

ISSN 1982-1263

https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n10a428.1-12

# Antimicrobianos para tratamento e prevenção da enterite proliferativa suína

Mariana Borges Ferreira Boleta<sup>1</sup>, Sarah Rodrigues Chagas<sup>2</sup>, Mariana Dall'Agnol<sup>3</sup>, Carmos Pedro Triacca<sup>5</sup>, Lívia Mendonça Pascoal<sup>6\*</sup>

Resumo. A enteropatia proliferativa suína causa enormes prejuízos à cadeia produtiva de suínos. O tratamento e prevenção são usualmente feito com antimicrobianos dos mais diversos tipos e concentrações, o que pode acabar gerando dúvida ao médico veterinário no momento de escolha do tratamento. Além do mais, o uso indiscriminado de antibióticos tem causado preocupação quanto ao surgimento de bactérias multiresistentes, havendo grande impacto na saúde pública. Mais recentemente, surgiram vacinas contra a doença. Nos estudos feitos, elas se mostraram eficazes na redução dos sinais clínicos, aumento do ganho de peso e redução do uso de antibióticos. Porém, não previnem a doença e a manifestação dos sinais clínicos. Mediante isso, o objetivo dessa revisão foi trazer um levantamento de trabalhos que testaram diversos antibióticos para tratamento e prevenção da enterite proliferativa suína, assim como mostrar alternativas que podem ser complementares ao uso de antimicrobianos.

**Palavras-chave:** bactéria intracelular, bactérias multiressistentes, diarreia em suínos, doença entérica, ileíte, vacinação

# Antimicrobials for treatment and prevention of swine proliferative enteropathy

Abstract. Swine proliferative enteropathy causes huge damage to the pig industry. Treatment and prevention of this disease are usually done with many types and concentration of antimicrobials, which may end up causing doubt to the veterinarian when choosing treatment. Furthermore, the indiscriminate use of antibiotics has caused concern about the emergence of multidrug-resistant bacteria and its impact on public health. More recently, vaccines against this disease begin to be used and showed to be effective in reducing clinical signs, increasing weight gain and reducing antibiotic use. However, they do not prevent disease and clinical signs. Thus, the aim of this review was to bring a survey of studies that tested various antibiotics for treatment and prevention of swine proliferative enteropathy, as well as to show alternatives that may be complementary to the use of antimicrobials.

**Keywords:** enteric illness, ileitis, intracellular bacteria, multidrug-resistant bacteria, pig diarrhea, vaccine

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Ms. em Ciência animal, Universidade Federal de Goiás – UFG. Goiânia – GO, Brasil.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Aluna do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás. Goiânia – GO, Brasil.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Residente em Sanidade Animal na Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia. Goiânia – GO, Brasil.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Médico veterinárioa especialista em suínos, Vetmarket, Brasília – DF.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Professora Adjunta, UFG, Escola de Veterinária e Zootecnia, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva. Goiânia – GO, Brasil.

<sup>\*</sup>Autor para correspondência, E-mail: <a href="mailto:lmpascoal@yahoo.com.br">lmpascoal@yahoo.com.br</a>

# Antimicrobianos para tratamiento y prevención de la enteritis proliferativa del porcino

Resumen. La enteropatía proliferativa del porcino causa un gran daño a la producción de porcinos. Su tratamiento y prevención generalmente son realizados con antimicrobianos de diversos tipos y concentraciones, lo que puede causar dudas al veterinario al elegir el tratamiento. Además, el uso indiscriminado de antibióticos suscita preocupación por la aparición de bacterias multirresistentes, lo que causa gran impacto en la salud pública. Más recientemente, han surgido vacunas contra la enfermedad que han tenido buen resultado para reducir los signos clínicos, aumentar la ganancia de peso y reducir el uso de antibióticos. Sin embargo, no fueran efectivas para prevenir la enfermedad y la manifestación de signos clínicos. Por lo tanto, el objetivo de esa revisión fue traer estudios que evaluaron varios antibióticos para el tratamiento y prevención de la enteritis proliferativa del porcino, así como mostrar alternativas que pueden ser complementarias al uso de antimicrobianos.

