

## Antimicrobianos para o controle da enteropatia proliferativa suína

### Antimicrobial use for the control of porcine proliferative enteropathy

Silvia de Araújo França<sup>1</sup> Roberto Maurício Carvalho Guedes<sup>1\*</sup>

### - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

#### RESUMO

A enteropatia proliferativa suína (EPS), causada pela bactéria *Lawsonia intracellularis*, causa perdas econômicas importantes mundialmente, devido à diarreia e baixa taxa de crescimento de suínos na recria (forma crônica) e à morte súbita de animais de terminação e reposição (forma aguda). Programas de controle têm sido focalizados na medicação com antibióticos na ração. Essencialmente, a eficiência de um antimicrobiano pode ser testada in vitro ou in vivo. Testes in vivo podem ser desenvolvidos utilizando-se animais natural ou experimentalmente infectados. No caso de infecção experimental, o inóculo pode ser preparado com culturas puras de *L. intracellularis* ou com homogenado de mucosa intestinal de leitões enfermos. O uso de antimicrobianos tem-se mostrado eficiente em reduzir os sinais clínicos da EPS, resultando em melhor performance dos animais tratados em relação aos não-medicados e na redução da eliminação fecal da bactéria e da extensão e severidade das lesões macroscópicas. A maioria dos fármacos eficientes que são discutidas no texto são dos grupos dos macrolídeos, das tetraciclínas, lincosamidas e pleuromutilinas. Todos esses fármacos agem bloqueando a síntese proteica de bactérias.

**Palavras-chave:** enteropatia proliferativa suína, controle, antimicrobianos.

#### ABSTRACT

Porcine proliferative enteropathy (PPE), caused by the bacterium *Lawsonia intracellularis*, causes serious economic losses worldwide due to diarrhea and poor growth rate medication in young growing pigs (chronic disease form) and sudden death in finisher and replacement pigs (acute hemorrhagic form). Typical control programs have focused on antibiotics. Essentially, the effectiveness of an antimicrobial can be tested in vitro or in vivo. In vivo test can be developed with natural or experimentally infected pigs. In tests that the animals are experimentally challenged, the inoculation is done with pure culture of *L. intracellularis* or intestinal mucosal homogenate of pig with PPE. Antimicrobial use have been

shown to be effective in reducing the clinical signs of PPE and to result in better performance in treated pigs than in untreated animals. In addition, it decreases fecal shedding and the severity of gross lesions. The most efficient antimicrobial groups of drugs discussed in this manuscript are macrolides, tetracyclines, lincosamides and pleuromutilins. All of them act by blocking bacterial protein synthesis.

**Key words:** porcine proliferative enteropathy, control, antimicrobial use.

#### INTRODUÇÃO

A enteropatia proliferativa suína (EPS) é uma patologia intestinal descrita mundialmente. Apresenta-se em duas formas clínicas distintas. A doença crônica é caracterizada por anorexia, diarreia pastosa acinzentada e diminuição de ganho de peso em animais de 50 dias a quatro meses de idade. Na forma aguda, suínos de terminação e reposição apresentam diarreia sanguinolenta, palidez e morte, ou simplesmente morte súbita, e, à necropsia, observa-se intensa enterorragia (LAWSON & GEBHART, 2000; BANE et al., 2001). O agente etiológico é a *Lawsonia intracellularis*, bactéria intracelular obrigatória, gram-negativa, curva ou vibrióide (LAWSON & GEBHART, 2000).

EPS causa importantes perdas econômicas para a indústria suínica mundial (LAWSON & GEBHART, 2000; LEE et al., 2001; GUEDES, 2003). Nos EUA, esse prejuízo equivale a aproximadamente 98 milhões de dólares anuais (LAWSON & GEBHART, 2000). Por esse motivo, é importante a utilização de métodos para o controle dessa doença. Sabidamente, fatores estressantes, como movimentação de animais,

<sup>1</sup>Setor de Patologia, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária (EV), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), CP 567, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: guedes@vet.ufmg.br. \*Autor para correspondência.

mudança de ração, temperaturas extremas e falta de higiene aumentam as chances de aparecimento da doença clínica (BANE et al., 2001). Medidas de manejo são importantes no controle e prevenção; entretanto, a utilização de antimicrobianos tem se mostrado bastante eficiente (LEE et al., 2001).

Métodos alternativos de controle da EPS têm sido estudados. Por exemplo, uma vacina viva modificada, Enterisol® Ileitis (CONNOR et al., 2004; KROLL et al., 2004; WALTER et al., 2005), já foi aprovada e esta comercialmente disponível no Brasil. A eficácia de acidificantes adicionados à ração para o controle da EPS é motivo de muita especulação. Teoricamente, haveria diminuição significativa do pH intestinal, que resultaria em morte de grande número de bactérias entéricas (BOESEN et al., 2004), como já é bem caracterizado no caso de *Escherichia coli* (KLUGE et al., 2006). Entretanto, carecem estudos experimentais para comprovação. Dessa forma, tanto o uso de vacinas quanto de acidificantes não serão abordados neste texto.

