

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS CURITIBANOS
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
MEDICINA VETERINÁRIA

Gabrielle Boaretto

**DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA *Mycoplasma hyopneumoniae*:
ESTADO DA ARTE**

Curitibanos
2023

Gabrielle Boaretto

**DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA *Mycoplasma hyopneumoniae*:
ESTADO DA ARTE**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Menin.

Curitiba

2023

Boaretto, Gabrielle

Desenvolvimento de vacinas para *Mycoplasma hyopneumoniae* : estado da arte / Gabrielle Boaretto ; orientador, Álvaro Menin, 2023.

55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária, Curitibanos, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Vacina. 3. Pesquisa. 4. Pneumonia enzoótica suína. 5. Doenças respiratórias. I. Menin, Álvaro . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

Gabrielle Boaretto

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR OBRIGATÓRIO NA ÁREA DE
PESQUISA, SANIDADE E MEDICINA DE SUÍNOS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso Medicina Veterinária.

Local Curitiba, 07 de julho de 2023.



Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira
Coordenador do Curso

Banca examinadora



Prof.(a) Álvaro Menin, Dr.(a)
Orientador(a)



Prof.(a) Aline Félix Schneider Bedin Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina



M.V. Mestranda Ana Karolina Panneitz
Instituição Universidade Estadual Paulista

Curitiba, 2023.

Este trabalho é dedicado à minha família, em especial aos meus pais que me apoiaram em todos os aspectos, do início ao fim desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus que me concedeu a vida para poder apreciar tudo de melhor e por ter me feito filha dos meus pais João e Conceição que me criaram de forma excepcional e me apoiaram e ajudaram durante estes 5 anos de faculdade (sem contar a minha vida toda), obrigada por serem o melhor pai e a melhor mãe do mundo para minha irmã e eu, vocês são meus heróis e exemplos de ser humano. Assim como minha irmã Michelle que sempre me protegeu e me ajudou durante esses anos e contribuiu grandemente para quem eu sou hoje e continua contribuindo, obrigada por ser a melhor irmã que eu poderia ter. E claro, meu parceiro de vida Vinícius por me incentivar e sempre estar ao meu lado, amo compartilhar a vida com você. Essa é minha família, meu lar, amo vocês infinitamente, obrigada por sempre me lembrarem e me mostrarem todo amor que sentem por mim, única coisa que não me fez desistir. E não posso esquecer do meu lindo filho Dino e sobrinha Jolie, que me aconchegaram todas as poucas vezes que voltei para casa com o puro amor dos cachorros que me deixam mais forte.

Agradeço também aos meus amigos que sempre estiveram juntos desde o início (seja da faculdade ou da vida), aqueles que me afastei durante o período e claro aos novos que me aproximei com o tempo, todos estão guardados em meu coração.

Obrigada ao meu grupo de faculdade apocalíptico que mesmo com todas as brigas diárias, nos entendíamos e nos protegíamos constantemente como uma verdadeira família (de CBS), portanto meu muito obrigado a Gabrielli, Pâmela, Leila, Analice, Eduarda e Fabiano, vocês são pessoas incríveis com futuros brilhantes e que eu pretendo manter sempre em minha vida, mesmo vocês me estressando diariamente, até longe, são muito especiais para mim. Obrigada especialmente a Gabrielli por me presentear com a Cora em um período de faculdade que eu com certeza surtaria sem esta gata tão amorosa e maluca (vulgo Carolina) e também por ser a melhor companheira de apartamento (as vezes).

Obrigada às amigas de laboratório/estágio (além da Leila), Ana Karolina (Aninha), Clarisse e Eduarda, que fizeram os meus meses em Jaboticabal serem mais leves e divertidos, espero ter vocês sempre em minha vida e estou aguardando nossas viagens programadas durante horas de procrastinação. Especialmente

agradeço a Ana por ter me salvado e ser um ser brilhante que entrou em minha vida (desde a patologia) e de nada por ter feito você adotar a amável Lady.

Também gostaria de agradecer a Stela por toda ajuda, incentivo, dicas, aprendizado e exemplo de profissional que tenho para minha vida e que desperta sempre mais do meu amor pela área da saúde pública, seja com os alimentos ou com produtos farmacêuticos (dúvida cruel), mas os regulatórios estão cada vez mais em meu sangue, obrigada por tudo.

Agradeço ao meu orientador Álvaro Menin que me auxiliou durante os últimos meses e a todos os professores que passaram em minha vida, seja na faculdade ou em todos os períodos escolares e até mesmo meus técnicos que são professores do esporte, professores estes que com muito amor pela profissão nos passam energias incríveis e nos incentivam a procurar o melhor para nossas carreiras e se tornam nossos verdadeiros exemplos profissionais, bem como nos fazem crescer profissional e individualmente, meu muito obrigada de todo coração.

E, por fim, agradeço a toda atmosfera da Universidade que me fez crescer, evoluir e de certa forma me deixou mais forte do que já era, mas também me deixou frágil no sentido de saber aproveitar os momentos e agradecer sempre pelas pessoas que estão em nossas vidas, pois estar longe é muito difícil, seja de quem passamos a vida toda juntos ou daqueles que conhecemos no caminho e que agora, ao final desta jornada, estarão longe vivendo cada um sua incrível vida.

Que Deus abençoe sempre a vida de todos que passaram por mim estes anos, pois sou eternamente grata por tudo que proporcionaram, seja bom ou ruim, pois assim é que evoluímos.

Sucesso é o acúmulo de pequenos esforços, repetidos dia e noite.

Robert Collier.

RESUMO

A bactéria *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mh*), causadora da Pneumonia Enzoótica Suína (PES), é considerada um dos principais agentes responsáveis por grandes perdas na suinocultura. Sua importância é devido ao impacto econômico e produtivo que causa para as granjas e frigoríficos, diminuindo o ganho de peso, aumentando conversão alimentar e gastos com protocolos terapêuticos e de profilaxia, podendo também resultar em condenações de carcaça, além de diminuir as condições de bem-estar do animal. Além de tudo, ainda faz parte do Complexo de Doenças Respiratórias dos Suínos (CDRS) sendo um agente primário, abrindo porta para infecções secundárias que causam prejuízos aos produtores e frigoríficos. Desta forma, este trabalho trará uma revisão sobre o CDRS com foco no *M. hyopneumoniae* causador da PES, evidenciando seus impactos econômicos e produtivos e a partir disto expor as formas de prevenção e controle, principalmente com vacinas comerciais desenvolvidas até então no mercado bem como relatar os princípios delas, fazendo associações com o bem-estar animal. Conclusivamente evidencia-se a necessidade da continuação de pesquisas em busca de uma solução para o controle e prevenção deste agente, buscando pelo entendimento de seus mecanismos de ação e pelo desenvolvimento de novas tecnologias vacinais, a procura de diminuir ou até mesmo extinguir os prejuízos, visto que a suinocultura é de grande valor na indústria brasileira.

Palavras-chave: doenças respiratórias; pesquisa; pneumonia enzoótica; suinocultura; vacina.

ABSTRACT

The bacterium *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mh*), which causes Porcine Enzootic Pneumonia, which is considered one of the main agents responsible for large losses in pig farming. Its importance is due to the economic and productive impact it causes on farms and slaughterhouses, reducing weight gain, increasing feed conversion and spending on therapeutic and prophylaxis protocols, which may also result in carcass condemnations, in addition to reducing conditions of animal welfare. In addition, it is still part of the Porcine Respiratory Disease Complex being a primary agent, opening the door to secondary infections that cause damage to producers and slaughterhouses. In this way, this work will bring a review of the porcine respiratory disease complex focusing on *M. hyopneumoniae* that causes porcine enzootic pneumonia, showing its economic and productive impacts and from this exposing the forms of prevention and control, mainly with commercial vaccines developed until then in the market as well as report their principles, making associations with animal welfare. Conclusively, the need for further research will be evidenced in search of a solution for the control and prevention of this agent, seeking to understand its mechanisms of action and the development of new vaccine technologies, the search to reduce or even extinguish the damage, since that pig farming is of great value in the Brazilian industry.

Keywords: enzootic pneumonia; pig farming; respiratory diseases; search; vaccine.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Exportação de carne suína em milhões de toneladas e percentagem de total com previsão para 2023 | 16 |
| Figura 2 – Exportações brasileiras de carne suína de janeiro de 2020 até janeiro de 2023 | 16 |
| Figura 3 – Dados mais recentes (2023) referentes a carne suína..... | 17 |
| Figura 4– Coinfecções do CDRS diagnosticados pela Faculdade de Veterinária da Universidade de Múrcia..... | 24 |
| Figura 5 – Lesões pulmonares em suínos com presença de coinfecções | 24 |
| Figura 6 – Esquema patogenia PES | 30 |
| Figura 7 – Consolidação pulmonar cranioventral | 33 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Resumo dos fatores de risco às doenças respiratórias dos suínos..... | 19 |
| Quadro 2–Exemplos de interação de agentes em coinfeções no CDRS e suas principais características | 23 |
| Quadro 3 – Fatores de patogênese associados à virulência de <i>Mh</i> | 27 |
| Quadro 4 – Mecanismos de defesa pulmonares | 28 |
| Quadro 5 – Complicação de sinais e consequências..... | 32 |
| Quadro 6 – Vacinas bacterianas comumente usadas disponíveis atualmente no mercado e sua administração (adm) | 38 |
| Quadro 7 – Vacinação PES..... | 41 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|--|
| ABPA | Associação Brasileira de Proteína Animal |
| ADM | Administração |
| <i>App</i> | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> |
| CDRS | Complexo das Doenças Respiratórias Suínas |
| GMPD | Ganho médio de peso diário |
| GPD | Ganho de peso diário |
| <i>Gps</i> | <i>Glasserella parasuis</i> |
| IAV | Influenza virus A |
| ID | Intradérmica |
| IM | Intramuscular |
| <i>Mh</i> | <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |
| PCV2 | Circovírus Suíno tipo 2 |
| PES | Pneumonia Enzoótica Suína |
| <i>Pm</i> | <i>Pasteurella multocida</i> |
| PRRSV | Vírus da Síndrome Reprodutiva e Respiratória Suína |
| qPCR | Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real |

SUMÁRIO

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 15 |
| 2 | DOENÇAS RESPIRATÓRIAS | 18 |
| 2.1 | COINFECÇÕES DO COMPLEXO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DOS SUÍNOS..... | 22 |
| 3 | MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE | 26 |
| 3.1 | PNEUMONIA ENZOÓTICA SUÍNA (PES) | 28 |
| 3.1.1 | Patogenia | 29 |
| 3.1.2 | Sinais clínicos, lesões patológicas e diagnóstico | 31 |
| 3.1.3 | Tratamento, prevenção e controle | 33 |
| 3.1.4 | Impacto econômico | 35 |
| 4 | VACINAS | 37 |
| 4.1 | ESQUEMAS VACINAIS | 40 |
| 4.1.1 | Vacinação dos leitões | 41 |
| 4.1.2 | Vacinação de porcas reprodutoras | 41 |
| 4.1.3 | Vacinação de porcas gestantes | 42 |
| 4.2 | BOEHRUNGER INGELHEIM – INGELVAC MYCOFLEX® | 42 |
| 4.3 | CEVA – HYOGEN® | 42 |
| 4.4 | ELANCO – STELLAMUNE MYCOPLASMA® E STELLAMUNE ONE® | 42 |
| 4.5 | HIPRA – MYPRAVAC SUIS®..... | 43 |
| 4.6 | MSD – M + PAC®, PORCILIS MHYO®, PORCILIS MHYO ID ONCE® E PORCILIS PCV MHYO®..... | 43 |
| 4.7 | ZOETIS – RESPISURE®, RESPISURE-ONE®, SUVAXYN MHYO®, SUVAXYN MH-ONE®, SUVAXYN CIRCO + MH® E SUVAXYN MHYO – PARASUIS®..... | 44 |
| 4.8 | OUROFINO – SAFESUI MYCOPLASMA®..... | 45 |
| 4.9 | AVIMEX – VAXSAFE MHP | 45 |
| 4.10 | ESTUDOS VACINAIS | 46 |
| 4.10.1 | Vacina atenuada via aerossol (chinesa) | 46 |
| 4.10.2 | Vacina oral com adjuvante sílica SBA-15 | 46 |
| 4.10.3 | Inovação com vacinas “Cell Free” | 48 |
| 5 | CONCLUSÃO | 49 |
| | REFERÊNCIAS | 50 |

1 INTRODUÇÃO

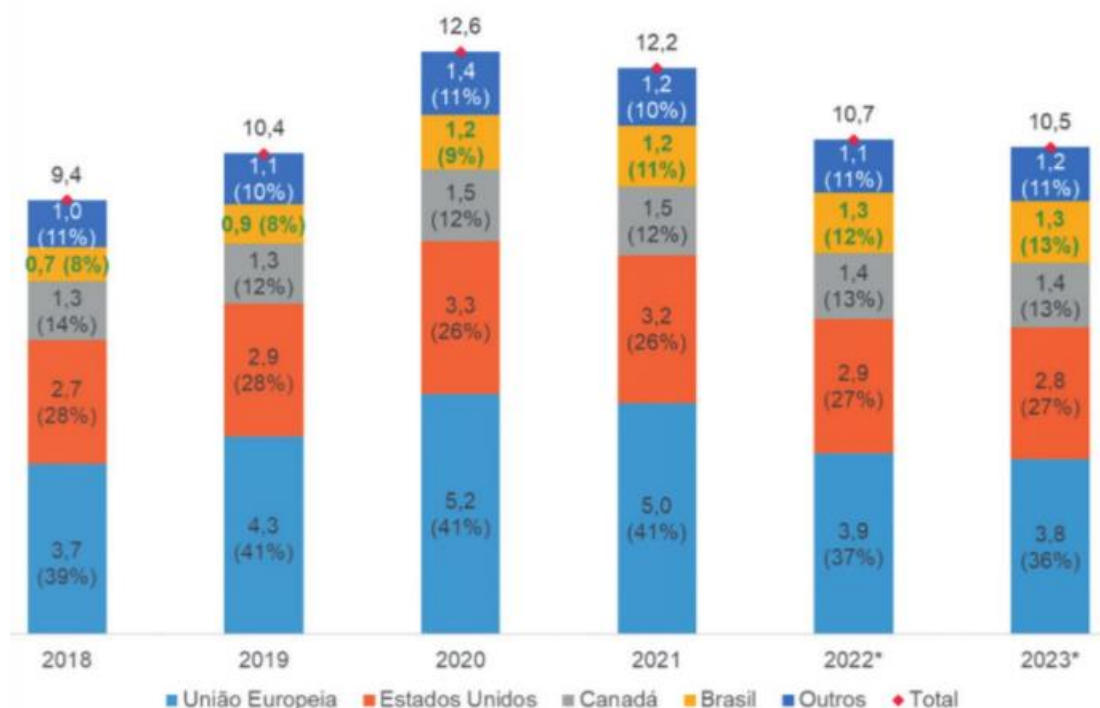
O Brasil é o quarto maior produtor mundial de carne suína, batendo recordes produtivos, pelo terceiro ano consecutivo com produção estimada em 4,9 milhões de toneladas em 2022, sendo que neste ano de 2023, somente a China, a União Europeia e os Estados Unidos deverão produzir mais carne suína que o Brasil (CNA SENAR, 2022; PORCINEWS, 2022). Além do destaque brasileiro no ranking da produção mundial, deve-se destacar o aumento do consumo anual *per capita* desta proteína no país, onde de acordo com dados de Suinocultura Industrial (2023), entre 2015 e 2022 houve aumento de quase 20%, passando de 15,1kg para 18kg.