Palabras clave: bacteria intracelular, bacteria multiresistente, diarrea en cerdos, enfermedad entérica, ileitis, vacunación

## Introdução

A enteropatia proliferativa suína (EPS), também conhecida como ileíte, é uma enfermidade que apresenta alta prevalência e provoca um significativo impacto econômico em rebanhos de suínos em todo o mundo. Diversos estudos confirmam esse fato, sustentado não apenas pela sua alta taxa de morbidade e mortalidade, mas também por seus impactos no ganho de peso e na eficiência alimentar (McOrist, 2005). A bactéria *Lawsonia intracellularis* é o agente etiológico da doença. Trata-se de uma bactéria Gram-negativa, bacilo, uniflagelado, não esporulado, microaerofílico, intracelular obrigatório. O seu cultivo exige um sistema de cultivos celulares contendo células ainda em multiplicação, com níveis específicos de gases, similares aos encontrados no intestino. Diante disso, poucos laboratórios no mundo têm condições de realizar o cultivo e manutenção dessa bactéria (Guedes, 2012).

Os animais se infectam pela ingestão do agente nas fezes e pelo contato com outros materiais contaminados. No entanto, a fonte de infecção ainda não está clara, sendo possível serem animais introduzidos no rebanho ou até outras espécies de animais. O fato de essa enfermidade ocorrer também em rebanhos com bom *status* sanitário enfatiza a sua dificuldade para um controle mais efetivo (Lawson & Gebhart, 2000).

O tratamento da EPS ocorre principalmente em duas situações: na forma crônica da doença, a qual afeta principalmente animais mais jovens, e na sua forma aguda, animais que estão na idade próxima ao abate. Na primeira, a mortalidade é mínima, assim a terapia é considerada para controlar os efeitos no desempenho dos animais. Enquanto na forma aguda, o objetivo é minimizar a mortalidade e reduzir as chances de recorrências em grupo subsequentes (Lawson & Gebhart, 2000). Em ambas as formas clínicas, o protocolo para controle de EPS mais utilizado é a realização de pulsos de medicação efetiva (doses terapêuticas) por uma a duas semanas, com intervalos de três semanas entre eles. Dessa forma, a exposição do animal a bactéria, em períodos de ausência de antibiótico específicos, permite o desenvolvimento da imunidade e possibilita a efetividade dos antimicrobianos na faixa etária afetada, evitando assim, a doenças clínicas e os impactos no desempenho dos animais (França & Guedes, 2008). O controle da EPS pode envolver também a vacinação contra o agente. No entanto, o uso de antimicrobianos continua sendo o mais realizado (Spinosa et al., 2002). Apesar da crescente preocupação com a sua utilização, espera-se que até 2030 haja crescimento próximo a 100% no seu consumo entre os países do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) (Van Boeckel et al., 2015).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é revisar e discutir aspectos relacionados aos antimicrobianos avaliados para o tratamento e controle da EPS, assim como descrever métodos alternativos a sua utilização.

## Considerações gerais sobre os antimicrobianos

A utilização de antimicrobianos nos animais originou-se há mais de 50 anos, quando o resíduo excedente da fermentação da clortetraciclina provou melhorar o crescimento e a saúde do animal. Desde então, disseminou-se significativamente sua administração em animais de produção e de companhia. Em 2010, estimou-se que mais da metade de todos os antimicrobianos produzidos mundialmente foi destinada para animais (Guardabassi et al., 2009).

Fármacos antimicrobianos agem destruindo ou interferindo no crescimento dos microrganismos. Diferente dos desinfetantes os antimicrobianos devem agir dentro do hospedeiro, sem causar dano a ele, característica essa conhecida como toxidade seletiva. Como exemplo, a camada externa de lipopolissacarídeos das bactérias Gram-negativas e as porinas, que permitem a travessia seletiva de alguns fármacos (Tortora et al., 2017).