Diversos estudos têm sido desenvolvidos para se conhecer drogas eficientes no controle e tratamento da EPS. Diferentes antimicrobianos mostraram eficácia no controle dessa doença. Entretanto, seu uso deve ser criterioso, pois a utilização de posologia inadequada pode aumentar a probabilidade de ocorrência de surtos de doenças entéricas (BANE et al., 2001). A escolha do antimicrobiano a ser utilizado deve ser baseada em conhecimento farmacológico da droga, no custo, na idade dos animais e presença de outras enfermidades concomitantes (GUEDES, 2003). Assim, pretende-se, nesta revisão, rever e discutir aspectos relacionados ao uso de antimicrobianos eficientes no controle da EPS.

#### Quando usar antimicrobianos

A administração de antimicrobianos para tratamento de EPS deve ser considerada em duas situações principais. A primeira se dá em rebanhos com a forma crônica da EPS, nos quais a mortalidade é mínima, mas existe impacto significativo no desempenho. Nesses casos, a antibioticoterapia tem como principal objetivo melhorar os índices produtivos da granja. A segunda situação é quando existe a forma aguda ou hemorrágica da EPS, e o objetivo do tratamento é minimizar a mortalidade e reduzir as chances de ocorrência da doença em lotes subsequentes (LAWSON & GEBHART, 2000). Em ambos os casos, o protocolo mais eficaz e rotineiramente utilizado para controle são pulsos de medicação efetiva (doses terapêuticas) por uma a duas semanas, com intervalos de três semanas entre eles.

Não é intenção deste texto discutir aspectos da resposta imune associada à infecção por *L. intracellularis*, mas é importante salientar alguns pontos relacionados ao uso de agentes antimicrobianos. O objetivo principal do controle da EP é permitir que animais suscetíveis sejam naturalmente expostos à bactéria, na ausência de antimicrobianos específicos, desenvolvendo assim imunidade, e então intervir usando os mesmos, evitando doença clínica e impacto no desempenho. Dessa forma, estimar o momento ideal de uso de um ou vários pulsos de antimicrobianos é um dos segredos do sucesso de um programa de controle. Para tanto, a estratégia utilizada vem sendo a execução de soroperfis em rebanhos com problemas clínicos e/ou com impacto no ganho de peso e que sejam positivos para *L. intracellularis*. Três a quatro semanas antes do pico de soroconversão seria o momento ideal de intervenção medicamentosa.

O uso prolongado de doses terapêuticas de fármaco eficaz contra *L. intracellularis* e em momento errado podem provocar problemas maiores com a forma aguda da doença em animais próximos à idade de abate (GUEDES & GEBHART, 2002). Isso porque os animais não seriam expostos à bactéria, não desenvolvendo resposta imune, e, quando expostos tardiamente, ainda totalmente suscetíveis, desenvolveriam esta forma hemorrágica.

#### EPS e antimicrobianos

Em 1977, quando ainda não se conhecia o agente etiológico da EPS, LOVE & LOVE (1977) foram os primeiros a mostrar evidências científicas dos benefícios da antibioticoterapia no tratamento dessa enfermidade. Em seu trabalho, esses autores utilizaram uma associação medicamentosa de clortetraciclina, penicilina G e sulfametazina, que se mostrou eficiente. De 1977 a 1993, quando pela primeira vez fez-se o cultivo da *L. intracellularis* (LAWSON et al., 1993), poucos foram os avanços feitos no sentido de se determinar o tratamento mais eficiente de EP (LAWSON & GEBHART, 2000).

Experimentos para se testar a eficiência de um antimicrobiano contra um determinado patógeno podem ser desenvolvidos *in vitro* (McORIST et al., 1995) ou *in vivo* (McORIST et al., 1996; McORIST et al., 1997; WALTER et al., 2001). McORIST et al. (1995), através de estudos *in vitro*, determinaram a concentração inibitória mínima (MIC) de antimicrobianos como penicilinas, tetraciclina, tiamulinas, macrolídeos (p. ex.: eritromicina e tilosina) e lincomicina, além das concentrações nas quais essas substâncias têm ação bactericida contra *L. intracellularis*. McORIST et al. (1995) observaram que a penicilina G procaínica, eritromicina, difloxacina,

virginiamicina e clortetraciclina foram os fármacos mais efetivos contra a *L. intracellularis*. Entretanto, enfatizou-se a importância de estudos *in vivo*.

Estudos *in vivo* para avaliação de antimicrobianos utilizados contra *L. intracellularis* podem ser desenvolvidos com animais natural (TSINAS et al., 1998ab; KYRIAKIS et al., 2002ab) ou experimentalmente infectados (McORIST et al., 1996; McORIST et al., 1997; SCHWARTZ et al., 1999). Nos experimentais, o inóculo pode ser de cultura pura de *L. intracellularis* (McORIST et al., 1996; WALTER et al., 2001) ou homogenado de mucosa intestinal de suínos sabidamente infectados (WINKELMAN, 1998ab; WINKELMAN et al., 2002; WINKELMAN & TASKER, 2002).

Experimentos a campo, com exposição natural à bactéria, refletem a real cinética da infecção. Entretanto, são muitas as variáveis não controladas e as chances de insucesso e de não confirmação das hipóteses pré-propostas. Já os estudos com inoculação experimental, apesar de não representarem tão bem a realidade do campo, permitem um controle das variáveis interferentes e, com isto, uma avaliação mais precisa e específica do efeito do fármaco testado sobre a infecção e as perdas associadas à doença (GUEDES, 2002).

