



29

6/2010
MAY 1

Agentes bacterianos de pneumonia associados a infecção por *Mycoplasma hyopneumoniae*

Bacterial agents of pneumonia associated of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection

Jalusa Deon Kich¹, Suzana Satomi Kuchiishi², Marcos A. Z. Mores² & Anne Caroline de Lara³

I. INTRODUÇÃO

II. AGENTES BACTERIANOS DE PNEUMONIA ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR *MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE*

- 2.1 *Pasteurella multocida* (Pm)
- 2.2 *Haemophilus parasuis* (Hps)
- 2.3 *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App)
- 2.4 *Streptococcus suis* (S.suis)
- 2.5 *Mycoplasma hyorhinis* (Mrh)

III. CONCLUSÃO

IV. REFERÊNCIAS

RESUMO

O *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhy), agente primário de pneumonia em suínos, devido a suas características patogênicas propicia a infecção secundária e co-infecções com outros patógenos. A interação e sinergismo entre bactérias e vírus que atacam o sistema respiratório produzem o Complexo de Doenças Respiratórias dos Suínos, sendo a forma mais grave da doença que leva a maiores perdas econômicas. Entre os agentes bacterianos associados ao Mhy, destaca-se a *Pasteurella multocida* (Pm) que normalmente é o mais frequentemente observado. Embora a Pm seja considerada um agente secundário, algumas cepas são capazes de produzir lesões pneumônicas e poliserosite. O *Haemophilus parasuis* causa a doença de Glasser, doença sistêmica caracterizada por poliserosite, mas também é isolado de animais com pneumonia. Na região sul do Brasil sua ocorrência clínica aumentou acompanhando os quadros de circovirose. O *Actinobacillus pleuropneumoniae* por si só produz pneumonia e se associa ao Mhy em granjas contaminadas, porém de forma menos generalizada que a Pm. Outros agentes considerados habitantes do trato respiratório também podem contribuir para a pneumonia em casos específicos de cepas mais patogênicas ou desequilíbrios nas defesas dos animais como *Streptococcus suis*, *Mycoplasma hyorhinis* entre outros.

Descritores: Suínos, *Mycoplasma hyopneumoniae*, Pneumonia, Agentes Bacterianos.

¹Embrapa-Suínos e Aves, Caixa Postal 21, CEP 89700-000, Concórdia, SC, Brasil, jalusa@cnpa.embrapa.br

²Centro de Diagnóstico de Sanidade Animal, CEDISA, Concórdia, SC

³Laboratório Central, Sadia-SA, Concórdia, SC

ABSTRACT

The *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhy) is a primary agent of pneumonia in swine due to its pathogenic characteristics that promotes secondary infections and co-infections with other pathogens. The interaction and synergy between bacteria and virus which attack the respiratory system produce the Porcine Respiratory Disease Complex in swine and is the gravest form of the disease. It also leads to larger economic losses. Among the bacterial agents associated to the Mhy, the *Pasteurella multocida* (Pm) stands out as the most frequently observed. Although the Pm is considered a secondary agent, some strains are capable of producing pneumonic wounds and polyserositis. The *Haemophilus parasuis* causes Glasser's Disease, a systemic disease which is characterized by polyserositis but is also isolate in animals with pneumonia. In southern Brazil, its clinical occurrence has increased alongside cases of circovirosis. The *Actinobacillus pleuropneumoniae* alone produces pneumonia and associates itself to the Mhy in contaminated herds but in a less generalized way than the Pm. Other agents that inhabit the respiratory tract also contribute to pneumonia in specific cases of more pathogenic strains or when there is an imbalance in the animals defenses system such as *Streptococcus suis*, *Mycoplasma hyorhinis*, among others.

Key-words: Swine, *Mycoplasma hyopneumoniae*, Pneumonia, Bacterial Agents.

I. INTRODUÇÃO

A busca do diagnóstico etiológico de pneumonias tem mostrado uma interação importante entre o *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhy) e outros agentes, os quais estão amplamente disseminados nos rebanhos brasileiros. O Mhy, historicamente ocupa o centro das atenções das doenças respiratórias bacterianas dos suínos. Agente causal primário da pneumonia enzoótica tem sua importância evidenciada pela distribuição mundial da doença, presente na maioria das granjas de suínos. As perdas econômicas estão relacionadas ao pior desempenho zootécnico, ao aumento no custo com medicamentos e vacinas e depreciação da carcaça nos abatedouros. O Mhy adere e coloniza o epitélio respiratório, causando esfoliação dos cílios [15] e alteração da imunidade do trato respiratório [7]. A perda na eficiência no sistema muco ciliar, que é um importante mecanismo de defesa inespecífico, e o aumento da produção de muco oportunizam infecções secundárias. O Mhy induz os macrófagos a produzirem citocinas pró-inflamatórias [2,3] e o processo resultante, com hiperplasia linfóide perivascular e peribronquial, produzem a pneumonia. A lesão característica é consolidação pulmonar púrpura a cinza nos lobos da região crânio-ventral do pulmão. No caso de infecção pura com Mhy a tosse seca e não produtiva inicia 7 a 14 dias após a infecção [34,53] e as lesões desaparecem em 12 a 14 semanas [17], porém no campo estes períodos variam muito dependendo das condições de criação e infecções associadas [59]. O curso da doença é longo, os sinais clínicos normalmente iniciam 30 dias após o alojamento no crescimento e/ou terminação, a tosse persiste por 4 a 6 semanas [4] e portadores convalescentes permanecem infectantes por mais de 200 dias [46].