Os antimicrobianos são substâncias químicas produzidas por microrganismos (como fungos e bactérias) ou seus equivalentes sintéticos, que possuem a capacidade em pequenas doses de inibir o crescimento (bacteriostático) ou destruir os microrganismos infecciosos (bactericida) (Spinosa, 2006). Em alguns casos, a atividade sobre a bactéria depende da concentração do fármaco no local de infeção e do microrganismo envolvido. Por exemplo, as tetraciclinas e os macrolídeos que são geralmente bacteriostáticos, mas também bactericida tempo-dependentes (Spinosa et al., 2002).

Os fármacos antimicrobianos que afetam uma ampla variedade de bactérias Gram- positivas ou Gram-negativas são chamados de amplo espectro. Existem também os de restrito espectro de atividade, como a penicilina G, que afeta somente gram-positivas e poucas gram- negativas. Um fármaco de amplo espectro é vantajoso quando o patógeno não é reconhecido, no entanto age também na microbiota normal do hospedeiro, responsável por limitar o crescimento de patógenos (Tortora et al., 2017). Os principais mecanismos de ação dos antibióticos são: inibição da síntese da parede celular; inibição da síntese proteica; danos à membrana plasmática; inibição da síntese de ácidos nucleicos; e inibição da síntese de metabolitos essenciais (Tortora et al., 2017).

Ao longo do tempo, antes mesmos da sua introdução dos antimicrobianos na medicina humana e veterinária, as bactérias vêm desenvolvendo vários mecanismos para neutralizar ação desses fármacos. Essa resistência aos antimicrobianos pode ser intrínseca ou adquirida por conjugação, transformação ou transdução. A resistência intrínseca ou natural decorre de um fator inerente estrutural ou funcional, associado com espécies bacterianas de um gênero ou grupo. Por exemplo, a membrana externa das bactérias gram-negativas que são resistentes intrinsicamente aos glicopeptídeos. Resistência adquirida decorre de alterações genéticas, consequências de mutações ao acaso em genes próprios ou aquisição horizontal de genes exógenos (Guardabassi et al., 2009).

As bactérias extracelulares geralmente desenvolvem resistência a terapia com antimicrobianos, como os macrolídeos e a tetraciclina, devido a fatores genéticos transmissíveis. No entanto, por motivos ainda pouco elucidados, a resistência adquirida entre as bactérias intracelulares obrigatórias, como *L. intracellularis*, raramente é relatado (McOrist et al., 2000).

## Antimicrobianos e a enterite proliferativa suína

Em 1977 foi realizado o primeiro experimento com evidência científica de eficácia no tratamento da EPS. Nessa pesquisa foi testada a associação de clortetraciclina, penincilina G e sulfametazina (Love et al., 1977). No entanto, somente a partir de 1993, após o desenvolvimento do cultivo de *L. intracellularis*, ocorreram avanços significativos na pesquisa de antimicrobianos contra EPS (Lawson et al., 1993; Lawson & Gebhart, 2000).

Experimentos para testar a eficiência de um antibiótico, podem ser realizados *in vitro* (McOrist et al., 1995b; Yeh et al., 2011) ou *in vivo* (Larsen et al., 2016; McOrist et al., 1997). Em 1995, na Europa foi realizado o primeiro estudo para testar a eficiência de diversos antimicrobianos contra *L. intracellularis* em sistema de cultivo de células *in vitro*. Nessa pesquisa a penicilina, eritromicina, difloxacina, virginiamicina e clortetraciclina apresentaram os melhores resultados, com concentração inibitória mínima (CIM)  $\leq 1 \mu g/mL$ ; tiamulina e tilmicosina com moderada atividade (CIM  $< 4 \mu g/mL$ ); aminoglicosídeo com mínima atividade (CIM  $> 32 \mu g/mL$ ); enquanto lincomicina e tilosina foram

