

Atualidades nos mecanismos de ação, diagnóstico e controle do *Actinobacillus pleuropneumoniae* nas infecções de suínos

Nascimento, K.A.; Pereira, D.A.; Santos, A.C.R. e Oliveira, L.G.®

Universidade Estadual Paulista. Júlio de Mesquita Filho. Jaboticabal. São Paulo. Brasil.

RESUMO

A pleuropneumonia suína (PPS) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP), sendo classificado em 16 sorovares. É uma enfermidade de distribuição mundial, que afeta leitões entre dois e seis meses. Os fatores de virulência do APP que estão relacionados com o desenvolvimento da doença são inúmeros e sua relação com a patogenia e sinais clínicos da doença não está totalmente elucidada. Esses fatores são importantes para entender os mecanismos utilizados pela bactéria para causar a enfermidade, entre eles se destacam: as toxinas RTX e Apx, os fatores capsulares, as fímbrias e adesinas, os lipopolissacarídeo, as hemolisinas, as citotoxinas e os fatores de permeabilidade. Os métodos diagnósticos mais utilizados são isolamento, ELISA, PCR e microarrays. O controle baseia-se no tamanho do rebanho, grau de infecção, vacinação e medidas sanitárias para eliminar a bactéria. Dessa forma, o objetivo dessa revisão é apresentar atualizações sobre os principais fatores de virulência e patogenia da doença.

Updates on mechanisms of action, diagnosis and control of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pig infections

SUMMARY

The swine pleuropneumonia (PPS) is an infectious disease caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP), being classified into 16 serovars. It is a globally distributed disease that affects pigs between two and six months. The APP virulence factors that are related to the development of the disease are numerous and their relation to the pathogenesis and clinical signs of the disease has not been fully understood. These factors are important to understand the mechanisms used by the bacteria to cause such illness: the RTX and Apx toxins, capsular factors, fimbriae and adhesins, the lipopolysaccharide, the hemolysin, cytotoxins and permeability factors, among them. The most commonly used diagnostic methods are isolation, ELISA, PCR and microarrays. The control is based on herd size, degree of infection, vaccination and sanitary measures to eliminate the bacteria. Thus, the purpose of this review is to present updates on the main virulence factors and pathogenesis of the disease.

PALAVRAS CHAVE ADICIONAIS

Pleuropneumonia.
Fatores de virulência.
Patogenia.
Diagnóstico.
Controle.

ADDITIONAL KEYWORDS

Pleuropneumonia.
Virulence factors.
Pathogenesis.
Diagnosis.
Control.

INFORMACIÓN

Cronología del artículo.
Recibido/Received: 17.04.2015
Aceptado/Accepted: 09.12.2015
On-line: 15.10.2016
Correspondencia a los autores/Contact e-mail:
luis.guilherme@fcav.unesp.br

INTRODUÇÃO

O trato respiratório dos suínos pode ser comumente colonizado por patógenos bacterianos e virais. As doenças respiratórias são as responsáveis por grandes perdas econômicas na suinocultura, com destaque para pleuropneumonia suína (PPS) (Barcellos *et al.*, 2008; Lopez-Bermudez *et al.*, 2014).

A PPS é uma enfermidade infectocontagiosa causada pelo *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP), que afeta suínos de todas as idades, causando grave lesão no pulmão e na pleura. Possui distribuição mundial, cau-

sando grandes prejuízos econômicos, não apenas com mortalidade no rebanho, mas também com diminuição na taxa de crescimento e conversão alimentar, custos com medicamentos e perdas ao abate. A pleuropneumonia suína é a terceira causa de desvio de carcaça por lesões pulmonares (Quinn *et al.*, 2005; Gottschalk e Taylor, 2006; Klinkenberg *et al.*, 2014; Mores, 2006; Santos *et al.*, 2012).

Os fatores de virulência são os responsáveis pelas reações que ocorrem na doença, de forma que o estudo desses fatores contribui para entender os mecanismos utilizados pela bactéria para causar a enfermidade.

Existem inúmeros fatores relacionados ao desenvolvimento da pleuropneumonia, como a toxinas RTX e Apx, fatores capsulares, fímbrias e adesinas, lipopolissacarídeo, hemolisinas, citotoxinas e fatores de permeabilidade (Delfino *et al.*, 2003; López, 2013).

A forma mais virulenta do APP induz um quadro grave de pleuropneumonia necrosante e fibrino-hemorrágica, podendo ser fatal em suínos de todas as idades. A virulência das cepas APP varia notavelmente; algumas cepas possuem elevada mortalidade, outras são avirulentas e ainda outras são intermediárias (Gottschalk, 2012).

Os sinais clínicos da PPS possuem caráter supragudo, agudo e crônico, variando com a idade do animal, o sistema imune, o ambiente e o grau de exposição ao agente infeccioso (Bossé *et al.*, 2002; Auger *et al.*, 2009). O sistema imune de animais infectados de forma natural ou experimental é estimulado e a detecção de anticorpos circulantes pode ser observada aproximadamente entre 10-14 dias após a infecção (Gottschalk, 2012).

Dessa forma, essa revisão de literatura tem por objetivo apresentar os principais fatores de virulência associados com a patogenia do *A. pleuropneumoniae* responsáveis pelo desenvolvimento e curso clínico da doença em suínos.

AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico da pleuropneumonia é o *Actinobacillus pleuropneumoniae*, pertencente à família Pasteurellaceae, é um cocobacilo, Gram-negativo, imóvel, anaeróbico facultativo, pleomórfico, produz beta-hemólise em ágar sangue e urease-positiva (Quinn *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2012).

Primeiramente o agente foi denominado de *Haemophilus parahaemolyticus* (Pittman, 1953). Já por recomendações de Killian *et al.* (1978) passou a se chamar *Haemophilus pleuropneumoniae*, substituindo o primeiro, conforme Shope (1964) havia proposto para diferenciar do agente causador da doença nos seres humanos. Após o uso de técnicas de hibridização do DNA, Pohl *et al.* (1983), reclassificou o agente como pertencente ao gênero *Actinobacillus* e o denominou como *Actinobacillus pleuropneumoniae*. O primeiro relato de surto envolvendo o agente foi na Inglaterra por Mathews e Pattison (1961), logo após houve descrição nos Estados Unidos (Orlander, 1963) e Argentina (Shope, 1964). No Brasil, a pleuropneumonia foi descrita pela primeira vez por Locatelli *et al.* (1981), no município de Chapecó em Santa Catarina, a partir de um surto com elevada morbidade.

O APP possui dois biótipos I e II, que são classificados de acordo com a dependência do fator V-nicotinamida Adenina-Dinucleotídeo (NAD). O biótipo I não cresce em ágar sangue, ao menos que contenha NAD, ou utilizando uma sementeira perpendicular de *Staphylococcus aureus*, que supre o NAD necessário para o desenvolvimento do biótipo I. Após incubação por 24 horas, pequenas colônias podem ser observadas com características de satelitismo à sementeira de *S.*

aureus, cepas do biótipo II crescerem facilmente em placas de ágar sangue, sem a presença de NAD (Bossé *et al.*, 2002).

O *A. pleuropneumoniae* possuía 15 sorovares baseado na estrutura dos seus antígenos capsulares e somáticos. APP biótipo I foi dividida em 13 sorovares (1-12, 15) e biótipo II em dois (13-14) para um total de 15 sorovares (Maldonado *et al.*, 2009). No entanto, Sárközi *et al.* (2015), encontraram um novo sorovar que foi denominado de sorovar 16. As reações cruzadas entre sorotipos são comuns dessa forma, pelo menos duas técnicas diferentes devem ser usados para confirmar o sorotipo. Para uma definição mais rigorosa dos sorotipos do APP deve-se especificar tanto cápsula (K), lipopolissacarídeos (LPS) e antígenos (O) (Gottschalk, 2012).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS RELEVANTES

O *A. pleuropneumoniae* possui distribuição mundial e possui o suíno como hospedeiro natural, porém esporadicamente têm sido isolados de outras espécies. A introdução do agente normalmente é através de rebanhos sem histórico clínico da doença após a inserção de animais infectados oriundos de outras granjas (Santos *et al.*, 2012). O APP coloniza apenas o trato respiratório de suínos e acomete principalmente animais jovens entre dois e seis meses, que vivem aglomerados e em ambientes com pouca ventilação. A taxa de morbidade em casos de surtos é de aproximadamente 40% e mortalidade chegando a 24%, dessa forma, os animais acometidos podem morrer dentro de 24 horas após infecção (Biberstein e Hirsh, 2003).

A transmissão do APP ocorre por meio do contato direto ou aerossóis, permitindo assim que o patógeno colonize o tecido pulmonar e consiga se aderir ao muco, proteínas e células hospedeiras com posterior multiplicação no local (Chiers *et al.*, 2010). O *A. pleuropneumoniae* sobrevive por curto período de tempo no ambiente, podendo permanecer viável por alguns dias se estiver protegido por muco ou outro tipo de material orgânico (Velthuis *et al.*, 2002; Kristensen *et al.*, 2004).

Com a intensificação da produção de suínos, elevou-se a prevalência de pleuropneumonia, em decorrência do elevado nível de estresse e a facilidade na transmissão do agente. Com a modernização da produção, algumas granjas abrigam animais sem certificações e a inserção de lotes de diferentes idade e origem, o que propicia as infecções (Bossé *et al.*, 2002). O desenvolvimento da doença depende de alguns fatores, como a virulência do agente, a quantidade de microrganismos presentes no ambiente, o estado imunológico e principalmente as condições de confinamento desses animais (Maes *et al.*, 2001). Os animais que se recuperam da doença podem se tornar portadores, carregando o agente principalmente nas lesões pulmonares e/ou tonsilas (Santos *et al.*, 2012), e menos frequente na cavidade nasal como ocorre em infecções sem sinais clínicos, em que as bactérias chegam apenas na cavidade nasal e tonsilas, não alcançando os pulmões. Ambientes estressores ou patógenos pulmonares

simultâneos podem resultar em surto repentino no rebanho (Chiers *et al.*, 2002).

