; TATINI; HOOVER, 1984).

Apesar de ser considerado o agente causal da EE em suínos, sabe-se atualmente que o *S. hyicus* não é a única espécie capaz de causar a doença. Uma cepa de *S. chromogenes* produtora da toxina exfoliativa ExhB foi identificada por Andresen *et al.* (2005) e, quando inoculada sob a pele, foi capaz de desenvolver a forma generalizada da doença.

2.4 Sinais clínicos

Os sinais são observados em leitões nas fases de lactação e creche e raramente em fêmeas e machos adultos, sendo que, na maioria dos casos, os primeiros sinais clínicos surgem entre duas a cinco semanas de idade. A doença geralmente se apresenta sob duas formas: generalizada, observada com maior frequência em leitões lactentes, e a localizada, geralmente ocorrendo logo após o desmame, na fase de creche, e se apresentando como uma forma atípica da doença (CARVALHO *et al.*, 2007).

A forma mais comum da enfermidade é a generalizada, a qual se manifesta por apatia, diarreia e modificação na coloração da pele nas fases iniciais do seu desenvolvimento. Os leitões tendem a ficar aglomerados (Figura 1) e, com a evolução do quadro clínico, surgem vesículas, inicialmente ao redor dos olhos e face externa das orelhas, alastrando-se a seguir para o restante da face, áreas laterais do tronco, abdome e face interna das pernas. Essas dão origem a vesículas secundárias, as quais se rompem e resultam em exsudação e hiperemia, com formação de crostas que se espalham rapidamente pelo corpo dos leitões e tendem a ficar com coloração enegrecida devido ao contato com pó e sujidades das instalações (Figura 2) (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999; CARVALHO *et al.*, 2007).

Figura 1 - Leitões aglomerados, com lesões distribuídas por toda a pele.



Figura 2 - Forma generalizada da epidermite exsudativa, com desprendimento de crostas e exposição do epitélio.



O aumento da secreção cutânea tende a favorecer o crescimento bacteriano e, conseqüentemente, a produção de necrose e odor desagradável (rançoso). Durante esse período, os animais se mostram abatidos, com anorexia e perda de peso. Leitões severamente

afetados podem morrer dentro de 24 horas, o que ocorre devido à intensa desidratação dos animais (CARVALHO *et al.*, 2007). As lesões cursam sem prurido e ocorre também comprometimento dos cascos, que se manifesta como aumento da sensibilidade local e desprendimento do epitélio da almofada plantar, resultando em claudicação (Figura 3). Devido ao envolvimento sistêmico (septicemia), pode também ocorrer perda da função renal, causando acúmulo de toxinas que podem levar à morte (CARVALHO *et al.*, 2007). Os leitões não demonstram ficarem desconfortáveis durante o desenvolvimento das lesões cutâneas e comem normalmente até os estágios finais da doença (MEBUS; UNDERDAHL; TWIEHAUS, 1968).

Figura 3 - Desprendimento do epitélio da almofada plantar devido à infecção pelo *Staphylococcus hyicus*.



Fonte: David Barcellos

A velocidade de disseminação e a amplitude das lesões na forma generalizada variam de leitegada para leitegada, assim como nem todos os leitões da mesma leitegada desenvolvem a doença ou são afetados com a mesma intensidade (CARVALHO *et al.*, 2007). Na maternidade, em uma leitegada afetada, geralmente são observados de um a dois leitões com sinais clínicos de EE e a fêmea raramente desenvolve a doença. Até o momento, não há conhecimentos concretos sobre a pressão de infecção que um leitão doente exerce sobre outro da mesma leitegada ou de celas adjacentes. Isto é, não é sabido se leitões sadios de uma leitegada afetada (aquela que tem pelo menos um animal doente) apresenta a pele colonizada

por um número maior de unidades formadoras de colônias (UFC) de *S. hyicus* na pele, quando comparados a animais saudáveis.

A forma localizada caracteriza-se por pequenas lesões cutâneas circunscritas que surgem, principalmente, na região dorsal e lateral do pescoço, e se mostram recobertas por crostas (Figura 4). Essa forma é mais comum em leitões nas primeiras semanas após o desmame, mas pode ocorrer também em leitões e porcas.

Figura 4 - Leitões apresentando a forma localizada da epidermite exsudativa.



Fonte: David Barcellos

A recuperação da EE, principalmente da forma generalizada da doença, é lenta e, como seqüela, ocorre crescimento retardado dos animais. A produtividade do rebanho pode diminuir até 35% durante um surto e até 9% no ano seguinte à infecção (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999; CARVALHO *et al.*, 2007).

Além dos sinais cutâneos clássicos da EE já descritos, também foram relatados casos de artrite, endometrite e abortamento causados pelo *S. hyicus* (PHILLIPS; KING; KLOOS, 1980; ONET; POMMER, 1991; DUNCAN; SMITH, 1992; HILL; CORNEY; WAGNER, 1996; WINTER *et al.*, 1995).