relativamente ineficazes, com CIMs de 32 e 64 μg/mL, respectivamente (McOrist et al., 1995b). Posteriormente, isolados de *L. intracellularis* provenientes da América do Norte e da Europa foram utilizados para testar a eficiência antimicrobiana *in vitro*. Carbadox, tiamulina e valnemulina apresentaram maior atividade (CIM ≤ 0.5μg/mL); tilosina (CIM entre 0.25 a 32 μg/mL) e clortetraciclina (CIM entre 0.125 a 64μg/mL) com atividade intermediária; e lincomicina com baixa atividade (CIM ente 8 a >128 μg/mL) (Wattanaphansak et al., 2009). Enquanto em pesquisa realizada na Ásia, a tilmicosina (CIM de 0.125 μg/mL) e tilosina (CIMs entre 0.25 a 0.5 μg/mL) apresentaram melhores atividades; lincomicina, peptídeos antimicrobianos e a maioria dos aminoglicosídeos tiveram um desempenho mais fraco. Além disso, diferente do estudo anterior, verificaram que ocorreram mudanças de sensibilidade a antimicrobianos entre os isolados provenientes de períodos distintos (Yeh et al., 2011).

O fato de não existir um ponto de corte (*breakpoint*) para o CIM de antimicrobianos para organismos intracelulares cultivados em sistemas de cultivo em tecido, dificulta a interpretação dos testes in vitro (Wattanaphansak et al., 2009). Além disso, deve ser considerada a farmacodinâmica envolvida, já que resultados in vitro podem não correlacionar muito bem com a eficiência in vivo. L. intracellularis é encontrada livre dentro do citoplasma e alguns fármacos não penetram na célula ou se alojam em compartimentos celulares inapropriados para atuar sobre a bactéria (Lawson et al., 1993; McOrist et al., 1995a). Sendo assim, é imprescindível a realização de testes in vivo para avaliar a eficiência de antimicrobianos frente a esse agente. Diversos estudos experimentais já foram realizados in vivo para a avaliação da utilização de antimicrobianos contra L. intracellularis. Para isso, foram utilizados animais naturalmente (Pommier et al., 2008; Veenhuizen et al., 1998) ou experimentalmente infectados (Guedes et al., 2009; Schwartz et al., 1999). Nestes, os animais se infectam pela inoculação com cultura pura de L. Intracellularis (Paradis et al., 2004; Walter et al., 2001) ou homogeneizado de mucosa intestinal de suínos infectados (Marsteller et al., 2001; Winkelman et al., 2002). Sabe-se que as condições a campo são diferentes das condições em pesquisas de animais experimentalmente infectados, devido às diversas variáveis relacionadas à doença, ao animale as interações humanas (França & Guedes, 2008; Marsteller et al., 2001). Por outro lado, a inoculação experimental permite uma avaliação mais precisa e específica do efeito do fármaco testado no agente infeccioso (França & Guedes, 2008).

Na maioria dos experimentos que avaliou antimicrobianos eficientes para controle e tratamento da EPS, verificou-se a redução do agente nas fezes ou/e no intestino pelas técnicas reação em cadeia da polimerase (PCR) e imunohistoquímica (IHQ), respectivamente. Também, observaram-se a diminuição da severidade das lesões, macroscópicas e microscópicas, no intestino e a ocorrência de sinais clínicos, como a diarreia. No entanto, os resultados mais expressivos se mostraram no desempenho dos animais, através de índices, como ganho de peso médio diário, conversão alimentar e consumo médio diário de ração (McOrist et al., 1996a; McOrist et al., 2000; Schwartz et al., 1999; Walter et al., 2001).