No quesito exportação, os dados acompanham o crescimento, dados da Associação Brasileira de Proteína Animal (ABPA, 2023) mostram que apenas entre janeiro e abril de 2023 já foram totalizadas 379,4 mil toneladas de carne suína exportada superando em 15,9% o total do mesmo período em 2022. Dados que realçam a importância econômica da produção de suínos no país, já que concede grande movimentação financeira, onde de acordo com informações da ABPA (2023), de janeiro a abril deste ano, em receita, houve alta de 29,7%, com US\$897,7 milhões comparados aos US\$629 milhões do mesmo período do ano de 2022. O desempenho brasileiro é significativo quando comparado com a média mundial e essa trajetória está ancorada em mudanças organizacionais e no contínuo incremento tecnológico (EMBRAPA, 2023).

Aspectos que podem prejudicar economicamente o desempenho da suinocultura é o Complexo de Doenças Respiratórias dos Suínos (CDRS) entre elas a Pneumonia Enzoótica Suína (PES) causada pela bactéria *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mh*), que causa grande impacto na produtividade e consequentemente nos ganhos. Com isso, ações são necessárias para diminuição dos impactos produtivos e perdas econômicas atreladas a esta patologia. Desde mitigar os fatores de risco até pesquisas de novas tecnologias, neste caso com foco na profilaxia através de ajustes em vacinas, assuntos abordados ao decorrer da revisão juntamente a exposição de vacinas comerciais existentes atualmente e suas características.

A Figura 1 apresenta os dados sobre a exportação de carne suína e a previsão para o ano de 2023.

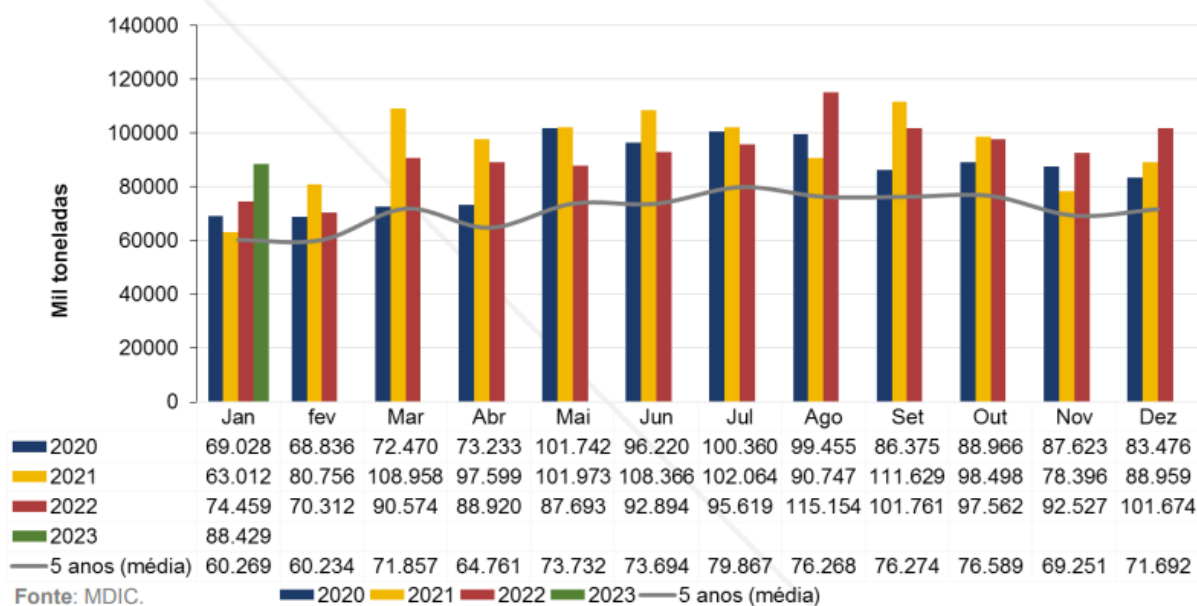
Figura 1 – Exportação de carne suína em milhões de toneladas e percentagem de total com previsão para 2023



Fonte: Miele e Martins (2022)

Na Figura 2 é possível observar o cenário das exportações brasileiras de carne suína no período compreendido entre janeiro de 2020 até janeiro de 2023.

Figura 2 – Exportações brasileiras de carne suína de janeiro de 2020 até janeiro de 2023



Fonte: MDIC.

Fonte: AgroConab, 2023

A Associação Brasileira de Proteína Animal (ABPA) também apresenta dados relevantes sobre a produção, exportação e consumo per capita da carne suína, conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3 – Dados mais recentes (2023) referentes a carne suína



Fonte: ABPA, 2023

2 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

As doenças respiratórias dos suínos ou Complexo das Doenças Respiratórias dos Suínos (CDRS), como também são conhecidas, são acometimentos por agentes primários e secundários, sejam eles bactérias ou vírus que infectam o animal por meio de fatores ambientais e de manejo, sendo de etiologia complexa (multifatorial), de acordo com Barcellos *et al.* (2017).

As doenças infecciosas do trato respiratório causam grandes prejuízos à cadeia produtiva de suínos, em todos os países com produção intensiva, devido aos gastos com medicamentos, redução no desenvolvimento dos animais e aumento da mortalidade e das condenações no abate (MORÉS *et al.*, 2015), relacionadas a pneumonias, pleurites e/ou abscessos (BARCELLOS *et al.*, 2008). Representam um dos maiores desafios nos sistemas de confinamento e de alta produção de suínos (BARCELLOS *et al.*, 2017) em função das características atuais dos mesmos, pois além de estarem confinados, há uma alta densidade da população e, muitas vezes, ocorre a mistura de leitões de diferentes origens gerando grande contato e chances para disseminação das enfermidades, conforme relatado por Morés *et al.* (2015).

Os agentes primários são àqueles que predisõem a infecções secundárias, de forma geral, iniciando a doença interferindo nas defesas do sistema respiratório do hospedeiro, sendo os principais agentes primários no Brasil da parte viral, Influenza vírus A (IAV) e Circovírus suíno tipo 2 (PCV2) e da parte bacteriana *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mh) e *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) (BARCELLOS, 2017). E os agentes secundários mais relevantes, ainda de acordo com Barcellos *et al.* (2017), são *Glasserella parasuis* (Gps) e *Pasteurella multocida* (Pm), e também são listados *Bordetella bronchiseptica* e *Streptococcus suis* (PETRI, SONALIO E OLIVEIRA 2023).

Assim como relatado anteriormente, há relação importante entre o ambiente, o manejo e o surgimento das doenças respiratórias, sendo este um fator predisponente/desencadeante principalmente pela mistura de lotes, em granjas que não possuem ciclo completo, mas sim que recebem animais de diferentes origens, chamadas de granjas com sistema de múltiplos sítios, como relatam estudos de Barcellos *et al.* (2008). Também fazem parte destes fatores o tamanho do lote onde quanto maior a quantidade de animais possivelmente infectados, maior a chance de transmissão entre estes e os saudáveis, a lotação de baias (mais animais, maior

chance de infecção), ventilação, temperatura e umidade, entre outros (BARCELLOS *et al.*, 2008). O Quadro 1 apresenta um resumo dos fatores de risco às doenças respiratórias dos suínos.

Quadro 1 – Resumo dos fatores de risco às doenças respiratórias dos suínos

| Fator de risco | Descrição |
|--|---|
| Tipo de rebanho e fluxo de animais | Granjas de múltiplos sítios que recebem animais de diversas origens. |
| Tamanho do lote | Quanto maior o lote, maior a possibilidade de infectados em meio aos saudáveis. |
| Lotação das baias e galpões | Quanto maior o número de alojados, maiores os problemas com doenças respiratórias. |
| Volume de ar nos galpões | Volume de ar adequado (superior a 3,5m ³ /animal) dilui o número de partículas em suspensão, previne pleurisia. |
| Ventilação | Proporciona conforto térmico, movimenta e elimina partículas (movimento superior a 60m ³ por hora por suíno). |
| Temperatura e umidade | Temperatura adequada, evita o estresse térmico e consequentemente a piora do quadro (temperatura varia de acordo com fase); A umidade prejudica o trânsito do muco, sendo alta deixando o muco fluido e baixa, muco viscoso (para deslocamento adequado do tapete mucoso a umidade relativa deve ser 60-80%). |
| Gases | Os principais gerados nas criações (amônia, H ₂ S e CO ₂) são tóxicos as principais defesas do sistema respiratório (macrófagos e células produtoras de muco), diminuindo a proteção do animal, sendo assim é importante reforçar a limpeza periódica. |
| Pó | O excesso gera problema no trato respiratório, prejudicando o mecanismo de defesa mucociliar e alveolar, portanto atentar a ventilação, ração de granulometria fina e excesso de esterco no piso das baias. |
| Pressão de infecção | Aumentam a pressão de infecção: número alto de leitões que compartilham mesmo espaço aéreo (densidade de alojamento e volume de ar disponível) influencia no número de partículas no ar; multiplicidade de sorotipos que podem infectar os animais; e baias vazadas, maior transmissão por contato direto dos animais. |
| Higiene das baias e tipo de ocupação dos galpões (contínuo ou todos dentro-todos fora) | Higienizar para diminuir pressão de infecção (poluentes que lesam mecanismos de defesa), diariamente sem água retirando o excesso de fezes e quanto ao tipo de ocupação, a contínua não esvazia o local e assim, não há limpeza e desinfecção como no “todos dentro-todos fora” a cada troca de lote, sendo assim o segundo se mostra vantajoso contra o surgimento das enfermidades. |
| Doenças associadas | Diarreia é fator de risco para doenças respiratórias, assim como ingestão de rações contaminadas com micotoxinas imunodepressoras que afetam a resposta a infecções, |

| | |
|--|---|
| | prejudicando programas vacinais, desencadeando as enfermidades |
| Manejo nos prédios (medicações, baia hospital, troca de leitões) | Ter local previamente preparado para receber animais doentes é eficaz para recuperações e redução de mortalidade (baia hospital), assim como ter mão de obra adequada, o que aumenta as chances do leitão ser medicado precocemente e se recuperar, importante também para auxiliar o animal a ingestão de água e aplicar medicações via parenteral (leitões fracos para ingerir dose necessária por via oral). |
| A aspersão com desinfetantes e doenças respiratórias | Aspersão com desinfetantes (base de fenóis e cresóis) útil para instalações de engorda e em áreas com baixa presença de fezes para maternidade* |

Fonte: Adaptado de Barcellos *et al.*, 2008

Legenda: *Há diferentes estudos, com diversas técnicas, resultados e condições sobre a aspersão de desinfetantes (e composições do mesmo), vide Barcellos *et al.* (2008).

O CDRS é mais comumente observado em suínos em fase de engorda com taxas de mortalidade variando de 2 a 10% e taxas de morbidade variando de 10 a 40% (PETRI, SONALIO E OLIVEIRA, 2023).

Associações de agentes infecciosos virais e bacterianos, combinados a fatores de risco ambientais e de manejo desencadeiam os quadros clínicos nos lotes (MORAES *et al.* 2013), e seguindo os estudos de Petri, Sonalio e Oliveira (2023), os sinais clínicos mais frequentes do complexo são a tosse, febre, dispneia, diminuição da ingestão de alimentos, até mesmo pneumonia fatal, também é consentida a associação de lesões pulmonares (pleurisia e consolidação) com o baixo desempenho em relação a ganho médio de peso diário (GMPD) e retorno econômico podendo resultar em uma perda financeira estimada em até \$6,55 por animal abatido (FERRAZ, *et al.* 2020), e o agravo pode ser influenciado por diversos fatores como idade, imunidade e ambiente, sendo que casos graves podem levar a pneumonia, pleurisia e infecções secundárias.

O diagnóstico pode ser complexo devido aos múltiplos patógenos envolvidos e à similaridade dos sinais clínicos com outras doenças respiratórias, devendo se iniciar na abordagem clínica, observação dos animais e podendo incluir exames complementares como ensaios sorológicos, reação em cadeia da polimerase (PCR) e cultura bacteriana, onde é essencial uma abordagem diagnóstica minuciosa para identificação dos agentes e tratamento adequado (PETRI, SONALIO E OLIVEIRA 2023), além disso, necropsia e histopatológico dos pulmões são de suma importância para caracterização do complexo. Em necropsia, conforme relatado por

Moraes *et al.* (2013), macroscopicamente, o principal achado, descrito em todos os animais da pesquisa em questão foi a consolidação pulmonar, mas também tem grande significado as lesões de pleura, já microscopicamente, o principal achado foi a broncopneumonia supurativa. O monitoramento de lesões pulmonares em suínos é uma ferramenta essencial para avaliar os fatores de risco nas granjas e implementar medidas de prevenção ou controle (PETRI, SONALIO E OLIVEIRA, 2023).