A avaliação da eficiência do antimicrobiano baseia-se na redução de eliminação de bactérias nas fezes, detectada por PCR (SCHWARTZ et al., 1999; WALTER et al., 2001), na diminuição da extensão e severidade das lesões macroscópicas no intestino e, mais importante, na melhora no desempenho de animais medicados (KYRIAKIS et al., 1996; McORIST et al., 1996; McORIST et al., 1998; SCHWARTZ et al., 1999; WALTER et al., 2001).

Sabe-se que a atividade *in vitro* de antibióticos contra a *L. intracellularis* nem sempre é correlata com a eficácia *in vivo*, em consequência da farmacodinâmica da droga. Por exemplo, tilosina apresentou MIC alta, ou seja, mostrou-se pouco eficiente *in vitro* em inibir o crescimento da *L. intracellularis* (McORIST et al., 1995). Entretanto, em estudos *in vivo*, a tilosina mostrou-se eficiente no controle e tratamento da EP em animais infectados (McORIST et al., 1997; VEENHUIZEN et al., 1998; LEE et al., 2001). Essa diferença de ação entre estudos *in vitro* e *in vivo* pode também ser explicada por ser a *L. intracellularis* uma bactéria intracelular obrigatória (McORIST et al., 1995; McORIST, 2000). Para ser eficiente, o fármaco deve chegar ativo e em concentração adequada ao íleo e, posteriormente, penetrar o enterócito e, no citosol, atuar sobre as bactérias gram-negativas. Alguns fármacos não penetram na célula ou se localizam em compartimentos celulares inapropriados à ação contra bactéria intracelular (McORIST et al., 1995).

Estudos têm descrito os efeitos benéficos do uso de promotores de crescimento em animais afetados por EPS. Apesar disso, o efeito dessas substâncias sobre a doença é pouco conhecido (LAWSON & GEBHART, 2000) e, conseqüentemente, arriscado. Por exemplo, o uso prolongado de promotores de crescimento poderia interferir na dinâmica de infecção de *L. intracellularis* no rebanho, induzindo com isso a formação de lotes de animais totalmente suscetíveis, que desenvolveriam a forma aguda da doença tardiamente, quando da retirada dessas drogas da ração. Dessa forma, não é recomendado utilizar promotores de crescimento com o intuito de se permitir baixos níveis de exposição a *L. intracellularis* e desenvolvimento de imunidade.

#### Mecanismo de ação de alguns antimicrobianos

Diferentes fármacos agem de forma diferente, sendo alguns bacteriostáticas e outras bactericidas. Dentre os bacteriostáticas, estão macrolídeos, tetraciclina e lincosamidas, que, localizadas no citosol, e, portanto, em contato com a bactéria, atuam bloqueando seletivamente a síntese protéica nos ribossomos bacterianos (McORIST et al., 1995; CARVALHO, 2002; CARVALHO & CARVALHO, 2002).

As bactérias apresentam grande capacidade de adaptação, por isso, freqüentemente, ocorre desenvolvimento de resistência a diferentes antimicrobianos (CARVALHO & CARVALHO, 2002). Entretanto, sabe-se que bactérias intracelulares obrigatórias, como a *L. intracellularis*, dificilmente desenvolvem resistência a antimicrobianos. Embora não se conheça a razão para esse fato, sabe-se que genes que promovem resistência a esses fármacos reduzem a viabilidade de bactérias intracelulares obrigatórias (McORIST, 2000).

#### Principais grupos de antimicrobianos

Nas tabelas 1 e 2, estão relacionados os principais antimicrobianos (macrolídeos, tetraciclina, lincosamidas, pleuromutilina e outros) que demonstraram eficiência *in vivo* em estudos a campo ou com inoculação experimental no controle de EPS.

#### Macrolídeos

Dentre os macrolídeos utilizados contra *L. intracellularis* estão a tilosina (McORIST et al., 1997; TSINAS et al., 1998b; VEENHUIZEN et al., 1998; LEE et al., 2001), a josamicina (KYRIAKIS et al., 2002b) e associações (McORIST et al., 2000; VINTHER & DALSGAARD, 2002), a aivosina (TASKER et al., 2004), a espiramicina (TSINAS et al., 1998b), a leucomicina (GUEDES et al., 2006) e a eritromicina (SCHUMACHER

Tabela 1 - Fármacos, concentrações, tempo de utilização e respectivas referências bibliográficas de estudos testando Macrolídeos, Tetraciclínas e Lincosamidas na ração e na água para o controle da enteropatia proliferativa em suínos.