2.5 Lesões

As primeiras lesões da infecção incluem avermelhamento da pele e a presença de um exsudato claro, que se iniciam ao redor da boca, olhos e orelhas. A pele da região abdominal também é um dos primeiros locais a serem atingidos pelas lesões, e pode ser retirada por ligeira fricção. Em casos mais avançados, forma-se uma camada espessa, gordurosa, fétida e amarronzada devido à sujeira e fezes que se aderem à pele afetada. Nesses casos, a retirada das crostas expõe uma superfície sensível e vascularizada da pele. Durante a fase de recuperação, a pele se torna seca e permanece com crostas por um período que pode se estender por semanas (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999). Na forma localizada, aquela observada mais frequentemente na fase de creche, se observam lesões circulares próximas à face, com predileção à região caudal da orelha. Essas lesões podem ser agravadas em casos de brigas.

Microscopicamente, observa-se durante os estágios iniciais da infecção acantose, espongiolose severa e paraqueratose da epiderme, com formação de vesículas. Estas evoluem para pústulas, nas quais podem ser observadas formas cocóides, principalmente na camada queratinizada da epiderme (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999; CARVALHO *et al.*, 2007). As vilosidades interpapilares da epiderme se tornam mais profundas, podendo ocorrer ulceração que se inicia ao redor dos folículos pilosos (JONES, 1956).

Os linfonodos superficiais ficam geralmente aumentados de tamanho. Frequentemente são observadas lesões no sistema urinário, das quais a mais comum é a dilatação dos ureteres e da pelve renal. Pode também ser observado um acúmulo de material mucóide ou cristalino na pelve renal, além de cristais de urato e pielonefrite (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999).

Em lesões mais complexas, quando a quantidade de exsudato e bactérias são abundantes, as camadas mais profundas do epitélio podem se tornar necróticas (MEBUS; UNDERDAHL; TWIEHAUS, 1968) e, em lesões mais severas, o epitélio pode até ser destruído (SOMPOLINSKY, 1953). Na derme, verifica-se hiperemia na camada papilar e posterior infiltração de leucócitos, além de inflamação perivascular, dilatação de vasos linfáticos e congestão. As alterações nos linfonodos variam de acordo com a severidade da dermatite, ocorrendo tipicamente sob a forma de uma linfadenite serosa com eosinofilia (JONES, 1956; ANDRESEN; WEGENER; BILLIE-HANSEN, 1993).

Nos cascos, em casos superagudos, há separação da parede e do estrato córneo que cobrem o calcanhar (JONES, 1956) com consequente claudicação. Lesões de gastroenterite

catarral também já foram relatadas em animais com EE (SOMPOLINSKY, 1953). A dilatação dos ureteres e da pelve renal observada macroscopicamente é resultante de edema severo, infiltrado de células inflamatórias, e hiperplasia e degeneração mucóide do epitélio (MEBUS; UNDERDAHL; TWIEHAUS, 1968), podendo produzir oclusão desta estrutura, com posterior hidronefrose e pielonefrite (CARVALHO *et al.*, 2007). Nos rins, ainda pode-se observar dilatação dos túbulos coletores, e hiperplasia, degeneração hidrópica e descamação das células epiteliais da pelve (JONES, 1956).

2.6 Diagnóstico

Os sinais clínicos são, em geral, suficientes para se chegar a um diagnóstico. A ausência de febre ou prurido, a aparência das lesões (formação de crostas, aspecto gorduroso, odor rançoso) e a idade dos animais afetados são características sugestivas da doença. A confirmação do diagnóstico é feita em laboratório, através de exame bacteriológico de suabes colhidos da pele lesionada e/ou dos rins (CARVALHO *et al.*, 2007), podendo também o *S. hyicus* ser facilmente isolado de linfonodos superficiais, fígado e baço (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999).

Avaliando a localização e tipo das lesões já se tem um diagnóstico presuntivo. Entretanto, quando as lesões forem de menor gravidade, localizadas ao redor de lesões predisponentes, como ferimentos de brigas, ou principalmente se já tiverem sido tratadas, o diagnóstico se torna mais difícil.

Suabes colhidos de lesões ou pele íntegra, semeados em meios de cultivo enriquecidos com sangue ou não, revelam o crescimento do agente, sendo necessário confirmar a identidade do estafilococo isolado como *S. hyicus* por meios bacteriológicos convencionais, como testes bioquímicos. A identificação pode ser facilitada com o uso de um ágar seletivo, como os meios acrescidos de Tween 80 (DEVRIESE, 1977). Outro teste para demonstração do *S. hyicus* é a resposta a determinados antimicrobianos que podem ajudar a confirmar a doença e/ou agente.

Os *S. hyicus* de suínos são muito heterogêneos em relação a fagotipos, sorotipos e DNA *fingerprinting* (WEGENER, 1993a; PARK; KANG, 1987). Como já mencionado, cada leitão afetado pode albergar, em média, 1.9 fagotipos diferentes de *S. hyicus*, tanto de cepas virulentas quanto de cepas avirulentas (WEGENER, 1993a). Na falta de métodos simples para diferenciação no diagnóstico laboratorial, todos os tipos de *S. hyicus* devem ser tomados como potencialmente virulentos.

