

JANE MEGID
MÁRCIO GARCIA RIBEIRO
ANTONIO CARLOS PAES

DOENÇAS INFECCIOSAS

EM ANIMAIS DE PRODUÇÃO E DE COMPANHIA

 | ROCA

- Os autores deste livro e a EDITORA ROCA empenham seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e todos os dados foram atualizados pelo autor até a data da entrega dos originais à editora. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em <http://gen-io.grupogen.com.br>.*
- Os autores e a editora se empenham para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.
- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2016 by EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Publicado pela Editora Roca, um selo integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro - RJ - CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br
- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
- Capa: Bruno Sales
- Editoração eletrônica: Adielson Anselme

▪ **Ficha catalográfica**

M445d

Megid, Jane

Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia /Jane Megid, Márcio Garcia Ribeiro, Antonio Carlos Paes. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Roca, 2016.

Rio de Janeiro : Roca, 2016.

1294 p. : il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-277-2789-1

1. Medicina veterinária - Manuais, guias, etc. 2. Animais - Doenças 3. Animais - Tratamento. I. Ribeiro, Márcio Garcia. II. Paes, Antonio Carlos. III. Título.

15-25417

CDD: 636.089

CDU: 619:616

Pleuropneumonia Suína

43

Jalusa Deon Kich e Anne Caroline de Lara

► Definição

Pleuropneumonia é uma doença respiratória, infecto-contagiosa, que acomete áreas do pulmão e da pleura adjacente dos suínos, causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Sinonímia: batedeira.

► Etiologia

Actinobacillus pleuropneumoniae (*A. pleuropneumoniae*) pertence à família *Pasteurellaceae*. Caracteriza-se como bactéria em formato de cocobacilo pequeno e pleomórfico, gram-negativo, hemolítico, anaeróbico facultativo, isolado em condições de microaerofilia (5% de CO₂). É positivo para o teste de CAMP, em razão do efeito de hemólise sinérgica com *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Produz urease, além de fermentar glicose, sacarose, manitol e D-xilose, mas não fermenta arabinose, trealose e rafinose. Acusa reações de indol e esculina negativas.

Conforme a necessidade de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD) para a multiplicação, *A. pleuropneumoniae* é dividido em dois biotipos (1 e 2). O biotipo 1 depende da presença de NAD para a multiplicação, apresentando satelitismo quando semeado com a estria de *S. aureus*, que fornece NAD. O biotipo 2 não depende de NAD, mas necessita de precursores (piridinas) para a biossíntese de NAD.

Em meio de ágar-sangue com estria de *S. aureus*, após 24 h de cultivo, a 37°C em microaerofilia, observam-se satelitismo e beta-hemólise, que são sugestivos do isolamento de *A. pleuropneumoniae*. Para a confirmação, uma colônia característica, mucoide, iridescente, de 0,5 a 1 mm, é subcultivada em meio suplementado com NAD e submetida a provas bioquímicas. A tipificação sorológica depende do isolamento da bactéria e da extração do antígeno para fins de teste contra soros dos diferentes sorotipos por imunodifusão.

Até 1986, foram descritos 12 sorotipos, classificados por antígenos capsulares, para o biotipo 1. Com as evidências de que isolados do biotipo 2 continham os mesmos antígenos do biotipo 1, Nielsen *et al.*, em 1997, propuseram a integração do sistema de sorotipificação, desconsiderando o

requerimento de NAD para o isolamento bacteriano. Desse modo, os sorotipos 13 e 14 (independentes de NAD) foram incluídos no esquema de tipificação sorológica. Em 2002, Blackall *et al.* descreveram o sorotipo 15 (dependente de NAD) em isolados australianos.

A diferença entre os sorotipos é determinada pela composição polissacarídica da cápsula que recobre a parede celular de *A. pleuropneumoniae*. As reações cruzadas entre os sorotipos são decorrentes das similaridades entre a estrutura lipopolissacarídica do antígeno somático (O). Essas reações cruzadas ocorrem entre os sorotipos 3, 6 e 8, entre os sorotipos 1, 9 e 11, bem como entre os sorotipos 4 e 7. Foram observadas reações cruzadas entre o sorotipo 15 e os sorotipos 7 e 13, bem como entre os sorotipos 13 e 14, embora a estrutura dos antígenos não tenha sido definida.

A. pleuropneumoniae produz toxinas com ação hemolítica e citotóxica, as quais são secretadas pelos diferentes sorotipos em várias combinações. Essas toxinas pertencem à família das toxinas RTX (do inglês *repeats in the structural toxin*), formadoras de poros nas membranas das células, denominadas Apx.

São conhecidas quatro Apx (I, II, III e IV). ApxI é fortemente hemolítica e citotóxica, produzida pelos sorotipos mais virulentos (1, 5, 9, 10, 11 e 14). ApxII produz hemólise e citotoxicidade moderada. É secretada por todos os sorotipos, exceto 10 e 14. ApxIII é fortemente citotóxica e não hemolítica, produzida pelos sorotipos 2, 4, 6, 8 e 15. ApxIV é moderadamente hemolítica, produzida por todos os 15 sorotipos. A produção de ApxIV foi observada somente após a infecção de suínos, não sendo verificada *in vitro*.

Essas toxinas são imunogênicas, mas não específicas, posto que também são produzidas por *A. rossi*, *A. suis* e *A. porcitonisillarum*, com exceção de ApxIV, específica de *A. pleuropneumoniae*, proposta recentemente como antígeno para testes sorológicos, como ELISA.