A associação do Mhy com agentes que causam pneumonias como os vírus da Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos (PRRS), Circovirose (PCV2) e Influenza, somada a outras bactérias que agridem o trato respiratório compõem o Complexo de Doenças Respiratórias dos Suínos (CDRS). O CDRS é frequentemente o resultado da interação e sinergismo de patógenos virais e bacterianos, e a exacerbação da doença ocorre de acordo com as condições ambientais e/ou práticas de manejo adotadas na granja. Este complexo se apresenta como doença respiratória grave, com aumento da morbidade e mortalidade especialmente nas fases de crescimento e terminação [24].

Nos países onde o vírus da PRRS é endêmico, este agente é considerado um dos agentes virais mais associados ao CDRS, porém no Brasil CDRS tem sido atribuído aos quadros patológicos onde o PCV2 está em associação com outros agentes como o Mhy, *Pasteurella multocida* (Pm), *Haemophilus parasuis* (Hps) e *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) [27]. A interação entre o PCV2 e Mhy foi demonstrada experimentalmente [44] onde a associação potencializou a severidade das lesões pulmonares.

Os suínos convivem com infecções respiratórias, bacterianas e virais, e a apresentação das doenças depende dos fatores de risco presentes na granja, da patogenicidade das cepas e das condições de imunidade dos

animais. Esta revisão abordará as características dos principais agentes bacterianos associados à infecção por Mhy como a *Pasteurella multocida* (Pm), *Haemophilus parasuis* (Hps), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) entre outros como *Streptococcus suis* (S.suis) e *Mycoplasma hyorhinis* (Mrh).

II. AGENTES BACTERIANOS DE PNEUMONIA ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR *MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE*

Embora cada patógeno associado ao Mhy esteja relacionado a uma doença específica, a gravidade da apresentação depende da relação de forças entre estes agentes e o hospedeiro. Mesmo considerando a variabilidade na virulência das cepas presentes em diferentes rebanhos, situações onde os suínos estão com suas defesas comprometidas, estes agentes estão muito favorecidos e expressam facilmente sua patogenicidade. Nos casos clínicos, verificam-se tosse intensa, dispneia, respiração abdominal e lotes desuniformes, principalmente, na fase de crescimento e terminação, resultando em mortes, refugagem e perdas econômicas importantes, quando existe mais de um patógeno envolvido a doença é mais grave [35].

A Tabela 1 apresenta a relação entre o diagnóstico morfofpatológico compatível com a Mhy e as demais bactérias associadas provenientes de 59 casos de pneumonia analisados em 2009 no Laboratório CEDISA. Os resultados confirmam a Pm como principal bactéria associada.

Em trabalho realizado em 2006, em Santa Catarina, foram analisados 150 pulmões coletados no departamento de inspeção final (DIF) os quais tinham sido desviados por lesões de pneumonia. A Tabela 2 mostra a relação entre os diferentes agentes bacterianos isolados das lesões que causaram o desvio das carcaças para o DIF e a presença concomitante de hepatização antero-ventral, característica de pneumonia micoplásmica. Analisando-se estes dados é possível evidenciar o papel mais "oportunista" das pasteurelas e bactérias Gram positivas, as quais aparecem, na maioria das vezes, associadas às lesões sugestivas de pneumonia micoplásmica. Por outro lado, o App foi isolado, na maioria das amostras, em pulmões que não apresentavam lesões de pneumonia enzoótica.

Outro trabalho realizado no Brasil [13] foi isolado Pm em 62% (46/89) das amostras de pulmão, seguido pelo S. suis 24,3% (18/89), *Bordetella bronchiseptica* 17,5% (13/89), Hps 16,2% (12/89) e App 9%(7/89).

2.1 *Pasteurella multocida* (Pm)

A *Pasteurella multocida* se associa ao Mhy sendo a co-infecção mais comum da pneumonia enzoótica. A presença de Pm, mesmo cepas não primariamente patogênicas, agrava a pneumonia iniciada pelo Mhy [9]. Caracterizada como agente secundário [1], sua potencialidade de originar doença como agente primário está em discussão. Frequentemente é encontrada em infecções mistas e também a partir de lesões características de outros agentes. Sua ocorrência como agente primário da forma aguda tem sido considerada rara, com mortalidade menor que 5%, e está associada ao sorovar B. Já na forma crônica, são observados diferentes graus de pleurite e abscessos, confundida clinicamente com a pleuropneumonia e doença de Glässer. O tipo capsular mais frequente isolado de lesões pneumônicas é o A (PmA), embora o D (PmD) também possa ser eventualmente encontrado [47].

Como fatores de virulência da Pm são citados: cápsula, que diminui a susceptibilidade a ação de fagócitos, e dependendo de sua composição polissacarídea é classificada em cinco sorovares (A, B, D, E e F); fímbria, envolvida no processo de adesão; padrão específico de membrana externa associada e lipopolissacarídeos sideróforos que são fatores de crescimento em condições de privação de ferro e como maior fator a exotoxina dermonecrótica. Além destes fatores, existe uma discussão na literatura [54] sobre a capacidade da Pm crescer em forma de biofilme no pulmão, o que além da colonização pode conferir resistência à defesa imune e ação de antimicrobianos. A cápsula da PmA é composta por ácido hialurônico sendo tradicionalmente relacionada a problemas pulmonares, principalmente associado ao Mhy. O sorovar D tem como principal fator de virulência a produção de toxina termolábil dermonecrótica de 112 a 160 kda que produz as lesões clássicas de rinite atrofica progressiva por inibição da ação dos osteoblastos e estimulação dos osteoclastos [25], o papel desta toxina na indução de lesões pulmonares não está claro [54].