Condições e/ou lesões da pele que podem ser confundidas com EE devem ser avaliadas com atenção a fim de diferenciar das causadas pelo *S. hyicus*. Os principais diagnósticos diferenciais incluem: varíola suína, sarna, micoses, pitiríase rósea, deficiência de zinco, dermatose vegetante e ferimentos. No caso dos ferimentos em especial, deve-se destacar que esses podem constituir potenciais portas de entrada para o agente, podendo ser incluídos: ferimentos faciais causados por brigas, joelhos desgastados em leitões, ferimentos causados por instalações em mau estado de conservação em adultos, entre outros (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999).

2.7 Tratamento e controle

Por se tratar de uma doença bacteriana, com o uso de um produto antimicrobiano o tratamento pode ser realizado de forma eficaz, desde que o princípio ativo escolhido seja eficiente em matar (bactericida) ou impedir o crescimento do agente (bacteriostático) e se conheça o perfil de sensibilidade do mesmo. O tratamento produz resposta mais satisfatória se realizado no início da doença, visto que animais severamente afetados, principalmente aqueles que já apresentam envolvimento renal, podem não responder (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999; CARVALHO *et al.*, 2007).

O *S. hyicus* frequentemente possui resistência a vários antimicrobianos, a qual é predominantemente mediada por plasmídeos (TERANISHI *et al.*, 1987; WEGENER; SCHWARZ, 1993). Segundo Wegener *et al.* (1994), os antimicrobianos com maior atividade *in vitro* contra *S. hyicus* são novobiocina e sulfadiazina-trimetoprim, seguido por ceftiofur e enrofloxacin. A ampicilina, apesar de também ter mostrado boa atividade *in vitro*, deve ter sua atividade *in vivo* testada, já que 41,4% das cepas analisadas foram positivas para a produção de beta-lactamase. Além disso, alguns antimicrobianos são mais ativos em combinação do que quando usados isoladamente, como é o caso da lincomicina associada à espectinomicina (WEGENER *et al.*, 1994). Já em trabalho de Aarestrup e Jensen (2002), todas as amostras de *S. hyicus* isoladas de casos de EE foram suscetíveis ao cloranfenicol, gentamicina, oxaciclina e vancomicina. Em amostras isoladas de carcaças suínas em frigoríficos, foi observada resistência em somente 2,6% das cepas, para ampicilina, penicilina, lincomicina, cefoperazona e cloxacilina (HASSLER *et al.*, 2008). Segundo Teranishi *et al.* (1987), 89,2% das cepas de suínos saudáveis possuem resistência a antimicrobianos, contra 52% das cepas de suínos com EE. Em cepas de bovinos e galinhas, somente 14,7% e 14,8%, respectivamente, foram resistentes a pelo menos um dos antibióticos testados. Além disso,

somente as cepas de suínos foram produtoras de beta-lactamase. O programa de monitoramento dinamarquês DANMAP é atualmente o único programa nacional no mundo que fornece informações representativas sobre a situação de resistência dos isolados suínos de *S. hyicus*, e segundo esse programa (dados de 1999), aproximadamente 75% dos isolados eram resistentes a penicilina, 36% a estreptomicina, 24% a tetraciclina, 22% ao trimetoprim e 15% a eritromicina (WERCKENTHIN *et al.*, 2001).

O tratamento deve se estender por pelo menos cinco dias nos animais clinicamente afetados, sendo também necessário tratar o restante da leitegada, mesmo aqueles indivíduos aparentemente sadios (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999). Além do uso de antimicrobianos sistêmicos, o tratamento deve ser acompanhado de reposição de fluidos através do livre acesso dos leitões afetados a água limpa. Não há uma definição clara sobre a utilidade do uso de tratamentos locais com antibióticos ou desinfetantes de pele. Além disso, por questões ligadas à dificuldade de uso, tratamentos locais dificilmente tem sido realizados.

A vacinação de porcas com bacterinas autógenas produzidas com cepas isoladas do local infectado pode ter valor na proteção de leitegadas de porcas recém adquiridas, quando aplicadas antes do parto. Também é possível que a toxina possa ser capaz de servir como um antígeno protetor. Portanto, as vacinas autógenas devem incluir em sua composição tanto corpos bacterianos quanto sobrenadante das culturas, o qual contém a toxina exfoliativa (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999).

A ocorrência da doença pode ser reduzida por simples medidas de manejo, como uso de desgaste dos dentes dos leitões em vez de corte com alicate; correção do excesso de abrasividade do piso das celas parideiras ou baias; utilização de anti-sepsia adequada nas práticas de manejo que possam resultar em portas de entrada a leitões no período de aleitamento (como tratamento do umbigo, mensagem, castração, caudectomia e aplicações de injeções); e pronto tratamento de lesões locais tanto em porcas quanto em leitões. As porcas que entram na maternidade devem ser banhadas e desinfetadas, e alojadas em baias limpas e desinfetadas. Respeitar o período de vazio sanitário é um dos fatores mais importantes para evitar a propagação da doença, já que o *S. hyicus*, assim como a maioria dos estafilococos, pode persistir por semanas em objetos e superfícies (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999; CARVALHO *et al.*, 2007).