Em rebanhos com endemia a infecção é mantida por transmissão vertical de porcas infectadas para seus descendentes por meio do contato direto, sendo que a frequência desta está relacionada com a quantidade de bactérias eliminadas nas secreções nasais e nível de imunidade materna transferida aos leitões. A persistência de anticorpos colostrais em leitões varia de duas semanas a dois meses de idade, dependendo do nível inicial de anticorpos colostrais adquiridos. É importante ressaltar que a infecção com um ou vários sorotipos, pode ocorrer na maior parte dos rebanhos convencionais, porém não há necessariamente manifestação clínica da enfermidade (Gottschalk, 2012; Santos *et al.*, 2012).

FATORES DE VIRULÊNCIA ENVOLVIDOS NA PATOGENIA DA PLEUROPNEUMONIA

O período de incubação do *Actinobacillus pleuropneumoniae* pode ser bastante variável, a inoculação em suínos com um grande número de cepas virulentas pode levar a pleuropneumonia fatal em apenas três horas. Após a exposição pelo contato oro-nasal ou inalação, o APP coloniza primeiro a superfície das células epiteliais escamosas e, posteriormente, nas criptas das tonsilas. Quando atinge o trato respiratório inferior, o APP é capaz de aderir a pneumócitos que revestem os alvéolos (Chiers *et al.*, 2010).

A patogenia da pleuropneumonia não é bem elucidada, porém a identificação de fatores de virulência específicos, como toxinas RTX e Apx, fatores capsulares, fímbrias e adesinas, lipopolissacarídeo, hemolisinas, citotoxinas e fatores de permeabilidade, permitindo assim, que o *A. pleuropneumoniae* faça aderência às células. Os fatores de virulência produzem a ativação de macrófagos alveolares (MAPs) e macrófagos intravasculares pulmonares (MIPs) promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 α , IL-8 e TNF- α , provocando orifícios na membrana celular, danos capilares e alveolares, resultando em extravasamento vascular, trombose, deficiência da função fagocitária, hemorragias, entre outras lesões (Dubreuil *et al.*, 2000; López, 2013).

As adesinas triméricas autotransportadoras (TAAs) foram identificadas recentemente, como sendo novas estruturas de adesão em uma série de importantes patógenos (Mikula *et al.*, 2013). Esta família é composta por muitos fatores de patogenicidade medicamente importantes, como Yada de *Yersinia enterocolitica*, NadA de *Neisseria meningitidis*, Hia e Hsf de *Haemophilus* (Ruiz-Ranwez *et al.*, 2013). A Apa1, membro da família de proteínas TAA é conhecida por seu envolvimento na adesão de *A. pleuropneumoniae* durante infecção (Xiao *et al.*, 2012).

O *A. pleuropneumoniae* produz quatro tipos de toxinas diferentes: ApxI, ApxII, ApxIII (Jansen *et al.*, 1995) e ApxIV. Os sorotipos mais virulentos são os que produzem as toxinas ApxI e II, responsáveis pelo sinais clínicos e lesões pulmonares característicos da doença. De acordo com Reimer *et al.* (1995), a toxina ApxII com-

binada com fatores de virulências distintos, é suficiente para produzir lesões características da pleuropneumonia, no entanto, a associação da toxina ApxII com ApxI, aumenta consideravelmente a virulência e mortalidade dos suínos infectados, confirmando que a toxina ApxI é a toxina responsável pela severidade da doença.

Existem variadas combinações de toxinas Apx produzidas pelos diferentes sorotipos do agente como exemplo, os sorotipos 1, 5, 9 e 11 geram Apx I e II; os sorotipos 2, 3, 4, 6, 8 e 15 produzem ApxII e III; os sorotipos 7, 12, e 13 expressam apenas ApxII; enquanto os sorotipos 10 e 14 produzem apenas ApxI. Além disso, ApxIV é gerado por todos os sorotipos, mas apenas in vivo (Cho *et al.*, 2002; Schaller *et al.*, 1999).

A cápsula é o componente primário responsável pela proteção do agente contra a ação de células fagocitárias (Taylor, 1999). É um importante fator de virulência devido à sua capacidade de impedir a fixação do complemento na parede da bactéria Gram-negativa utilizando ácido siálico, que impede a ativação da cascata do complemento e inibi a fagocitose, pela secreção de toxinas letais aos macrófagos (Souza, 2005).

Os lipopolissacarídeos (LPS) são responsáveis pela inflamação aguda e intensificação das lesões, juntamente com as toxinas, sendo importantes também pela adesão da bactéria nas células e mucosas do trato respiratório dos suínos. O LPS é o constituinte fundamental das bactérias Gram-negativas, sendo compostos por três regiões distintas: o lipídio A, a região central, e a cadeia lateral O-polissacarídeos. Cada sorotipo tem uma composição e estrutura da cadeia lateral O, porém as reações cruzadas podem existir em alguns sorotipos com a composição similar da cadeia lateral O (Dubreuil *et al.*, 2000).

As adesinas ou fímbrias do *A. pleuropneumoniae* são capazes de aderir a dois tipos celulares: nas células de revestimento da cavidade nasal e criptas tonsilares (animais portadores) e nas células dos brônquios terminais e alvéolos (animais doentes). O agente possui também duas estruturas com função semelhante às adesinas: fímbria tipo 4 e lipopolissacarídeo, que é responsável pela aderência do microrganismo à células do trato respiratório inferior de suínos (Van Overbeke *et al.*, 2002; Hirsh *et al.*, 2004).