Resultados interessantes foram obtidos por Mores [39], sobre lesões pneumônicas responsáveis pelo desvio das respectivas carcaças para o Departamento de Inspeção Final em um abatedouro de Santa Catarina. De 150 pulmões avaliados foram isoladas 41 amostras de PmD e 36 de PmA. Essas amostras foram isoladas de lesões

pulmonares classificadas macroscopicamente como nódulos purulentos ou necróticos. Entretanto, não se sabe qual o papel etiológico real dessas amostras isoladas das lesões pulmonares. Outro trabalho que estudou a biossíntese da cápsula em 289 amostras de Pm de diversos hospedeiros [19], foi encontrado uma proporção de PmD (58,1%) mais alta do que a PmA (34,%) a partir de 52 amostras de pneumonia suína.

A literatura se refere à PmA como agente secundário ao Mhy na pneumonia enzoótica. As dificuldades na reprodução experimental da doença e a diferença entre a observação de fatores de virulência levaram a esta conclusão [47]. Em função dos relatos de campo e sucessivos isolamentos em cultivo puro de PmA de lesões similares a pleuropneumonia suína e/ou Doença de Glässer, Kich *et al.* [28] reproduziram lesões em suínos SPF com duas amostras de PmA isoladas de casos clínicos graves com lesões de pneumonia e pleurite. As lesões encontradas caracterizaram um quadro morfológico de pleuropneumonia purulenta necro-hemorrágica e fibrinosa aguda em um suíno e subaguda no outro. As lesões macroscópicas observadas eram semelhantes àquelas encontradas na pleuropneumonia por App, exceto no tipo de exsudato/infiltrado inflamatório que nesse caso foi predominantemente de neutrófilos. Isto tem sido citado nos casos de pasteurelose subaguda, porém sem morte dos animais [47]. Embora as inoculações tenham sido realizadas com grande número de bactérias, ficou evidente que algumas cepas de PmA podem induzir doença grave e rápida nos suínos. A PmA tem sido relatada como uma bactéria que interage diretamente com muitos agentes respiratórios, especialmente o Mhy. Neste caso, em inoculações de suínos livres de patógenos respiratórios, as amostras utilizadas comportaram-se como agente primário no desenvolvimento do quadro patológico. Lesões pneumônicas classificadas como *PmApp-Like*, semelhantes a pleuropneumonia, foram registradas na Argentina [6], com isolamento de amostras de Pm tipo A e D. Existe um debate na literatura sobre o papel da PmA como agente secundário ou primário, baseado em insucessos com a reprodução experimental e variabilidade nos estudos de fatores de virulência. Isso pode ser devido ao isolamento de amostras não patogênicas que geralmente estão presentes no sistema respiratório de suínos saudáveis. Os resultados indicam que existem, em nossas granjas, amostras de PmA que induzem a doença e que são boas candidatas a futuros estudos de fatores de virulência e produção de vacinas.

2.2 *Haemophilus parasuis* (Hps)

O Hps causa a doença de Glässer, sendo caracterizada por poliserosite com lesões de pleurite, pericardite fibrinosa, artrite, peritonite e meningite. A frequência de sorovares no Brasil foi determinada em 321 amostras isoladas de 204 granjas de suínos. Os sorovares mais encontradas foram: 1 (14%), 4 (12,2%), 12 (11,2%) e 5 (10%) totalizando 47% das amostras, porém 8,7% das amostras isoladas não foi possível sorotipificar [58]. Neste estudo, pela primeira vez foi relatada a presença de todos os 15 sorovares de Hps na América Latina e a ocorrência de até sete sorovares na mesma granja. A partir de então não houve mais o registro de resultados desta natureza nos eventos científicos brasileiros. É importante ressaltar que na maioria dos relatos, ocorre uma porcentagem considerável de amostras não sorotificáveis, incluindo algumas originadas de material clínico. Além das limitações metodológicas, estas amostras podem pertencer a sorovares ainda não descritos, porém patogênicos.

A patogenicidade é geralmente associada aos sorovares, sendo o 1, 5, 10, 12, 13 e 14 classificados como de alta virulência; 2, 4 e 14 de virulência moderada e os demais (3, 6, 7, 8, 9 e 11) de baixa virulência [30]. Posteriormente, nos EUA, os sorovares 1, 2, 4, 5, 12, 13 foram considerados patogênicos [14,43].

O diagnóstico da doença de Glässer é normalmente realizado pela observação dos sinais clínicos, lesões e isolamento bacteriano. Os testes sorológicos ainda apresentam resultados inconsistentes. O teste da PCR tem sido indicado para auxiliar no diagnóstico da infecção sistêmica utilizando amostras de sítios não respiratórios [42]. O monitoramento das cepas patogênicas e prevalentes na granja assim como a entrada de diferentes, por meio de técnicas de epidemiologia molecular, faz parte do sucesso de medidas de controle como vacinação e antibioticoterapia.

As observações no campo e exames laboratoriais indicam que a doença de Glässer aumentou sua casuística no Brasil, especialmente em associação com a circovirose clínica. Esta associação foi a mais registrada em estudo realizado na Coreia, ocorreu em 32,3% dos casos de co-infecção [31]. Registros brasileiros demonstraram que o Hps foi isolado em 28,30% das granjas infectadas com PCV2 [52].

2.3 *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App)

O App é o agente primário de pleuropneumonia e provoca a doença em suínos independente da presença dos patógenos discutidos anteriormente, Mhy, Pm e Hps. A pleuropneumonia é uma enfermidade grave que pode se

apresentar como uma pneumonia fibrino-necrótica-hemorrágica sempre acompanhada de pleurite adjacente a lesão. Na fase aguda, ocorre exsudação de fibrina que ao cronicar, gera lesões focais geralmente com aderência de pleura e formação de nódulos pneumônicos. A gravidade da enfermidade em determinado caso clínico, é o resultado da interação da cepa envolvida e daqueles fatores que podem agir como catalisadores da infecção. Estes fatores podem ser infecções concomitantes, situações de estresse originadas por manejo deficiente, entre outros. A pleuropneumonia pode variar desde uma forma branda ou subclínica até formas graves agudas uni ou bilaterais que envolvem em especial a área crânio-dorsal dos lobos diafragmáticos [16]. Desde que foi diagnosticada pela primeira vez em Santa Catarina em 1981 por Locatelli *et al.* [38], vários surtos desta doença ocorreram no Brasil.

