

## Eficácia da Vacinação contra *Eimeria* spp. em Aves de corte

Efficacy of Vaccination against *Eimeria* spp. in poultry

Eficacia de la vacunación contra *Eimeria* spp. en pollos de engorde

Recebido: 28/04/2022 | Revisado: 06/05/2022 | Aceito: 13/05/2022 | Publicado: 19/05/2022

### **Gilberto Chiantelli Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4217-0249>  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Brasil  
E-mail: gilberto.chiantelli@unesp.br

### **Rodrigo Pereira Cassiano**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5163-305X>  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Brasil  
E-mail: rp.cassiano@unesp.br

### **Bruna Matarucco Sampaio Beretta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6878-6589>  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Brasil  
E-mail: matarucco.sampaio@unesp.br

### **Rodrigo Antonio Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8852-4081>  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Brasil  
E-mail: rodrigo.fernandes@unesp.br

### **Katia Denise Saraiva Bresciani**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8767-8855>  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Brasil  
E-mail: katia.bresciani@unesp.br

### **Resumo**

A Eimeriose representa um considerável desafio enfrentado pela indústria avícola global em decorrência dos prejuízos que acarreta. Três espécies de *Eimeria* em galinhas, no caso, *E. acervulina*, *E. máxima* e a *E. tenella* tem potencial para afetar a ocorrência e extensão da resistência a medicamentos anticoccidianos e às futuras vacinas. Desta forma, fica claro que a vacinação contra eimeriose aviária tem papel importante na manutenção da biossegurança e produtividade em criações de aves, pois além de propiciar a imunização dos animais auxilia no aumento da eficiência terapêutica dos fármacos anticoccidianos. Neste estudo, nós investigamos a eficácia da vacinação contra a eimeriose em aves de corte. No total, foram compilados 589 artigos, em bases de dados de pesquisa e publicações científicas. Como filtro para evitar a duplicidade entre os trabalhos, foram obtidos 62 artigos. Destes, em apenas cinco observamos um grau de recomendação altíssima do uso da vacinação de DNA, que foi considerada mais eficaz na prevenção da eimeriose, com menor grau de efeitos colaterais.

**Palavras-chave:** Eimeriose; Aves de corte; Vacinação; Ensino em Saúde.

### **Abstract**

Eimeriosis represents a considerable challenge faced by the global poultry industry due to the damage it causes. Three species of *Eimeria* in chickens, in this case, *E. acervulina*, *E. max* and *E. tenella* have the potential to affect the occurrence and extent of resistance to anticoccidial drugs and future vaccines. Thus, it is clear that vaccination against avian eimeriosis has an important role in maintaining biosafety and productivity in poultry breeding, since in addition to providing the immunization of animals, it helps in increasing the therapeutic efficiency of anticoccidial drugs. In this study, we investigated the effectiveness of vaccination against eimeriosis in broiler birds. In total, 589 articles were compiled in research databases and scientific publications. As a filter to avoid duplication between works, 62 articles were obtained. Of these, in only five did we observe a very high degree of recommendation for the use of DNA vaccination, which was considered more effective in preventing eimeriosis, with a lower degree of side effects.

**Keywords:** Eimeriosis; Poultry; Vaccination; Health teaching.

### **Resumen**

La eimeriosis representa un desafío considerable al que se enfrenta la industria avícola mundial debido a las pérdidas que provoca. Tres especies de *Eimeria* en pollos, en este caso, *E. acervulina*, *E. maxima* y *E. tenella*, tienen el potencial de afectar la aparición y el alcance de la resistencia a los fármacos anticoccidiales y futuras vacunas. De esta forma, queda claro que la vacunación contra la eimeriosis aviar juega un papel importante en el mantenimiento de la bioseguridad y la productividad en la avicultura, ya que además de proporcionar la inmunización de los animales,

ayuda a aumentar la eficacia terapéutica de los fármacos anticoccidiales. En este estudio, investigamos la efectividad de la vacunación contra la eimeriosis en pollos de engorde. En total, se compilaron 589 artículos en bases de datos de investigación y publicaciones científicas. Como filtro para evitar duplicidades entre trabajos se obtuvieron 62 artículos. De estos, solo en cinco observamos un grado muy alto de recomendación para el uso de la vacunación con ADN, que se consideró más eficaz en la prevención de la eimeriosis, con un menor grado de efectos secundarios.