### Macrolídeos

O mecanismo de ação dos macrolídeos é a inibição da síntese proteica bacteriana. Por meio da ligação a subunidade 50 S ribossomal, impedem a translocação do RNA transportador no local do aceptor do aminoácido, interferindo assim a adição de novos aminoácidos. Esse grupo possui espectro de ação antimicrobiana entre intermediário e amplo e são geralmente bacteriostáticos, no entanto, pode também apresentar ação bactericida (tempo-dependente) (Spinosa et al., 2002). Os macrolídeos são capazes de atingir altas concentrações no interior das células, em particular nos fagócitos das células hospedeiras, fato este que aumenta a atividade desses antimicrobianos contra bactérias localizadas no mesmo compartimento (McOrist et al., 2000). Além disso, grande parte das moléculas dos macrolídeos é absorvida no intestino e excretada na sua forma ativa na bile. Assim sendo, reabsorvida no intestino e eliminada nas fezes. Deste modo, aumenta sua eficiência aos agentes enteropatogênicos (McOrist et al., 1997; Spinosa et al., 2002).

A incidência de efeitos colaterais com o uso dos macrolídeos é relativamente baixa. A diarreia pode ser observada como consequência da atuação do fármaco na flora intestinal, que provoca quebra de equilíbrio e proliferação de cepas resistentes A resistência geralmente é mediada por plasmídeos, porém mutação cromossômica também é observada (Spinosa et al., 2002).

Dentre os macrolídeos, os principais antimicrobianos avaliados para o tratamento e prevenção da EPS foram: tilosina (Lee et al., 2001; Marsteller et al., 2001; McOrist et al., 1997; Paradis et al., 2004;

Veenhuizen et al., 1998), josamicina (Kyriakis et al., 2002a), tylvalosina (Guedes et al., 2009; Miljković et al., 2013; Pommier et al., 2008) e leucomicina (França et al., 2010) (Tabela 1).

Tabela 1. F	Fármacos,	respectivas	referências	bibliográficas,	concentrações	e tempo	de	utilização	de	estudos	testando
Macrolídeos para o controle da enteropatia proliferativa em suínos; ppm- partes por milhão, pv- peso vivo.											

Macrolídeos	Referência	Concentração	Tempo, dias	Via de administração	Tipo de infecção
	McOrist et al. (1997)	100 ppm	21	Ração	Experimental
	Veenhuizen et al. (1998)	110 ppm	21	Ração	Natural
Tilosina	Marsteller et al. (2001)	1 mL/22.5kg pv	3	Intramuscular	Experimental
	Lee et al. (2001)	110 ppm	14	Ração	Natural
	Paradis et al. (2004)	8 mg/kg pv	8	Água	Experimental
Josamicina	Kyriakis et al. (2002a)	36 mg/kg pv ou 50 mg/kg pv	14	Ração	Natural
Tylvalosina	Guedes et al. (2009)	50 ppm	14	Ração	Experimental
	Pommier et al. (2008)	85 ppm	10	Ração	Natural
Leucomicina	Miljković et al. (2013)	2.125 mg/kg pv ou 4.25 mg/kg pv	14 e 10	Ração	Natural
	França et al. (2010)	90 ou 180ppm	14	Ração	Experimental