A obtenção do ferro por meio de proteínas receptoras na superfície celular pode ser considerada como outra característica na patogenicidade da PPS. Quando há limitações na presença do ferro, esses receptores são expressos. A bactéria necessita do ferro para crescimento e multiplicação, e não é disponível nos espaços extracelulares devido aos complexos com as glicoproteínas do hospedeiro. São necessárias duas proteínas para o processo de aquisição do ferro: Tbp 1 (transferrin binding protein 1) e Tbp 2. As Tbp 1 são as proteínas transmembranas que servem como canal para o transporte do ferro através da membrana, enquanto a Tbp 2 são específicas para as transferrinas suínas, concretizando a ideia de que o *A. pleuropneumoniae* é espécie-específico (Baltes *et al.*, 2002). O agente também produz proteases IgG, que impedem a opsonização e consequente morte celular (Simoni, 2013).

Foram descritos outros fatores de virulência que desempenham papéis importantes na patogênese da infecção, tais como proteínas de membrana, fatores envolvidos na formação de biofilme e proteases, bem como muitos produtos codificados por genes que são claramente regulados durante a infecção, embora em alguns casos, a sua função exata ainda não é conhecida. A formação do biofilme pode propiciar a colonização de bactérias nos tecidos do hospedeiro (Labrie *et al.*, 2010).

Izano *et al.* (2007), identificaram poli-N-acetilglicosamina (PGA), como principal polissacarídeo responsável pela formação do biofilme na pleuropneumonia suína. Buettner *et al.* (2008), demonstraram que uma cepa mutante deficiente na formação do biofilme foi menos virulenta. Com o sequenciamento completo do genoma e análise preliminar de pelo menos dois sorotipos diferentes de APP, bem como a análise das funções das proteínas codificadas, será possível maior conhecimento sobre as características metabólicas e de virulência deste patógeno (Gottschalk, 2012).

A quantidade do agente geralmente é maior nos pulmões do que na traqueia ou cornetos e o surgimento da forma clínica se dá por meio da multiplicação no parênquima pulmonar. Os danos causados nos tecidos do pulmão são extensos, devido principalmente aos efeitos combinados das citotoxinas Apx em variadas células do pulmão e da resposta inflamatória do hospedeiro estimulado por lipopolissacarídeos (LPS). No pulmão o *A. pleuropneumoniae* é fagocitado pelos macrófagos alveolares, ou permanece aderido a eles secretando exotoxinas cuja ação pode ser tóxica aos macrófagos e células do epitélio alveolar, dessa forma, inibe as defesas do organismo e o agente se estabelece no hospedeiro (Gottschalk, 2012).

Ocorre uma reação inflamatória que associada às exotoxinas induz o surgimento de trombose localizada, edema, necrose isquêmica e pleurite fibrinosa. Na maioria dos casos fatais de pleuropneumonia superaguda, a morte é causada por choque endotóxico decorrente da absorção de grandes quantidades de LPS. As exotoxinas podem ser utilizadas como componentes na produção de vacinas, possuindo características termoestáveis e responsáveis pela forte reação imunológica (Rodríguez *et al.*, 2013).

SINAIS CLÍNICOS E LESÕES MACROSCÓPICAS

A doença apresenta um caráter que varia de superagudo a crônico e os sinais clínicos variam conforme a idade dos animais, imunidade, condições ambientais e o grau de exposição ao agente (Tobias *et al.*, 2012). O rebanho todo pode ser acometido, sendo que leitões em crescimento que pertencem a lotes com infecções crônicas são mais susceptíveis e apresentam lesões mais graves, podendo afetar gravemente também matrizes e neonatos (Stevenson, 1998).

Na forma superaguda da doença, alguns animais de terminação podem morrer sem apresentar sinais clínicos prévios, encontrando apenas sangue saindo pela boca e/ou narinas. Outros podem apresentar febre, apatia, anorexia e um período de diarreia e vômito. Na

fase terminal, há uma grave dispneia com respiração bucal, animais permanecem em uma postura sentada e queda da temperatura retal. Macroscopicamente é possível observar broncopneumonia fibrinosa caracterizada por consolidação acentuada e exsudato fibrinoso na superfície pleural. Ao surgir uma grande área de pleuropneumonia fibrinosa envolvendo o lobo caudal do pulmão é quase diagnóstico definitivo para a PPS. A traqueia e os brônquios são preenchidos com um exsudato espumoso com sangue. Em casos mais tardios, as áreas pneumônicas aparecem em vermelho escuro, na superfície de corte existe hemorragia difusa e as áreas de necrose são friáveis (López, 2009; Santos *et al.*, 2012).

Em relação à forma aguda, os animais apresentam anorexia, prostração, febre, tosse profusa, dificuldade respiratória, muitas vezes os animais são encontrados em decúbito esternal, a temperatura corporal eleva, a pele fica avermelhada e os animais recusam alimento e água, sendo necessário tratamento por via parenteral. O curso da doença varia de animal para animal, dependendo da extensão das lesões do pulmão e o tempo de início do tratamento e os sobreviventes podem permanecer com a doença na forma crônica. Na macroscopia é possível observar área de fibrina na superfície pleural e com menor frequência no epicárdio e pericárdio, a cavidade torácica geralmente contém fluido sanguinolento, as áreas afetadas do pulmão são firmes, aparência elástica (Auger *et al.*, 2009).