O App é classificado em dois biotipos, sendo que o biotipo 1 requer nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) para o seu crescimento [40]. Neste grupo estão classificados os já conhecidos sorovares (S) do 1 ao 12 e o mais recentemente descrito, sorovar 15. Os sorovares 13 e 14 são NAD independentes e pertencem ao biotipo 2 [5,41].

O *A. pleuropneumoniae* possui vários fatores de virulência, porém o mais importante é a produção de toxinas com ação hemolítica e citotóxica que são secretadas pelos diferentes sorovares em várias combinações. As mesmas pertencem à família das RTX toxinas, formadoras de poros nas células, chamadas de Apx [20]. A ApxI é fortemente hemolítica e citotóxica, produzida pelos sorovares mais virulentos, 1, 5, 9, 10, 11 e 14. A ApxII produz hemólise e citotoxicidade moderada sendo secretada por todos os sorovares, com exceção do 10 e 14. A ApxIII é fortemente citotóxica e não hemolítica, produzida pelos sorovares 2, 4, 6, 8 e 15. A ApxIV é moderadamente hemolítica, produzida pelos 15 sorovares, sua produção foi observada somente após infecção em suínos, não sendo observada *in vitro*. Estas toxinas são imunogênicas, porém não específicas, sendo produzidas pelo *Actinobacillus (A) rossii*, *A. suis* e *A. porcitonisillarum* [21], apenas a Apx IV é específica do *A. pleuropneumoniae* e por isso está sendo proposta como antígeno para testes sorológicos como ELISA [18].

Kuchiishi *et al.* [33] relataram os sorovares isolados no Brasil de 1993 a 2006. De 1981 a 1985 foram diagnosticados os sorovares 5 e 7, de 1986 a 1989, os sorovares 3, 5 e 7, de 1990 a 1993, os sorovares 1, 3, 5, 7 e 9 e de 1993 a 2006 a ocorrência dos sorovares 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 e 12. Observou-se, neste período, a ocorrência de sorovares que ainda não haviam sido relatados no Brasil (sorovares 4, 8 e 11). Em 1999 isolou-se pela primeira vez no Brasil o sorovar 12 e no mesmo ano através de soroaaglutinação rápida em placa, demonstrou-se a ocorrência do sorovar 6 (9/24) [12, 29]. Em 2002, houve o primeiro relato de surto pelo sorovar 10 em Minas Gerais, a partir de então ocorreu um aumento de casos de pleuropneumonia causados por este sorovar [11]. Nota-se que até 1999, era grande o número de isolamentos dos sorovares 5 e 3, a partir de 2000 outros sorovares apareceram e aumentaram sua importância. Somando todas as amostras isoladas e sorotipadas no Brasil até 2006, observou-se que o sorovar 5 ainda era o mais prevalente (59/399); seguido dos sorovares 3, 10, 6, 7, 4 e 8.

Os dados não publicados da Embrapa Suínos e Aves e Cedisa demonstram que em 2007 de 40 amostras sorotipificadas 24 (60%) reagiram com o S3, cinco com o S8, duas com o S2, duas com S10, uma com S1, uma com S5, uma com S6, quatro amostras foram inconclusivas. Em 2008, entre 44 amostras sorotipificadas, 16 amostras foram classificadas como S3, 15 amostras do S8, 6 do S5, uma do S4, uma do S7 e 5 amostras foram inconclusivas. Em 2009, foram sorotipificadas 42 amostras, 28 pertencem ao S8, 6 ao S7, 3 ao S5 e uma ao S6 e uma ao S10, três amostras foram inconclusivas. Nos últimos três anos conforme a Tabela 3, observa-se que os sorovares 8 e 3 representaram 70% das amostras analisadas. O S3 em 48/126 se mantém como um sorovar importante, desde o início das sorotipificações realizadas no Brasil. O sorovar 8, que foi registrado em 2004, ocorreu em 40/126 amostras seguindo a tendência de aumento na sua importância no campo. Entre os sorovares mais evidenciados na década de 90, como o 5 e 7, continuam ocorrendo, porém em menor proporção, 8% (10/126) e 7% (9/126), respectivamente.

A perda da produção de cápsula pela bactéria e a própria limitação do método utilizado podem explicar resultados negativos na sorotipificação. Porém, a presença de amostras que não reagem com os sorovares testados indica que outros sorovares, como o 15, podem estar presentes. O sorovar 15 foi relatado no Brasil [32] como resultado inicial de sorotipificação de amostras consideradas inconclusivas anteriormente. Esses resultados demonstram a dinâmica epidemiológica entre os sorovares e chamam a atenção para a necessidade da sua identificação. O conhecimento dos sorovares existentes numa região é importante para o controle da doença, uma vez que muitas vacinas disponíveis não protegem contra todos os sorovares. A entrada de cepas novas no rebanho, assim como a presença de mais de um sorovar podem ser limitantes à eficiência de programas de controle específicos [8].

2.4 *Streptococcus suis* (*S.suis*)

Entre as bactérias Gram positivas encontradas no pulmão, destaca-se o *S.suis* o qual é considerado ubiqüitário do aparelho respiratório superior, presente principalmente nas tonsilas. A infecção por *S.suis* pode ocasionar septicemia, meningite, artrite, endocardite, polisserosite e pneumonia em suínos [22]. Broncopneumonia supurativa é a lesão pulmonar mais frequente em animais acometidos por *S.suis* [23], e, em raros casos, pode-se observar necrose focal ou multifocal de septos alveolares [49]. Co-infecções com a presença de *S. suis* foram observadas em casos de pneumonia enzoótica [49,56].