Tilosina, bem absorvida no trato gastrointestinal, é um dos antimicrobianos mais utilizados em rações nas fases de crescimento e terminação de suínos para o controle e tratamento de doenças, como a EPS (Kim et al., 2012; Lee et al., 2001; McOrist et al., 1997). Primeiramente, a sua eficácia já foi comprovada em animais experimentalmente infectados, quando administrada antes, e após a inoculação do agente, na ração a dose de 100 ppm durante 21 dias (McOrist et al., 1997). Em um rebanho com histórico de ocorrência da EPS, também foi comprovado sua eficácia. Entretanto, foi administrada a dose de 110 ppm por 21 dias. Neste estudo, a eficácia foi comprovada pelo menor número de animais medicados apresentarem sinais clínicos da doença, como a diarreia, em relação ao grupo tratado. Além disso, constataram uma tendência de maior ganho de peso e eficiência na conversão alimentar nos animais medicados com tilosina (Veenhuizen et al., 1998). A tilosina também já se mostrou eficaz quando administrada via água de bebida (Paradis et al., 2004) e via intramuscular (Marsteller et al., 2001) em animais experimentalmente infectados. Em grande parte dos experimentos, foi relatado que o tratamento precoce da enfermidade foi essencial para o bem-estar dos animais e o desmepnho animal do grupo (Marsteller et al., 2001). Tylvalosina é um macrolídeo mais moderno que tem mostrado efetividade no controle na EPS, assim como em outras enfermidades, como a disenteria e a pneumonia enzoótica suína (Pallarés et al., 2015). Animais naturalmente infectados tratados com tylvalosina, na dose de 85 ppm, durante 10 dias, mostraram um melhor desempenho, quando comparados com animais medicados com tilosina, na dose de 100 ppm, durante 21 dias. Neste estudo, a tylvalosina foi eficaz para o controle da ileíte subclínica quando administrada por um curto período em animais no início de período de engorda (Pommier et al., 2008). No Brasil, a sua eficácia já foi comprovada em animais experimentalmente infectados, na dose de 50 ppm, durante 14 dias, administrada via ração. Neste estudo, os animais tratados apresentaram um melhor GPD e CA em comparação com os animais não tratados. Além disso, pela IHQ, foi demonstrado que o tratamento reduziu significativamente o nível de infecção por L. Intracellularis (Guedes et al., 2009).

A leucomicina também se mostrou eficiente para o desempenho de leitões inoculados experimentalmente infectados, nas dosagens de 90 ou 180 ppm, administrada via ração, durante 14 dias. Ambas as doses mostraram resultados positivos quanto ao GMD, CMDR e CA. Em relação ao nível de infecção, através de exames histopatológicos e IHQ, apesar de não ser significativa, a infecção se mostrou mais intensa em animais não medicados (França et al., 2010).

#### **Tetraciclinas**

As tetraciclinas são bacteriostáticas, de amplo espectro, produzidas por espécies de *Streptomyces*. Inibem a síntese proteica de microrganismos sensíveis, ligando-se aos ribossomos a subunidade 30S, impedindo assim a fixação do RNA transportador. Pode também se ligar a subunidade 40S do ribossomo

dos animais, o que explica algumas de suas reações adversas (Spinosa et al., 2002). As tetraciclinas estão entre os antibióticos mais utilizados na ração dos animais de produção. Conseguem ser efetivas contra bactérias intracelulares, apesar de não penetrarem de forma eficiente na célula do hospedeiro, localizam-se em compartimentos apropriados do citosol (Tortora et al., 2017). Além disso, durante sua passagem no trato intestinal de suínos, grande parte é retida na porção distal, local de intensa fermentação bacteriana e baixa quantidade de oxigênio (McOrist et al., 1999). Com exceção das doxicilinas, a presença de alimentos pode prejudicar a absorção das tetraciclinas, devido à formação de quelatos insolúveis com cálcio, magnésio, zinco, ferro e alumínio. Além disso, podem alterar o equilíbrio da flora intestinal e, portanto, provocar distúrbios gastrointestinais (Spinosa et al., 2002). A resistência adquirida às tetraciclinas é comum entre as bactérias, fato este que reduziu sua utilização terapêutica. No entanto, é rara a resistência em relação para patógenos intracelulares, como a *L. intracellularis, Chlamydia, Ehrlichia e Anaplasma* (McOrist et al., 2000; Spinosa et al., 2002). Dentre as tetraciclinas, os principais antimicrobianos avaliados para o tratamento e controle da EPS foram clortetraciclina (McOrist et al., 1999), oxitetraciclina (Larsen et al., 2016) e doxiciclina (Kyriakis et al., 2002b) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Tetraciclinas, respectivas referências bibliográficas, concentrações e tempo de utilização de estudos testando tetraciclinas para o controle da enteropatia proliferativa em suínos; ppm – partes por milhão, pv – peso vivo.