3 ESTUDO DE CAMPO

3.1 Introdução

Atualmente, as doenças de pele na espécie suína perderam a importância sanitária que possuíam no passado, fato que pode ser atribuído à grande evolução que tem sido observada na suinocultura em termos de biossegurança, genética e nutrição, assim como na área farmacêutica. Entre estas doenças, destaca-se a epidermite exsudativa, a qual tem ocorrido nos últimos anos somente de forma esporádica. Entretanto, atualmente esta doença vem ressurgindo como potencial causa de mortalidade em leitões, na maioria dos casos associada a falhas de manejo nas granjas, gerando grandes gastos com a medicação dos animais.

A epidermite exsudativa é uma doença de pele que acomete principalmente leitões lactentes e recém desmamados, cujo agente etiológico é uma bactéria pertencente à microbiota normal da pele de suínos denominada *Staphylococcus hyicus* (HAJSIG; BABIC; MADIC, 1985; SOMPOLINSKY, 1953). Para que a enfermidade se estabeleça, é necessária uma alta carga infecciosa ambiental e soluções de continuidade na pele dos animais, entre elas ferimentos ocasionados por brigas entre os leitões e práticas de manejo como a castração ou corte da cauda. Uma vez instalada a doença, torna-se necessário o uso de antimicrobianos sistêmicos para o tratamento terapêutico (WEGENER; SKOV-JENSEN, 1999). Entretanto, existem poucos estudos sobre a dinâmica de infecção e, com isso, não se sabe ao certo se a presença de pelo menos um animal doente justifica a medicação do restante da leitegada.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a pressão de infecção exercida por animais doentes sobre os demais animais em diferentes localizações na sala de maternidade, comparando seus títulos bacterianos de *S. hyicus*.

3.2 Material e métodos

A coleta de material foi realizada em uma Unidade Produtora de Leitões (UPL) localizada na cidade de Curitiba, oeste de Santa Catarina, a qual apresentava na maternidade casos compatíveis com epidermite exsudativa. O estudo foi conduzido em nove leitegadas, as quais foram divididas em três grupos: Grupo 1 = três leitegadas com um leitão clinicamente afetado por epidermite exsudativa; Grupo 2 = três leitegadas com leitões sadios alojados em celas parideiras contíguas às do Grupo 1; e Grupo 3 = três leitegadas sadias

alojadas sem contato com os demais grupos. O processo de escolha das leitegadas dos Grupos 2 e 3 foi baseado a partir da escolha das do Grupo 1, as quais deveriam possuir idades semelhantes e não serem localizadas muito próximas entre si (no mínimo três celas de distância). Além dos leitões, foram também coletados materiais das respectivas mães, totalizando 119 animais amostrados (110 leitões e 9 fêmeas). O material coletado consistiu de suabes de pele da região posterior da orelha dos leitões (área de 2 cm²), e nas fêmeas também foram amostradas a superfície da vagina e da pele de um dos tetos. Depois de realizadas as coletas, os suabes eram armazenados em meio de transporte Stuart dentro de caixas de isopor com gelo descartável para posterior processamento no laboratório de Sanidade do Setor de Suínos-Favet-UFRGS. Para a contagem de unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro, foi utilizado o método de Miles & Misra (MILES; MISRA; IRWIN, 1938) modificado, o qual consistiu na realização de diluições seriadas (1:10) de cada suabe em solução salina 0,9% e gotejamento de 5 gotas de 10µl de cada diluição em placas contendo o meio seletivo Tween 80 para *S. hyicus*. As placas foram incubadas a 37°C por 48 horas. Para a realização da contagem de UFC de *S. hyicus*, foi selecionada uma diluição com, no máximo, 30 colônias por gota e, posteriormente, realizou-se a média aritmética das contagens das cinco gotas (QUINN *et al.*, 1994). As colônias foram confirmadas como *S. hyicus* através de testes bioquímicos, tintoriais e precipitação em Tween 80, segundo descrito por Devriese (1977). A análise estatística foi realizada através do software Statistical Analysis System (SAS) e as variáveis foram analisadas pelo procedimento GLM, a 5% de significância.

3.3 Resultados e discussão

O número de UFC de *S. hyicus* do Grupo 1 foi maior nos leitões com sinais clínicos da doença, os quais apresentaram um número aproximadamente mil vezes maior que seus irmãos de leitegada (10×10^6 vs $7,03 \times 10^3$ UFC/ml). A média de UFC do Grupo 2 foi numericamente menor que a dos leitões sadios do Grupo 1 ($3,57 \times 10^3$ vs $7,03 \times 10^3$ UFC/ml), porém sem diferença estatística ($p > 0,05$), ao contrário do que foi observado nestes grupos quando comparados ao Grupo 3 ($3,74 \times 10^2$ UFC/ml), onde observou-se diferença (Tabela 1).