**Palabras clave:** Eimeriosis; Pollos de engorde; Vacunación; Enseñanza en salud.

## 1. Introdução

Os protozoários do filo Apicomplexa do gênero *Eimeria* infectam células do epitélio intestinal de muitos hospedeiros (Kim et al., 2012), sendo pela doença chamada eimeriose (Fatoba & Adeleke, 2018). Para a indústria avícola, é um grande problema comercial (Sharman et al., 2010) e por muitos anos, tem sido usados meios de prevenção e controle da doença, além de ações profiláticas com drogas anticoccidianas específicas (Noack et al., 2019).

A infecção por *Eimeria* spp. causa a morte e baixa produtividade incluindo aproveitamento ineficiente da ração, baixo ganho de peso e redução da produção de ovos das galinhas infectadas (Shirley & Lillehoj, 2012). O uso em larga escala e a longo prazo de drogas anticoccidianas tem sido eficaz no controle da coccidiose por décadas, mas isso levou ao desenvolvimento inevitável de resistência do parasita a quase todas as drogas anticoccidianas, além de preocupações sobre resíduos de drogas na carne de aves quando um período de retirada de drogas não é estritamente observado (Peek & Landman, 2011). Em vez do controle por drogas, a vacinação com vacinas virulentas (por exemplo, Coccivac e Immucox) ou atenuados (por exemplo, Paracox e Livacox) é um dos mais métodos mais eficientes para a proteção de plantéis de matrizes e poedeiras contra a infecção por *Eimeria*, e a vacinação é de baixo risco para a saúde pública (Chapman et al., 2013).

A imunização é uma alternativa prática à quimioterapia para o controle da coccidiose. No entanto, a maioria das vacinas comerciais atuais que consistem em oocistos vivos de coccídios atenuados ou não atenuados são caras e difíceis de fabricar em larga escala. Além disso, as vacinas vivas apresentam risco de patogenicidade vacinal, potencial reversão à virulência e eclosão da coccidiose (del Cacho et al., 2016).

As espécies mais comuns descritas pela literatura que afetam as aves, são *Eimeria acervulina*, *Eimeria maxima*, *Eimeria necatrix*, *Eimeria tenella* e *Eimeria brunetti*. Estas espécies podem causar lesões intestinais que consequentemente resultam em redução do ganho de peso e mortalidade (McDonald & Shirley, 2009). O uso de drogas como uma ferramenta para o controle de coccídios foi a principal estratégia utilizada ao longo dos anos, reconhecendo também a existência de resistência a esses fármacos, além disso, as consequências do uso destes medicamentos ao longo da cadeia alimentar geram preocupação, pois resíduos são detectados em alimentos (Clark et al., 2012).

A imunização em frangos de corte contra a infecção de coccidiose pode ser provocada pela ingestão de oocistos do coccídeo do gênero *Eimeria* (Gazoni et al., 2020) e vacinas comerciais contra *Eimeria* estão disponíveis desde a década de 50 (Blake et al., 2015). No entanto, nos últimos anos, a indústria avícola baseou-se principalmente em drogas anticoccidiais e produtos químicos sintéticos (Peek & Landman, 2011), para controlar esta doença parasitária. Diante da maior resistência da eimeriose aos medicamentos anticoccidianos (Chang et al., 2016) e da crescente demanda do consumidor por animais criados livres de antibióticos as vacinas contra coccidioses são cada vez mais usadas nas indústrias avícolas (M. Song et al., 2020).

Uma vacina prática contra a coccidiose deve preferir proteção estável entre os diferentes rebanhos, bem como proteção duradoura cobrindo todo o ciclo de produção dos frangos (Xu et al., 2008).

Nesta revisão da literatura, nós investigamos a eficácia de modelos de vacinação contra a eimeriose em frangos de corte.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Busca bibliográfica nas bases de dados**

A revisão sistemática da literatura foi realizada pelas bases de dados no Portal Regional da BVS, Pubmed, Biblioteca Virtual da CAPES e Google Acadêmico, sendo utilizado alguns filtros como, as palavras chaves padronizadas para indexar a pesquisa: Eimeria, Vaccination and Chicken e o período da publicação entre 2015 a 2020. A obtenção dos artigos incluiu os idiomas inglês e português, publicados nos últimos cinco anos e excluindo-se as revisões de literatura e os textos duplicados. A pré-seleção dos dados foi realizada inicialmente pela análise dos títulos pertinentes, ao objetivo da revisão, a leitura do resumo e posteriormente selecionado por meio do estudo do texto completo.