Já é sabido que o CDRS é mundialmente conhecido pela importância que representa à suinocultura devido às grandes perdas econômicas decorrentes de mortalidade, de animais que se tornam refugos e da condenação de carcaças (BROMBILLA *et al.*, 2019).

As descrições de Brombilla *et al.* (2019) apontam os baixos índices zootécnicos causados pelas pneumonias bem como os altos gastos com medicamentos e o prejuízo das condenações de carcaças em abatedouros, onde aproximadamente 50% dos animais apresentam algum tipo de lesão pulmonar, sendo que estas lesões respondem por 50% de todas as condenações de carcaças. E por esse motivo o monitoramento de lesões pulmonares em suínos é uma ferramenta essencial, como elucidado por Petri, Sonalio e Oliveira (2023), para que sejam avaliados os fatores de risco nas granjas e desta maneira poder implementar as melhores medidas de prevenção ou controle possíveis.

Por conta da grande significância do impacto das condenações de carcaças nos custos de produção, cada vez mais os conhecimentos gerados por pesquisas são implantados por sanitaristas, segundo Brombilla *et al.* (2019), a fim de buscar o diagnóstico diferencial para essas lesões pulmonares, sempre buscando pelo agente causal das mesmas e de forma direta auxiliar a prevenção e até cura para as enfermidades. Portanto, os abatedouros representam grande importância no quesito de coleta de dados que auxiliam a melhorar o status sanitários dos rebanhos, bem como a melhorar e diminuir a ocorrência das lesões e sua gravidade. Conforme relatado por Petri, Sonalio e Oliveira (2023), os médicos veterinários têm o poder para observar, examinar e avaliar de forma visual os suínos na linha de abate quanto as lesões de pleurisia e consolidação pulmonar e devem ser analisadas com cautela, devido as lesões poderem já estarem cicatrizadas ao momento do abate (BARCELLOS *et al.*, 2017), sendo a inicial ocorrida durante creche ou recria.

Portanto, ter atenção na fisiopatogenia das doenças é de extrema importância nesse quesito para descrição das lesões e consequente diagnóstico.

Brombilla *et al.* (2019) afirma que é importante salientar que a capacidade respiratória adequada é fundamental para o crescimento e engorda dos suínos e estas desordens respiratórias constituem-se um dos problemas mais importantes na suinocultura moderna, por conta das grandes perdas econômicas e produtivas já ressaltadas anteriormente.

2.1 COINFECÇÕES DO COMPLEXO DE DOENÇAS RESPIRATÓRAS DOS SUÍNOS

Os problemas respiratórios em suínos raramente são causados por um único agente, é mais comum que seja por vários agentes patogênicos que atuam ao mesmo tempo (MARTÍNEZ *et al.*, 2020), e que associados as condições ambientais e de manejo inadequadas, desencadeiam o CDRS. Sendo assim, na maioria dos casos, estão envolvidos os principais agentes primários que afetam o sistema respiratório: Circovírus suíno tipo 2, Influenza A (IAV, vírus da gripe suína) e *Mycoplasma hyopneumoniae* e por meio destes, outros agentes secundários (oportunistas) aproveitam a infecção primária, como *Pasteurella multocida*, entre outros (MARTÍNEZ *et al.*, 2020).

Existem três formas mais frequentes e importantes no Brasil, segundo Barcellos *et al.* (2017), com relação a apresentação das doenças respiratórias: sinais respiratórios decorridos da associação IAV e *Gps* frequentemente na creche; sinais respiratórios por *M. hyopneumoniae* podendo ocorrer desde recria até terminação, tendo comum associação com *P. multocida* mas também podendo haver infecções concomitantes com IAV, *App*, *Gps* e outros; e pneumonia por *App* ocorrendo nas fases de recria e terminação que comumente pode ocorrer com associação de infecção secundária, tendo *Mh* como um dos principais agentes envolvidos nos casos de pleurísias detectadas em frigoríficos, que é uma lesão atribuída a infecção por *App* mas também por *Pm* (TURNI *et al.*, 2021). O Quadro 2 apresenta algumas interações de agentes em coinfeções no CDRS, além das suas principais características

Quadro 2–Exemplos de interação de agentes em coinfeções no CDRS e suas principais características

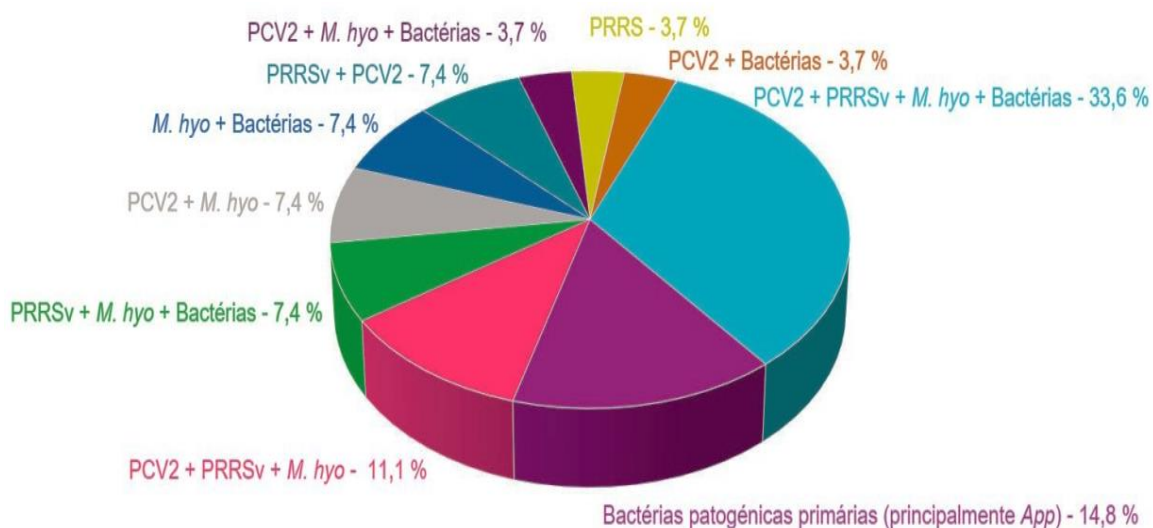
| Coinfecção | Interação/caracterização |
|---|--|
| <i>M. hyopneumoniae</i> e PCV2 | <i>Mh</i> potencializa a gravidade das lesões produzidas por PCV2 (pulmões e órgãos linfoides), aumentando replicação do vírus e sua persistência nos tecidos, aumentando a circovirose sistêmica. |
| <i>M. hyopneumoniae</i> e <i>P. multocida</i> | Bastante prevalente no Brasil, estudos no Sul diagnosticaram 97,6% desta coinfeção nos pulmões; <i>Mh</i> aumenta a ação e multiplicação de <i>Pm</i> no pulmão por meio de aumento da conjugação de Lectina (receptor encontrado em <i>Pm</i> que auxilia aderência). |
| <i>M. hyopneumoniae</i> e Influenza A | <i>Mh</i> possivelmente aumenta a virulência de estirpes virais pouco virulentas que infectam os suínos causando aumento significativo das lesões pulmonares. |
| PCV2 e outros vírus e/ou bactérias | Raramente encontrado em infecção simples; Associações são sinérgicas ao PCV2 pois aumentam sua carga viral e conseqüentemente aparecimento de surtos de alta severidade. |
| Influenza A e outros patógenos | Sinais mais severos e duradouros comparados a infecções simples e diversos fatores se tornam críticos em coinfeções; IAV e <i>Gps</i> é comum e muitas vezes grave, afeta nível imunitário, coloniza fortemente. |
| <i>M. hyopneumoniae</i> e <i>Ascaris suum</i> | Pouca ocorrência; Suínos infectados com <i>A. suum</i> apresentam diminuição da proteção vacinal contra <i>Mh</i> e há aumento de lesões pulmonares. |

Fonte: Adaptado de Barcellos *et al.* (2017) e Martínez *et al.* (2020)

Existem outras interações possíveis, como descrito por Martínez *et al.* (2020) e Barcellos *et al.* (2017), por exemplo *Mh* e Vírus da Síndrome Reprodutiva e Respiratória Suína (PRRSV), bem frequente, mas nunca relatado em território brasileiro, também há interação entre *Mh* e *App*, sendo possível até com mais de 2 agentes por infecção.

M. hyopneumoniae é o agente que mais participa das coinfeções, segundo Martínez *et al.* (2020), estudos mostram que essas são as que tendem a ter as piores conseqüências para os afetados, podendo interagir tanto com agentes primários quanto secundários, potencializando e prolongando lesões e sinais clínicos, por este motivo seu controle se torna essencial para reduzir os problemas causados aos animais e claro, no aspecto econômico. Na Figura 4 é possível observar diagnósticos de coinfeções do CDRS.

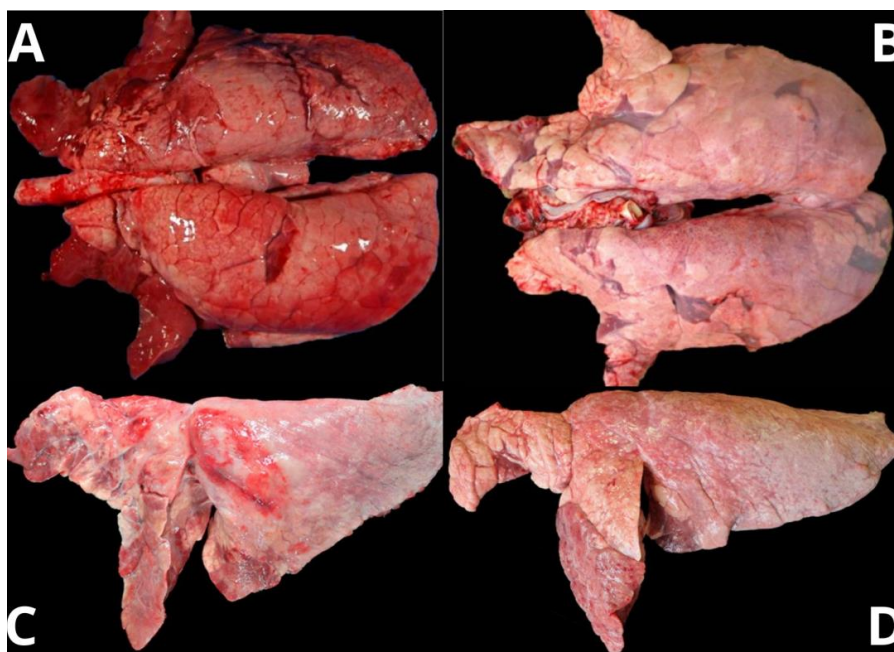
Figura 4– Coinfecções do CDRS diagnosticados pela Faculdade de Veterinária da Universidade de Múrcia



Fonte: Martínez *et al.* (2020)

A Figura 5 apresenta lesões pulmonares em suínos, com presença de coinfeções.

Figura 5 – Lesões pulmonares em suínos com presença de coinfeções



Fonte: Martínez, *et al.* (2020)

Legenda: **A** – coinfeção *M. hyopneumoniae* e vírus Influenza A: consolidação pulmonar em lobos apicais e de menor extensão em diafragmático vindo de *Mh* e para IAV mais precisamente vê-se um padrão intersticial (pneumonia intersticial); **B** – coinfeção *Mh* e PRRSV: áreas de consolidação por

Mh e pulmão não colapsado com áreas de lesões castanho-avermelhadas características de PRRSV; **C** – coinfeção *Mh* e *App*: áreas de consolidação por *Mh* e lesão ovalada com fibrose pleural e zonas hemorrágicas em lobo diafragmático por *App*; **D**–coinfeção *Mh* e *Pm*: ambas causam lesões tipo consolidação, *Mh* com consolidações de aspecto “deprimido” e *Pm* consolidações de aspecto “sobre elevado”

3 MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE

As bactérias do gênero *Mycoplasma* são organismos simples e pequenos, de genoma pequeno são considerados os menores microrganismos autorreplicantes, que diferentemente dos outros procariontes, não possui parede celular, sendo classificada como Mollicutes. Até o momento são conhecidas 123 espécies deste microrganismo, que normalmente estão presentes aderidas em superfícies celulares (rara vida livre) do tecido do hospedeiro, mas também já foi descrito a presença destes dentro de células eucarióticas, segundo estudos feitos por Weber (2012) e Menin *et al.* (2019), podendo compor a microbiota normal do hospedeiro ou de uma forma patogênica.

A espécie *M. hyopneumoniae* é amplamente conhecida por causar a pneumonia enzoótica suína (PES), uma doença respiratória de caráter crônico (WEBER, 2012). É um agente espécie-específico, pleomórfico por não possuir parede celular, isolado pela primeira vez em 1965 por Mare e Switzer que reproduziram experimentalmente a PES, confirmando esta espécie como agente etiológico (LOPES *et al.*, 2021; BARCELLOS *et al.*, 2017).

É encontrado em cavidade respiratória, principalmente entre os cílios e na ponta das microvilosidades de células de epitélio de traqueia, brônquios e bronquíolos aderidas por adesinas de superfície, localizando-se em mecanismos de defesa, característica essencial a colonização do microrganismo já que desta forma o sistema imune possui dificuldade de agir por conta da localização da bactéria, bem como prejudica eficácia de tratamento antimicrobianos e vacinais, tanto pelo fato de estar localizado em mecanismos de defesa, quanto pela falta de parede celular, estrutura onde alguns antibióticos (penicilinas, cefalosporinas e bacitracinas) agem, fazendo-se necessário substâncias que interfiram em síntese proteica ou de ácidos nucleicos, sendo o controle ambiental essencial neste quesito, já que a bactéria é sensível a calor, detergente e desinfetantes como amônia quaternária (LOPES *et al.*, 2021; MENIN *et al.*, 2019; BARCELLOS *et al.*, 2017; WEBER, 2012).

Mh possui a capacidade de alterar ou desviar a resposta imune e predispor suínos a infecções secundárias, o que seria explicado pela localização do *Mh* em cílios do trato respiratório, onde os mediadores de defesa têm difícil acesso e que, além disso, é capaz de apresentar uma variedade de proteínas de superfície, sendo

necessária uma adaptação da resposta imune do hospedeiro frente a cada nova proteína bacteriana (BARCELLOS *et al.*, 2017).