► Epidemiologia

A pleuropneumonia suína é distribuída mundialmente, embora seja mais prevalente em regiões de produção intensiva. As perdas econômicas estão relacionadas com aumento

mas alguns dias, quando protegido por matéria orgânica. Outros meios de transmissão são considerados menos importantes.

A principal via de transmissão é a aerógena (por contato direto), mediante a disseminação do patógeno por aerossóis, favorecida por divisórias vazadas entre baias. A porta de entrada é a via respiratória. *A. pleuropneumoniae* coloniza as tonsilas e adere ao epitélio alveolar. O período de incubação é variável. Grande quantidade de bactérias virulentas pode levar o animal a óbito em poucas horas.

Em 1995, Gutiérrez *et al.* testaram a atividade de 23 desinfetantes e seis formulações comerciais diante de *A. pleuropneumoniae* sorotipo 1 em diferentes condições, com e sem matéria orgânica, *in vitro* e *in vivo*. *A. pleuropneumoniae* foi sensível a glutaraldeído, cloramina T e mercurocromo em todas as condições *in vitro*. Dentre os desinfetantes utilizados na suinocultura, observou-se ação negativa da matéria orgânica sobre a eficácia do fenol e do hipoclorito. O iodoform não apresentou efetividade quando utilizado em baixa concentração (0,1% de iodina disponível). O cloreto de benzalcônio foi efetivo em suspensão, mas não conseguiu inativar *A. pleuropneumoniae* em superfície seca.

Diferenças de ação foram encontradas entre as formulações comerciais derivadas da amônia quaternária. Verificou-se, também, alta eficácia da cloramina T, que apresenta forte propriedade bactericida não reduzida pela matéria orgânica, boa solubilidade em água e odor fraco, além de não ser irritante nem corrosiva e ter baixa toxicidade residual.

Patogenia

A. pleuropneumoniae invade as vias respiratórias por contato direto e aerossóis. A aderência ao tecido do hospedeiro é considerada pré-requisito para a colonização e a manifestação da virulência. Já foi demonstrada a capacidade de *A. pleuropneumoniae* em aderir ao epitélio de tonsilas, traqueia, bronquíolos, alvéolos e eritrócitos.

Várias estruturas bacterianas servem como adesinas. O lipopolissacarídeo (LPS) de membrana liga-se ao epitélio traqueal, ao endotélio vascular e ao mesênquima pulmonar. A proteína da membrana externa (OMP, do inglês *outer membrane protein*), de 55 kDa, foi descrita como adesina do epitélio alveolar. A habilidade de *A. pleuropneumoniae* em ligar-se fortemente ao colágeno pulmonar está relacionada com uma OMP de 60 kDa. O colágeno representa de 60% do parênquima conectivo do pulmão, sendo conhecido de outras bactérias patogênicas por adesinas específicas. Outras estruturas, como carboidratos, também podem agir como adesinas. Além disso, *A. pleuropneumoniae* pode utilizar diferentes estruturas para garantir a aderência e a posterior multiplicação no tecido pulmonar.

Após a aderência, a capacidade de multiplicação em condições restritas de nutrientes é outra característica de patogenicidade. *A. pleuropneumoniae* tem um complexo de genes responsável por codificar proteínas que ligam e internalizam o ferro. Os isolados sem capacidade de quelar o íon ferro não são virulentos. Ademais, o níquel também é necessário por participar da atividade de urease, mecanismo de aquisição de nitrogênio.

A bactéria que não é eliminada pelo sistema mucociliar alcança o trato respiratório inferior e os alvéolos. Nesses locais, pode ser eliminada pela ação de macrófagos alveolares, intersticiais e intravasculares por fagocitose e lise. *A. pleuropneumoniae* pode sobreviver em macrófagos por cerca de 90 min, tempo suficiente para produzir toxinas (Apx) e causar a lise do fagócito. Vários fatores contribuem para essa sobrevivência, como a resistência do agente, o efeito de produtos oxigenados e a atividade da amônia, inibindo a ação do complexo fagolisossoma pelo aumento do pH ou diminuindo a hidrólise ácida.

Por ação da cápsula e dos LPS, a bactéria é resistente ao soro. A ligação dos anticorpos anticapsulares ocorre distante da membrana celular, limitando a deposição do complexo de ataque à cápsula. Além disso, *A. pleuropneumoniae* apresenta resistência à ação do complemento. Essas são propriedades conhecidas de evasão da bactéria dos mecanismos de defesa do hospedeiro, que influenciam a virulência de *A. pleuropneumoniae*.

As lesões nos tecidos são decorrentes de efeito direto (citotóxico) ou indireto (estimulação e liberação de mediadores pró-inflamatórios por ação das toxinas). As toxinas e os LPS ativam fortemente os macrófagos alveolares e intravasculares, liberando metabólitos oxigenados tóxicos e enzimas proteolíticas, além de citocinas pró-inflamatórias e quimioatrativas. Ativam, também, o sistema complemento, aumentando os mediadores inflamatórios com vasodilatação e constrição das vias respiratórias.

As toxinas lesionam as células endoteliais por ativação de plaquetas, produção de microtrombos, hemorragia e necrose (Figura 43.1). Essa interação de fatores de virulência tem sido estudada para o entendimento das lesões causadas por *A. pleuropneumoniae*.