Tabela 1 - UFC ($\times 10^3$)/ml de *S. hyicus* de acordo com cada grupo testado.

	n	LEITEGADA 1	LEITEGADA 2	LEITEGADA 3	MÉDIA*
G1D	3	14.000	10.000	6.000	10.000a
G1S	32	13,5	1,53	6,07	7,03b
G2	36	2,22	5,06	3,43	3,57b
G3	39	0,062	0,43	0,63	0,37c

G1D = Leitões doentes do Grupo 1; G1S = Leitões sadios do Grupo 1; G2 = Grupo 2: leitões sadios de baias adjacentes às com um leitão doente; G3 = Grupo 3: leitões sadios sem contato com os demais grupos.

*a,b e c, na coluna, diferem estatisticamente ($p < 0,001$).

Os três leitões doentes amostrados possuíam entre sete e nove dias de idade, e apresentavam avermelhamento da pele, com leve exsudação e formação de crostas, principalmente no abdome, axilas, virilhas, orelhas e focinho, indicando uma fase mais inicial da doença (Figuras 5 e 6).

Figura 5 – Leitão doente do Grupo 1, com exsudação e formação de crostas nas regiões abdominal e inguinal.



Figura 6 – Leitão doente do Grupo 1, com exsudação e formação de crostas na região posterior das orelhas.



Os resultados indicam que o aumento da carga bacteriana no ambiente pode ser influenciado pela multiplicação do agente na pele dos animais doentes e que a contaminação ambiental não fica somente restrita a uma baía, como também representa um risco potencial às leitegadas adjacentes. Este resultado reforça a necessidade da realização de um bom programa de limpeza e desinfecção nas granjas, o que poderia evitar a propagação da doença para futuras leitegadas. Além disso, o tratamento precoce destes animais evitaria uma maior multiplicação da bactéria na pele, contribuindo para uma menor contaminação do ambiente. A presença da bactéria em leitões saudáveis já era esperada, uma vez que o agente faz parte da microbiota da pele dos suínos. Entretanto, em alguns animais não foi observada a presença do agente, o que representaria, na ausência de fatores de risco, menores chances dos animais adoecerem.

Por outro lado, a colonização cutânea das fêmeas apresentou variabilidade nos resultados (Tabela 2).

Tabela 2 - UFC (x 10³)/ml de *S. hyicus* das fêmeas de cada grupo testado de acordo com o local da amostragem.

LOCAL DE AMOSTRAGEM	G1	G2	G3
Teto	0,66	0,46	0,93
Vagina	142	0	16,66
Orelha	4,73	0,4	2,06

G1 = Grupo 1: leitegadas com um leitão doente; G2 = Grupo 2: leitões sadios de baias adjacentes às com um leitão doente; G3 = Grupo 3: leitões sadios sem contato com os demais grupos.

Em relação à colonização da superfície da vagina, todas as fêmeas apresentaram crescimento de outras bactérias, além do *S. hyicus*. As fêmeas do Grupo 2 não apresentaram crescimento do agente no local, o que pode ser explicado pelo fato da região amostrada ser facilmente contaminada por bactérias via ascendente, por possíveis agentes presentes nas fezes e urina, ou por agentes presentes em infecções puerperais, os quais se proliferam em maior quantidade que o *S. hyicus*. Animais adultos raramente adoecem, mas a presença do agente nas regiões amostradas pode ser considerada um fator de risco para a contaminação dos leitões, seja no momento do parto (vagina), da mamada (tetos) ou no contato mãe-filho.