Este microrganismo possui metabolismo limitado e poucas vias biossintéticas, sendo que a ausência de algumas dessas vias faz com que a bactéria precise de aminoácidos, purinas, pirimidinas e componentes da membrana celular derivados do ambiente em que está crescendo, por isso precisa de contato íntimo com as células do hospedeiro, fazendo com que seu requerimento nutricional seja complexo, o que explica a grande dificuldade do cultivo *in vitro* da bactéria, que possui crescimento fastidioso de 2 a 8 semanas necessitando de meio altamente nutritivo e incubação a 37°C, pH entre 7,2 e 7,8, sendo assim um meio extremamente específico para replicação efetiva (LOPES *et al.*, 2021; MENIN *et al.* 2019).

Até então, aparentemente, *Mh* infecta apenas o trato respiratório de suínos, mas existem diversos isolados de campo que possuem diferentes patogenicidades, sendo os principais fatores de patogênese que influenciam na virulência, segundo Menin *et al.* (2019). O Quadro 3 apresenta os fatores de patogênese associados à virulência de *Mh*

Quadro 3 – Fatores de patogênese associados à virulência de *Mh*

| Fator de patogênese | Descrição |
|--|---|
| Adesinas | Proteínas de membrana que servem para aderência da bactéria nas células de defesa ciliadas. |
| Peróxidos/Superóxidos | Produz essas substâncias que são responsáveis pela ciliostase traqueal e também hemólise <i>in vitro</i> . |
| Proteínas com configuração de superantígenos | Proteínas que se ligam a receptores de células T e de células apresentadoras de antígenos (APCs). |
| Lipoproteína de membrana celular | Induzem superativação dos macrófagos e liberação de TNF- α , IL-1 e IL-6. |
| Endotoxinas | Diferente dos lipopolissacarídeos (LPS) e mais potentes, são moléculas complexas constituídas de diversos açúcares, glicerol e ácidos graxos. |

Fonte: Adaptado de MENIN *et al.*, 2019

O pulmão possui contato direto com esses microrganismos do meio externo que podem chegar tanto as vias aéreas superiores como inferiores, existem alguns mecanismos de defesa, como mecânicos, bioquímicos e imunológicos, conforme

descrito por Barcellos *et al.* (2017), que garantem saúde e baixa taxa de infecção e estão simplificados no Quadro 4, destacando as defesas atingidas pelo *Mh*.

Quadro 4 – Mecanismos de defesa pulmonares

| Defesa | Descrição da barreira |
|--|--|
| Cornetos (conchas) nasais | Barreira mecânica; Aquecem, umidificam e filtram; Impedem a passagem de partículas maiores de 10 micras. |
| Traqueia, brônquios e bronquíolos* | Barreira mecânica; Defesa mucociliar; Remove mecanicamente as sujidades e os agentes infecciosos aprisionados no muco que são transportados até a faringe e deglutidos (eliminados nas fezes). |
| Lisozima, ferritina e betalisina | Barreiras bioquímicas. |
| Imunidade celular e humoral – anticorpos, IgA no muco, macrófagos alveolares * | Barreira imunológica (mais importante); Constantemente desafiados pelos mecanismos de patogenicidade dos agentes; Influenciado por desafios ambientais, manejo, estresse. |

Fonte: Adaptado de Barcellos *et al.*, 2017

Legenda: * defesas que são atacadas por *Mh* na PES

3.1 PNEUMONIA ENZOÓTICA SUÍNA (PES)

A Pneumonia Enzoótica Suína é uma doença respiratória crônica, que apresenta distribuição mundial, onde estima-se sua presença em 90% das granjas e em 80% dos suínos produzidos de forma intensiva no mundo, estando em quase todos os rebanhos suínos, sendo que no Brasil aproximadamente 95% das granjas comerciais sejam positivas para *Mh* e ainda faz parte do CDRS, já elucidado neste estudo, onde participa de coinfeções juntamente a outras bactérias e/ou vírus, sendo o *Mh* um agente primário que propicia o acometimento do suíno por infecções secundárias (MENIN *et al.*, 2019; TAKEUTI E BARCELLOS, 2017; WEBER, 2012).

Uma doença que causa quadros de broncopneumonia crônica e imunossupressão, o que auxilia as coinfeções, de alta morbidade, baixa mortalidade e que implica em grandes perdas econômicas com redução de ganho de peso o que diminui preço de venda da carcaça, além dos gastos com tratamento (MENIN *et al.*, 2019; TAKEUTI E BARCELLOS, 2017; WEBER, 2012).

3.1.1 Patogenia

A patogenia da PES é complexa e envolve: aderência, colonização, citotoxicidade, competição por substratos (nutrição da bactéria), evasão e modulação da resposta imune (MENIN *et al.* 2019).

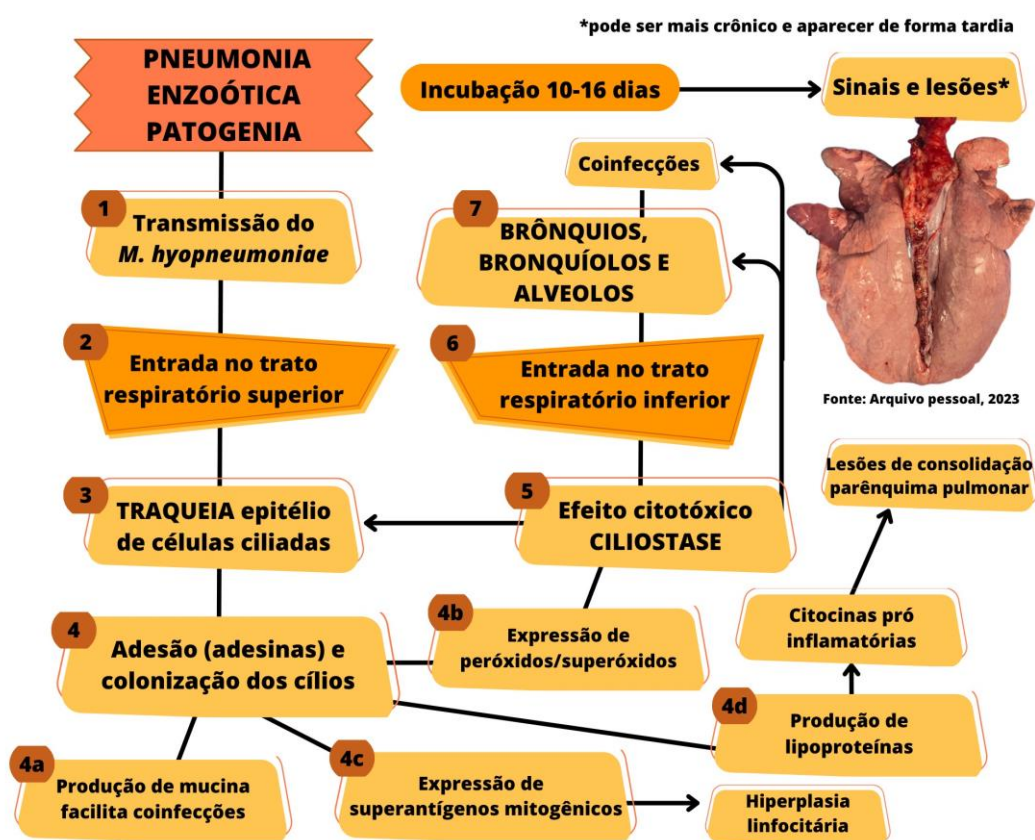
Mh infecta a mucosa inicialmente da traqueia e depois brônquios e bronquíolos até chegar nos alvéolos, atacando o sistema mucociliar causando a perda dos movimentos destas células ciliadas (ciliostase), por se ligar a superfície dos cílios e dessa maneira compromete a limpeza do trato respiratório, deixando que o patógeno avance do trato superior para o trato inferior (LOPES *et al.*, 2021; MARTÍNEZ *et al.*, 2020; MENIN *et al.*, 2019). Além disso ocorre hiperplasia de tecido linfóide associado à mucosa respiratória (BALT) (MARTÍNEZ *et al.*, 2020). Ambos ataques irão favorecer que a bactéria, além de avançar até os alvéolos, consiga também sucesso na colonização, proliferação e favorecimento da entrada de outros agentes, por ter inutilizado um dos sistemas de defesa do sistema pela ciliostase (MARTÍNEZ *et al.*, 2020; MENIN *et al.*, 2019), causando inclusive, a perda dos cílios e morte celular (LOPES *et al.* 2021).

O fato da ciliostase, além de auxiliar para o avanço da bactéria agir em brônquios e bronquíolos, também agrava o quadro clínico e imunossupressão do animal, já que o microrganismo consegue alterar o tamanho e expressão das lipoproteínas da membrana celular (LOPES *et al.*, 2021).

A bactéria se liga com auxílio de um de seus mecanismos de patogenicidade, as adesinas, que causam adesão firme às células ciliadas e que desta forma além de prejudicar a defesa do trato respiratório ainda auxilia a proteção da bactéria contra o sistema imune do hospedeiro e de antimicrobianos (MENIN *et al.*, 2019). Além disso, o microrganismo é capaz de se reconfigurar antígenicamente a sua superfície por não possuir parede celular, usa fatores de mimetismo (fator de cobertura) que mimetizam antígenos do próprio organismo e produzem proteínas que se ligam aos anticorpos e assim possibilitam a evasão pelo sistema imune (LOPES *et al.*, 2021; MENIN *et al.*, 2019).

Na Figura 6 é possível observar o esquema resumindo a patogenia da PES.

Figura 6 – Esquema patogenia PES



Fonte: Adaptado de Menin *et al.* 2019

A principal forma de transmissão da infecção por *Mh* é através do contato direto (horizontal) com as secreções respiratórias de animais infectados e contato com aerossóis induzidos pela tosse (MENIN *et al.*, 2019), onde a presença de um único infectado já é suficiente para disseminação dentro da propriedade (LOPES *et al.*, 2021). Mas a transmissão de porca para leitão, já a partir do primeiro dia de vida, também é de grande importância (TAKEUTI E BARCELLOS, 2017).

Há também a possibilidade da transmissão indireta por meio das secreções nasais presentes em ferramentas, equipamentos, roupas e veículos (PORCINEWS, 2022). Ainda, *Mh* possui resistência a baixas temperaturas e sua viabilidade é favorecida pela presença de poeira, facilitando a transmissão indireta da bactéria (TAKEUTI E BARCELLOS, 2017).

Embora o contato direto seja a principal via de transmissão do agente, pesquisas consideram o risco de um rebanho ser infectado com outras granjas vizinhas nas proximidades, os estudos exploram a capacidade da bactéria ser transmitida pelo ar, já que *Mh* pode ser carregado via aerógena e percorrer até 9,2 km

de distância e conforme relatado por Lopes *et al.* (2021) e Takeuti e Barcellos (2017), foi confirmado por testes que recolheram amostras de ar de diferentes direções e distâncias a partir de uma granja infectada e o agente foi detectado em seis pontos de coleta, sendo que em três amostras o agente encontrava-se viável após inoculação intra-traqueal, induzindo sinais clínicos e lesões pulmonares.

3.1.2 Sinais clínicos, lesões patológicas e diagnóstico

Os sinais clínicos da PES ocorrem mais em fases de recria e terminação, mas muitas infecções podem ser subclínicas, sendo que, quando há clínica o principal sinal é a tosse seca não produtiva e em caso de complicações secundárias é bastante observado dispneia, perda de apetite, prostração, febre, pelo eriçado, baixo ganho de peso diário e refugagem (mais severos em caso de coinfeções), de acordo com as descrições de Lopes *et al.* (2021), Maes (2020), Menin *et al.* (2019) e Barcellos *et al.* (2017). Esses sinais em geral aparecem em média 13 dias após a infecção do animal podendo chegar até 27 dias após para início de manifestação clínica onde a tosse como principal sinal tem seu aparecimento por volta dos 10 a 16 dias pós infecção, atingindo seu máximo em 4 ou 5 semanas e após esse período desaparece gradualmente, por este motivo que nos frigoríficos é possível encontrar nas avaliações pulmonares lesões já cicatrizadas (LOPES *et al.*, 2021; MAES, 2020; MENIN *et al.*, 2019; BARCELLOS *et al.*, 2017).

Os sinais respiratórios possuem forte associação com fatores ambientais, de manejo e estresse, principalmente frio ou calor excessivos e também fatores de superlotação, excesso de contaminação ambiental, excesso de gases e umidade, múltiplas origens, problema com cochoss em relação a dificuldade de acesso ou fluxo deficiente e, além dos fatores predisponentes, variam de acordo com susceptibilidade do animal, virulência da cepa e extensão de lesão pulmonar (MENIN *et al.*, 2019; BARCELLOS *et al.*, 2017).

No Quadro 5 estão descritos os sinais clínicos em ordem de complicação e suas respectivas consequências.