Fármaco	Concentração	Tempo <sup>a</sup>	Referência	Infecção <sup>b</sup>	
Macrolídeos	20ppm <sup>c</sup> 40ppm 44ppm	49	TSINAS et al. (1998)b;	Natural	
		84	TSINAS et al. (1998)b;	Natural	
		21	PARADIS et al. (2004)	Experim.	
	Tilosina	100ppm		McORIST et al. (1997); McORIST & MORGAN (1998); McORIST et al. (1999);	Experim. Experim. Natural
			21	NORMAND et al. (2002); VINTHER & DALSGAARD (2002); TASKER et al. (2004)	Natural Natural Experim.
			7	KISHIMOTO et al. (2002)	Experim.
		110ppm (100g ton <sup>-1</sup> )	14	LEE et al. (2001)	Natural
			21	VEENHUIZEN et al. (1998); PARADIS et al. (2004)	Natural Experim.
			14	NORMAND et al. (2002);	Natural
	Josamicina	36 e 50mg kg <sup>-1</sup> pv <sup>d</sup> (água)	14	KYRIAKIS et al. (2002)b	Natural
	Espiramicina	20ppm	49	TSINAS et al. (1998)b;	Natural
	Aivlosina	50ppm	10	TASKER et al. (2004)	Experim.
		100ppm	10	WINKELMAN & TASKER (2002)	Experim.
Leucomicina	90 e 180ppm	14	GUEDES et al. (2006)	Experim.	
Tetraciclínas	110ppm 200ppm	35	WINKELMAN (1998)a	Experim.	
		Contínuo	McORIST et al. (1999)	Natural	
	Clortetraciclínas	300ppm	21	McORIST & MORGAN (1998); McORIST et al. (1999)a	Experim. Experim.
		400ppm	10	COLLINS et al. (2001)	Experim.
		600ppm	21	McORIST & MORGAN (1998); McORIST et al. (1999)a	Experim. Experim.
	Doxiciclina	125 e 250ppm	14	KYRIAKIS et al. (2002)a	Natural

a: período de tratamento em dias.

b: tipo de infecção, natural ou experimental.

c: partes por milhão.

d: peso vivo.

et al., 2000). Esta última foi eficiente no tratamento de infecção por *L. intracellularis* em equino. Entretanto, não existem trabalhos científicos testando esse fármaco em suínos. Os diferentes macrolídeos apresentam mecanismo de ação semelhante. Agem se ligando à subunidade 50S ribossomal e impedindo a formação peptídica entre o aminoácido selecionado e a cadeia peptídica nascente (McORIST et al., 1997; PLUMB, 2002).

A tilosina é um antibiótico produzido por *Streptomyces fradiae* comercializado na forma de pó branco (PLUMB, 2002). É um bacteriostático que impede a síntese protéica pela célula bacteriana sensível à sua ação. A tilosina é o principal macrolídeo usado mundialmente na suinocultura como ingrediente de rações medicadas no controle e tratamento de doenças como a EPS, na concentração de 100ppm (McORIST et

al., 1997; McORIST & MORGAN, 1998; McORIST et al., 1999b).

Embora a tilosina tenha apresentado uma MIC alta, ou seja, foi pouco eficiente contra a *L. intracellularis* em estudo *in vitro* (McORIST et al., 1995), foi eficaz na prevenção da infecção, quando administrada antes da inoculação experimental (McORIST et al., 1997; PARADIS et al., 2004), e no tratamento da doença, quando administrada após a inoculação experimental (McORIST et al., 1997; TASKER et al., 2004). Além disso, NORMAND et al. (2002) comprovaram a eficiência da tilosina, administrada na ração ou na água de beber, no tratamento de animais com EP naturalmente infectados.

#### Tetraciclínas

Dentre as tetraciclínas, eficientes no controle e tratamento de EPS, estão a clortetraciclina

Tabela 2 - Fármacos, concentrações, tempo de utilização e respectivas referências bibliográficas de estudos testando Lincosamidas, Pleuromutilinas, Bacitracina e Florfenicol na ração e na água para o controle da enteropatia proliferativa em suínos.

Fármaco	Concentração	Tempo <sup>a</sup>	Referência	Infecção <sup>b</sup>
Lincosamidas				
	44ppm	21	WINKELMAN et al. (2002)a; PARADIS et al. (2004)	Experim. Experim.
Lincomicina	100mg kg <sup>-1</sup>	21	ALEXOPOULOS et al. (2004)a	Natural
	110ppm	21	WINKELMAN et al. (2002)	Experim.
	200ppm	21	WINKELMAN et al. (1998)bc	Experim.
Lincomicina Espectinomina	21ppm (água)	7	McORIST et al. (2000)	Natural
	42ppm (água)	14		
Pleuromutilina	88ppm	21	VINTHER & DALSGAARD (2002)	Natural
	35ppm	14	TSINAS et al. (1998)a	Natural
	50ppm (2,5mg kg <sup>-1</sup> )	23	McORIST et al. (1996)	Experim.
Tiamulina			McORIST et al. (1996);	Experim.
	150ppm (7,5mg kg <sup>-1</sup> )	14	PALZER et al. (2004);	Natural
			RITZMANN et al. (2004)	Natural
Valnemulina	2% (12kg ton <sup>-1</sup> )	14	NIELSEN (2004)	Natural
	35ppm	28	WALTER et al. (2001)	Experim.
	35 e 50ppm	35	SCHWARTZ et al. (1999)	Experim.
	60mg litro <sup>-1</sup> (água)	5	WALTER et al. (2001)	Experim.
	60mg litro <sup>-1</sup> (água)	3	TSINAS et al. (1998)a	Natural
	3,15 a 4,46mg kg <sup>-1</sup> pv	14	JONES et al. (2004)	Natural
	25 e 50ppm	23	McORIST et al. (1998)	Experim.
	55ppm	21	ALEXOPOULOS et al. (2004)b	Natural
	75ppm	7	NAKANISHI et al. (2006)	Natural
Bacitracina		14	McORIST et al. (1998)	Experim.
		21	HOLCK et al. (2002)	Natural
	50ppm	49	TSINAS et al. (1998)b	Natural
	200 a 50ppm	56	KYRIAKIS et al. (1996)	Natural
Florfenicol	300 a 100ppm	56	KYRIAKIS et al. (1996)	Natural
	40ppm	14	STYNEN et al. (2002)	Natural