Já a forma crônica se desenvolve após o desaparecimento dos sinais agudos, os principais sinais clínicos são desenvolvimento retardado, tosse esporadicamente, pouca ou nenhuma febre, apetite reduzido, o que pode contribuir à diminuição da taxa de ganho de peso. Os animais afetados podem ser identificados pela sua intolerância ao exercício. Na macroscopia encontra-se fibrose da pleura com áreas de aderência entre pleura visceral e parental. Estas áreas, muitas vezes resultam na ruptura dos pulmões durante a remoção na necropsia ou no matadouro, nessa fase ocorre à maioria das condenações de carcaças nos frigoríficos, pelo fato de ocorrer aderências na pleura e pericárdio. (López, 2013).

MÉTODOS PARA DETECÇÃO DO AGENTE

Para diagnóstico definitivo da PPS é necessário o isolamento da *A. pleuropneumoniae*, porém o diagnóstico presuntivo é baseado no histórico e achado anatomo-histopatológico (Souza *et al.*, 2008).

O isolamento pode ser feito a partir de pulmões, tonsilas, secreções nasais de animais infectados, e também da cavidade nasal e tonsilas de portadores (Kich *et al.*, 2000). As amostras de pulmão para cultura devem ser de áreas lesionadas de animais não tratados. O isolamento primário de APP a partir de tecidos e secreções pode ser com semeadura em ágar sangue (5% de sague de carneiro) e uma estria de *Staphylococcus epidermidis* ou *S. aureus*. Após 24 horas de incubação (presença de 5% de CO₂), observam-se pequenas colônias próximas da estria (requisito NAD) rodeadas por uma zona clara de hemólise completa, o que permite um diagnóstico bacteriológico presuntivo rápido. Identificação bioquímica presuntiva pode ser feita por meio

da demonstração da atividade da urease e fenômeno CAMP (Gottschalk, 2012).

Os testes sorológicos são os métodos mais empregados, além de serem utilizados para diagnóstico ajudam para analisar o estado imunológico do animal. Teste sorológico tem sido utilizado para o diagnóstico e erradicação de subtipos virulentos de APP. Diferentes ensaios foram desenvolvidos para detectar anticorpos contra as toxinas ou células somáticas e/ou antígenos capsulares. A maioria dos testes de detecção de anticorpos contra toxinas ApxI, ApxII, e ApxIII tem baixa especificidade, uma vez que outros microrganismos, como *Actinobacillus suis* também produzem toxinas semelhantes (Souza, 2005).

Embora alguns testes de enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) baseado em polissacarídeos capsulares (CPS) têm sido relatados, foram observadas algumas reações cruzadas. Proteínas de superfície comuns também foram testadas como antígenos, mas a sua utilização é limitada devido à presença de reações cruzadas com outros microrganismos normalmente presentes em suínos. Existem muitas limitações nos testes sorológicos como, fixação do complemento que apresenta uma baixa sensibilidade, teste de soroaglutinação e ELISA que superestimam a prevalência da infecção (Decuadro-Hansen *et al.*, 2009).

Muitos pesquisadores estão optando por fazer o teste Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), já que o teste apresenta alta especificidade e sensibilidade (Schaller *et al.*, 2001; Coelho *et al.*, 2004; Costa *et al.*, 2004). Testes de PCR foram desenvolvidos para ajudar isolar sorotipos e para resolver problemas de reação cruzada, especialmente para os sorotipos 3, 6 e 8. Um novo sistema de tipificação do APP tem sido descrito baseado no DNA microarray, porém é uma técnica limitada. Os microarrays são utilizados com sucesso para determinar o perfil completo de transcrição de microrganismos e seus hospedeiros durante infecção in vivo e in vitro (Moser *et al.*, 2008; Xiao, *et al.*, 2009).

MANEJO SANITÁRIO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE

O controle é dependente do tamanho do rebanho, tipo de sistema de produção adotado, condições ambientes e nível de infecção, sendo que rebanhos infectados são mais difíceis de eliminar o agente. O tratamento com antibióticos e vacinas reduz a mortalidade e a severidade das lesões, não impedindo a infecção, pois os animais podem se tornar portadores (Santos *et al.*, 2012).

Diversas vacinas para o controle da pleuropneumonia têm sido desenvolvidas e a maioria é constituída de bactérias mortas (bacterinas). Estas vacinas apresentam alguma eficácia, prevenindo ou reduzindo a mortalidade, diminuindo os sinais clínicos e a prevalência de lesões (Lopez-Bermudez *et al.*, 2014).

Para uma bactéria ou vacina ser considerada eficaz, não pode ser observada reação tecidual no sítio de vacinação e precisa haver redução significativa ou eliminação da morbidade e mortalidade (Fedorka-Cray *et al.*, 1993).