Em um estudo norte americano, a principal lesão histológica observada, em órgãos com isolamento bacteriológico positivo para *S. suis*, foi broncopneumonia supurativa. Em 71,4% destes isolados de pulmão, havia co-infecção com outras bactérias, sugerindo que *S. suis* pode atuar como agente oportunista ou patógeno secundário [51]. Outro trabalho associou pneumonia fibrinohemorrágica com lesões vasculares em animais com isolamento positivo somente para *S. suis*, no entanto, mais estudos experimentais são necessários para esclarecer a patogenicidade do agente [50].

Os animais portadores sadios são considerados importantes na epidemiologia e transmissão da doença, visto que muitos suínos são carreadores de variados sorotipos de *S. suis* na cavidade nasal e nas tonsilas [48]. Desde que o *S. suis* foi identificado, foram reconhecidos 35 distintos sorotipos, sendo o sorotipo 2 o mais isolado de animais enfermos, embora outros sorotipos possam estar associados a manifestação clínica [10]. No Brasil, o sorotipo 2 também tem sido o mais isolado de suínos doentes [14,45], embora a variabilidade de patogenicidade dentro de um mesmo sorotipo já tenha sido demonstrada. Observou-se que cepas de *S. suis* tipo 2 produtoras de fatores de patogenicidade, como muramidase-release-protein e o fator extracelular proteico, são isoladas principalmente de suínos doentes enquanto que as cepas negativas são provenientes de portadores assintomáticos [60].

2.5 *Mycoplasma hyorhinis* (*Mrh*)

O *Mrh*, agente primário de poliserosites e otites, é facilmente isolado quando são pesquisados outros micoplasmas [59], é considerado habitante normal das vias aéreas em suínos jovens [55]. A partir do trato respiratório, o *Mrh* se dissemina via hematogênica e se multiplica no pericárdio, pleura, peritônio e articulações causando os sinais clínicos característicos. Embora normalmente não seja patogênico, facilmente alcança os pulmões e pode ser uma causa de pneumonia [36]. A reprodução experimental da pneumonia em animais SPF inoculados com amostra de campo foi demonstrada no Taiwan [37].

A associação de *Mrh* com agentes como PRRS foi sugerida como uma forma de exacerbação de doença respiratória [26]. No Brasil, a co-infecção com circovirose foi relatada em 14 granjas em três regiões do país. Foram associadas às lesões histopatológicas características de circovirose com a presença do *Mrh* por pesquisa bacteriológica e PCR, demonstrando a ampla disseminação da bactéria nos rebanhos estudados [57].

III. CONCLUSÃO

A solução de qualquer problema, embora a emergência nos obrigue a lançar mão de medidas paliativas, é investigar corretamente a etiologia envolvida e corrigir suas causas. O fato de se tratar de uma associação, já nos remete a causas múltiplas, ou seja, a solução não está baseada em uma vacina, um antimicrobiano ou a apenas uma condição de ambiência. O primeiro passo é o diagnóstico de toda a situação e não apenas a investigação da presença de um microrganismo. Este diagnóstico deve contemplar a "qualidade de vida" dos animais nas seguintes questões: ambiência que retrata o manejo, as instalações e os fatores de risco associados aos problemas respiratórios; a pressão de infecção que os animais estão submetidos que resulta do manejo sanitário, limpeza, desinfecção, biossegurança, entre outros; a qualidade da ração; e também a pesquisa dos patógenos envolvidos e a observação do quadro patológico predominante (macro e microscópico).

As condições de ambiência, manejo, higiene e qualidade da ração como são inespecíficas, se melhoradas vão impactar em qualquer doença respiratória. Porém, a determinação de quais patógenos estão envolvidos é fundamental para que as medidas específicas de controle sejam eficientes. Feita a primeira avaliação do rebanho, devem-se selecionar pelo menos dois animais que apresentem os sintomas representativos do problema para serem sacrificados, necropsiados e coletado o material para exames laboratoriais. Para definição dos patógenos envolvidos é necessário, além da interpretação macroscópica das lesões, o apoio laboratorial. O laboratório complementa as

observações de campo, e o médico veterinário, responsável pelo rebanho, deve saber orientá-lo na realização dos exames. Para os exames laboratoriais, o material deve ser colhido de lesões representativas do problema na granja. Para o isolamento microbiológico, a seleção dos suínos a serem amostrados, a assepsia na coleta, e as condições de remessa ao laboratório vão garantir ou não o sucesso do procedimento. Especificamente para isolamento bacteriológico, o tratamento antimicrobiano é limitante. É importante também conhecer a disponibilidade dos serviços de diagnóstico que os laboratórios possuem e escolher o exame que realmente atenda as necessidades do campo.

Agentes de difícil isolamento como vírus e Mhy podem ser identificados por técnicas moleculares e imunotoquímica. A sorotipificação, no caso de isolamento de App e Hps por exemplo, é importante para confirmar ou escolher uma vacina que contemple o sorovar presente na granja. Os testes sorológicos devem ser utilizados para estudar a dinâmica de infecção no rebanho, observar o nível e o tempo da duração dos anticorpos maternos, o início da resposta imune ativa e sua duração, para orientar as medidas de controle.