a: período de tratamento em dias

b: tipo de infecção, natural ou experimental.

c: partes por milhão

d: peso vivo

(LOVE & LOVE, 1977; McORIST et al., 1995; McORIST & MORGAN, 1998; WINKELMAN, 1998a; McORIST et al., 1999a), a oxitetraciclina (COLLINS et al., 2001) e a doxiciclina (KYRIAKIS et al., 2002a). A clortetraciclina é a mais estudada, apresentando-se na forma de cristal, amarelo e inodoro (PLUMB, 2002).

As tetraciclina, geralmente, apresentam ação bacteriostática; entretanto, quando em altas dosagens, podem ser bactericidas. Interrompem a síntese protéica bacteriana se ligando reversivelmente ao sítio A da subunidade 50S ribossômica, impedindo, assim, a ligação do aminoacil-RNAt (McORIST et al., 1999a; CARVALHO, 2002; PLUMB, 2002).

Em trabalho pioneiro, LOVE & LOVE (1977) demonstraram a eficácia da clortetraciclina associada à

penicilina e à sulfonamida no tratamento da EPS. Trabalhos subseqüentes ratificaram essa eficiência, em diferentes concentrações, em estudos *in vitro* (McORIST et al., 1995) e *in vivo* (McORIST & MORGAN, 1998; McORIST et al., 1999a), sendo a concentração de 300 ppm de clortetraciclina a mais freqüentemente utilizada.

#### Lincosamidas

Estudos demonstraram a eficiência de diferentes lincosamidas no controle e tratamento da EPS (WINKELMAN, 1998c; WINKELMAN, 2002), podendo ser administrada na ração ou na água de beber (WINKELMAN, 1998c), sendo a lincomicina a mais utilizada. Dependendo da concentração do fármaco no

local da infecção, este pode ter ação bacteriostática ou bactericida (PLUMB, 2002). Lincosamidas chegam ao intestino delgado em altas concentrações porque fazem circulação entero-hepática (McORIST et al., 1995).

A lincomicina é obtida de culturas de *Streptomyces lincolnensis* e está comercialmente disponível na forma de hidrocloreto monohidratado, um pó cristalino. Acredita-se que as lincosamidas agem se ligando ao sítio P da subunidade 50S de bactérias suscetíveis (PLUMB, 2002).

As concentrações de 44ppm (WINKELMAN, 2002; PARADIS et al., 2004) e 110ppm (WINKELMAN, 2002) de lincomicina na ração são as mais estudadas e utilizadas, apresentando bons resultados. Doses de 110ppm são particularmente utilizadas quando existe associação com problemas respiratórios bacterianos no rebanho, devido à dupla ação do fármaco nesta concentração, e/ou quando o desafio entérico por *L. intracellularis* é grave. A associação entre lincomicina e espectinomicina mostrou-se mais eficiente que a administração isolada de lincomicina (WINKELMAN, 1998c; McORIST et al., 2000).

#### Pleuromutilinas

Atualmente, dentre as pleuromutilinas, destacam-se a tiamulina e a valnemulina, ambas eficientes no controle da EPS (McORIST et al., 1996; HOLCK et al., 2002; ALEXOPAULOS et al., 2004b; JONES et al., 2004; PALZER et al., 2004; RITZMANN et al., 2004). A tiamulina é um antibiótico semi-sintético da classe dos diterpenos. Esses fármacos são reservados para uso exclusivo em animais de produção e não podem ser utilizados na medicina humana (SCHWARTZ et al., 1999; PLUMB, 2002). É um sal, encontrado na forma de pó cristalino, branco a amarelado, de odor fraco e característico. A tiamulina é um antibiótico usualmente bacteriostático, que, em concentrações muito altas, pode ter ação bactericida (PLUMB, 2002). Age impedindo a síntese protéica bacteriana ao se ligar ao ribossomo de bactérias sensíveis (McORIST et al., 1999b).

Experimentalmente, tiamulina foi eficiente na prevenção e no tratamento de animais expostos à *L. intracellularis*, tanto adicionada à ração (McORIST et al., 1996; TSINAS et al., 1998a; SCHWARTZ et al., 1999; WALTER et al., 2001) quanto à água de beber (WALTER et al., 2001). Além disso, a adição de tiamulina à ração resulta em aumento do ganho de peso, em suínos (PLUMB, 2002).