Quadro 5 – Complicação de sinais e consequências

| Sinais | Consequências |
|----------------------------------|---|
| i. Sinais respiratórios crônicos | Tosse seca não produtiva crônica e persistente que se evidencia com os animais em movimento; Anorexia, apatia, pirexia, cerdas arrepiadas, dispneia após mínima movimentação. |
| ii. Diminuição do crescimento | Índice de conversão alimentar aumenta em 10 a 20%, ocorrendo atraso no crescimento impactando em até 3 a 4 semanas a mais para estar em peso de abate. |
| iii. Complicações pulmonares | Crises de tosse e dispneia, broncopneumonia ou pleuropneumonia graves e irreversíveis e tendo infecção secundária, os sinais ficam mais severos e há início de tosse produtiva, com corrimento nasal mucoso ou muco-catarral. |

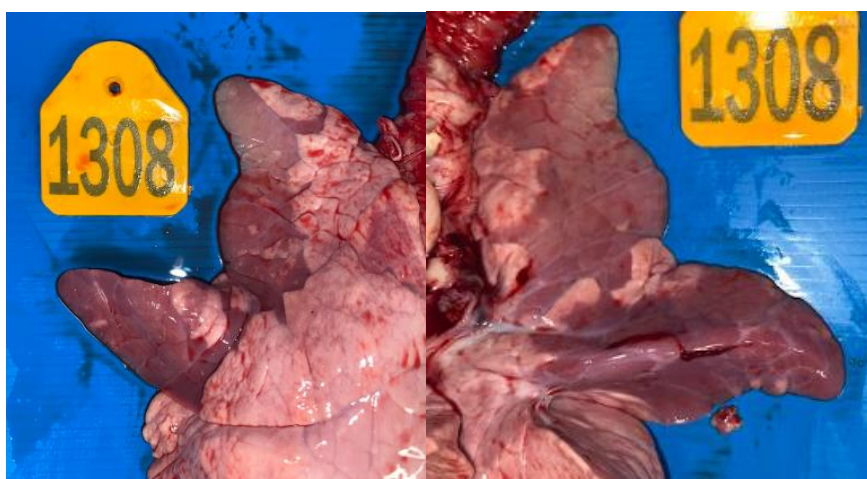
Fonte: adaptado de MENIN *et al.*, 2019

Em achados patológicos macroscópicos, são facilmente observadas áreas com lesões de consolidação pulmonar, predominantes em região cranioventral, principalmente nos lobos apicais, que se deve a fatores gravitacionais que fazem com que o aporte bacteriano se acumule nesta região, mas todos lobos podem ser acometidos com lesões de consolidação de coloração indo do púrpura (lesão mais aguda/recente) à acinzentada (lesões mais crônicas) (MAES *et al.*, 2023; LOPES *et al.*, 2021; MENIN *et al.* 2019). E microscopicamente varia de acordo com o progresso da doença, de acordo com Lopes *et al.* (2021), inicialmente há proliferação linfoide, podendo estender até camada muscular da submucosa dos bronquíolos e logo após poderá ocorrer infiltração de linfócitos e monócitos nas regiões próximas aos brônquios, bronquíolos e vasos pulmonares e, conforme se agrava a doença, as paredes alveolares ficam espessas e ocorre hiperplasia de folículos linfoides juntamente a estenose das vias aéreas.

O diagnóstico presuntivo da PES pode ser feito com as manifestações clínicas e os achados de necropsia citados anteriormente. Sendo assim a tosse seca não produtiva, juntamente com a queda do desenvolvimento do animal e as típicas consolidações pulmonares cranioventrais, porém nenhum destes são sinais patognomônicos para PES e dessa forma são necessários outros exames conclusivos (LOPES *et al.*, 2021; MENIN *et al.* 2019; MAES, 2015). Uma das formas diagnósticas de *Mh* é o isolamento, porém é de difícil confecção, pois o agente é fastidioso (exige níveis altíssimos de nutrientes e condições extremamente específicas como já descrito anteriormente) e bastante demorado, sendo assim esta

técnica é raramente utilizada para o diagnóstico, por isso, para detecção conclusiva, utiliza-se a PCR, uma reação sensível e específica, podendo ser feita através de amostras de animais vivos (lavado bronco alveolar e suabes nasal e traqueo-bronquial) ou mortos (tecido pulmonar) (LOPES *et al.*, 2021; MENIN *et al.* 2019; MAES, 2015). Também há possibilidade de exames como histopatológico e imunofluorescência direta, mas segundo mesmos autores, ambos são presuntivos e de sensibilidade limitada. A Figura 7 apresenta uma consolidação pulmonar cranioventral.

Figura 7 – Consolidação pulmonar cranioventral



Fonte: Arquivo pessoal, 2023

3.1.3 Tratamento, prevenção e controle

Tratamentos possuem diversas formas de administração, no caso da PES com antibióticos, podem ser adicionados a forragem ou na água, facilitando aplicação e diminuindo o estresse do animal, porém com o surgimento de múltiplas resistências antimicrobianas a aplicação é feita somente se necessário e com medicamento escolhido de forma cautelosa (LOPES *et al.*, 2021).

As principais classes de antimicrobianos utilizados de forma eficaz contra *Mh* são as tetraciclínas, macrolídeos, lincosamidas, pleuromutilinas, anfenicois, aminoglicosídeos e fluorquinolonas podendo serem todas administradas tanto de forma injetável como oral (MAES *et al.* 2020), sendo as tetraciclínas e macrolídeos os mais frequentemente utilizados para tratamento e controle de infecções

respiratórias (LOPES *et al.*, 2021), apesar de haver resistência na maioria destes segundo os autores.

Os animais infectados podem ser tratados por meio de medicamentos antimicrobianos contra o *Mh*, mas é importante lembrar o fato de que o agente não possui parede celular, tornando-o resistente a todos os antibióticos betalactamase, alguns macrolídeos (como eritromicina) e também as tetraciclina, mas que mesmo assim, essas últimas podem ser utilizadas, por isso é importante analisar cuidadosamente a medicação, para ter certeza que o antimicrobiano irá erradicar a bactéria e não contribuir com a resistência (LOPES *et al.*, 2021; MAES *et al.*, 2020).

A prevenção e o controle contra *Mh* consiste na adoção de medidas de biossegurança com a otimização das práticas de manejo e instalações. A vacinação também uma forma de controle, porém há falhas na imunização devido à diferença entre a cepa vacinal e a de campo (BROMBILLA *et al.*, 2019).

Basicamente para prevenção e controle da PES os pontos a serem melhorados são todos aqueles reconhecidos como fatores de risco, sendo assim de acordo com Lopes *et al.* (2021) e Maes *et al.*, (2007) é necessária otimização dos seguintes pontos:

1. Sistema de produção: o sistema “todos dentro-todos fora” é um fator importante para interromper o curso de infecção e transmissão nas granjas, permitindo uma limpeza das instalações entre os lotes, melhorando desempenho e diminuindo estresse já que o grupo todo é movimentado junto entre fases;
2. Ventilação adequada: permite menor pressão de infecção no local de criação tendo um manejo adequado das cortinas das instalações;
3. Compra de animais: rebanhos fechados possuem imunidade de rebanho mais estável em comparação a rebanhos com suínos comprados, mas caso seja uma necessidade, avaliar cuidadosamente o estado de saúde do rebanho de origem;
4. Densidade animal: reduzir a densidade dos animais, pois aglomeração aumenta transmissão e estresse, tornando os animais mais suscetíveis, em geral é interessante um espaço igual ou superior a 0,7m² por suíno;

5. Condições das habitações: importante alojar os animais em ambientes que tenham ótimos controles de temperatura, ventiladores, cortinas e fácil manutenção;
6. Biosseguridade: importante que haja higiene, controle de pragas, movimentação restrita de pessoas e equipamentos entre fases;
7. Prevenção de outras doenças: medidas para controle de parasitas, bactérias e vírus por meio de medicamentos, vacinação e manejo adequado.

Diversos procedimentos e políticas são passíveis de aplicação, buscando melhorar o controle da saúde do rebanho, as estratégias de vacinação, redução de fatores estressantes e outras estratégias modernas são necessárias e úteis, mas mesmo o manejo mais cuidadoso não tem capacidade de proteger o rebanho de todas as infecções bacterianas (LOPES *et al.* 2021).

3.1.4 Impacto econômico

A PES é uma doença altamente contagiosa de grande incidência nas granjas brasileiras e por todo mundo e responsável por grandes perdas econômicas na suinocultura, sendo o principal impacto econômico causado pela enfermidade a queda de produtividade, podendo desfavorecer em até 30% o ganho de peso do animal (PORCINEWS,2021), as perdas devidas lesões pulmonares são de cerca de 2,52kg por suíno abatido. As perdas econômicas associadas a infecção por *Mh* está entre os quatro desafios sanitários com maiores perdas de acordo com estudos de Holtkamp (2015), que também relatou sobre os prejuízos serem maiores durante a terminação, custando \$5,82 por suíno afetado apenas pelo *Mh*, em pesquisa realizada nos Estados Unidos, que por ano, extrapolando, os gastos estariam entre 375 e 400 milhões de dólares.

Os suínos afetados pela PES ingerem quantidade alimentar inferior a necessária para sua manutenção e desenvolvimento, levando a diminuição do potencial de cada animal na síntese muscular e acúmulo de gordura, sendo assim o peso vivo é diminuído bem como a qualidade da carcaça (MAES *et al.*, 2023; FERRAZ, 2020). Conforme Ferraz *et al.* (2020), foram relatados em pesquisas que suínos que no momento do abate apresentam mais de 10% de lesões de

consolidação que culminaram na redução de 9,3% do crescimento desses animais e outros estudos que relatam aumento da taxa de conversão alimentar o que diminui o ganho de peso diário (GPD) do suíno.

O estudo conduzido por Ferraz *et al.* (2020), estudou o efeito sobre o GPD e impacto econômico causados pelos achados de lesões em suínos de terminação, onde os animais foram pesados ao início do experimento com 75 dias de idade e repetida a pesagem 1 semana antes do abate (animais com 180 dias) e após abate foram coletadas as amostras de pulmão para avaliação das lesões de consolidação. Como resultados da pesquisa, 68,5% dos animais possuíam lesões pulmonares indo de 3,84% de acometimento do pulmão a 27,9% da área pulmonar e nas análises de associação da lesão com GPD, foi observada a relação de a cada 1% de área lesão correspondia-se a 1,8g na diminuição de GPD, todos os animais da pesquisa tiveram diminuição do ganho de peso em comparação aos animais sem lesões. E de forma econômica, avaliou-se a perda de \$6,55 para cada animal com mais de 15% de lesões.

Resultados diferentes podem ocorrer principalmente devido à idade de infecção e medida do GMPD, pois animais mais velhos em fase de terminação apresentam menor variação de peso que animais mais jovens e podem ter associações menos significativas com lesões pulmonares (FERRAZ, 2020).

O frigorífico é um ponto de verificação fundamental para mais informações sobre estado de saúde de granjas, qualidade de carcaça e viabilidade para consumo humano, tudo de acordo com avaliações feitas a partir das lesões pulmonares, porém este trabalho também pode causar problemas ao frigorífico economicamente, por motivos de que os pontos inadequados precisarem ser condenados totalmente e assim como a avaliação requer trabalho extra, acaba diminuindo a velocidade da linha de abate (MAES *et al.*, 2023). Além de *Mh* também atuar como agente primário para as principais bactérias que causam as pleurísias que também causam grande impacto econômico devido a condenação de carcaças, estimando-se perdas de R\$ 216 milhões por ano decorrentes das pleurísias, pneumonias e aderências em carcaça (NASCIMENTO *et al.*, 2018.; YAEGER & VAN ALSTINE, 2019).

E por fim, mas não menos importante, há impactos referentes ao bem-estar do suíno que também diminuem produtividade, pois os animais sofrem com tosse, dispneia, febre e desconforto, o que os deixam mais estressados e reduzem sua ingestão de alimento, prejudicando a cadeia produtiva (MAES *et al.*, 2023).

4 VACINAS

Conhecido o impacto econômico altamente relevante, bem como a grande prevalência do agente nos rebanhos, percebe-se que a vacinação desempenha um papel importante na prevenção e controle das doenças respiratórias suínas, sendo uma das práticas mais utilizadas em campo para redução dos efeitos das lesões pulmonares nos resultados produtivos, bem como amenização dos sinais clínicos, existindo diversas possibilidades de escolha de vacina atualmente no mercado (PETRI, SONALIO E OLIVEIRA, 2023; FERRAZ *et al.*, 2020).

O interesse pelas vacinas comerciais começou nos finais dos anos 60, e no final dos anos 70 já existia uma opção disponível no mercado contra *Mh*. A partir de então, mais vacinas contra o agente foram surgindo no mercado mundial de diferentes marcas, tanto monovalentes como em diversas combinações (BAKER E RAMIREZ, 2015). Estas vacinas, reduziram significativamente os sinais clínicos da PES, avanço para diminuição do impacto econômico (BAKER E RAMIREZ, 2015), porém não previnem a colonização no trato respiratório, nem reduzem a transmissão e ainda caso a pressão de infecção seja muito alta, a vacina pode não gerar imunidade suficiente para amenizar a infecção (BROMBILLA *et al.*, 2019).

As vacinas podem ser direcionadas para os patógenos específicos envolvidos ajudando a estimular uma resposta imunológica adequada nos suínos (PETRI, SONALIO E OLIVEIRA, 2023; FERRAZ *et al.*, 2020) e a decisão de quais as vacinas a serem administradas depende individualmente da granja, riscos e perdas que representam a doença que se deseja prevenir (MORÉS, 2021).

A vacinação é amplamente aplicada pelo mundo e as vacinas comerciais bacterianas consistem principalmente de uma preparação de células inteiras inativadas e com adjuvantes, administradas de forma intramuscular (IM) em sua maioria (MAES *et al.*, 2018) mas é questionada a semelhança destas cepas com as mundiais, inclusive não utilizam cepas isoladas no Brasil, por isso ocorrem falhas de imunização devido a diferença entre cepa vacinal e de campo, estudos de campo comprovam a grande variedade de genomas dentro das granjas o que corrobora para a necessidade de estudo de estratégias contra a infecção (BROMBILLA *et al.*, 2019). O Quadro 6 apresenta as vacinas bacterianas comumente utilizadas e disponíveis no mercado, além de sua administração (adm).

Quadro 6 – Vacinas bacterianas comumente usadas disponíveis atualmente no mercado e sua administração (adm)

| Vacina | Empresa | Adm. |
|-------------------------|-----------------------|-------------|
| Ingelvac Mycoflex | Boehringer Ingelheim | IM |
| Hyogen | Ceva | IM |
| Stellamune Mycoplasma | Elanco | IM |
| Stellamune One | | IM |
| Mypravac suis | Hipra | IM |
| M + Pac | MSD Saúde Animal | IM |
| Porcilis Mhyo | | IM |
| Porcilis Mhyo ID ONCE | | ID* |
| Porcilis PCV Mhyo | | IM |
| Respisure | Zoetis | IM |
| Respisure-ONE | | IM |
| Suvaxyn Mhyo | | IM |
| Suvaxyn MH-one | | IM |
| Suvaxyn Circo + MH | | IM |
| Suvaxyn MHYO - PARASUIS | | IM |
| Safesui Mycoplasma | Ourofino Saúde Animal | IM |

Fonte: Adaptado de Maes *et al.* 2021 e Ourofino Saúde Animal, 2023.