IV. REFERÊNCIAS

- [1] Amass S., Clark L., Aistine W.V., Bowersock T., Murphy D., Knox K. & Albregts S. 1994. Interaction of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Pasteurella multocida* infections in swine. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 204(1): 102-107.
- [2] Asai T., Okada M., Ono M., Irisawa T., Mori Y., Yokomizo Y. & Sato S. 1993. Increase levels of tumor necrosis factor and interleukin 1 in bronchoalveolar lavage fluids from pigs infected *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 38: 253-260.
- [3] Asai T., Okada M., Yokomizo Y., Sato S. & Mori Y. 1996. Suppressive effect of bronchoalveolar lavage fluid from pigs infected with *Mycoplasma hyopneumoniae* on chemiluminescence of porcine peripheral neutrophils. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 51: 325-331.
- [4] Barcellos D.E.S.N. 2008. Infecção pelo *M. hyopneumoniae* em suínos: uma visão atual. In: *Seminário Novartis sobre doenças Respiratórias e Entéricas dos Suínos* (Florianópolis, Brasil).
- [5] Blackall P.J., Klaasen H.L.B.M, Van Den Bosch H., Kuhnert P. & Frey J. 2002. Proposal of a new serovar of *Actinobacillus pleuropneumoniae*: serovar 15. *Veterinary Microbiology*. 84: 47-52.
- [6] Cappuccio J., Leotta G.A., Vigo G., Moredo F., Wolcott M.J. & Perfumo C.J. 2004. Phenotypic characterization of *Pasteurella multocida* strains isolated from pigs with broncho and pleuropneumonia. In: *Proceedings of the 18th Congress of the International Pig Veterinary Society* (Hamburgo, Alemanha). p. 205.
- [7] Caruso J. & Ross R.F. 1990. Effects of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* infections on alveolar macrophage function in swine. *American Journal Veterinary Research*. 51: 227-231.
- [8] Chiers K., Donné E., Overbeke I.V., Ducatelle R. & Haesebrouck F. 2002. *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections in closed swine herds: infection patterns and serological profiles. *Veterinary Microbiology*. 85: 343-352.
- [9] Ciprian A., Pijoan C., Cruz T., Camach J., Tórtora J., Colmenares C., López-Revilla R. & M de la Garza. 1988. *Mycoplasma hyopneumoniae* Increases the susceptibility of pigs to experimental *Pasteurella multocida* pneumonia. *Canadian Journal Veterinary Research*. 52: 434-438.
- [10] Cloutier G., D'Allaire S., Martinez G., Surprenant C., Lacoutur S. & Gottschalk M. 2003. Epidemiology of *Streptococcus suis* serotype 5 infection in a pig herd with and without clinical disease. *Veterinary Microbiology*. 97: 135-151.
- [11] Costa A.T.R., Reis R., Ferreira H.B.C. & Nascimento E.F. 2003. Isolamento e controle do *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) sorovar 10 de um surto de pleuropneumonia suína. In: *Anais do XI Congresso Brasileiro dos Veterinários Especialistas em Suínos* (Goiânia, Brasil). pp.29-30.
- [12] Costa A.T.R., Reis R., Reis F.T. & Figueiredo J.B. 1999. Sorotipificação de *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolados de lesões pulmonares de suínos. In: *Anais do IX Congresso Brasileiro dos Veterinários Especialistas em Suínos* (Belo Horizonte, Brasil). pp.179-180.
- [13] Costa A.T.R., Reis R., Ferreira H.B.C. & Martins E.M.S. 2009. Isolamento de *Mycoplasma hyopneumoniae* de pulmões no Brasil. In: *Anais do XIV Congresso dos Veterinários Especialistas em Suínos* (Uberlândia, Brasil). pp.399- 340.
- [14] Costa A.T.R., Lobato F.C.F., Abreu V.L.V., Assis R.A., Reis R. & Uzal F.A. 2005. Sorotyping and evaluation of the virulence in mice of *Streptococcus suis* strains isolated from diseased pigs. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 47(2): 113-115.
- [15] Debey M.C. & Ross R.F. 1994. Ciliostasis and loss of cilia induced by *Mycoplasma hyopneumoniae* in porcine tracheal organ cultures. *Infection and Immunity*. 62: 5312-5318.
- [16] Decuadro-Hansen G., Werlang J. & Wollmann E. 2009. *Actinobacillus pleuropneumoniae*: uma nova versão no diagnóstico. *Acta Scientiae Veterinariae*. 37(Suppl 1): 157-164.
- [17] Done S.H. 1996. Enzootic pneumonia (Mycoplasmosis) revisited. *Pig Journal*. 38: 40-61.
- [18] Dreyfus A., Schaller A., Nivollet S., Segers R.P.A.M., Kobisch M., Mieli L., Soerensen V., Hussy D., Miserez R., Zimmermann W., Inderbitzin F. & Frey J. 2004. Use of recombinant Apx IV in serodiagnosis of *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections, development and prevalidation of the Apx IV ELISA. *Veterinary Microbiology*. 99: 227-238.