A valnemulina é um derivado sintético do grupo das Pleuromutilinas e possui estrutura química muito similar à da tiamulina. É um sal encontrado na forma de pó finíssimo (LONG et al., 2006). Apresenta

ação antimicrobiana contra *L. intracellularis* tanto *in vitro* (KLEIN et al., 2004), quanto *in vivo* (McORIST et al., 1998; ALEXOPAULOS et al., 2004b; JONES et al., 2004; NAKANISHI et al., 2006).

#### Outros antimicrobianos

Bacitracina é um polipeptídico produzido pelo *Bacillus subtilis* que apresenta ação antibiótica contra bactérias gram-positiva, alguma gram-negativa e espiroquetas. Para que tenha ação bactericida, requer a presença de cátions divalentes, como o zinco. Os melhores resultados da bacitracina ocorreram quando de sua associação com a clortetraciclina (WINKELMAN et al., 2002) e com a vacina Enterisol<sup>®</sup> ileitis (CONNOR et al., 2004). Sua eficácia individual carece de comprovação.

No Brasil, a utilização a campo de florfenicol no controle da EPS tem sido bem sucedida, e STYNEN et al. (2002) demonstraram a eficiência do florfenicol no tratamento de animais naturalmente infectados. Além disso, esse antimicrobiano apresenta eficácia contra vários patógenos de suínos, como *Salmonella* sp. e diferentes cepas de *Escherichia coli* (BERRO & MENDONZA, 2004). No entanto, não existem trabalhos científicos demonstrando sua eficiência contra *L. intracellularis* em animais experimentalmente infectados.

Estudos envolvendo outros fármacos, eficientes a campo, como o carbadox (WINKELMAN, 1996) e o olaquinox (COLLINS et al., 2001), foram desenvolvidos para o controle da EPS. Entretanto, esses medicamentos são proibidos no Brasil.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância econômica da EPS demonstra a necessidade de controle desta enfermidade. Na ausência de técnicas de manejo que previnam a doença em rebanhos com alto status sanitário, a administração de antimicrobianos na ração ou na água é uma forma viável e eficiente de se controlar esta doença. São várias as opções de agentes antimicrobianos eficientes contra *L. intracellularis*, sendo sua escolha uma questão de preço, disponibilidade e idade dos animais.

### REFERÊNCIAS

- ALEXOPAULOS, C. et al. Field evaluation of the effect of in-feed lincomycin for the control of ileitis in growing pigs. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004a, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004a. V.2. 434p. p.543.
- ALEXOPAULOS, C. et al. The efficacy of valnemulin hydrochloride for the prevention of ileitis in weaners against

- negative and positive (tylosin) controls. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004b, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004b. v.2. 434p. p.552.
- BANE, D.P. et al. Porcine proliferative enteropathy: a case-control study in swine herds in the United States. **Journal of Swine Health and Production**, Guelph, v.9, n.4, p.155-158, 2001.
- BERRO, R.M.; MENDOZA, A.S. Sensitivity results using florfenicol (Nuflor) against common swine pathogens. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.2. 434p. p.558.
- BOESEN, H.T. et al. The influence of diet on *Lawsonia intracellularis* colonization in pigs upon experimental challenge. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.103, p.35-45, 2004.
- CARVALHO, F.L.Q. Lincosamidas, tetraciclina e cloranfenicol. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.104, p.1049-1055.
- CARVALHO, R.D.S.; CARVALHO, W.A. Eritromicina, Azitromicina e claritromicina. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.105, p.1059-1071.
- COLLINS, A.M. et al. Immunity to *Lawsonia intracellularis*. In: ALLEN D LEMAN SWINE CONFERENCE, 2001, Minneapolis, EUA. **Anais...** Minneapolis: University of Minnesota, 2001. v.28. 249p. p.115-120.
- CONNOR, J. et al. Inclusion of BMD<sup>0</sup> or BMD<sup>0</sup> plus 3-Nitro<sup>0</sup> in swine diets during ileitis vaccination. In: AMERICAN ASSOCIATION OF SWINE VETERINARIANS, 2004, Des Moines, EUA. **Anais...** Des Moines: American association of swine veterinarians, 2004. 611p. p.131-134.
- GUEDES, R.M.C. Enteropatia proliferativa suína. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, MG, v.42, p.45-56, 2003.
- GUEDES, R.M.C. **Porcine proliferative enteropathy: diagnosis, immune response and pathogenesis**. 2002. 261f. Tese (PhD em Patobiologia) - University of Minnesota.
- GUEDES, R.M.C.; GEBHART, C.J. Proliferative enteropathy (Ileitis): learning how to use and interpret diagnostic tests. **International Pigletter**, Round Rock, v.22, n.4, p.19, 2002.
- GUEDES, R.M.C. et al. Efficacy of leucomycin (Leucomag 30% PR) for the control of porcine proliferative enteropathy. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 19., 2006, Copenhagen, Dinamarca. **Anais...** Copenhagen: International pig veterinary society, 2006. v.2. 691p. p.168.
- HOLCK, J.T. et al. The efficacy of Econor<sup>0</sup> (valnemulin) in the treatment and / or control of a natural outbreak of porcine proliferative enteritis in us finishing pigs. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 17., 2002, Ames, EUA. **Anais...** Ames: International pig veterinary society, 2002. v.1. 361p. p.195.
- JONES, M.A. et al. Efficacy of valnemulin (Econor<sup>0</sup>) in the treatment of porcine proliferative enteropathy (PPE) (Ileitis) under field conditions. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.2. 434p. p.525.
- KISHIMOTO, Y. et al. Efficacy of tylosin on premix induced porcine proliferative enteropathy. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 17., 2002, Ames, EUA. **Anais...** Ames: International pig veterinary society, 2002. v.1. 361p. p.133.
- KLEIN, U. et al. Penetration of valnemulin (Econor<sup>0</sup>) into enterocytes. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.2. 434p. p.531.
- KLUGE, H. et al. Effect of benzoic acid on growth performance, nutrient digestibility, nitrogen balance, gastrointestinal microflora and parameters of microbial metabolism in piglets. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Oxford, v.90, p.316-324, 2006.
- KROLL, J.J. et al. Evaluation of protective immunity in pigs following oral administration of an avirulent live vaccine of *Lawsonia intracellularis*. **American Journal Veterinary Research**, Oakland, v.65, n.5, p.559-565, 2004.
- KYRIAKIS, S.C. et al. Field evaluation of the effect of in-feed doxycycline for the control of ileitis in weaned piglets. **Journal Veterinary Medicine B**, Berlín, v.49, p.317-321, 2002a.
- KYRIAKIS, S.C. et al. The effect of josamycin on the control of ileitis in weaned piglets under field conditions. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**, Raleigh, v.25, p.279-284, 2002b.
- KYRIAKIS, S.C. et al. Clinical evaluation of in-feed zinc bacitracin for the control of porcine intestinal adenomatosis in growing / fattening pigs. **Veterinary Record**, Londres, v.138, p.489-492, 1996.
- LAWSON, G.H.K.; GEBHART, C.J. Proliferative enteropathy: review. **Journal Comparative Pathology**, Londres, v.122, p.77-100, 2000.
- LAWSON, G.H.K. et al. Intracellular bacteria of porcine proliferative enteropathy: cultivation and maintenance *in vitro*. **Journal Clinical Microbiology**, Washington, v.31, p.1136-1142, 1993.
- LEE, S.W. et al. Prevalence of porcine proliferative enteropathy and its control with tylosin in Korea. **Journal Veterinary Science**, Daejeon, v.2, n.3, p.209-212, 2001.
- LONG, K.S. et al. Interaction of pleuromutilin derivatives with the ribosomal peptidyl transferase center. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v.50, n.4, p.1458-1462, 2006.
- LOVE, R.J.; LOVE, D.N. Control of proliferative haemorrhagic enteropathy in pigs. **Veterinary Record**, Londres, v.100, p.473, 1977.