Medidas higiênico-sanitárias devem ser adotadas garantindo que os animais permaneçam em ambientes arejados, com temperatura e ventilação controladas; evitar superpopulações, mantendo a concentração de um suíno por m² na terminação; não misturar lotes de terminação e crescimento; empregar programas de limpeza e desinfecção; vazio sanitário e utilização do sistema todos dentro, todos fora. A erradicação da doença é possível por meio da eliminação do rebanho e reposição com animais livres do patógeno (Santos *et al.*, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pleuropneumonia suína está entre as principais causas de condenação de carcaça nos frigoríficos, causando também perdas econômicas para os produtores como, desenvolvimento retardado, diminuição no ganho de peso e morte. Dessa forma, ao descobrir os mecanismos utilizados pela bactéria para se aderir ao epitélio do trato respiratório e causar lesões é possível tomar medidas sanitárias e pesquisar novas estratégias para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos mais eficazes.

BIBLIOGRAFIA

- Auger, E.; Deslandes, V.; Ramjeet, M.; Contreras, I.; Nash, J.H.; Harel, J.; Gottschalk, M.; Olivier, M. and Jacques, M. 2009. Host-pathogen interactions of *Actinobacillus pleuropneumoniae* with porcine lung and tracheal epithelial cells. *Infect Immun*, 77: 1426-1441.
- Baltes, N.; Hennig-Pauka, I., and Gerlach, G.F. 2002. Both transferrin binding proteins are virulence factors in *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 7 infection. *FEMS Microbiol Letters*, 209: 283-287.
- Barcellos, D.E.S.N.; Borowski, S.M.; Gheller, N.B.; Santi, M. and Mores, T.J. 2008. Relação entre ambiente, manejo e doenças respiratórias em suínos. *Acta Sci Vet*, 36: 87-93.
- Biberstein, E.L. and Hirsh, D.C. 2003. *Actinobacillus*. In: Hirsh, D.C. e Zee, Y.C. Microbiologia Veterinária. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. pp. 133-135.
- Bossé, J.T., Janson, H., Sheehan, B.J., Beddek, A.J., Rycroft, A.N., Kroll, J.S. and Langford, P.R., 2002. *Actinobacillus pleuropneumoniae*: pathobiology and pathogenesis of infection. *Microb Infect*, 4: 225-235.
- Buettner, F.F.R.; Maas, A. and Gerlach, G.F. 2008. An *Actinobacillus pleuropneumoniae* arca deletion mutant is attenuated and deficient in biofilm formation. *Vet Microbiol*, 127: 106-115.
- Chiers K.; De Waele T.; Pasmans F.; Ducatelle R. and Haesebrouck F. 2010. Virulence factors of *Actinobacillus pleuropneumoniae* involved in colonization, persistence and induction of lesions in its porcine host. *Vet Res* 41: 1-19.
- Chiers, K.; Donné, E.; Van Overbeke, I.; Ducatelle, R. and Haesebrouck, F. 2002. *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections in closed swine herds: infection patterns and serological profiles. *Vet Microbiol*, 85: 343-352.
- Cho, W.S.; Choi, C. and Chae, C. 2002. *In situ* hybridization for the detection of the apxIV gene in the lungs of pigs experimentally infected with twelve *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes. *Vet Res*, 33: 653-660.
- Coelho, A.C.; Vieira-Brito, F.J.; Vieira-Brito, M.G. and Rodrigues, J. 2004. Pleuropneumonia suína causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* - diagnóstico e estratégias de controle. *Rev Port Cien Vet*, 99: 193-198.