- [19] Ewers C., Lubke-Becker A., Bethe A., Kießling S., Filter M. & Wieler L.H. 2006. Virulence genotype of *Pasteurella multocida* strains isolated from different hosts with various disease status. *Veterinary Microbiology*. 114: 304-317.
- [20] Frey J. 1995. Virulence in *Actinobacillus pleuropneumoniae* and RTX toxins. *Trends Microbiology*. 7: 257-261.
- [21] Gottschalk M., Broes A., Mittal K.R., Kobisch M., Kuhnert P., Lebrun A. & Frey J. 2003. Non – pathogenic *Actinobacillus* isolates antigenically and biochemically similar to *Actinobacillus pleuropneumoniae*: a novel species?. *Veterinary Microbiology*. 92: 87-101.
- [22] Gottschalk M. & Segura M. 2000. The pathogenesis of the meningitis caused by *Streptococcus suis*: the unresolved questions. *Veterinary Microbiology*. 76: 259-272.
- [23] Higgins R. & Gottschalk M. 2006. Streptococcal diseases. In: Straw B., Zimmerman J., D'Allaire S. & Taylor D. *Diseases of Swine*. 9 ed. Ames: Blackwell Publishing, pp.769-783.
- [24] Honnold C. 2009. Porcine respiratory disease complex. Disponível em: <http://www.en.engormix.com/MA-pig-industry/health/articles/porcine-respiratory-disease-complex_1378.htm>. Acessado em 02/2010.
- [25] Jong M.F. 1999. Progressive and Nonprogressive Atrophic Rhinitis. In: Leman A.D., Straw B.E., Mengeling W.L., D'Allaire S. and Taylor D.J. (Eds). *Diseases of Swine*. 8 ed. Ames: Blackwell Publishing, pp.355-383.
- [26] Kawashima K., Yamada S., Kobayashi H. & Narita M. 1996. Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Mycoplasma hyorhinis* antigens in pulmonary lesions of pigs suffering from respiratory distress. *Journal of Comparative Pathology*. 114: 315–323.
- [27] Kich J.D. & Morés N. 2008. Complexo de doenças respiratórias dos suínos: etiologia e ocorrência. In: *Anais do I Simpósio Brasil Sul de Suinocultura* (Chapecó, Brasil). pp.31-34.
- [28] Kich J.D., Nogueira M., Mores N., Locatelli C., Triques N.J., Klein C.S. & Felício R.P. 2007. *Pasteurella multocida* tipo A como agente primário? Diagnóstico e reprodução experimental da doença. In: *Anais do XIII Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos* (Florianópolis, Brasil). pp.1-2
- [29] Kich J.D., Piffer I.A., Guidoni A.L., Barcellos D.E.S.N. & Klein C.S. 1999. Utilização de um teste de ELISA polivalente para detecção de anticorpos para *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 51: 409-414.
- [30] Kielstein P. & Rapp-Gabrielson V.J. 1992. Designation of 15 serovares of *Haemophilus parasuis* on the basis of immunodiffusion using heat-stable antigen extracts. *Journal of Clinical Microbiology*. 30: 862-865.
- [31] Kim J., Chung H.K., Jung T.W., Cho W.S., Choi C.S. & Chae C. 2002. Postweaning multisystemic wasting syndrome of pigs in Korea: prevalence, microscopic lesions and coexisting microorganisms. *Journal Veterinary Medical Science*. 64: 57-62.
- [32] Klein C.S., Rebelatto R., Bellaver F.V., Kich J.D., Locatelli C. & Felício R. 2009. *Actinobacillus pleuropneumoniae*: primeiro registro da presença do sorotipo 15 no Brasil. In: *Anais do XIV Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos* (Uberlândia, Brasil). pp.417- 418.
- [33] Kuchiishi S.S., Kich J.D., Ramenzoni M.L.F., Spricigo D., Klein C.S., Fávero M.B.B. & Piffer I.A. 2007. Sorovares de *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolados no Brasil de 1993 a 2006. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35(1): 79-82.
- [34] Kwon D., Choi C., Chae C. 2002. Chronologic localization of *Mycoplasma hyopneumoniae* in experimentally infected pigs. *Veterinary Pathology*. 39: 584-587.
- [35] Stipkovits L., Miller D., Glavits R., Fodor L. & Burch D. 2001. Treatment of pigs experimentally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, and *Actinobacillus pleuropneumoniae* with various antibiotics. *Canadian Journal Veterinary Research*. 65(4): 213-222.
- [36] Laval A. 2008. *Mycoplasma* Infection in Swine. In: *Seminário Novartis sobre doenças Respiratórias e Entéricas dos Suínos* (Florianópolis, Brasil).
- [37] Lin J.H., Chen S.P., Yeh K.S. & Weng C.N. 2006. *Mycoplasma hyorhinis* in Taiwan: diagnosis of swine pneumonia pathogen. *Veterinary Microbiology*. 115: 111-116.
- [38] Locatelli J.C., Machado A., Sá A. & Silva. 1981. Ocorrência de pleuropneumonia suína causada pelo *Haemophilus pleuropneumoniae*. In: *Anais do VI Congresso Estadual de Medicina Veterinária* (Gramado, Brasil). pp.36-37.
- [39] Mores M.A.Z. 2006. Anatomopatologia e bacteriologia de lesões pulmonares responsáveis por condenações de carcaças em suínos. 90f. Curitiba, PR. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias – Programa de pós graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná.
- [40] Nielsen R. 1986. Serological characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains and proposal of a new serotype: serotype 12. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 27: 453-455.
- [41] Nielsen R., Andresen L.O., Plambeck T., Nielsen J.P., Krarup L.T. & Jorsal S.E. 1997. Serological characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* biotype 2 strains isolated from pigs in two Danish herds. *Veterinary Microbiology*. 54: 35-46.
- [42] Oliveira S. & Pijoan C. 2004. *Haemophilus parasuis*: New trends in diagnosis, epidemiology and a control. *Veterinary Microbiology*. 99: 1-12.
- [43] Oliveira S., Blackall J. & Pijoan C. 2003. Characterization of the diversity of *Haemophilus parasuis* field isolates by serotyping and genotyping. *American Journal of Veterinary Research*. 64(4): 435-442.
- [44] Opiessing T., Thacker E.L., Yu S., Fenaux M., Meng X.J. & Halbur P.G. 2004. Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs by dual infection with *Mycoplasma hyopneumoniae* and porcine circovirus type 2. *Veterinary Pathology*. 41(6):624-640.
- [45] Pagnani K.J.R., Castro A.F., Gottschalk M., Silveira W.D. & Nakazato G. 2002. Sorotipagem de amostras de *Streptococcus suis*

Kich JD, Kuchiishi SS, Mores MAZ, Lara AC. 2010. **Agentes bacterianos de pneumonia associados à infecção por *Mycoplasma hyopneumoniae***. *Acta Scientiarum Veterinariae*, 38 (Supl. 1): s1-s12