3.4 Conclusão do estudo de campo

Os diferentes padrões de infecção entre as categorias de leitões indicam que a presença de pelo menos um leitão doente pode aumentar a pressão de infecção em todo o ambiente, podendo influenciar a colonização não só dos leitões em contato íntimo com o doente, mas também das leitegadas adjacentes. Portanto, fica clara a importância de se tomar medidas terapêuticas visando toda a leitegada que possui animais com epidermite exsudativa, inclusive os que permanecem clinicamente sadios. Este estudo também demonstrou que as matrizes podem ser consideradas como potencial fator de risco, porém com importância reduzida quando comparadas aos animais doentes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EE, embora ocorra sob a forma de casos isolados e menos frequentemente como surtos, ainda é vista como uma enfermidade de pouca importância na suinocultura. Porém, quando um surto se estabelece, a produtividade do plantel pode ser prejudicada resultando em perdas econômicas, seja por queda no desempenho, ou por gastos com medicação e mão de obra. O tratamento, apesar de simples, ainda é questionado quanto à melhor forma de ser realizado em casos de surtos e leitegadas afetadas, principalmente em relação aos animais clinicamente saudáveis. Entretanto, evitar fatores predisponentes através da adoção de práticas corretas de manejo é uma maneira de apoio muito importante para prevenir a ocorrência da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARESTRUP, F. M.; JENSEN, L. B. Trends in antimicrobial susceptibility in relation to antimicrobial usage and presence of resistance genes in *Staphylococcus hyicus* isolated from exudative epidermitis in pigs. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 89, p. 83-94, 2002.
- ADESIYUN, A. A.; TATINI, S. R.; HOOVER, D. G. Production of enterotoxin(s) by *Staphylococcus hyicus*. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 9, p. 487-495, 1984.
- AHRENS, P.; ANDRESEN, L. O. Cloning and sequence analysis of genes encoding *Staphylococcus hyicus* exfoliative toxin types A, B, C and D. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 186, p. 1833-1837, 2004.
- ALLAKER, R. P.; LLOYD, D. H.; SMITH, L. M. Prevention of exudative epidermitis in gnotobiotic piglets by bacterial interference. **Veterinary Record**, London, v. 123, p. 287-288, 1988.
- ANDRESEN, L. O. Differentiation and distribution of three types of exfoliative toxin produced by *Staphylococcus hyicus* from pigs with exudative epidermitis. **Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 20, p. 301-310, 1998.
- ANDRESEN, L. O. Studies on the effect of divalent metal ions on exfoliative toxins from *Staphylococcus hyicus*: indications of ExhA and ExhB being metalloproteins. **Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 23, p. 295-301, 1999.
- ANDRESEN, L. O.; AHRENS, P. A multiplex PCR for detection of genes encoding exfoliative toxins from *Staphylococcus hyicus*. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 96, p. 1265-1270, 2004.
- ANDRESEN, L. O. *et al.* Exudative epidermitis in pigs caused by toxigenic *Staphylococcus chromogenes*. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 105, p. 291-300, 2005.
- ANDRESEN, L. O.; BILLIE-HANSEN, V.; WEGENER, H. C. *Staphylococcus hyicus* exfoliative toxin: purification and demonstration of antigenic diversity among toxins from virulent strains. **Microbial Pathogenesis**, London, v. 22, p. 113-122, 1997.
- ANDRESEN, L. O.; WEGENER, H. C.; BILLIE-HANSEN, V. *Staphylococcus hyicus* – skin reactions in piglets caused by crude extracellular products and by partially purified exfoliative toxin. **Microbial Pathogenesis**, London, v. 15, p. 217-115, 1993.
- AYORA, S.; LINDGREN, P.; GÖTZ, F. Biochemical properties of a novel metalloprotease from *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* involved in extracellular lipase processing. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 176, n. 11, p. 3218-3223, 1994.
- BAELE, M. *et al.* The gram-positive tonsillar and nasal flora of piglets before and after weaning. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 91, p. 997-1003, 2001.
- BAIRD-PARKER, A. C. The classification of staphylococci and micrococci from world-wide sources. **Journal of General Microbiology**, London, v. 38, p. 363-387, 1965.

CARVALHO, L. F. O. S. *et al.* Doenças da pele. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. (Ed.). **Doenças dos Suínos**. Goiânia: Cãnone, 2007. p. 395-399.

CHEVILLE, N. F. *et al.* Acute fibrinopurulent blepharitis and conjunctivitis associated with *Staphylococcus hyicus*, *Escherichia coli* and *Streptococcus sp.* in chickens and turkeys. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 25, p. 369-375, 1988.

CHIRINO-TREJO, M.; WHELER, C. Conjunctivitis associated with *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* in an ostrich. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 30, p. 759, 1989.

DEVRIESE, L. A. Isolation and identification of *Staphylococcus hyicus*. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 38, p. 787-792, 1977.

DEVRIESE, L. A.; DERYCKE, J. *Staphylococcus hyicus* in cattle. **Research in Veterinary Science**, London, v. 26, p. 356-358, 1979.

DEVRIESE, L. A. *et al.* *Staphylococcus hyicus* (Sompolinsky 1953) comb. nov. and *Staphylococcus hyicus* subsp. *chromogenes* subsp. nov. **International Journal of Systematic Bacteriology**, Reading, v. 28, n. 4, p. 482-490, 1978.

DEVRIESE, L. A. *et al.* *Staphylococcus hyicus* in skin lesions of horses. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 15, p. 263-265, 1983.

DUNCAN, M.; SMITH, D. Isolation of *Staphylococcus hyicus* from aborted piglets. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 33, p. 75-76, 1992.

FUDABA, Y. *et al.* *Staphylococcus hyicus* exfoliative toxins selectively digest porcine desmoglein 1. **Microbial Pathogenesis**, London, v. 39, p. 171-176, 2005.

FUTAGAWA-SAITO, K. *et al.* Nationwide molecular surveillance of exfoliative toxigenic *Staphylococcus hyicus* on pig farms across Japan. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 124, p. 370-374, 2007.

GANDRA, E. A. *et al.* Biochemical differentiation among *Staphylococcus aureus*, *S. intermedius* and *S. hyicus* isolated from bovines with subclinical mastitis. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 10, n. 1, p. 75-81, 2005.