O processo inflamatório inicia-se nos alvéolos e bronquíolos, difundindo-se pelo tecido conjuntivo peribronquiolar e propagando-se, por via linfática, aos septos interlobulares e à pleura.

Três fases são observadas na evolução da doença: (1) circulatória (com exsudação serofibrinosa, trombose vascular e linfática, necrose coagulativa e hemorragia em até 24 h pós-infecção), na qual moderada exsudação celular já é constatada; (2) celular, com infiltrado mononuclear até 5 dias pós-infecção; e (3) fibrótica (a partir do 3º dia pós-infecção, com o estabelecimento de cápsula fibrótica ao redor da necrose pulmonar).

nas alguns dias, quando protegido por matéria orgânica. Outros meios de transmissão são considerados menos importantes.

A principal via de transmissão é a aerógena (por contato direto), mediante a disseminação do patógeno por aerossóis, favorecida por divisórias vazadas entre baias. A porta de entrada é a via respiratória. *A. pleuropneumoniae* coloniza as tonsilas e adere ao epitélio alveolar. O período de incubação é variável. Grande quantidade de bactérias virulentas pode levar o animal a óbito em poucas horas.

Em 1995, Gutiérrez *et al.* testaram a atividade de 23 desinfetantes e seis formulações comerciais diante de *A. pleuropneumoniae* sorotipo 1 em diferentes condições, com e sem matéria orgânica, *in vitro* e *in vivo*. *A. pleuropneumoniae* foi sensível a glutaraldeído, cloramina T e mercurocromo em todas as condições *in vitro*. Dentre os desinfetantes utilizados na suinocultura, observou-se ação negativa da matéria orgânica sobre a eficácia do fenol e do hipoclorito. O iodofor não apresentou efetividade quando utilizado em baixa concentração (0,1% de iodina disponível). O cloreto de benzalcônio foi efetivo em suspensão, mas não conseguiu inativar *A. pleuropneumoniae* em superfície seca.

Diferenças de ação foram encontradas entre as formulações comerciais derivadas da amônia quaternária. Verificou-se, também, alta eficácia da cloramina T, que apresenta forte propriedade bactericida não reduzida pela matéria orgânica, boa solubilidade em água e odor fraco, além de não ser irritante nem corrosiva e ter baixa toxicidade residual.

Patogenia

A. pleuropneumoniae invade as vias respiratórias por contato direto e aerossóis. A aderência ao tecido do hospedeiro é considerada pré-requisito para a colonização e a manifestação da virulência. Já foi demonstrada a capacidade de *A. pleuropneumoniae* em aderir ao epitélio de tonsilas, traqueia, bronquíolos, alvéolos e eritrócitos.

Várias estruturas bacterianas servem como adesinas. O lipopolissacarídeo (LPS) de membrana liga-se ao epitélio traqueal, ao endotélio vascular e ao mesênquima pulmonar. A proteína da membrana externa (OMP, do inglês *outer membrane protein*), de 55 kDa, foi descrita como adesina do epitélio alveolar. A habilidade de *A. pleuropneumoniae* em ligar-se fortemente ao colágeno pulmonar está relacionada com uma OMP de 60 kDa. O colágeno participa de 60% do parênquima conectivo do pulmão, sendo bem conhecido de outras bactérias patogênicas por adesinas específicas. Outras estruturas, como carboidratos, também podem agir como adesinas. Além disso, *A. pleuropneumoniae* pode utilizar diferentes estruturas para garantir a aderência e a posterior multiplicação no tecido pulmonar.

Após a aderência, a capacidade de multiplicação em condições restritas de nutrientes é outra característica de patogenicidade. *A. pleuropneumoniae* tem um complexo de genes responsável por codificar proteínas que ligam e internalizam o ferro. Os isolados sem capacidade de quelar o íon ferro não são virulentos. Ademais, o níquel também é necessário por participar da atividade de urease, mecanismo de aquisição de nitrogênio.

A bactéria que não é eliminada pelo sistema mucociliar alcança o trato respiratório inferior e os alvéolos. Nesses locais, pode ser eliminada pela ação de macrófagos alveolares, intersticiais e intravasculares por fagocitose e lise. *A. pleuropneumoniae* pode sobreviver em macrófagos por cerca de 90 min, tempo suficiente para produzir toxinas (Apx) e causar a lise do fagócito. Vários fatores contribuem para essa sobrevivência, como a resistência do agente, o efeito de produtos oxigenados e a atividade da amônia, inibindo a ação do complexo fagolisossoma pelo aumento do pH ou diminuindo a hidrólise ácida.

Por ação da cápsula e dos LPS, a bactéria é resistente ao soro. A ligação dos anticorpos anticapsulares ocorre distante da membrana celular, limitando a deposição do complexo de ataque à cápsula. Além disso, *A. pleuropneumoniae* apresenta resistência à ação do complemento. Essas são propriedades conhecidas de evasão da bactéria dos mecanismos de defesa do hospedeiro, que influenciam a virulência de *A. pleuropneumoniae*.

As lesões nos tecidos são decorrentes de efeito direto (citotóxico) ou indireto (estimulação e liberação de mediadores pró-inflamatórios por ação das toxinas). As toxinas e os LPS ativam fortemente os macrófagos alveolares e intravasculares, liberando metabólitos oxigenados tóxicos e enzimas proteolíticas, além de citocinas pró-inflamatórias e quimioatrativas. Ativam, também, o sistema complemento, aumentando os mediadores inflamatórios com vasodilatação e constrição das vias respiratórias.