Os artigos selecionados foram avaliados conforme os critérios do Centro Oxford de Medicina Baseada em Evidências (MBE) como seguimento dos desfechos a serem observados em um estudo e desta forma, consideramos o nível de evidência máxima (1) e mínima (5).

### **2.2 Classificação dos estudos dos Artigos**

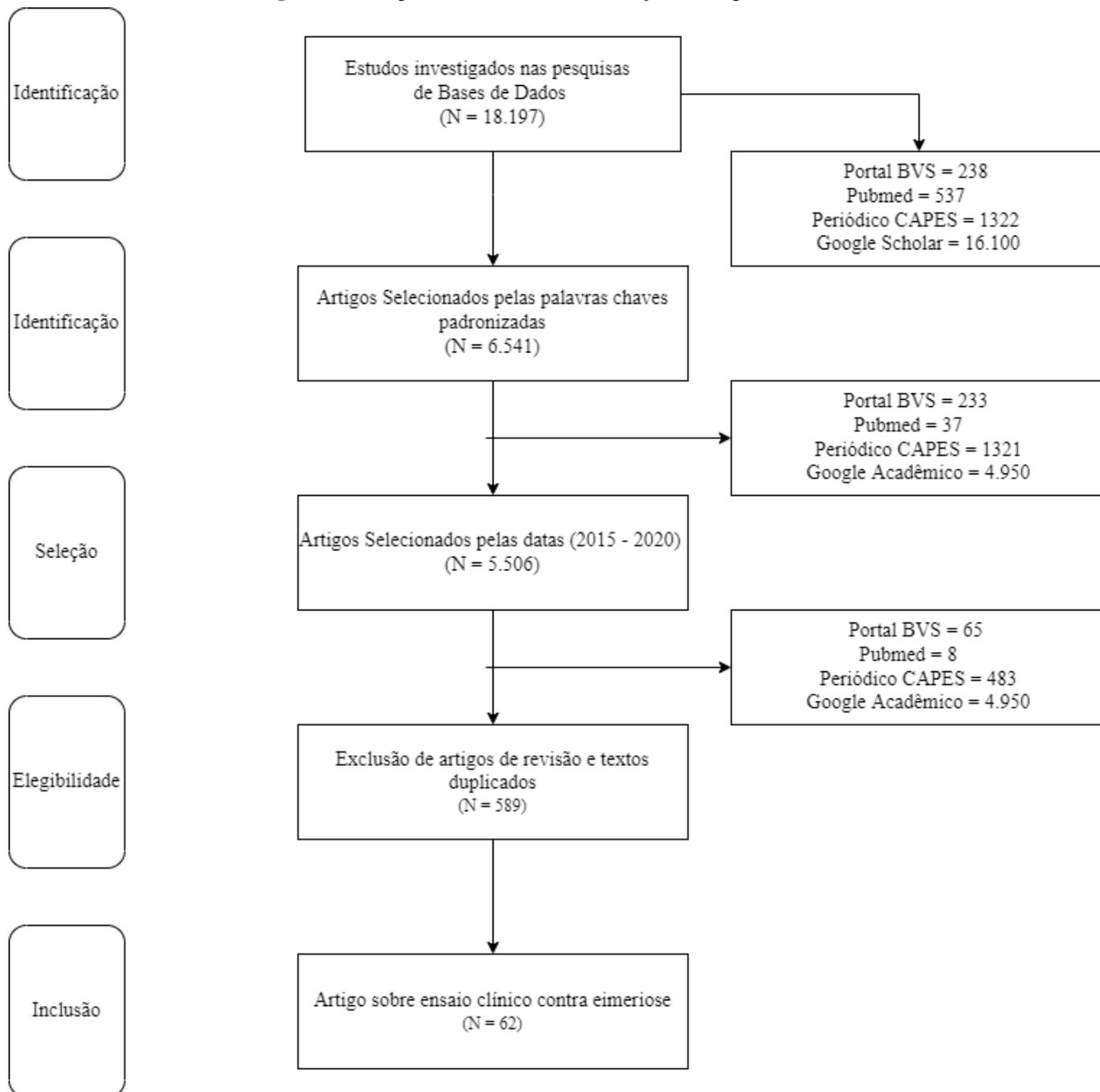
Um valor denominado score de qualidade (0-5) para os estudos randomizados, sendo consideradas de boa qualidade para classificar as publicações com valor  $\geq 3$  (Jadad et al., 1996). O grau de recomendação das vacinações aplicadas em cada artigo é classificado como A, B, C e D, sendo A o grau de boa evidência para apoiar a recomendação, o grau B são de evidências razoáveis e o grau C de evidência insuficiente (contra ou favor), o grau D descartou a recomendação.