*ID – intradérmica

Visto o relatado, a maioria das vacinas disponíveis comercialmente usam da via intramuscular para administração. Sendo assim, um ponto importante de destaque é o bem-estar animal, que por serem seres sencientes, a proteção dos suínos de qualquer prática dolorosa vem obtendo grande importância tornando

necessários estudos com diferentes vias de administração (TOSCAN *et al.*, 2021). Todo manejo vacinal, contenção, medo e dor dos suínos são estressores emocionais e físicos e um estudo feitos por Toscan *et al.* (2021) avaliando diferenças entre aplicação de vacina intramuscular e intradérmica (sem agulha) monitorou todos os aspectos durante a administração e mediu o cortisol plasmático dos animais. Como resultados obteve-se que na vacinação ID 90% dos animais não mostrou reação durante a vacinação, nenhum deles ficou inquieto após a mesma e no grupo de vacinação IM apenas 55% não mostrou reação, 18% continuaram inquietos após aplicação e quanto a vocalização, os vacinados via ID vocalizaram menos que os vacinados via IM. Confirmando pelo estudo que a utilização de agulhas induz reação de fuga e emissão de gritos, indicador potencial da redução do bem-estar suíno e que potencializam a tensão do manejo vacinal (TOSCAN *et al.*, 2021).

Vacinas de culturas inativadas são as principais utilizadas nas granjas, podendo ser aplicadas tanto em leitões como em matrizes com objetivo de reduzir a transmissão para prole e aumentar o nível de anticorpos no colostro das fêmeas (LOPES *et al.* 2021) porém mesmo conferindo imunidade através da lactação, estes não previnem a colonização dos leitões e tem pouco efeito sobre o nível de anticorpo no colostro (BAKER E RAMIREZ, 2015).

A maioria das vacinas é baseada na cepa J, referência de *Mh*, que foi isolada em 1963 e era originalmente uma cepa virulenta, mas que após passagem *in vitro* perdeu sua virulência (MAES *et al.*, 2021). Houve um estudando mostrando que a infecção de suínos por uma cepa de *Mh* de baixa virulência não protegeu animais de uma infecção de uma cepa de alta virulência, sugerindo que as cepas de baixa virulência não são adequadas para utilizar na produção de vacinas (MAES *et al.*, 2018). Estudo citado por Lopes *et al.* (2021) mostrou a eficácia da vacinação de suínos com cepas altamente virulentas, onde os suínos que receberam essa vacinação apresentaram diminuição significativa da tosse e das lesões pulmonares em comparação aos não vacinados, bem como menor quantidade de DNA de *Mh* no lavado bronco-alveolar.

Além das vacinas mais comuns citadas no Quadro 6, Maes *et al.* (2021) lista vacinas inativadas baseadas em antígenos solúveis de *Mh* que também estão disponíveis comercialmente sendo essas a Fosterer PCV MH® (Zoetis) e a Suvaxyn

Circo + MH RTU® (Zoetis) e vacinas atenuadas foram licenciadas na China (Feng *et al.*, 2013) e no México (VaxSafe MHYO®, AviMex).

Apesar de a vacinação para *Mh* possuir benefícios, como redução de sinais clínicos e lesões pulmonares e o aumento do ganho de peso diário, as vacinas não previnem a aderência/colonização da bactéria no trato respiratório, nem reduz a transmissão do agente (TAKEUTI E BARCELLOS, 2017). Sendo assim, segundo os autores citados, a compreensão da dinâmica de infecção é de extrema importância para aplicação de medidas de prevenção e controle mais condizentes, bem como ações planejamento da aplicação do protocolo vacinal e desenvolvimentos de pesquisas com finalidade de melhorar a eficiência das ações.

Importante ressaltar que a vacinação confere efeitos benéficos na maioria dos rebanhos infectados, mas são obtidos efeitos variáveis o que pode ser devido a diferentes fatores, como condições inadequadas de armazenamento e administração da vacina, nível de infecção, diversidade das cepas e presença de coinfeções (MAES *et al.*, 2018).

Uma área de estudo em destaque é adoção de novas tecnologias para desenvolvimento de vacinas orais e injetáveis, que oferecem vantagens significativas, sendo a administração mais prática e a indução da resposta imunológica localizada nas mucosas respiratórias (PETRI, SONALIO E OLIVEIRA, 2023). Segundos estes autores, as vacinas podem estimular a produção de anticorpos secretórios que auxiliariam na neutralização dos patógenos no local de infecção e avanços na biotecnologia vem permitindo planejamento de vacinas mais eficazes, seguras e específicas, visando múltiplos patógenos respiratórios suínos.

Ainda, as vacinas possuem uma substância denominada de adjuvantes que são adicionadas a fim de melhorar a resposta imunológica frente aos antígenos da vacina, aumentar duração e eficácia das vacinas além de reduzir a gravidade da doença, como diversos estudos vem apresentando até então (PETRI, SONALIO E OLIVEIR, 2023).

4.1 ESQUEMAS VACINAIS

Quanto ao esquema vacinal, conforme apresentado do Quadro 7, existem algumas possibilidades a serem escolhidas dependendo do tipo de rebanho, sistema

de produção, padrão de infecção, práticas de manejo, preferências do produtor ou recomendação do fabricante (MAES *et al.*, 2021; HEIN, 2015).

Quadro 7 – Vacinação PES

| Categoria | Período | Dose(s) |
|------------------|--|---------------------|
| Leitua | 70 dias de gestação | 1ª dose |
| | 90 dias de gestação | 2ª dose |
| Porca | 90 dias de gestação | Dose única |
| Leitão | De acordo com recomendação do fabricante ou orientação veterinária | Dose única ou dupla |

Fonte: adaptado de Morés, 2021

4.1.1 Vacinação dos leitões

Essa estratégia é a mais comumente usada, pois a infecção pode ocorrer já nas primeiras semanas de vida do leitão e por sua eficácia comprovada em diversos estudos experimentais e a campo (MAES *et al.*, 2021). A vacinação dos leitões pode ser feita por dose única aos 21 ou 35 dias de idade, ou dose dupla sendo aos 7 e 21 dias ou aos 21 e 42 dias de idade (HEIN, 2015). Anteriormente, a vacina de duas doses era mais utilizada, até por reduzir chances de ineficiência por falhas na aplicação (MAES *et al.*, 2018) mas atualmente as de dose única estão sendo mais escolhidas pela maior praticidade, tendo menos trabalho e por ser mais facilmente implantada durante manejo rotineiro (MAES *et al.*, 2021).

4.1.2 Vacinação de porcas reprodutoras

A vacinação das porcas é feita com objetivo de aclimação, sendo que a recomendação é vacinar as porcas negativas ou aquelas que provém de status de infecção desconhecido e estão entrando em rebanho infectado, para assim estimular e homogeneizar a imunidade da população, essa aclimação é feita com o protocolo vacinal de 2 doses administradas 2 e 6 semanas após a entrada na granja (MAES *et al.*, 2021).

4.1.3 Vacinação de porcas gestantes

A vacinação de gestantes é menos comum e visa diminuir a transmissão da porca para os leitões e melhorar a proteção destes via imunidade materna, sendo a vacinação feita pelo menos 4 semanas antes do parto previsto para que os anticorpos séricos ainda estejam em nível adequado (MAES *et al.*, 2021).

4.2 BOEHRINGER INGELHEIM – INGELVAC MYCOFLEX®

Vacina da empresa Boehringer Ingelheim com culturas de *Mh* inativadas quimicamente combinadas a adjuvante (ImpranFLEX – carbômero), produzidas a partir da cepa J, sendo dose única de 1 mL indicada para vacinação a partir de 3 semanas de idade (aos 21 ou mais dias de idade), devendo administrar de forma intramuscular e que garante pelo menos 26 semanas de imunidade, tendo início desta a partir da segunda semana pós aplicação e possui período de carência de 21 dias antes do abate (BOEHRINGER INGELHEIM, 2023; MAES *et al.*, 2021).

4.3 CEVA – HYOGEN®

Vacina desenvolvida pela CEVA a partir de *Mh* inativado combinada a adjuvante oleoso denominado Imuvant, tendo sua aplicação única com dose de 2 mL via intramuscular, devendo ser aplicada em suínos de 21 dias de idade, iniciando a imunidade em 3 semanas após aplicação e conferindo 26 semanas de imunidade (CEVA, 2023; MAES *et al.*, 2021).

4.4 ELANCO – STELLAMUNE MYCOPLASMA® E STELLAMUNE ONE®

Vacinas produzidas pela Elanco, ambas a partir da cepa NL 1042 inativada, mas com adjuvantes diferentes sendo a Stellamune Mycoplasma® com óleo mineral e lectina e a Stellamune One® com óleo mineral e Amphigen Base (parafina e lectina de soja).

A administração da Stellamune Mycoplasma® é intramuscular com dose dupla de 2 mL, a primeira podendo ser na primeira semana de vida e a segunda

aplicada 2 semanas após a primeira, sua imunidade inicia 2 semanas após aplicação e possui imunidade de 22 semanas (DGAVd, 2023; MAES *et al.*, 2021).

E a Stellamune One® é de dose única administrando-se 2 mL via intramuscular podendo escolher dois protocolos alternativos, um a partir dos 3 dias de idade tendo início de imunidade após 18 dias da aplicação e imunização válida por 26 semanas e a segunda opção aplicando a dose a partir das 3 semanas de idade, com início de imunidade 3 semanas após aplicação e duração de imunização por 23 semanas (DGAVc, 2023; MAES *et al.*, 2021).

4.5 HIPRA – MYPRAVAC SUIS®

Vacina desenvolvida pela Hipra a partir da cepa J inativada tendo como adjuvantes levamisol e carbômero, sua administração é feita por via intramuscular com dose dupla de 2 mL, havendo duas possibilidades de aplicação, uma para locais de alta incidência onde a primeira dose é entre os 7 e 10 dias de vida e a segunda dose 21 dias depois, nesse protocolo a imunidade se inicia com 2 semanas e tem 26 semanas de imunização e a segunda possibilidade para granjas com baixa incidência é de única dose a partir das 5 semanas de idade (HIPRA, 2023; MAES *et al.*, 2021).

4.6 MSD – M + PAC®, PORCILIS MHYO®, PORCILIS MHYO ID ONCE® E PORCILIS PCV MHYO®

Vacinas produzidas pela MSD Saúde Animal, todas de cepas inativadas, sendo a cepa J para M+PAC® e Porcilis PCV Mhyo®, que também possuem mesmos adjuvantes (óleo mineral e hidróxido de alumínio) e a cepa 11 nas vacinas Porcilis Mhyo® e Porcilis Mhyo ID ONCE®, sendo o adjuvante da primeira o tocoferol e da segunda os adjuvantes são o tocoferol e o óleo de parafina.

A M+PAC® pode ser administrada por via subcutânea ou intramuscular, possuindo dois programas de vacinação um com dose dupla de 1 mL podendo aplicar a partir da primeira semana de vida sendo a segunda dose aplicada 2 semanas após a primeira e um programa vacinal de dose única de 2 mL administrada com 6 semanas de vida ou mais (esse programa tem pelo menos 4

meses de duração da imunidade), as matrizes são revacinadas anualmente com doses de 1 mL (MSDa, 2023; MAES *et al.*, 2021).

Porcilis® PCV M HYO é uma vacina contra *Mh* e Circovírus tipo 2 e sua administração é única de 2 mL a partir da terceira semana de idade via IM, a imunidade inicia em 4 semanas e permanece por 21 semanas (MSDb, 2023; MAES *et al.*, 2021).

A Porcilis® M HYO é uma vacina de dose dupla de 2 mL IM sendo a primeira aplicação administrada a partir da primeira semana de idade e a segunda com um intervalo de 3 semanas dessa forma a imunidade se inicia em 2 semanas e protege por no mínimo 20 semanas (DGAVa, 2023; MAES *et al.*, 2021).

Por fim, a Porcilis® M HYO ID ONCE é uma vacina de administração via intradérmica com dose única de 0,2 mL a partir das 2 semanas de idade conferindo imunidade após 3 semanas e permanecendo por 22 semanas (DGAVb, 2023; MAES *et al.*, 2021).

4.7 ZOETIS – RESPISURE®, RESPISURE-ONE®, SUVAXYN MHYO®, SUVAXYN MH-ONE®, SUVAXYN CIRCO + MH® E SUVAXYN MHYO – PARASUIS®

Vacinas produzidas pela empresa Zoetis, todas de administração intramuscular, sendo Respisure® e Respisure-ONE® constituídas com a cepa inativada NL 1042, que também possuem mesmo adjuvante que é o óleo mineral e as outras 4 vacinas possuem a cepa P-5722-3 inativada, sendo que os adjuvantes são o carbômero para Suvaxyn MHYO® e Suvaxyn MHYO - PARASUIS®, óleo mineral mais carbômero para Suvaxyn MH-ONE® e uma mistura de lipídio, polímero e emulsificante como adjuvantes para Suvaxyn Circo+MH®.

A Respisure® pode ser administrada a primeira dose já na primeira semana de vida do leitão e a segunda dose 2 semanas após, ambas de 2 mL, outras categorias que não leitões possuem mesmo esquema e a vacina tem imunidade iniciada em 3 semanas para os leitões, permanecendo por 23 semanas e há período de carência de 21 dias antes do abate (ZOETISa, 2023; MAES *et al.*, 2021).

Respisure-ONE® pode ser administrada tanto em dose única como dupla, sendo dose única 2 mL IM já a partir do primeiro dia de vida do leitão e em caso de dose dupla se administra 1 mL em ambas doses com 2 semanas de intervalo, com

início de imunidade em 18 dias com duração de 25 semanas e possui 21 dias de carência (ZOETISb, 2023; MAES *et al.*, 2021).

Suvaxyn M HYO® é administrada em dose dupla de 2 mL IM a partir dos 3 dias de idade (antes das 10 semanas de preferência) e segunda dose após 2 semanas, iniciando imunidade em 1 semana após aplicação e permanece por 20 semanas (DGAVg, 2023; MAES *et al.*, 2021).