- Costa, M.; Klein, C.; Balestrin, R.; Schrank, A.; Piffer, I.; Silva, S. and Schrank, I. 2004. Evaluation of PCR based on gene *apxIVA* associated with 16S rDNA sequencing for the identification of *Actinobacillus pleuropneumoniae* and related species. *Current Microbiol*, 48: 189-195.
- Delfino, I.E.V.; Rodrigo, G.V.; Jesus, M.Z.J.; De La, S.L.M.; Barrera, G.R.H. and Barrera, A.L.G. 2003. Adhesión de *Actinobacillus pleuropneumoniae* a componentes de matriz extracelular de cerdo. *Ciênt Vet*, 9: 269-293.
- Dubreuil, J.D.; Jacques, M.; Mittal, K.R. and Gottschalk, M. 2000. *Actinobacillus pleuropneumoniae* surface polysaccharides: their role in diagnosis and immunogenicity. *Anim Health Res Rev*, 2: 73-93.
- Fedorka-Cray, P.J.; Stine, D.L.; Greenwald, J.M.; Gray, J.T.; Huether, M.J. and Anderson, G.A. 1993. The importance of secreted factors in *Actinobacillus pleuropneumoniae* bacterin preparation: a comparison. *Vet Microbiol*, 37: 85-100.
- Gottschalk, M. 2012. Actinobacillosis. In: Zimmerman, J.J.; Karriker, L.A.; Ramirez, A.; Schwartz, K. J.; Stevenson, G.W. Diseases of swine. 10^o ed. Blackwell. Iowa. pp. 653-665.
- Gottschalk, M. and Taylor, D.J., 2006. *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In: Straw, B.E., Zimmerman, J.J., D'Allaire, S., Taylor, D.J. (Eds.). Diseases of Swine. Blackwell Publishing. Ames. IA. USA. pp. 563-576.
- Gram, T. and Ahrens, P. 1998. Improved diagnostic PCR assay for *Actinobacillus pleuropneumoniae* based on the nucleotide sequence of an outer membrane lipoprotein. *J Clin Microbiol*, 36: 443-448.
- Hirsh, D.C.; Maclachlan, N.J. and Walker, R.L. 2004. *Veterinary Microbiology*. 2^a ed. Blackwell. Ames, Iowa. pp. 91-94.
- Izano, E.A.; Sadovskaya, I.; Vinogradov, E.; Mulks, M.H.; Veliyagounder, K. and Raguath, C. 2007. Poly-N-acetylglucosamine mediates biofilm formation and antibiotic resistance in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Microb Pathogenesis*, 43: 1-9.
- Kich J.D.; Piffer, I.A.; Barcellos, D.E.S.N.; Guidoni, A.L.; Klein, C.S.; Fávero, M.B.B.F. and Vizzotto, R. 2000. Comparação de métodos de isolamento de bactérias NAD-dependentes do trato respiratório superior de suínos sadios. *Arq Bras Med Vet Zoo*, 52: 1-6.
- Klinkenberg, D.; Tobias, T.J.; Bouma, A.; Van Leengoed, L.A.M.G. and Stegeman, J.A. 2014. Simulation study of the mechanisms underlying outbreaks of clinical disease caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae* in finishing pigs. *The Vet J*, 202: 99-105.
- Kristensen, C.S.; Angen, O.; Andreasen, M.; Takai, H.; Nielsen, J.P. and Jorsal, S.E. 2004. Demonstration of airborne transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 between simulated pig units located at close range. *Vet Microbiol*, 98: 243-249.
- Labrie, J.; Pelletier-Jacques, G.; Deslandes, V.; Ramjeet, M.; Auger, E.; Nash, J.H. and Jacques, M. 2010. Effects of growth conditions on biofilm formation by *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Res*, 3: 41.
- Locatelli, J.C.; Machado, A.; Sá e Silva, A. e Barcellos, D.E.S.N. 1981. Ocorrência da pleuropneumonia suína causada pelo *Haemophilus pleuropneumoniae*. In: Congresso Estadual de Medicina Veterinária, 6, 1981, Gramado. Anais. Gramado: Sociedade Veterinária do Rio Grande do Sul e Associação de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. pp. 36-37.
- López, A. 2009. Sistema respiratório. In: Mcgavin, M.D.; e Zachary, J.F. 2009. *Bases da Patologia em Veterinária*. 4^o ed. Elsevier. Rio de Janeiro. pp. 538-540.
- López, A. 2013. Sistema respiratório. In: Mcgavin, M.D.; e Zachary, J.F. 2013. *Bases da Patologia em Veterinária*. 5^o ed. Elsevier. Rio de Janeiro. pp. 540-542.
- Lopez-Bermudez, J.; Quintanar-Guerrero, D.; Puentee, H.L.; Perez, J.T.; Gumez, F.S.; Carrasco, A.C. and Elvira, S.M. 2014. Oral immunization against porcine pleuropneumonia using the cubic phase of monoolein and purified toxins of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vaccine*, 32: 6805-6811.
- Maes, D.; Chiers, K.; Haesebrouck, F.; Laevens, H.; Verdonck, M. and Kruijff, A. 2001. Herd factors associated with the seroprevalences of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovars 2, 3 and 9 in slaughter pigs from farrow-to-finish pig herds. *Vet Res*, 32: 409-419.
- Maldonado, J.; Valls, L.; Martínez, E. and Riera, P. 2009. Isolation rates, serovars, and toxin genotypes of nicotinamide adenine dinucleotide-independent *Actinobacillus pleuropneumoniae* among pigs suffering from pleuropneumonia in Spain. *J Vet Diagn Invest*, 21: 854-857.
- Mathews, P.R.J. and Pattison, I.H. 1961. The identification of *Haemophilus-like* organism associated with pneumonia and pleurisy in the pig. *J Comp Pathol*, 51: 44-52.
- Mikula, K.M.; Kolodziejczyk, R. and Goldman, A. 2013. *Yersinia* infection tools - characterization of structure and function of adhesins. *Infect Microbiol*, 2: 169.
- Mores, A.Z.M. 2006. Anatomopatologia e bacteriologia de lesões pulmonares responsáveis por condenações de carcaças em suínos. Curitiba. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias - Área de Patologia Veterinária). Universidade Federal do Paraná.
- Moser, R.J.; Reverter, A. and Lehnert, S.A. 2008. Gene expression profiling of porcine peripheral blood leukocytes after infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Immunol Immunopathol*, 121: 260-274.
- Orlander, H.J. 1963. A septicemic disease of swine and its causative agent, *Haemophilus parahaemolyticus*. Ph.D. Thesis, University of California. Davis.
- Pittman, M. 1953. A Classification of the hemolytic bacteria of the genus *Haemophilus haemolyticus*. *J Bacteriol*, 65: 750-751.
- Pohl, S.; Bertochinger, H.V.; Frederiksen, W. and Mannhein, W. 1983. Transfer of *Haemophilus pleuropneumoniae* and the *Pasteurella haemolytica-like* organism causing porcine necrotic pleuropneumonia to genus *Actinobacillus* (*Actinobacillus pleuropneumoniae* comb. nov.) on the basis of phenotypic and deoxyribonucleic acid relatedness. *Int J Syst Bacteriol*, 33: 510-514.
- Quinn, P.J.; Markey, B.K.; Carter, M.E.; Donnelly, W.J. and Leonard, F.C. 2005. *Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas*. Artmed. Porto Alegre. pp. 138-141.
- Reimer, D.; Frey, J.; Jansen, R.; Veit, H.P. and Inzana, T.J. 1995. Molecular investigation of the role of *Apxl* e *ApxlII* in the virulence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 5. *Microbiol Pathogenesis*, 18: 197-209.
- Rodríguez, R.; Sandoval, D.; Quezada, M.; Ruiz, A.; Muñoz, D. and Gómez-Laguna, J. 2013. Estudo da expressão de TNF- α e il-10 a través de imunohistoquímica em pulmão de porcos inoculados experimentalmente com *Actinobacillus pleuropneumoniae* no Chile. *Arch Vet Sci*, 18 (Supl.): 299-300.
- Ruiz-Ranwez, V., Posadas, D.M., Van der Henst, C., Estein, S.M., Arocena, G.M., Abdian, P.L., Martin, F.A., Sieira, R., de Bolle, X. and Zorreguieta, A. 2013. BtaE, an adhesin that belongs to the trimeric autotransporter family, is required for full virulence and defines a specific adhesive pole of *Brucella suis*. *Infect Immun*, 81: 996-1007.
- Santos, J.L.; Barcellos, D. e Morés, N. 2012. Pleuropneumonia. In: Sobestiansky, J.; e Barcellos, D. 2012. *Doenças de Suínos*, Goiânia: Cânone Editorial. pp. 241-246.
- Schaller, A.; Kuhn, R.; Kuhnert, P.; Nicolet, J.; Anderson, T.J.; Macinnes, J.I.; Segers, R.P. and Frey, J. 1999. Characterization of *ApX IVA*, a new RTX determinant of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Microbiol*, 145: 2105-2116.
- Schaller, A.; Djordjevic, S.P.; Eamens, G.J.; Forbes, W.A.; Kuhn, R.; Kuhnert, P.; Gottschalk, M.; Nicolet, J. and Frey, J. 2001. Identification and detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* by PCR based on the gene *ApXIVA*. *Vet Microbiol*, 79: 47-62.