As variáveis de interesse foram: o tipo de estudo, o nível de evidência, o ponto determinado de escala Jadad, a avaliação do ensaio clínico, a quantidade de espécime tratada e a porcentagem das aves de cortes com mais de 50% de melhora e por fim, os efeitos colaterais.

## **3. Resultados e Discussão**

No total foram 589 artigos, buscado no Portal regional da BVS, Pubmed, biblioteca virtual da CAPES e Google scholar. A ferramenta Mendeley foi utilizada e foram obtidos um total de 62 artigos, filtrando a duplicidade entre os trabalhos. Após isso, foram verificados os tipos de vacina, a relevância dos artigos referentes aos filtros e se os artigos relatavam os testes de uma nova vacina, bem como a resistência das mesmas e suas respectivas eficácias (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma da sistemática de seleção de artigos.



Fonte: [www.draw.io](http://www.draw.io) (aap diagrams.net).

Os resultados foram mostrados em duas Tabelas. A Tabela 1, é referente ao resumo de quatro estudos de qualidade na escala Jadad com valores superiores ou iguais a três, sobre a eficácia da vacinação contra eimeriose nas aves.

**Tabela 1.** Nível de evidência e grau de recomendação da vacinação em Aves com eimeriose.

Variável	Resultados
Doença	Eimeriose
Tratamento	Vacinação
Número de estudos	4
Nível de evidência	A
Grau de recomendação	I

Fonte. Excel (Pacote office, 2010).

No período de 2015 a 2020, nove artigos foram selecionados e em nenhum foi obtida nível de evidência acima de quatro, contando apenas com séries de casos, relatos de caso e estudos experimentais in vivo (Tabelas 1 e 2). Isso mostra que existe carência de estudos de maior confiabilidade sobre esse assunto. Entretanto, em todos os artigos foi verificado que a vacinação ou o método de imunização contra eimeriose é na grande maioria eficaz contra três espécies mais comuns desse coccídeo, a *E. tenella*, *E. maxima* e *E. acervulina*, e, portanto, para o controle dessa enfermidade, o que gerou um grau de recomendação nível 1 dos artigos selecionados, conforme a Tabela 1.

A vacina com o antígeno Em14-3-3 pode notadamente amenizar as lesões do jejuno e a perda de peso corporal, com redução da taxa de eliminação de oocistos do protozoário, bem como produzir um índice anticoccidiano. No teste dos grupos imunizados com o antígeno Em14-3-3 e pVAX1-14-3-3, quando comparados aos controles negativos ( $P < 0,05$ ), demonstrou que poderia ser usado como candidato promissor contra o antígeno de *E. máxima* (Wang et al., 2017).

Em investigação comparativa do efeito de glutamina isolada, e associada a glutamina ácida e levedura junto com à vacinação para a coccidiose, foi observado o desempenho e morfometria do intestino delgado de frangos de corte, sendo constatado que o grupo alimentado com glutamina apresentou melhor recuperação de perdas epiteliais da mucosa intestinal em relação aos controles. Assim, foi notado que este tipo de suplementação alimentar, pode ser uma estratégia para melhorar o desenvolvimento de frangos submetidos ao estresse vacinal (Liu et al., 2018).

A clonagem molecular, a purificação e a eficácia da vacinação, mostrou um novo candidato à vacina para eimeriose em frangos de corte, o fator de alongamento-1a (EF-1a). Com duas imunizações subcutâneas com uma semana de diferença com a proteína EF-1 $\alpha$  recombinante expressa por plasmídeo de *E. coli* (r) EF-1 $\alpha$  e avaliadas quanto à proteção contra infecções provocadas por *E. tenella* ou *E. maxima*. As galinhas vacinadas com rEF-1 $\alpha$  exibiram aumento no ganho de peso corporal, menor produção de oocistos fecais e maiores níveis séricos de anticorpos anti-EF-1 $\alpha$  após infecção por desafio com *E. tenella* ou *E. maxima* em comparação com controles não imunizados. Deste modo, a vacinação com EF-1 $\alpha$  pode representar uma nova abordagem para induzir imunidade de proteção cruzada contra a coccidiose aviária (Lin et al., 2017).