Suvaxyn MH-ONE® pode ser administrado de forma única em animais com mais de 7 dias com 2 mL IM iniciando imunidade em 2 semanas após aplicação e mantendo por 6 meses (DGAVf, 2023; MAES *et al.*, 2021).

A Suvaxyn Circo+MH RTU® é uma vacina bivalente para *Circovírus* tipo 2 e *Mh* que pode ser administrada a partir das 3 semanas de idade em dose única de 2 mL IM, iniciando imunidade em 3 semanas e protegendo até 23 semanas após a vacinação (DGAVe, 2023; MAES *et al.*, 2021).

E por fim, a Suvaxyn M HYO – PARASUIS® também bivalente protegendo leitões contra *Glasserella parasuis* e *Mh* com administração dose dupla de 2 mL sendo a primeira a partir dos 7 dias e a segunda dose após 14 a 21 dias da primeira dose, com imunidade iniciada em 1 semana após aplicação (para *Mh*) e permanece por 6 meses (ZOETISd, 2023; MAES *et al.*, 2021).

4.8 OUROFINO – SAFESUI MYCOPLASMA®

A vacina Safesui Mycoplasma® desenvolvida pela empresa Ourofino Saúde Animal é produzida no Brasil com adjuvante exclusivo e a cepa mais atualizada no mercado de *Mh*, inativada é de dose única de 2 mL IM em leitões a partir de 21 dias de idade e fêmeas gestantes (80-90 dias) administra-se 2 mL IM, também dose única, mas outros esquemas de vacinação podem ser adotados e promove proteção por 25 semanas ou mais (OUROFINO, 2023; FINEP, 2022).

4.9 AVIMEX – VAXSAFE MHP

A VaxSafe® MHP, produzida pela empresa Avimex Saúde Animal, é uma vacina desenvolvida no México, a partir da cepa *Mycoplasma hyopneumoniae ts-19* atenuada e termo sensível, de administração intranasal, a empresa descreve a prevenção das lesões pulmonares e nas perdas de ganho de peso e conversão

alimentar, sendo de dose única, aplicando-se ao terceiro dia de vida do suíno, induz imunidade e proteção até a saída para o mercado (AVIMEX, 2023).

4.10 ESTUDOS VACINAIS

4.10.1 Vacina atenuada via aerossol (chinesa)

Na China, foi desenvolvida e validada uma vacina em aerossol de cepa (*Mh* 168) viva atenuada, descrita por Feng *et al.* (2013), criada para otimizar o tempo de trabalho, é administrada por spray com objetivo de realizar uma vacinação em massa e maior rapidez na indução a imunização, mas o longo e curvo trato respiratório dos suínos é uma dificuldade, bem como a tamanho da partícula que foi feita abaixo de 5 mm (acima de 10 mm não chega ao trato inferior) e os fatores ambientais foram otimizados na aplicação da vacina, temperatura entre 20-25,8°C e umidade entre 70-75%. A partir dos resultados dos autores citados anteriormente, eles obtiveram partículas de 4,8 mm (em pressão 0,2 bar) e 4,5 mm (pressão de 1 bar), conseguindo assim atingir o trato inferior dos suínos, pois foram detectadas nas amostras de pulmão e os diluentes usados auxiliaram na viabilidade da vacina, confirmando assim a primeira vacina atenuada em aerossol que penetra e adere com sucesso ao trato inferior dos leitões.

4.10.2 Vacina oral com adjuvante sílica SBA-15

A imunidade de mucosa tem potencial de controlar patógenos na porta de entrada e os anticorpos IgA são considerados fatores cruciais na proteção contra *Mh* sendo assim vantajoso o desenvolvimento de vacinas que promovam tanto resposta imune de mucosa e sistêmica e não apenas sistêmica e a vacinação oral é uma alternativa positiva, além disso ainda reduz o estresse por não ser administrada com agulhas (MALCHER-DREIBI E OLIVEIRA, 2022).

Estudos feitos por Storino *et al.* (2023) avaliaram o desempenho de uma vacina oral com antígenos extraídos de *Mh* (cepa 232) incorporado a sílica mesoporosa SBA-15, um adjuvante e carreador que possui estabilidade química, mecânica e térmica, juntamente a alta área superficial de mesoporos que permite

incorporação e liberação de moléculas, diferenciando-a de outros adjuvantes. E os resultados mostraram indícios de estimulação inespecífica por parte de SBA-15, também que a vacina oral no experimento, juntamente a aplicação da comercial, obteve efeito positivo para produção de IgA e apresentaram diminuição das lesões pulmonares independente do protocolo utilizado no estudo.

Desta forma, os estudos de Storino *et al.* (2023) observaram que as medidas baseadas na vacinação foram essenciais à proteção dos animais, mesmo que não foram eficazes em inibir a disseminação ou infecção, mostrando que além da vacina é necessário medidas conjuntas de biossegurança e tratamento com antibióticos, sendo assim os pesquisadores relatam que a vacina é eficaz para diminuição do impacto provocado por *Mh* e que futuramente seria interessante explorar formulações baseadas na sílica como adjuvante mas de outras formas como associadas a antígenos de *Mh* de cepas nacionais para enfrentar os desafios da produção.

Além deste estudo, o grupo dessa pesquisa desenvolveu outro, com desenvolvimento de uma vacina oral, com mesmo adjuvante e cepa homóloga (232) e avaliou a estimulação do sistema imune e ação contra as lesões pulmonares em comparação a uma vacina comercial (STORINO *et al.*, (2023); MECHLER-DREIBI *et al.*, 2021). E como resultado, o grupo de pesquisa observou que todos os animais vacinados (oral e injetável comercial, só ou em conjunto) apresentaram diminuição de lesão pulmonar comparados ao grupo controle (não imunizados) e indução de resposta imune também mais rápida entre os imunizados (14 dias após aplicação).

Todos os protocolos apresentaram a diminuição das lesões de consolidação sendo os principais no primeiro abate, a administração apenas da vacina oral obteve redução de 92% em comparação ao controle e a administração em conjunto da vacina comercial e da vacina oral que obteve diminuição de 91% da área consolidada também comparada ao grupo controle e no segundo abate mais tardio, as mais representativas foram as administrações individuais de cada vacina onde a comercial reduziu 100% e a oral 94% das lesões macroscópicas, mas em questão microscópica tiveram mesma relação, não houve diminuição significativa e além disso a vacina oral também obteve boa capacidade de indução para IgA (MECHLER-DREIBI *et al.*, 2021). Com isso, os pesquisadores concluíram que a vacina desenvolvida apesar de não impedir infecção e colonização do *Mh*, conseguiu diminuir significativamente as lesões de consolidação pulmonar bem

como induzir resposta imune de mucosa tendo eficiência semelhante as vacinas injetáveis disponíveis no mercado e relatou a importância de estudos futuros aplicados a vacinação oral para controle do *Mh*, até pela vantagem de ser isenta de agulhas, melhorando o aspecto bem-estar animal e minimizando o estresse que os leitões são habitualmente submetidos nos processos de vacinação (MALCHER-DREIBI E OLIVEIRA, 2022; MECHLER-DREIBI *et al.*, 2021).

4.10.3 Inovação com vacinas “Cell Free”

Mh se ancora ao epitélio ciliar principalmente pelas proteínas de superfície com alta especificidade, o que o faz ser tão eficiente ao causar a PES, colonizar o epitélio e desenvolver a doença (FRANCO, 2020). A tecnologia de vacinas “Cell Free” separa as proteínas de superfície (antígenos de ancoragem) do meio de cultura celular por meio de filtros específicos e a partir disso são obtidos antígenos altamente específicos e purificados para incorporar ao adjuvante, segundo Franco (2020), é possível comprovar eficácia dessas vacinas com antígenos de superfície pois reduziu 40% o número de leitões que apresentaram lesões de consolidação pulmonar em relação ao controle e também reduziu a extensão destas lesões de 12,25 da área pulmonar para 3,2%.

Uma vacina com antígenos de superfície com um adjuvante que direciona ao sistema imune para estímulo de resposta imune celular é fundamental para uma boa proteção duradoura e é importante que este adjuvante seja seguro, não cause reações adversas e que seja metabolizável (absorvido pelo organismo), assegurando diferencial da vacina entregando proteção de qualidade, especificidade, duração e segurança (FRANCO, 2020).

5 CONCLUSÃO

Ao fim deste trabalho, conclui-se que, de fato, *Mycoplasma hyopneumoniae* é um dos patógenos de maior relevância dentro das doenças respiratórias, estando fortemente presente na maioria dos rebanhos suínos do mundo, como revisado em todas as pesquisas realizadas neste estudo. Além do grande impacto econômico causado pelo agente que com as lesões de consolidação pulmonar, bem como os sinais clínicos, desordens de manejo e ambiente e todo estresse, acarretam a perda de produtividade dos animais nas granjas diminuindo os ganhos do produtor e do frigorífico.

Desta forma, se realça e confirma a importância do controle *Mycoplasma hyopneumoniae*, reajustando quesitos ambientais, de manejo e de bem-estar mas principalmente explorando novas tecnologias vacinais (importante para diminuição da resistência antibiótica) pois como visto durante o trabalho, mesmo que as granjas melhorem seus padrões, mesmo que os animais estejam medicados ou até mesmo vacinados, a enfermidade ainda traz prejuízo pois nenhuma das medidas protege o suíno da infecção, apenas diminui os sinais e lesões, e é extremamente custoso erradicar uma granja de *Mh* (área de estudo importante de acordo com todo revisado).

Portanto é de grande importância o apoio a pesquisas em busca de novas tecnologias para o controle da PES e do CDRS em geral, bem como o entendimento dos mecanismos de ação do *Mh*, visando a diminuição das perdas econômicas e melhoramento do bem-estar animal (principalmente quanto a via de administração), pois mesmo com diversas vacinas existentes ainda não se descobriu uma maneira que o microrganismo não colonize as células ciliadas e cause a infecção. Além disso, é de extrema importância sempre melhorar no âmbito da biossegurança, ambiente, manejo e cuidar dos fatores de risco e possíveis meios de transmissão.

REFERÊNCIAS

ABPA, Associação Brasileira de Proteína Animal. **Exportações de carne suína crescem 16,6% em abril.** 2023. Disponível em: <https://abpa-br.org/noticias/exportacoes-de-carne-suina-crescem-166-em-abril/#:~:text=O%20volume%20C3%A9%2016%2C6,US%24%20193%2C4%20milh%C3%B5es..> Acesso em: 21 jun. 2023.

AGROCONAB. Brasília: Conab, v. 3, n. 2, fev. 2023. Disponível em: https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuario-e-extrativista/analises-do-mercado/historico-mensal-de-agroconab/item/download/46469_306303b32f7beff919146d26285f48f3. Acesso em: 21 jun. 2023.

AVIMEX. **VAXSAFE MHP.** Disponível em: <https://avimex.com.mx/producto/vaxsafe-mhp>. Acesso em: 22 jun. 2023.

BAKER, Rodney Butch; RAMIREZ, Alejandro. **Controle e eliminação de Mycoplasma hyopneumoniae.** 2015. Disponível em: https://www.3tres3.com.pt/artigos/controlo-e-eliminac%C3%A3o-de-mycoplasma-hyopneumoniae_8398/. Acesso em: 21 jun. 2023.

BARCELLOS, David Emilio Santos Neves de *et al.* Interação entre agentes infecciosos bacterianos e virais no complexo das doenças respiratórias dos suínos. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE SUINOCULTURA (SINSUI), 10., 2017, Porto Alegre. **Anais do X SINSUI – Simpósio Internacional de Suinocultura.** Porto Alegre: Ufrgs, 2017. p. 129-123. Disponível em: <https://www.conferencebr.com/conteudo/arquivo/anais-x-sinsui-2017.pdf#page=138>. Acesso em: 19 jun. 2023.

BARCELLOS, David Emilio Santos Neves de *et al.* Relação entre ambiente, manejo e doenças respiratórias em suínos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, n. 1, p. 87-93, abr. 2008. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/31088/000668646.pdf?sequence=1>. Acesso em: 19 jun. 2023.

BOEHRINGER INGELHEIM. **INGELVAC MYCOFLEX:** vacina inativada contra mycoplasma hyopneumoniae. Vacina Inativada contra Mycoplasma hyopneumoniae. Disponível em: <https://www.boehringer-ingelheim.com/br/bipdf/ingelvacmycoflex>. Acesso em: 22 jun. 2023.

BROMBILLA, Talita *et al.* IMPACTO DE AGENTES BACTERIANOS DO COMPLEXO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DE SUÍNOS (CDRS) NOS ÍNDICES ZOOTÉCNICOS E NO PESO AO ABATE EM SUÍNOS EM FASE DE TERMINAÇÃO. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 20, n. 1, p. 1-12, 24 out. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1809-6891v20e-51615>. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/51615/33837>. Acesso em: 19 jun. 2023.

CEVA. **HYOGEN**. Disponível em: <https://www.ceva.com.br/Produtos/Lista-de-Produtos/HYOGEN>. Acesso em: 22 jun. 2023.

DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA DGAV. **PORCILIS M HYO**. Disponível em: https://www.msds-animal-health.pt/wp-content/uploads/sites/17/2020/06/Porcilis-M-Hyo_RCM_08-08-2013.pdf. Acesso em: 22 jun. 2023a.

DGAV. **PORCILIS M HYO ID ONCE**. Disponível em: <https://www.msds-animal-health.pt/offload-downloads/porcilis-m-hyo-id-once-suinos/>. Acesso em: 22 jun. 2023b.

DGAV. **STELLAUNE MONODOSE**. Disponível em: https://medvet.dgav.pt/medvet_dgav/static/RCM/Stellamune_Monodose.pdf. Acesso em: 22 jun. 2023c.

DGAV. **Stellamune Mycoplasma**. Disponível em: https://medvet.dgav.pt/medvet_dgav/static/RCM/Stellamune_mycoplasma.pdf. Acesso em: 22 jun. 2023d.

DGAV. **Suvaxyn Circo + MH**. Disponível em: https://medvet.dgav.pt/web/content?model=ir.attachment&field=datas&id=1477&file_name=file&. Acesso em: 22 jun. 2023e.