- Shope, R.E. 1964. Porcine contagious pleuropneumonia. I. Experimental transmission, etiology and pathology. *J Exp Med*, 199: 357-368.
- Simoni, C. 2013. Genotipificação de *Actinobacillus pleuropneumoniae* através de métodos moleculares. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Veterinária, Porto Alegre.
- Souza, K.K. 2005. Aplicação da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) baseado no gene cpx de *Actinobacillus pleuropneumoniae* em suínos experimentalmente e naturalmente infectados. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná. 88 pp.
- Souza, K.K.; Klein, C.S.; Kich, J.D.; Coldebella, A. and Alberton, G.C. 2008. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) baseada no gene cpx para detecção de *Actinobacillus pleuropneumoniae* em suínos natural e experimentalmente infectados. *Ciênc Rural*, 38: 1954-1960.
- Stevenson, G.W. 1998. Bacterial pneumonia in swine. In: International Pig Veterinary Society Congress, 1998, Birmingham. Anais. Birmingham: International Pig Veterinary Society. pp. 11-20.
- Taylor, D.J. *Actinobacillus pleuropneumoniae*. 1999. In: Straw, B.E.; D'Allaire, S.; Mengeling, W.L. and Taylor, D.J. *Diseases of swine*. Oxford: Blackwell Science. pp. 343- 354.
- Tobias, T.J.; Bouma, A.; Klinkenberg, D.; Daemen, A.J.J.M.; Stegeman, J.A.; Wagenaar, J.A. and Duim, B. 2012. Detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs by real-time quantitative PCR for the apxIVA gene. *The Vet J*, 193: 557-560.
- Van Overbeke, I.; Chiers, K.; Charlier, G.; Vandenberghe, I.; Van Beeumen, J.; Ducatelle, R. and Haesebrouck, F. 2002. Characterization of the in vitro adhesion of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to swine alveolar epithelial cell. *Vet Microbiol*, 88: 59-74.
- Velthuis, A.G.; De Jong, M.C.; Stockhofe, N.; Vermeulen, T.M. and Kamp, E.M. 2002. Transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs is characterized by variation in infectivity. *Epidemiol Infect*, 129: 203-214.
- Xiao, G.; Cao, S.; Huang, X. 2009. DNA microarray-based identification and typing of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Can J Vet Res*, 73(3): 190-199.
- Xiao, L.; Zhou, L.; Sun, C.; Feng, X.; Du, C.; Gao, Y.; Ji, Q.; Yang, S.; Wang, Y.; Han, W.; Langford, P.R. and Lei, L. 2012. Apa is a trimeric autotransporter adhesin of *Actinobacillus pleuropneumoniae* responsible for autoagglutination and host cell adherence. *J Basic Microbiol*, 52: 598-607.