As toxinas lesionam as células endoteliais por ativação de plaquetas, produção de microtrombos, hemorragia e necrose (Figura 43.1). Essa interação de fatores de virulência tem sido estudada para o entendimento das lesões causadas por *A. pleuropneumoniae*.

O processo inflamatório inicia-se nos alvéolos e bronquíolos, difundindo-se pelo tecido conjuntivo peribronquiolar e propagando-se, por via linfática, aos septos interlobulares e à pleura.

Três fases são observadas na evolução da doença: (1) circulatória (com exsudação serofibrinosa, trombose vascular e linfática, necrose coagulativa e hemorragia em até 24 h pós-infecção), na qual moderada exsudação celular já é constatada; (2) celular, com infiltrado mononuclear até 5 dias pós-infecção; e (3) fibrótica (a partir do 3º dia pós-infecção, com o estabelecimento de cápsula fibrótica ao redor da necrose pulmonar).

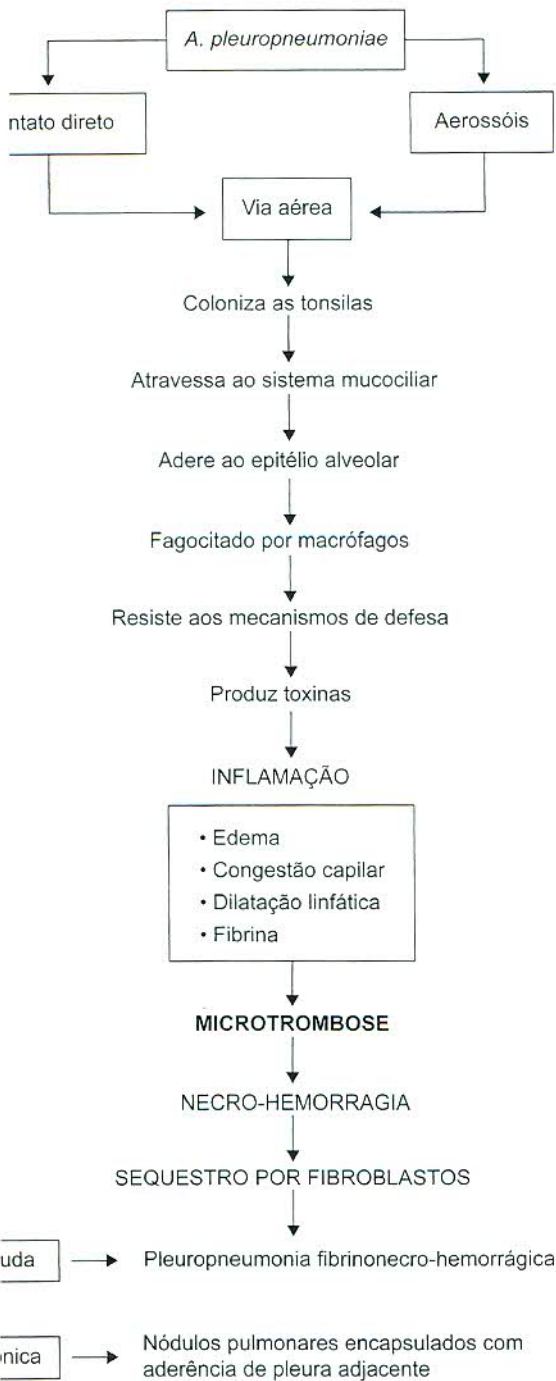


Fig. 43.1 Representação esquemática da patogenia de *A. pleuropneumoniae* na pleuropneumonia suína.



Figura 43.2 Pleuropneumonia exsudativa fibrino-hemorrágica em lobo cranial pulmonar de suíno, causada por *A. pleuropneumoniae*. Imagem cedida por Nelson Morés.

nas inspeções de abate. Nos casos de pleuropneumonia suína, a principal lesão *post mortem* é a pleuropneumonia exsudativa fibrino-hemorrágica, não purulenta, com necrose do parênquima e fibroplasia.

► Clínica

A apresentação clínica depende da virulência do sorotipo, da imunidade do plantel e das condições ambientais. A manifestação da pleuropneumonia suína pode ser superaguda, aguda ou crônica.

Manifestação superaguda

Nessa manifestação, os suínos apresentam febre (41°C), apatia, anorexia e extremidades cianóticas. Na fase terminal, apresentam dispneia grave e adotam posição de cabecento. Além disso, a temperatura corporal diminui. Paralelamente, podem ser encontrados suínos mortos, com eliminação de sangue pelas narinas e pela boca.

Manifestação aguda

Os sinais respiratórios são mais evidentes, com marcada dispneia, além de tosse, epistaxe e cianose, acompanhados por febre (40,5 a 41°C) e anorexia.

Manifestação crônica

Essa manifestação ocorre, geralmente, após a recuperação do quadro agudo, cursando com tosse esporádica, piora dos dados de desempenho do lote e registros de condenação de pulmões e carcaças por aderência da pleura ao abate. Com frequência, esses animais permanecem como portadores silenciosos de *A. pleuropneumoniae* nas tonsilas, na cavidade nasal e nas lesões pulmonares focais, servindo como fonte de infecção para outros suínos.