A vacina de DNA P<sub>vax</sub>1.0-ta4-il-2 foi inoculada por via intramuscular, em galinhas de duas semanas de idade com a função de investigar a duração da sua proteção imunitária e mostrou potencial para ser desenvolvida como vacina eficaz contra a coccidiose em geral (X. Song et al., 2017).

A Tabela 2 refere-se ao nível de evidência e grau de recomendação desses quatro estudos discutindo sobre as vacinações empregadas com melhor avaliação, empregado no modelo do Centro Oxford de Medicina Baseada em Evidências (MBE).

**Tabela 2.** Compilação dos estudos sobre a eficácia da vacinação em frangos contra eimeriose, de acordo com a escala JADDAD *et al.*, 1996.

Referências	Wang <i>et al.</i> (2017)	Liu <i>et al.</i> (2018)	Lin <i>et al.</i> (2017)	Song <i>et al.</i> (2017)
Tipo de Estudo	Estudo de casos	Estudo de casos	Estudo de casos	Estudo de casos
Escala JADDAD <i>et al.</i> , 1996)	3	2	3	3
Doença	Eimeriose	Eimeriose	Eimeriose	Eimeriose
Tipo de vacina??	Imunização por Antígeno	Vacinação com suplementação alimentar	Vacinação com Proteína	Vacina de DNA
Total de Pacientes Vacinados	30	30	20	???
Efeitos Colaterais	*	*	*	*
Conclusão	Eficaz	Eficaz	Eficaz	Eficaz

Fonte. Excel (Pacote office, 2010).

#### 4. Conclusão

As vacinas são sem dúvida alguma, a melhor e mais eficiente alternativa para imunização, porém seu alto custo dificulta sua utilização nas criações de frango de corte no Brasil. Por meio da metanálise de múltiplos estudos controlados e analisados neste trabalho, nós concluímos que quatro tipos de vacinação empregadas, foram as que mostraram maior resultado eficaz no combate a infecção de eimeriose e com menos efeitos colaterais segundo seus autores, mas a vacinação de DNA é considerada mais eficaz na prevenção da eimeriose em frangos de corte, com menor grau de efeitos colaterais. O impacto produtivo e econômico da coccidiose em aves, destaca a importância da vacinação para prevenir a ocorrência da doença, reduzindo as perdas. Em alguns países a vacina se torna uma das barreiras na utilização, porém em outros, ela é amplamente utilizada, estudos futuros são necessários para dizer que os anticoccidianos deixarão de ser utilizados e as vacinas se tornarão a única forma segura alternativa.

#### Referências

- Blake, D. P., Clark, E. L., Macdonald, S. E., Thenmozhi, V., Kundu, K., Garg, R., Jatau, I. D., Ayoade, S., Kawahara, F., Moftah, A., Reid, A. J., Adebambo, A. O., Zapata, R. Á., Rao, A. S. R. S., Thangaraj, K., Banerjee, P. S., Dhinakar-Raj, G., Raman, M., & Tomley, F. M. (2015). Population, genetic, and antigenic diversity of the apicomplexan *Eimeria tenella* and their relevance to vaccine development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(38), E5343–E5350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506468112>.
- Chang, C. L. T., Yang, C. Y., Muthamilselvan, T., & Yang, W. C. (2016). Field trial of medicinal plant, *Bidens pilosa*, against eimeriosis in broilers. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep24692>.
- Chapman, H. D., Barta, J. R., Blake, D., Gruber, A., Jenkins, M., Smith, N. C., Suo, X., & Tomley, F. M. (2013). A selective review of advances in coccidiosis research. *In Advances in Parasitology*, 83, 93–171. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407705-8.00002-1>.
- Clark, J. D., Oakes, R. D., Redhead, K., Crouch, C. F., Francis, M. J., Tomley, F. M., & Blake, D. P. (2012). *Eimeria* species parasites as novel vaccine delivery vectors: Anti-Campylobacter jejuni protective immunity induced by *Eimeria tenella*-delivered CjaA. *Vaccine*, 30(16), 2683–2688. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.002>.
- del Cacho, E., Gallego, M., Lillehoj, H. S., Quilez, J., Lillehoj, E. P., & Sánchez-Acedo, C. (2016). Induction of protective immunity against experimental *Eimeria tenella* infection using serum exosomes. *Veterinary Parasitology*, 224, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.04.043>
- Fatoba, A. J., & Adeleke, M. A. (2018). Diagnosis and control of chicken coccidiosis: a recent update. *In Journal of Parasitic Diseases*, 42(4), 483–493. Springer. <https://doi.org/10.1007/s12639-018-1048-1>.
- Gazoni, F. L., Adorno, F. C., Matte, F., Alves, A. J., Campagnoni, I. D. P., Urbano, T., Zampar, A., Boiago, M. M., & da Silva, A. S. (2020). Correlation between intestinal health and coccidiosis prevalence in broilers in Brazilian agroindustries. *Parasitology International*, 76. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.102027>.