DGAV. **Suvaxyn MH-One**. Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/products/804-08-rivpt-suvaxyn-mh-one-emulsao-injetavel-para-suinos-7755>. Acesso em: 22 jun. 2023f.

DGAV. **Suvaxyn M.hyo**. Disponível em: https://medvet.dgav.pt/medvet_dgav/static/RCM/Suvaxyn_M_hyo.pdf. Acesso em: 22 jun. 2023g.

EMBRAPA. **Qualidade da carne suína**. Disponível em: <https://www.embrapa.br/qualidade-da-carne/carne-suina>. Acesso em: 21 jun. 2023.

FENG, Zhi-Xin *et al.* Development and validation of an attenuated *Mycoplasma hyopneumoniae* aerosol vaccine. **Veterinary Microbiology**, [S.L.], v. 167, n. 3-4, p. 417-424, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.08.012>.

FERRAZ, Maria Eugênia Silveira. **Efeito sobre o ganho de peso diário e impacto econômico das lesões provocadas pelo *Mycoplasma hyopneumoniae* em suínos de terminação**. 2020. 56 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2020. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/193568/ferraz_mes_me_jabo.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Acesso em: 21 jun. 2023.

FERRAZ, Maria Eugênia Silveira *et al.* Lung consolidation caused by *Mycoplasma hyopneumoniae* has a negative effect on productive performance and economic revenue in finishing pigs. **Preventive Veterinary Medicine**, [S.L.], v. 182, n. 1, p.

105091-105091, set. 2020. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105091>.

FINEP. Finep/MCTI apoia nova geração de vacina para pneumonia enzoótica em suínos desenvolvida pela Ourofino Saúde Animal. 2022. Disponível em: <http://www.finep.gov.br/en/noticias/todas-noticias/6447-finep-mcti-apoia-nova-geracao-de-vacina-para-pneumonia-enzootica-em-suinos-da-ourofino>. Acesso em: 22 jun. 2023.

FRANCO, Erico. **Mycoplasma hyopneumoniae: inovando com vacinas “Cell Free”.** 2020. Disponível em: <https://opresenterural.com.br/mycoplasma-hyopneumoniae-inovando-com-vacinas-cell-free/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

HIPRA. **MYPRAVAC SUIS.** Disponível em: https://static-web.hipra.com/migrate_files/product_files/MYPRAVAC%20SUIS-EXP-76116-01.0.pdf. Acesso em: 22 jun. 2023.

HOLTKAMP, Derald. **Impacto económico de Mycoplasma hyopneumoniae nas explorações de porcos.** 2015. Disponível em: https://www.3tres3.com.pt/artigos/impacto-economico-de-m-hyopneumoniae-nas-explorac%C3%B5es_8093/. Acesso em: 21 jun. 2023.

INDUSTRIAL, Suinocultura. **Consumo de carne suína no Brasil sobre quase 20% e exportações batem recorde.** 2023. Disponível em: <https://www.suinoculturaindustrial.com.br/imprensa/consumo-de-carne-suina-no-brasil-sobe-quase-20-e-exportacoes-batem-recorde/20230515-144422-s265#:~:text=O%20consumo%20anual%20per%20capita,da%20produ%C3%A7%C3%A3o%20local%20de%20su%C3%ADnos..> Acesso em: 21 jun. 2023.

LOPES, Bruna Araújo Euzébio Alves Jacob *et al.* Mycoplasma hyopneumoniae em suínos: revisão. **Pubvet**, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 1-9, out. 2021. Editora MV Valero. <http://dx.doi.org/10.31533/pubvet.v15n10a932.1-9>.

MAES, Dominiek *et al.* Antimicrobial treatment of Mycoplasma hyopneumoniae infections. **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 259-260, n. 1, p. 105474-105474, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105474>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023320300514?via%3Dihub>. Acesso em: 20 jun. 2023.

MAES, Dominiek *et al.* Control of Mycoplasma hyopneumoniae infections in pigs. **Veterinary Microbiology**, [S.L.], v. 126, n. 4, p. 297-309, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.09.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113507004506?via%3Dihub>. Acesso em: 20 jun. 2023.

MAES, Dominiek. **Infecções por Mycoplasma hyopneumoniae: sinais clínicos e diagnóstico.** 2015. Disponível em: https://www.3tres3.com.pt/artigos/infec%C3%B5es-por-m-hyopneumoniae-sinais-clinicos-e-diagnostico_7880/. Acesso em: 20 jun. 2023.

MAES, Dominiek *et al.* Review on the methodology to assess respiratory tract lesions in pigs and their production impact. **Veterinary Research**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 1-17, 1 fev. 2023. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13567-023-01136-2>. Disponível em:

<https://veterinaryresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13567-023-01136-2#citeas>. Acesso em: 20 jun. 2023.

MAES, Dominiek *et al.* Update on Mycoplasma hyopneumoniae infections in pigs: knowledge gaps for improved disease control. **Transboundary And Emerging Diseases**, [S.L.], v. 65, n. 1, p. 110-124, jan. 2018. Hindawi Limited.

<http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12677>.

MAES, Dominiek *et al.* VACCINES AND VACCINATION AGAINST MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE. In: MAES, Dominiek; SIBILA, Marina; PIETERS, Maria. **Mycoplasmas in swine**. S.l.: Acco, 2021. Cap. 11. p. 1-346.

MARTÍNEZ, Francisco José Pallarés *et al.* **Principais coinfeções que afetam o sistema respiratório dos suínos**. 2020. Disponível em:

[https://www.3tres3.com.br/artigos/principais-coinfecc%C3%B5es-no-sistema-respiratorio-dos-](https://www.3tres3.com.br/artigos/principais-coinfecc%C3%B5es-no-sistema-respiratorio-dos-suinos_798/#:~:text=hyopneumoniae%20aparece%20tendem%20a%20ser,e%20PRRSV%20(figura%202).)

[suinos_798/#:~:text=hyopneumoniae%20aparece%20tendem%20a%20ser,e%20PRRSV%20\(figura%202\)](https://www.3tres3.com.br/artigos/principais-coinfecc%C3%B5es-no-sistema-respiratorio-dos-suinos_798/#:~:text=hyopneumoniae%20aparece%20tendem%20a%20ser,e%20PRRSV%20(figura%202).). Acesso em: 19 jun. 2023.

MECHLER-DREIBI, Marina L. *et al.* Oral vaccination of piglets against Mycoplasma hyopneumoniae using silica SBA-15 as an adjuvant effectively reduced consolidation lung lesions at slaughter. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, 17 nov. 2021.

Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-01883-2>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8599662/>.

Acesso em: 23 jun. 2023.

MECHLER-DREIBI, Marina L.; OLIVEIRA, Luís Guilherme de. Mycoplasma hyopneumoniae - UNA VACUNA ORAL COMO ALTERNATIVA FUTURA PARA EL CONTROL DE LA NEUMONÍA ENZOÓTICA EN LECHONES DESTETADOS. **Porcinews Magazine Latam**, S.l., v. 3, p. 4-9, set. 2022. Disponível em: <https://porcinews.com/download/Mycoplasma-hyopneumoniae-porciNewsLatam.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2023.

MENIN, Álvaro *et al.* Diagnóstico das principais doenças dos suínos: pneumonia enzoótica. In: MENIN, Álvaro; RECK, Carolina; PORTES, Vagner Miranda. **Diagnóstico clínico-patológico e laboratorial das principais enfermidades dos animais domésticos**. Goiânia: Espaço Acadêmico, 2019. Cap. 7. p. 348-358.

MENIN, Álvaro *et al.* Diagnóstico das principais doenças dos suínos: pneumonia enzoótica. In: MENIN, Álvaro; RECK, Carolina; PORTES, Vagner Miranda. **Diagnóstico clínico-patológico e laboratorial das principais enfermidades dos animais domésticos**. Goiânia: Espaço Acadêmico, 2019. Cap. 7. p. 348-358.

MENIN, Álvaro *et al.* Diagnóstico das principais doenças dos suínos: pneumonia enzoótica. In: MENIN, Álvaro; RECK, Carolina; PORTES, Vagner Miranda. **Diagnóstico clínico-patológico e laboratorial das principais enfermidades dos animais domésticos**. Goiânia: Espaço Acadêmico, 2019. Cap. 7. p. 348-358.

MIELE, Marcelo; MARTINS, Franco M.. Panorama da Suinocultura. **Anuário 2023 da Suinocultura Industrial**, S.l., v. 309, p. 16-23, dez. 2022. Disponível em:

<https://www.suinoculturaindustrial.com.br/imprensa/a-forca-do-agro-brasileiro-o-anuario-2023-da-suinocultura-industrial-esta-no-ar/20221214-152013-k316>. Acesso em: 21 jun. 2023.

MORES, Marcos Antônio Zanella *et al.* Complexo das doenças respiratórias dos suínos (CDRS) no Brasil: Anatomopatologia e Microbiologia de Casos Clínicos. In: CONGRESSO NACIONAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 16., 2013, Cuiabá. **ABRAVES 2013**. Cuiabá, 2013. 2 p. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/974199/1/final7188.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2023.

MORÉS, Nelson *et al.* **Complexo das Doenças Respiratórias dos Suínos (CDRS) em cinco estados brasileiros**. 526. ed. Concórdia: Embrapa, 2015. 9 p. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/141039/1/final7723.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2023.

MORÉS, Nelson. **Programa de vacinação**. 2021. Disponível em: <https://www.embrapa.br/agencia-de-informacao-tecnologica/criacoes/suinos/producao/sanidade/cuidados-sanitarios/vacinacao/programa-de-vacinacao>. Acesso em: 22 jun. 2023.

MSD. **M+PAC**. Disponível em: <https://www.msd-saude-animal.com.br/produto/mpac/>. Acesso em: 22 jun. 2023a.

MSD. **PORCILIS PCV MHYO**. Disponível em: <https://www.msd-saude-animal.com.br/produto/porcilis-pcv-m-hyo/>. Acesso em: 22 jun. 2023b.

NASCIMENTO, E. R. M.; ZANELLA, R.; SANTOS, L. F.; EBERTZ, R.; NASCIMENTO, D. F.; RIBEIRO, L. M.; ZANELLA, E. L. **Identificação e distribuição dos agentes causadores da pleurisia na suinocultura brasileira**. Acta Sci. vet., p. Pub. 1590-Pub. 1590, 2018.

OUROFINO. **Safesui Mycoplasma**. Disponível em: <https://www.ourofinosaudeanimal.com/produtos/suinos/biologicos/safesui-mycoplasma/>. Acesso em: 22 jun. 2023.

PETRI, Fernando Antônio Moraes; SONALIO, Karina; OLIVEIRA, Luís Guilherme de. **Complexo das Doenças Respiratórias em Suínos: desafios e oportunidades na suinocultura moderna**. Desafios e Oportunidades na Suinocultura Moderna. 2023. Disponível em: <https://porcinews.com/pt-br/complexo-das-doencas-respiratorias-em-suinos-desafios-e-oportunidades-na-suinocultura-moderna/?reload=yes>. Acesso em: 19 jun. 2023.

PORCINEWS. **Pneumonia enzoótica em suínos**. 2022. Disponível em: <https://porcinews.com/pt-br/pneumonia-enzootica-em-suinos/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

PORCINEWS. **Suinocultura brasileira atinge mais um recorde de produção em 2022**. 2022. Disponível em: <https://porcinews.com/pt-br/suinocultura-brasileira-atinge-mais-um-recorde-de-producao-em-2022-br/?reload=yes>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SENAR, CNA. **Impactos dos preços do suíno, do milho e da soja na margem dos suinocultores independentes em 2023**. 2022. Disponível em: <https://www.cnabrazil.org.br/publicacoes/suinocultura-qual-o-cenario-produtivo-os-suinocultores-independentes-podem-encontrar-em-2023#:~:text=O%20Brasil%20%C3%A9%20o%20quarto,carne%20su%C3%ADna%20que%20o%20Brasil..> Acesso em: 21 jun. 2023.

STORINO, Gabriel Y. *et al.* Use of Nanostructured Silica SBA-15 as an Oral Vaccine Adjuvant to Control Mycoplasma hyopneumoniae in Swine Production. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 6591, 1 abr. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24076591>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6591>. Acesso em: 23 jun. 2023.

TOSCAN, Adriana Berti *et al.* **Dor e estresse em relação à via de administração das vacinas**. 2021. Publicado por revista da PorciNews. Disponível em: <https://porcinews.com/pt-br/dor-e-estresse-em-relacao-a-via-de-administracao-das-vacinas/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

TURNI, C; MEERS, J; PARKE, K; SINGH, R; YEE, S; TEMPLETON, J; MONE, Nk; BLACKALL, Pj; BARNES, Ts. Pathogens associated with pleuritic pig lungs at an abattoir in Queensland Australia. **Australian Veterinary Journal**, [S.L.], v. 99, n. 5, p. 163-171, 9 mar. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/avj.13058>.

WEBER, Shana de Souto. **Identificação de regiões promotoras de Mycoplasma hyopneumoniae**. 2012. 139 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/60547/000859066.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 19 jun. 2023.

YAEGER, M.J.; VAN ALSTINE, W.G. Respiratory system. In: ZIMMERMAN, J.J. *et al.* **Diseases of swine**. 11 ed. NJ: Wiley-Blackwell, 2019. Cap. 21, p. 393-407.

ZOETIS. **RESPISURE**. Disponível em: <https://www.zoetis.com.br/especies/suinos/respisure-micoplasma-respiratorio.aspx>. Acesso em: 22 jun. 2023a.

ZOETIS. **RESPISURE-ONE**. Disponível em: <https://www.zoetis.com.br/especies/suinos/respisure-one-micoplasma-respiratorio.aspx>. Acesso em: 22 jun. 2023b.

ZOETIS. **Suvaxyn MH-One**. Disponível em: https://www.zoetis.co.uk/_locale-assets/pdf/livestock-farming/suvaxyn-mh-one-farmer-product-overview-ah006_17-v2.pdf. Acesso em: 22 jun. 2023c.

ZOETIS. **Suvaxyn M. HYO - PARASUIS**. Disponível em: <https://www.zoetis.mx/products/suvaxyn-mh-hps.aspx>. Acesso em: 22 jun. 2023d.