ões são restritas à cavidade torácica, principalmente região dorsocranial do pulmão (Figura 43.2). Na manifestação aguda, verificam-se coleção de líquido seruginolento na cavidade e deposição de fibrina em áreas de consolidação pulmonar, com aspecto hemorrágico firme ao corte. O pericárdio também pode estar envolvido.

Na convalescença, essas áreas pulmonares são sequestradas por fibroblastos, e o líquido é reabsorvido, resultando em nódulos pulmonares encapsulados com aderência da pleura, encontrados na manifestação crônica e

As diferentes manifestações podem ocorrer no mesmo lote. Os sinais clínicos podem ser exacerbados na presença de outra doença ou situação estressante de manejo e ambiente.

► Diagnóstico

A suspeita de pleuropneumonia suína é aventada pela apresentação clínica, que varia de morte súbita a sinais de dispneia, tosse, febre e anorexia, somados a achados de necropsia. Lesões macroscópicas de pleuropneumonia exsudativa fibrino-hemorrágica são indicativas da doença. Nos casos crônicos, verificam-se aderência da pleura adjacente aos nódulos pulmonares e pericardite. Condenação de carcaças no abatedouro por pleurisia e presença de nódulos firmes no pulmão também são compatíveis com a doença.

O diagnóstico etiológico é obtido pelo isolamento do agente em lesões pulmonares. Fragmento do pulmão deve ser coletado assepticamente, enviado ao laboratório sob refrigeração e processado em até 24 h. *A. pleuropneumoniae* é isolado em 24 h (37°C) em meio de agar-sangue e semeado perpendicularmente à colônia de *S. aureus* fornecedora de NAD. As características de isolamento e hemólise são indicativas do isolamento de *A. pleuropneumoniae*, o qual deve ser confirmado por testes bioquímicos.

Pode-se solicitar a determinação do sorotipo e do perfil de sensibilidade antimicrobiana *in vitro*, dependendo do interesse e da orientação do médico veterinário. Na doença crônica, o isolamento é mais difícil, devendo-se enviar ao laboratório o nódulo pulmonar refrigerado. A pleura com aderência seca não é um bom material para o isolamento da bactéria.

A técnica de PCR pode ser utilizada para confirmar as estirpes já isoladas, determinar o perfil de toxinas e identificar o microrganismo em portadores (na cavidade nasal e nas tonsilas). A biopsia de tonsila, embora mais difícil de ser realizada em campo, pode melhorar a sensibilidade da técnica.

Estão disponíveis no mercado *kits* com iniciadores específicos, mas é necessário contatar o laboratório para certificar-se de que é possível detectar a bactéria no espécime clínico do animal, pois os *kits* comerciais são baseados em diferentes genes-alvo, como a proteína de membrana externa e o gene ApxIV.

Paralelamente ao exame microbiológico, é recomendável a coleta de uma porção da lesão pulmonar, disposta em formol (10%) tamponado, visando ao exame histopatológico. Microscopicamente, observam-se células mononucleares, trombose dos vasos sanguíneos e linfáticos, bem como grandes áreas de necrose coagulativa. É possível utilizar a técnica de imunistoquímica, embora seja restrita a certos laboratórios em razão da diversidade de sorotipos da bactéria.

A sorologia pode ser utilizada como técnica para confirmar a infecção. É indicada a estudos sobre a dinâmica da infecção e à definição do perfil sorológico. Essas ações precedem a elaboração de programas de tratamento ou vacinação. Também é considerada no monitoramento da compra e da introdução de animais em rebanhos. Nesses casos, os resultados precisam ser interpretados com cautela, uma vez que o valor preditivo de qualquer teste sorológico diminui conforme diminui a prevalência.

Já foi demonstrada a ocorrência de reações positivas em teste de ELISA baseado em antígenos de LPS com isolados de *Actinobacillus* não patogênicos. Por isso, o uso da toxina ApxIV, que é um antígeno de alta especificidade para os sorotipos patogênicos de *A. pleuropneumoniae*, tem sido proposto no teste de ELISA. A sorologia por teste de ELISA e a análise de PCR a partir de tonsilas podem ser combinadas para determinação da infecção crônica e estudo de portadores. É possível identificar os sorotipos que circulam na granja por meio de *kits* de ELISA sorotipo-específico.

No diagnóstico diferencial da apresentação superaguda, devem ser consideradas doenças que cursam com septicemia, como erisipela e infecções por *Streptococcus* sp. Lesões pulmonares hemorrágicas podem ser causadas por membros da família *Pasteurellaceae*, como *Pasteurella multocida*, e outras espécies de *Actinobacillus* produtoras de toxinas.

Alguns isolados de *Pasteurella multocida* causam pneumonia necro-hemorrágica, muito semelhante às lesões causadas por *A. pleuropneumoniae*. Essa lesão foi reproduzida experimentalmente e, nesses casos, é importante realizar o diagnóstico diferencial com base no isolamento bacteriológico e na análise microscópica da lesão, a qual apresenta infiltrado inflamatório predominante de neutrófilos. Outras bactérias piogênicas podem causar abscessos pulmonares, como *Trueperella (Arcanobacterium) pyogenes* e *Staphylococcus* sp. A exsudação de fibrina e a aderência da pleura são lesões características da doença de Glässer, causada por *Haemophilus parasuis*.