- Jadad, A. R., Andrew Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., John Reynolds, D. M., Gavaghan, D. J., & McQuay DM, H. J. (1996). Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? In *Controlled Clin Trials* (Vol. 17).
- Kim, D. K., Lillehoj, H. S., Lee, S. H., Dominowski, P., Yancey, R. J., & Lillehoj, E. P. (2012). Effects of novel vaccine/adjuvant complexes on the protective immunity against eimeria acervulina and transcriptome profiles. *Avian Diseases*, 56(1), 97–109. <https://doi.org/10.1637/9720-031711-Reg.1>.
- Lin, R. Q., Lillehoj, H. S., Lee, S. K., Oh, S., Panebra, A., & Lillehoj, E. P. (2017). Vaccination with Eimeria tenella elongation factor-1 $\alpha$  recombinant protein induces protective immunity against E. tenella and E. maxima infections. *Veterinary Parasitology*, 243, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.06.003>.
- Liu, J., Liu, L., Li, L., Tian, D., Li, W., Xu, L., Yan, R., Li, X., & Song, X. (2018). Protective immunity induced by Eimeria common antigen 14-3-3 against Eimeria tenella, Eimeria acervulina and Eimeria maxima 11 Medical and Health Sciences 1107 Immunology. *BMC Veterinary Research*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1665-z>.
- McDonald, V., & Shirley, M. W. (2009). Past and future: Vaccination against Eimeria. In *Parasitology* 136(12), 1477–1489. <https://doi.org/10.1017/S0031182009006349>.
- Noack, S., Chapman, H. D., & Selzer, P. M. (2019). Anticoccidial drugs of the livestock industry. In *Parasitology Research* 118(7), 2009–2026. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06343-5>.
- Peek, H. W., & Landman, W. J. M. (2011). Coccidiosis in poultry: Anticoccidial products, vaccines and other prevention strategies. *Veterinary Quarterly*, 31(3), 143–161. <https://doi.org/10.1080/01652176.2011.605247>.
- Sharman, P. A., Smith, N. C., Wallach, M. G., & Katrib, M. (2010). Chasing the golden egg: Vaccination against poultry coccidiosis. In *Parasite Immunology* 32(8), 590–598. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2010.01209.x>.
- Shirley, M. W., & Lillehoj, H. S. (2012). The long view: A selective review of 40 years of coccidiosis research. In *Avian Pathology* 41(2), 111–121. <https://doi.org/10.1080/03079457.2012.666338>.
- Song, M., Lin, X., Zhao, J., Wang, X., Jiao, H., Li, H., Sun, S., & Lin, H. (2020). High frequency vaccination-induced immune stress reduces bone strength with the involvement of activated osteoclastogenesis in layer pullets. *Poultry Science*, 99(2), 734–743. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.12.023>.
- Song, X., Zhao, X., Xu, L., Yan, R., & Li, X. (2017). Immune protection duration and efficacy stability of DNA vaccine encoding Eimeria tenella TA4 and chicken IL-2 against coccidiosis. *Research in Veterinary Science*, 111, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.11.012>.
- Wang, H., Ni, X., Qing, X., Liu, L., Lai, J., Khalique, A., Li, G., Pan, K., Jing, B., & Zeng, D. (2017). Probiotic enhanced intestinal immunity in broilers against subclinical necrotic enteritis. *Frontiers in Immunology*, 8(NOV). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01592>.
- Xu, Q., Song, X., Xu, L., Yan, R., Shah, M. A. A., & Li, X. (2008). Vaccination of chickens with a chimeric DNA vaccine encoding Eimeria tenella TA4 and chicken IL-2 induces protective immunity against coccidiosis. *Veterinary Parasitology*, 156(3–4), 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.05.025>.