- isoladas de suínos em granjas dos estados de São Paulo, Minas Gerais e Paraná. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 22(1): 1-5.
- [46] Pieters M., Pijoan C., Fano E. & Dee S. 2009. An assessment of the duration of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in an experimentally infected population of pigs. *Veterinary microbiology*. 134(3,4): 261-266.
- [47] Pijoan C. 2006. Pneumonic Pasteurellosis. In: Straw B., Zimmerman J., D'Allaire S. & Taylor D. *Diseases of Swine*. 9 ed. Ames: Blackwell Publishing, pp.719-726.
- [48] Quinn P.J., Carter M.E. & Markey B. 2005. *Streptococcus*. In: *Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas*. Porto Alegre: Artmed, pp.61-66.
- [49] Reams R.Y., Glickman L.T., Harrington D.D., Thacker H.L. & Bowersock T.L. 1994. *Streptococcus suis* infection in swine: a retrospective study of 256 cases, part II. Clinical signs, lesions, and associated microorganisms. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 6: 326-334.
- [50] Reams R.Y., Harrington D.D., Glickman L.T., Thacker H.L. & Bowersock T.B. 1995. Fibrinohemorrhagic pneumonia in pigs naturally infected with *Streptococcus suis*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 7: 406-408.
- [51] Reams R.Y., Harrington D.D., Glickman L.T., Thacker H.L. & Bowersock T.L. 1996. Multiple serotypes and strains of *Streptococcus suis* in naturally infected swine herds. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 8: 119-121.
- [52] Ristow L., Perez J.A.A., Mosqueira P.D., Reis M.A. & Schurmann M. 2008. Prevalence of isolated bacteria in swines presenting the porcine circovirus infection. In: *Proceedings of the 20th Congress of the International Pig Veterinary Society* (Durban, África do Sul). p.65.
- [53] Roberts D.H. 1974. Experimental infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* (Suipneumoniae). *British Veterinary Journal*. 130: 68-74.
- [54] Ross R. F. 2007. *Pasteurella multocida* and its role in porcine pneumonia. *Animal Health Research Reviews*. 7(1,2): 13-29.
- [55] Ross R.F. & Young T.F. 1993. The nature and detection of mycoplasmal immunogens. *Veterinary Microbiology*. 37: 369-380.
- [56] Sanford S.E. & Tilker M.E. 1982. *Streptococcus suis* type II associated disease in swine: Observation of one year study. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 181: 673-676.
- [57] Santos D.L., Santos L.F., Costa W.M.T., Silva S.Q. & Santos J.L. 2008. PCV2 and *Mycoplasma hyorhinis* coinfection in swine. In: *Proceedings of the 20th Congress of the International Pig Veterinary Society* (Durban, Africa do Sul). p.100.
- [58] Santos J.L., Leite R.C., Abreu V.L.V., Brito M.A. & Haddad J.P. 1998. The frequency of *Haemophilus parasuis* serovars in Brazil. In: *Proceedings of the 15th Congress of the International Pig Veterinary Society* (Birmingham, Inglaterra). p.278.
- [59] Thacker E.L. 2006. Mycoplasmal disease. In: Straw B., Zimmerman J., D'Allaire S. & Taylor D. *Diseases of Swine*. 9 ed. Ames: Blackwell Publishing, pp.701-717.
- [60] Wisselink H.J., Smith H.E., Stockhofe-Zurwieden N., Peperkamp K. & Vecht U. 2000. Distribution of capsular types and production of maramidase-released protein (MRP) and extracellular factor (EF) of *Streptococcus suis* strains isolated from diseased pigs in seven European countries. *Veterinary Microbiology*. 74: 237-248.

[53] Roberts D.H. 1974. Experimental infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* (Suipneumoniae). *British Veterinary Journal*. 130: 68-74.

[53] Roberts D.H. 1974. Experimental infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* (Suipneumoniae). *British Veterinary Journal*. 130: 68-74.



Tabela 1. Relação entre o diagnóstico morfológico compatível ou não compatível com *Mhy* e as demais bactérias associadas provenientes de 59 casos de pneumonia analisados em 2009 no Laboratório CEDISA.

Lesões de <i>Mhy</i>	PmA	PmD	Hps	S suis
Sim	10	2	6	5
Não	1	1	4	4
Lesões de <i>Mhy</i>	App	Pneumonia viral	Bact.* negativa	Bact. não realizada
Sim	1	6	11	18
Não	0	7	5	13

*Pesquisa bacteriológica

Tabela 2. Porcentagem de pulmões com hepatização antero-ventral em relação ao agente isolado na lesão causadora de desvio da carcaça para o DIF (Morés M., dados não publicados).

Agente	% de amostras com hepatização
Gram positivos	83
<i>P. multocida</i> D	74
<i>P. multocida</i> A	75
<i>A. pleuropneumoniae</i>	10

Kich JD, Kuchiishi SS, Mores MAZ, Lara AC. 2010. **Agentes bacterianos de pneumonia associados à infecção por *Mycoplasma hyopneumoniae*.** *Acta Scientiae Veterinariae*. 38 (Supl 1): s1-s12

Tabela 3. Sorotipificação de *Actinobacillus pleuropneumoniae* realizados no CEDISA, Concórdia/SC nos últimos três anos, dados não publicados.

Sorovar	2007	2008	2009	Total
1	1			1
2				0
3	24	16		40
4		1		1
5	1	6	3	10
6	1		1	2
7	2	1	6	9
8	5	15	28	48
9				0
10	2		1	3
11				0
12				0
Inconclusivo	4	5	3	12
Total	40	44	42	12

7 2 1 6 9

7 2 1 6 9