Tetraciclinas	Referência	Concentração	Tempo, dias	Via de administração Tipo de infecção	
Clortetraciclina	McOrist et al. (1999)	300 ou 600 ppm	contínuo	Ração	Experimental
Oxitetraciclina	Larsen et al. (2016)	5, 10 e 15mg/kg pv	5	Água	Natural
Doxixiclina	Kyriakis et al. (2002b)	50, 125 e 250 ppm	14	Ração	Natural

Clortetraciclinas são antimicrobianos bastante utilizados na indústria suinícola mundial, administrados na ração para prevenção e tratamento de bactérias sensíveis a sua ação. A sua eficiência já foi comprovada para a prevenção da EPS em leitões recém-desmamados. As doses de 300 ou 600 ppm, foram administradas na ração, anterior a infecção experimental, durante 21 dias. Neste experimento, os animais tratados apresentaram um melhor desempenho (GMD e CA) e menor evidência de sinais clínicos e lesões intestinais no íleo e intestino grosso em comparação com ao grupo não medicado (McOrist et al., 1999).

A doxiciclina é uma tetraciclina semissintética, a qual apresenta melhor característica farmacodinâmina e menor toxidade. Também se mostrou eficiente nas doses de 125 ou 250 ppm, via ração, durante 14 dias, para prevenção ileíte em leitões em uma granja com histórico da infecção. Os benefícios foram demonstrados pela diminuição da prevalência de diarreia, melhora no desempenho dos animais (Kyriakis et al., 2002b). Recentemente, a oxitetraciclina foi avaliada quanto a sua eficácia em diferentes doses (5, 10 e 15mg/kg de peso animal) via água de bebida, durante cinco dias, em animais no período da creche, naturalmente infectados. Neste estudo, foi demonstrado que a dose de 10mg/kg foi a mais eficiente em relação à diminuição de sinais clínicos e eliminação da *L. intracellularis*, nas fezes. Entretanto, nenhuma das doses demonstrou diferenças significativas associadas ao desempenho dos animais (Larsen et al., 2016).

## Lincosamidas (lincocinamidas)

As lincosamidas agem inibindo a síntese proteica, ligando-se a subunidade 50S do ribossomo, impedindo a translocação do RNA transportador e inibindo a enzima peptidiltransferase. Possuem espectro de ação entre intermediário e amplo e são geralmente bacteriostáticas (Spinosa et al., 2002). As lincosamidas são bastante lipossolúveis e, portanto, atravessam barreiras celulares com facilidade e se distribuem em grande quantidade. São bem absorvidas quando administradas via oral. A sua biotransformação ocorre no fígado, e mesmo administrada via parenteral, podem ser eliminadas na sua forma ativa na bile e novamente absorvidas. O efeito tóxico mais importante refere-se a sua capacidade de produzir o aparecimento de diarreia grave, especialmente em herbívoros (Spinosa et al., 2002).

Por possuírem o mesmo mecanismo de ação, é comum a resistência cruzada entre lincosamidas e macrolídeos. A resistência cromossômica desenvolve-se facilmente para ambos, no entanto a resistência mediada por plasmídeos também ocorre e é mais estável (Spinosa et al., 2002). Dentro desse grupo, a

lincomicina (Alexopoulos et al., 2006; Bradford et al., 2004; McOrist et al., 2000; Winkelman et al., 2002) foi o único antimicrobiano avaliado para o tratamento e controle da EPS (Tabela 3). Foram avaliadas as concentrações de 44 e 110 ppm na ração, durante 21 dias, em animais no período da creche, experimentalmente infectados. Em ambas as doses ficou demonstrada a diminuição da ocorrência de sinais clínicos e um melhor desempenho (GMP e CA) em comparação com os animais não tratados. No entanto, a dosagem de 110 ppm determinou menor taxa de mortalidade (Winkelman et al., 2002).