- McORIST, S. Obligate intracellular bacteria and antibiotic resistance. **Trends in Microbiology**, Londres, v.8, n.11, p.483-486, 2000.
- McORIST, S. et al. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiote intracellularis isolated from pigs with proliferative enteropathy. **Journal Clinical Microbiology**, Washington, v.33, n.5, p.1314-1317, 1995.
- McORIST, S.; MORGAN, J. An evaluation of chlortetracycline feed additive for control of porcine proliferative enteropathy (ileitis). In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS 15., 1998, Birmingham, Inglaterra. **Anais...** Birmingham: International pig veterinary society, 1998. v.1. 347p. p.111
- McORIST, S. et al. In vitro and in-life studies of efficacy of valnemulin for proliferative enteropathy (ileitis). In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS 15., 1998, Birmingham, Inglaterra. **Anais...** Birmingham: International pig veterinary society, 1998. v.1. 347p. p.114.
- McORIST, S. et al. Oral administration of tilosin phosphate for treatment and prevention of porcine proliferative enteropathy. **American Journal Veterinary Research**, Oakland, v.58, n.2, p.136-139, 1997.
- McORIST, S. et al. Control of porcine proliferative enteropathy by oral administration of chlortetracycline. **Veterinary Record**, Londres, v.144, p.48-49, 1999a.
- McORIST, S. et al. Monitored control programme for proliferative enteropathy on british pig farms. **Veterinary Record**, Londres, v.144, p.202-204, 1999b.
- McORIST, S. et al. Treatment and prevention of porcine proliferative enteropathy with oral tiamulin. **Veterinary Record**, Londres, v.139, p.615-618, 1996.
- McORIST, S. et al. Therapeutic efficacy of water-soluble lincomycin-spectinomycin powder against porcine proliferative enteropathy in a European field study. **Veterinary Record**, Londres, v.146, p.61-65, 2000.
- NAKANISHI, N. et al. The efficacy of Econor (Valnemulin) in the treatment of the chronic form of porcine proliferative enteropathy under field conditions in Japan. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 19., 2006, Copenhagen, Dinamarca. **Anais...** Copenhagen: International pig veterinary society, 2006. v.2. 691p. p.165.
- NIELSEN, L.H. Attempt to eradicate *Lawsonia intracellularis* by medication in 3 sow herds. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.1. 434p. p.281.
- NORMAND, V. et al. Two strategic ways to control of porcine proliferative enteropathy with tylan<sup>a</sup>. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 17., 2002, Ames, EUA. **Anais...** Ames: International pig veterinary society, 2002. v.1. 361p. p.127.
- PALZER, A. et al. Efficacy of Tiamulin (Tiamutin<sup>a</sup>) premix in the treatment of PPE in a field trial. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.2. 434p. p.530.
- PARADIS, M.A. et al. Evaluation of Tylan<sup>a</sup> and Lincomix<sup>a</sup> administered in feed for the prevention of porcine proliferative enteropathy (ileitis). In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.1. 434p. p.303.
- PLUMB, D.C. **Veterinary drug handbook**. 4.ed. Iowa: Iowa State, 2002. 993p.
- RITZMANN, M. et al. Sorological results of a field trial on treatment of *Lawsonia intracellularis* infection. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.1. 434p. p.274.
- SCHUMACHER, J. et al. Surgical and medical treatment of an Arabian filly with proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis*. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v.14, p.630-632, 2000.
- SCHWARTZ, K. et al. Effect of oral tiamulin on the development of porcine proliferative enteropathy in a pure-culture challenge model. **Swine Health and Production**, Perry, v.7, n.1, p.5-11, 1999.
- STYNEN, A.P.R. et al. Evaluation of the efficacy of florfenicol in the treatment of swine ileitis. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 17., 2002, Ames, EUA. **Anais...** Ames: International pig veterinary society, 2002. v.1. 361p. p.115.
- TASKER, J.B. et al. Use of aivlosin in feed for control of ileitis in USA and Europe. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 18., 2004, Hamburg, Alemanha. **Anais...** Hamburg: International pig veterinary society, 2004. v.1. 434p. p.256.
- TSINAS, A.C. et al. Use of tiamulin for the control of proliferative enteropathy (PE) in growing / fattening pigs. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 15., 1998a, Birmingham, Inglaterra. **Anais...** Birmingham: International pig veterinary society, 1998a. v.1. 347p. p.110.
- TSINAS, A.C. et al. Control of proliferative enteropathy in growing / fattening pigs using growth promoters. **Journal Veterinary Medicine B**, Berlin, v.45, p.115-127, 1998b.
- VEENHUIZEN, M.F. et al. Evaluating a natural outbreak of porcine proliferative enteropathy and treatment with tylosin in the grow-finish phase. **wine Health and Production**, Perry, v.6, p.67-72, 1998.
- VINTHER, K.; DALSGAARD, K.A. Clinical confirmation of field efficacy of Linco-spectin<sup>a</sup> premix in comparison with Tylan<sup>a</sup> premix 10% as in-feed medication for treatment of proliferative enteropathy in pigs. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 17., 2002, Ames, EUA. **Anais...** Ames: International pig veterinary society, 2002. v.1. 361p. p.184.