GLUSKER, J. P. Structural aspects of metal liganding to functional groups in proteins. **Advances in Protein Chemistry**, New York, v. 42, p. 1-76, 1991.

HAJEK, V. *et al.* Elevation of *Staphylococcus hyicus* subsp. *chromogenes* (Devriese *et al.* 1978) to species status: *Staphylococcus chromogenes* (Devriese *et al.* 1978) comb. nov. **Systematic and Applied Microbiology**, Stuttgart, n. 3, v. 8, p. 169-173, 1986.

HASIG, D.; BABIC, T.; MADIC, J. Exudative epidermitis in piglets. II. Distribution of *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*: findings in healthy piglets. **Veterinarski Arhiv**, Belgrade, v. 55, p. 45-51, 1985.

HARVEY, J.; GILMOUR, A. The inhibition of *Staphylococcus hyicus* on a selective medium for staphylococci. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 63, p. 435-441, 1987.

HASSLER, C. *et al.* Characteristics of *Staphylococcus hyicus* strains isolated from pig carcasses in two different slaughterhouses. **Meat Science**, Barking, v. 80, p. 505-510, 2008.

HAZARIKA, R. A. *et al.* Cutaneous infection associated with *Staphylococcus hyicus* in cattle. **Research in Veterinary Science**, London, v. 50, p. 374-375, 1991.

HILL, B. D.; CORNEY, B. G.; WAGNER, T. M. Importance of *Staphylococcus hyicus* ssp *hyicus* as a cause of arthritis in pigs up to 12 weeks of age. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 73, p. 179-181, 1996.

HOOVER, D. G.; TATINI, S. R.; MALTAIS, J. B. Characterization of staphylococci. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v. 46, n. 3, p. 649-660, 1983.

HUNTER, D.; TODD, J. N.; LARKIN, M. Exudative epidermitis of pigs. **British Veterinary Journal**, London, v. 126, p. 225-229, 1970.

JONES, L. D. Exudative epidermitis of pigs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 17, p. 179-193, 1956.

KIM, J.; CHAE, C. Concurrent presence of porcine circovirus type 2 and porcine parvovirus in retrospective cases of exudative epidermitis in pigs. **The Veterinary Journal**, London, v. 167, p. 104-106, 2004.

KONDO, I.; SAKURAI, S.; SARAI, Y. Staphylococcal exfoliatin A and B. In: JELJASZEWICZ, J. (Ed.). **Staphylococci and staphylococcal diseases**. Stuttgart: Gustav Fischer, 1976. p. 489-498.

KONDO, I. *et al.* Two serotypes and exfoliation and their distribution in staphylococcal strains isolated from patients with scalded skin syndrome. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 1, p. 397-400, 1975.

LÄMMLER, C. Characteristic bacteriolytic activities of *Staphylococcus hyicus*. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 27, p. 1682-1683, 1989.

LÄMMLER, C. Characterization of *Staphylococcus hyicus* with the ATB Staph System and with conventional tests. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 29, n. 6, p. 1221-1224, 1991.

L'ECUYER, C. Exudative epidermitis in pigs: bacteriological studies on the causative agent *Staphylococcus hyicus*. **Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science**, Ottawa, v. 31, p. 243-247, 1967.

L'ECUYER, C.; JERICHO, K. Exudative epidermitis in pigs: etiological studies and pathology. **Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science**, Ottawa, v. 30, p. 94-101, 1966.

MAISI, P.; RIIPINEN, I. Pathogenicity of different species of staphylococci in caprine udder. **British Veterinary Journal**, London, v. 147, p. 126-132, 1991.