► Tratamento

A. pleuropneumoniae é sensível a vários grupos de antimicrobianos, como derivados da penicilina, quinolonas, aminoglicosídeos, macrolídeos, combinações com sulfas e florfenicol. Com a emergência de estirpes multirresistentes e o desenvolvimento de novas moléculas, a melhor maneira de escolher o antimicrobiano é pelo isolamento do agente etiológico e realização do teste de sensibilidade *in vitro*. Esse procedimento é recomendável, uma vez que antimicrobianos são utilizados como promotores de crescimento em doses profiláticas na suinocultura, o que aumenta a pressão de seleção para isolados multirresistentes.

A suínos com apresentação clínica, indica-se terapia com antimicrobianos por via parenteral, por 5 a 7 dias. Para o restante do lote, os fármacos devem ser administrados

a água ou ração. A associação de princípios ativos, e aumenta o espectro de ação, é bastante comum na nocultura. O produto pode ser administrado em pulsos, rante 10 a 15 dias, suspenso 1 semana e administrado por is 10 a 15 dias. A medicação na água também é indicada, is muitas granjas ainda não estão bem estruturadas para e tipo de fornecimento do fármaco.

Diferentes antimicrobianos estão disponíveis para o tamento da pleuropneumonia suína por via oral ou pa- teral (Tabela 43.2). É importante selecionar um fármaco e alcance altos níveis nos pulmões. A quantidade do pro- to, em ppm (partes por milhão) na ração, deve conside- : o consumo de ração no período do tratamento, o qual menta de acordo com o tamanho e a idade dos animais o lote. Deve-se respeitar o período de carência do antim- obiano antes do abate, para evitar resíduos na carne.

As principais limitações observadas no tratamento da europneumonia suína são o desenvolvimento de resis- ncia bacteriana e a descontinuidade da terapia.

Profilaxia e controle

As medidas de profilaxia e controle da pleuropneumonia úina são baseadas em ações gerais e específicas, conside- ndo-se granjas livres e endêmicas.

Medidas gerais

Em granjas livres, o objetivo é evitar a entrada do agente os criatórios. Portanto, o suíno portador deve ser alvo de ontrele. A compra de animais de granjas livres e a ado- io de quarentena são medidas imprescindíveis. Antes do ingresso de animais na granja, é importante coletar ma- rrial para análise por PCR e sorologia, a fim de verificar

portadores sadios. Para evitar a entrada do agente por ve- tores, devem ser adotadas regras de biossegurança, como isolamento da granja com cerca perimetral e controle de entrada de pessoal, incluindo banho, troca de roupa e fu- migação do material.

Em granjas endêmicas, o objetivo é evitar a doença e as consequentes perdas econômicas. Como a pleurop- neumonia é uma doença multifatorial, as condições de ambiente e manejo propiciam a apresentação clínica. As medidas recomendadas são: controle de temperatura e ventilação pelo manejo das cortinas, principalmente em regiões de muita amplitude térmica; adequação da lota- ção de baias e do volume de ar por animal (para evitar a superpopulação); criação em lotes com sistema todos dentro/todos fora e um bom programa de limpeza, desin- fecção e vazios sanitários.

A utilização de antimicrobianos, em doses preventi- vas, é uma prática corrente, mas deve ser avaliada e dis- cutida com o médico-veterinário. A escolha do produto deve ser racionalizada, levando em consideração o efe- to sobre a seleção de isolados resistentes, os produtos de eleição para terapia, o prazo de retirada pré-abate e o uso na clínica humana. Essas práticas podem sofrer restrições legais a qualquer momento, principalmente na produção destinada à exportação.

Medidas específicas

A vacinação representa a medida específica de profilaxia e controle. Diversas vacinas estão disponíveis no merca- do. As bacterinas devem conter os sorotipos mais pato- gênicos e prevalentes em determinadas áreas. Para a es- colha da bacterina, é importante confirmar se o sorotipo

Tabela 43.2 Principais princípios ativos de antimicrobianos para o tratamento da pleuropneumonia suína por via oral ou parenteral.

Princípio ativo	Via de administração	Dose	Intervalo de uso	Tempo de tratamento (em dias)
Ceftiofur	Intramuscular	1 a 3 mg	24 h	3 a 5
Tiamulina	Intramuscular Oral	15 mg/kg 100 ppm/t	24 h	3 a 5 10 a 14
Amoxicilina	Oral Intramuscular	10 a 30 mg/kg 4 a 7 mg/kg	Depende da formulação	5 a 10
Florfenicol	Oral Intramuscular	20 a 40 ppm/t 15 mg/kg	48 h	7 a 14 Duas aplicações
Ampicilina	Oral	200 a 250 ppm/t	-	5 a 10
Tilmicosina	Oral	200 a 400 ppm/t	-	14 a 21
Oxitetraciclina	Oral	300 ppm/t	-	Depende da fase
Valnemulina	Oral	75 ppm/t	-	10 a 14
Doxiciclina	Oral	200 ppm/t	-	Curativo: 5 dias Depende da fase
Norfloxacino	Intramuscular Oral	5 a 7 mg/kg 1.000 a 1.500 ppm/t *160 g/kg *500 g/kg	24 h	3 a 5

= concentração do produto; ppm = partes por milhão; t = tonelada.

que está causando a doença na granja é contemplado na composição básica da vacina ou sorotipos que tenham reação cruzada.

Outras vacinas, constituídas por toxinas e proteína de membrana externa, protegem o animal, a princípio, de todos os sorotipos. O programa de vacinação pode ser baseado no perfil sorológico do rebanho, observando-se a janela imunológica e o início da imunidade ativa, bem como o provável momento da infecção.