- WALTER, D. et al. Optimizing vaccination timing with Enterisol<sup>o</sup> ileitis. In: AMERICAN ASSOCIATION OF SWINE VETERINARIANS, 2005, Toronto, Canada. **Anais...** Toronto: American association of swine veterinarians, 2005. 623p. p.241-244.
- WALTER, D. et al. Treatment and control of porcine proliferative enteropathy using different tiamulin delivery methods. **Journal of Swine Health and Production**, Guelph, v.9, n.3, p.109-115, 2001.
- WINKELMAN, N.L. An evaluation of chlortetracycline feed additive for prevention or treatment of porcine proliferative enteropathy (PE or ileitis). In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 15., 1998a, Birmingham, Inglaterra. **Anais...** Birmingham: International pig veterinary society, 1998a. v.1. 347p. p.112.
- WINKELMAN, N.L. Dose determination trial for lincomycin in the control of porcine proliferative enteropathy. In: ALLEN D LEMAN SWINE CONFERENCE, 1998b., Minneapolis, EUA. **Anais...** Minneapolis: University of Minnesota, 1998b. v.25. 270p. p.27.
- WINKELMAN, N.L. Treatment and control of proliferative enteritis: research and empirical information. In: ROCHE ANIMAL NUTRITION AND HEALTH VETERINARY EDUCATION SEMINAR, 1996, Saint Paul, EUA. **Anais...** Saint Paul: University of Minnesota, 1996. 298p. p.40-49
- WINKELMAN, N.L. Lincomycin feed medication and two water medications against ileitis caused by *Lawsonia intracellularis*. In: AMERICAN ASSOCIATION OF SWINE PRACTITIONERS, 1998c, Perry, EUA. **Anais...** Perry: University of Minnesota, 1998c. 571p. p.195-199.
- WINKELMAN, N.L. Lincomycin-medicated feed for the control of porcine proliferative enteropathy (ileitis) in swine. **Journal of Swine Health and Production**, Guelph, v.10, n.3, p.107-111, 2002.
- WINKELMAN, N.L. et al. Efficacy of BMD plus CTC for control of porcine proliferative enteropathy. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 17., 2002, Ames, EUA. **Anais...** Ames: International pig veterinary society, 2002. v.1. 361p. p.190.
- WINKELMAN, N.L.; TASKER, J.B. Efficacy of Aivlosin for therapy of porcine proliferative enteropathy (PPE). In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, 17., 2002, Ames, EUA. **Anais...** Ames: International pig veterinary society, 2002. v.1. 361p. p.145.