- MEBUS, C. A.; UNDERDAHL, N. R.; TWIEHAUS, M. J. Exudative epidermitis: pathogenesis and pathology. **Pathologia Veterinaria**, Basel, v. 5, p. 146-163, 1968.
- MILES, A. A.; MISRA, S. S.; IRWIN, J. O. The estimation of the bactericidal power of the blood. **Journal of Hygiene**, Cambridge, v. 38, p. 732-749, 1938.
- MÜLLER, H. P.; BLOBEL, H. Isolation and characterization of a staphylococcal enzyme bacteriolytic on streptococci. **Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene – Series A**, Stuttgart, v. 264, p. 41-48, 1987.
- MYLLYS, V. Staphylococci in heifer mastitis before and after parturition. **Journal of Dairy Research**, Cambridge, v. 62, p. 51-60, 1995.
- ONET, G. E.; POMMER, J. L. *Staphylococcus hyicus* abortion in a sow. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 199, p. 362-363, 1991.
- PARK, C. K.; KANG, B. K. Studies on exudative epidermitis in pigs. II. Serological typing of *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* isolated from pigs. **Korean Journal of Veterinary Research**, Seoul, v. 27, p. 47-52, 1987.
- PHILLIPS, W. E.; KING, R. E.; KLOOS, W. E. Isolation of *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* from a pig with septic polyarthritis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 41, p. 274-276, 1980.
- QUINN, P.J. *et al.* Miles-Misra technique. *In: Clinical Veterinary Microbiology*. 4.ed. New York: Mosby. Cap. 4, p. 63, 1994.
- ROSENSTEIN, R.; GÖTZ, F. Staphylococcal lipases: biochemical and molecular characterization. **Biochimie**, Paris, v. 82, p. 1005-1014, 2000.
- SATO, H. *et al.* A new serotype of staphylococcal exfoliative toxin from *Staphylococcus aureus* strain isolated from a horse with phlegmon. **Infection and Immunity**, Washington, v. 62, p. 3780-3785, 1994.
- SATO, H. *et al.* Isolation of exfoliative toxin from *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* and its exfoliative activity in the piglet. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 27, p. 263-275, 1991.
- SATO, H. *et al.* Chromosomal and extrachromosomal synthesis of exfoliative toxin from *Staphylococcus hyicus*. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 182, n. 4, p. 4096-4100, 2000.
- SATO, H. *et al.* New exfoliative toxin produced by a plasmid-carrying strain of *Staphylococcus hyicus*. **Infection and Immunity**, Washington, v. 67, n. 8; p. 4014-4018, 1999.
- SOMPOLINSKY, D. De l'impetigo contagiosa suis. **Schweiz Arch Tierheilkd**, Berlin, v. 95, p. 302-309, 1953.
- SPINOLA, J. **Die krankheiten der schweine**. Berlin: Verlag Hirschwald, 1842. p. 146-148.

SWITALSKY, L. M. *et al.* Binding of fibronectin to *Staphylococcus* strains. **Infection and Immunity**, Washington, v. 42, p. 628-633, 1983.

TAKEUCHI, S. *et al.* Protein A in *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* isolates from pigs, chickens and cows. **Japanese Journal of Veterinary Science**, Tokyo, v. 50, p. 153-157, 1988.

TAKEUCHI, S. *et al.* A metalloprotease is common to swine, avian and bovine isolates of *Staphylococcus hyicus*. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 71, p. 169-174, 2000.

TANABE, T. *et al.* Purification of exfoliative toxin produced by *Staphylococcus hyicus* and its antigenicity. **Infection and Immunity**, Washington, v. 61, n. 7, p. 2973-2977, 1993.

TANABE, T. *et al.* Possible receptor for exfoliative toxins produced by *Staphylococcus hyicus* and *Staphylococcus aureus*. **Infection and Immunity**, Washington, v. 63, n. 4, p. 1591-1594, 1995.

TERANISHI, H. *et al.* Antibiotic resistance of *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* strains isolated from pigs, cattle and chickens. **Japanese Journal of Veterinary Science**, Tokyo, v. 49, p. 427-432, 1987.

VALLE, J. *et al.* Enterotoxin production by staphylococci isolated from healthy goats. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v. 56, n. 5, p. 1323-1326, 1990.

WEGENER, H. C. Development of a phage typing system for *Staphylococcus hyicus*. **Research in Microbiology**, Paris, v. 144, p. 237-244, 1993a.

WEGENER, H. C.; ANDRESEN, L. O.; BILLIE-HANSEN, V. *Staphylococcus hyicus* virulence in relation to exudative epidermitis in the piglet. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 57, p. 119-125, 1993b.

WEGENER, H. C.; SCHWARZ, S. Antibiotic-resistance and plasmids in *Staphylococcus hyicus* isolated from pigs with exudative epidermitis and from healthy pigs. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 34, p. 363-372, 1993.

WEGENER, H. C.; SKOV-JENSEN, E. W. A longitudinal study of *Staphylococcus hyicus* colonization of vagina of gilts and transmission to piglets. **Epidemiology and Infection**, Cambridge, v. 109, p. 433-444, 1992.

WEGENER, H. C.; SKOV-JENSEN, E. W. Exudative epidermitis. In: STRAW, B. E.; D'ALLAIRES, S.; MENGELING, W. L.; TAYLOR D. J. (Ed.). **Diseases of swine**. 8th.ed. Ames: Iowa State University Press, 1999. p. 469-474.

WEGENER, H. C. *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus hyicus* isolated from exudative epidermitis in pigs. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 32, p. 793-795, 1994.

WERCKENTHIN, C. *et al.* Antimicrobial resistance in staphylococci from animals with particular reference to bovine *Staphylococcus aureus*, porcine *Staphylococcus hyicus*, and canine *Staphylococcus intermedius*. **Veterinary Research**, Paris, v. 32, p. 341-362, 2001.

WINTER, P. J. J. *et al.* Bacterial endometritis and vaginal discharge in the sow: prevalence of different bacterial species and experimental reproduction of the syndrome. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 37, p. 325-335, 1995.

YAMAGUCHI, T. *et al.* Identification of the *Staphylococcus aureus* *etd* pathogenicity island which encodes a novel exfoliative toxin, ETD, and EDIN-B. **Infection and Immunity**, Washington, v. 70, p. 5835-5845, 2002.