A vacinação deve ser realizada 15 dias antes de os animais serem expostos ao agente. Os programas de vacinação indicam duas vacinações em leitões (30 e 50 dias de idade) e em primíparas (70 e 90 dias de gestação). A partir do segundo parto, indica-se somente uma dose aos 90 dias de gestação. O programa pode ser adequado ao manejo, a exemplo das primíparas, que podem receber a primeira dose antes da cobertura (com a vacinação contra parvovirose e leptospirose) e a segunda dose aos 90 dias de gestação, facilitando o manejo, por estabelecer uma regra para todas as gestantes.

> Bibliografia

- Baltes N, Tonpitak W, Gerlach GF, Hennig-Pauka I, Hoffmann-Moujahid A, Ganter M *et al.* Actinobacillus pleuropneumoniae iron transport and urease activity: effects on bacterial virulence and host immune response. *Infect Immun.* 2001;69(1):472-8.
- Blackall PJ, Klaasen HLB, Van Den Bosch H, Kuhnert P, Frey J. Proposal of a new serovar of Actinobacillus pleuropneumoniae: serovar 15. *Vet Microbiol.* 2002;84(1-2):47-52.
- Bossé JT, Gilmour HD, MacInnes JI. Novel genes affecting urease activity in Actinobacillus pleuropneumoniae. *J Bacteriol.* 2001;183(4):1242-7.
- Costa G, Oliveira S, Torrison J, Dee S. Evaluation of Actinobacillus pleuropneumoniae diagnostic tests using samples derived from experimentally infected pigs. *Vet Microbiol.* 2011;148:246-51.
- Crujssen TL, Van Leengoed LA, Dekker-Nooren TC, Schoevers EJ, Verheijden JH. Phagocytosis and killing of Actinobacillus pleuropneumoniae by alveolar macrophages and polymorphonuclear leukocytes isolated from pigs. *Infect Immun.* 1992;60(11):4867-71.
- Dreyfus A, Schaller A, Nivollet S, Segers RPAM, Kobisch M, Mieli L *et al.* Use of recombinant ApxIV in serodiagnosis of Actinobacillus pleuropneumoniae infections, development and prevalidation of the ApxIV ELISA. *Vet Microbiol.* 2004;99(3-4):227-38.
- Frey J. Virulence in Actinobacillus pleuropneumoniae and RTX toxins. *Trends Microbiol.* 1995;3(7):257-61.
- Gottschalk M, Broes A, Mittal KR, Kobisch M, Kuhnert P, Frey J. Non-pathogenic Actinobacillus isolates antigenically and biochemically similar to Actinobacillus pleuropneumoniae: a novel species? *Vet Microbiol.* 2003;92(1-2):87-101.
- Gutiérrez CB, Barbosa JIR, Suárez J, González OR, Tascón RI, Ferri EFR. Efficacy of a variety of disinfectants against Actinobacillus pleuropneumoniae serotype 1. *Am J Vet Res.* 1995;56(8):1025-9.
- Kuchiishi SS, Kich JD, Ramenzoni MLF, Spricigo D, Klein CS, Fávero MBB *et al.* Sorovares de Actinobacillus pleuropneumoniae isolados no Brasil de 1993 a 2006. *Acta Sci Vet.* 2007;35(1):79-82.
- Locatelli JC, Machado A, Sá e Silva A, Barcellos DESN. Ocorrência de pleuropneumonia suína causada pelo Haemophilus pleuropneumoniae. In: Anais do 6º Congresso Estadual de Medicina Veterinária; 1981; Gramado, Rio Grande do Sul. Gramado: Sociedade Veterinária do Rio Grande do Sul e Associação de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; 1981. p. 36-7.
- Mores N, Souza RHG. Estudo experimental da pleuropneumonia suína causada por Haemophilus pleuropneumoniae (Hpp). 1. Patogenicidade e evolução das lesões anatomopatológicas. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 1984;36(6):679-93.
- Nielsen R, Andresen LO, Plambeck T, Nielsen JP, Krarup LT, Jorsal SE. Serological characterization of Actinobacillus pleuropneumoniae biotype 2 strains isolated from pigs in two Danish herds. *Vet Microbiol.* 1997;54(1):35-46.
- Nielsen R. Serological characterization of Actinobacillus pleuropneumoniae strains and proposal of a new serotype: serotype 12. *Acta Vet Scand.* 1986;27(3):453-5.
- Paradis SE, Dubreuil D, Rioux S, Gottschalk M, Jacques M. High molecular-mass lipopolysaccharides are involved in Actinobacillus pleuropneumoniae adherence to porcine respiratory tract cells. *Infect Immun.* 1994;62(8):3311-9.
- Piffer IA, Klein C, Fávero MBB, Figueiredo JO. Caracterização bioquímica e sorológica de amostras de Actinobacillus pleuropneumoniae isoladas no Brasil. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 1997;49(1):123-9.
- Rayamajhi N, Shin SJ, Kang SG, Lee DY, Ahn JM, Yoo HS. Development and use of a multiplex polymerase chain reaction assay based on Apx toxin genes for genotyping of Actinobacillus pleuropneumoniae isolates. *J Vet Diagn Invest.* 2005;17(4):359-62.
- Savoyea C, Jobert JL, Berthelot-Hérault F, Keribin AM, Cariolet R, Morvan H *et al.* A PCR assay used to study aerosol transmission of Actinobacillus pleuropneumoniae from samples of live pigs under experimental conditions. *Vet Microbiol.* 2000;73(4):337-47.
- Schaller A, Djordjevic SP, Eamens GJ, Forbes WA, Kuhn R, Kuhnert P *et al.* Identification and detection of Actinobacillus pleuropneumoniae by PCR based on the gene apxIVA. *Vet Microbiol.* 2001;79(1):47-62.
- Van Overbeke I, Chiers K, Charlier G, Vandenberghe I, Ducatelle R, Haesebrouck F. Characterization of the in vitro adhesion of Actinobacillus pleuropneumoniae to swine alveolar epithelial cells. *Vet Microbiol.* 2002;88(1):59-74.
- Verdugo IE, Guerrero AL, Serrano J, Godínez D, Rosales JL, Tenorio V *et al.* Adherence of Actinobacillus pleuropneumoniae to swine-lung collagen. *Vet Microbiol.* 2004;150(Pt 7):2391-400.

> Definição

Pleuropneumonia é uma doença respiratória, infecto-contagiosa, que acomete áreas do pulmão e da pleura adjacente dos suínos, causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Sinonímia: bateadeira.

> Etiologia

Actinobacillus pleuropneumoniae (*A. pleuropneumoniae*) pertence à família *Pasteurellaceae*. Caracteriza-se como bactéria em formato de cocobacilo pequeno e pleomórfico, gram-negativo, hemolítico, anaeróbio facultativo, isolado em condições de microaerofilia (5% de CO₂). É positivo para o teste de CAMP, em razão do efeito de hemólise sinérgica com *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Produz urease, além de fermentar glicose, sacarose, manitol e D-xilose, mas não fermenta arabinose, trealose e rafinose. Acusa reações de indol e esculina negativas.

Conforme a necessidade de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD) para a multiplicação, *A. pleuropneumoniae* é dividido em dois biotipos (1 e 2). O biotipo 1 depende da presença de NAD para a multiplicação, apresentando satelitismo quando semeado com a estria de *S. aureus*, que fornece NAD. O biotipo 2 não depende de NAD, mas necessita de precursores (piridinas) para a biossíntese de NAD.

Em meio de ágar-sangue com estria de *S. aureus*, após 24 h de cultivo, a 37°C em microaerofilia, observam-se satelitismo e beta-hemólise, que são sugestivos do isolamento de *A. pleuropneumoniae*. Para a confirmação, uma colônia característica, mucoide, iridescente, de 0,5 a 1 mm, é subcultivada em meio suplementado com NAD e submetida a provas bioquímicas. A tipificação sorológica depende do isolamento da bactéria e da extração do antígeno para fins de teste contra soros dos diferentes sorotipos por imunodifusão.

Até 1986, foram descritos 12 sorotipos, classificados por antígenos capsulares, para o biotipo 1. Com as evidências de que isolados do biotipo 2 continham os mesmos antígenos do biotipo 1, Nielsen *et al.*, em 1997, propuseram a integração do sistema de sorotipificação, desconsiderando o

requerimento de NAD para o isolamento bacteriano. Desse modo, os sorotipos 13 e 14 (independentes de NAD) foram incluídos no esquema de tipificação sorológica. Em 2002, Blackall *et al.* descreveram o sorotipo 15 (dependente de NAD) em isolados australianos.

A diferença entre os sorotipos é determinada pela composição polissacarídica da cápsula que recobre a parede celular de *A. pleuropneumoniae*. As reações cruzadas entre os sorotipos são decorrentes das similaridades entre a estrutura lipopolissacarídica do antígeno somático (O). Essas reações cruzadas ocorrem entre os sorotipos 3, 6 e 8, entre os sorotipos 1, 9 e 11, bem como entre os sorotipos 4 e 7. Foram observadas reações cruzadas entre o sorotipo 15 e os sorotipos 7 e 13, bem como entre os sorotipos 13 e 14, embora a estrutura dos antígenos não tenha sido definida.

A. pleuropneumoniae produz toxinas com ação hemolítica e citotóxica, as quais são secretadas pelos diferentes sorotipos em várias combinações. Essas toxinas pertencem à família das toxinas RTX (do inglês *repeats in the structural toxin*), formadoras de poros nas membranas das células, denominadas Apx.

São conhecidas quatro Apx (I, II, III e IV). ApxI é fortemente hemolítica e citotóxica, produzida pelos sorotipos mais virulentos (1, 5, 9, 10, 11 e 14). ApxII produz hemólise e citotoxicidade moderada. É secretada por todos os sorotipos, exceto 10 e 14. ApxIII é fortemente citotóxica e não hemolítica, produzida pelos sorotipos 2, 4, 6, 8 e 15. ApxIV é moderadamente hemolítica, produzida por todos os 15 sorotipos. A produção de ApxIV foi observada somente após a infecção de suínos, não sendo verificada *in vitro*.

Essas toxinas são imunogênicas, mas não específicas, posto que também são produzidas por *A. rossii*, *A. suis* e *A. porcitonissillarum*, com exceção de ApxIV, específica de *A. pleuropneumoniae*, proposta recentemente como antígeno para testes sorológicos, como ELISA.

> Epidemiologia

A pleuropneumonia suína é distribuída mundialmente, embora seja mais prevalente em regiões de produção intensiva. As perdas econômicas estão relacionadas com aumento