**Tabela 3**. Lincosamida, respectivas referências bibliográficas, concentrações e tempo de utilização de estudos testando lincosamidas para o controle da enteropatia proliferativa em suínos; ppm- partes por milhão, pv - peso vivo.

Lincosamida	Referências	Concentração	Tempo, dias V	ia de administraç	ção Tipo de infecção
Lincomicina	McOrist et al. (2000)	21mg/L	7	Água	Natural
	Winkelman et al. (2002)	44 e 110 ppm	21	Ração	Experimental
	Bradford et al. (2004)	33 e 66 mg/L	10	Água	Experimental
	Alexopoulos et al. (2006)	110ppm	21	Ração	Natural

Em outra pesquisa, realizada em um rebanho com histórico de epidemia de ileíte, também foi comprovada a sua eficácia em animais no período de engorda. A dose de 110 ppm, via ração, durante 21 dias, mostrou-se eficiente por apresentar um melhor desempenho (GMP e CA) nos animais tratados. Além disso, foi demonstrada pela técnica PCR, a redução da eliminação da *L. intracellularis* nos animais tratados (Alexopoulos et al., 2006).

#### Pleuromutilinas

Desenvolvidas no ano 2000, as pleuromutilinas é uma moderna classe de antibióticos. Assim como os macrolídeos e as lincosamidas, inibem a síntese proteica da bactéria ao se ligarem a subunidade 50 S do ribossomo. Por isso, também pode ocorrer resistência cruzada entre esses grupos de antimicrobianos. Possuem importante atividade contra bactérias anaeróbias e são mais ativos nas gram-positivas, mas desempenham atividade moderada em alguns bacilos gram-negativos e *Mycoplasma* (Spinosa et al., 2002). Nesse grupo, as drogas que mais se destacaram para o tratamento e controle da EPS são a tiamulina (McOrist et al., 1996b; Schwartz et al., 1999; Walter et al., 2001) e a valnemulina (Tzika et al., 2009) (Tabela 4).

**Tabela 4**. Pleuromutilinas, respectivas referências bibliográficas, concentrações e tempo de utilização de estudos testando pleuromutilinas para o controle da enteropatia proliferativa em suínos; ppm- partes por milhão, pv - peso vivo.

Pleuromutilinas	Referência	Concentração	Tempo	Via de administração Tipo de infe	
	McOrist et al. (1996b)	50 ppm	23	Ração	Experimental
Tiamulina	Schwartz et al. (1999)	35 e 50 ppm	35	Ração	Experimental
	Walter et al. (2001)	35 ppm e 60 mg/L	28 e 5	Ração e água	Experimental
Valnemulina	Tzika et al. (2009)	50ppm	21	Ração	Natural

São poucas as informações a respeito das características farmacocinéticas desse grupo. Sabe-se que em suínos, a administração da tiamulina na ração reduz sua absorção, e consequentemente, sua concentração sérica. Já a biodisponibilidade da valnemulina excede 90% quando administrada na ração. Ambas não devem ser associadas aos ionóforos (monesima e nasarina), pois podem causar efeitos adversos como ataxia, paralisia e morte. Esses efeitos estão associados a potente atividade inibidora desses fármacos sobre o citocromo P-450 no fígado (Spinosa et al., 2002).

A tiamulina, permitida apenas para animais de produção, é um antimicrobiano bastante utilizado em suínos (Spinosa et al., 2002). O fato de esse antimicrobiano ser lipofílico possibilita maior concentração dentro das células e tecidos do hospedeiro (Schwartz et al., 1999). Por outro lado, a tiamulina é inativa contra *Enterobacteriaceae* (Spinosa et al., 2002).

A tiamulina foi inicialmente avaliada em animais experimentalmente infectados, na dose de 50 ppm, administrada dois dias após a exposição, via ração, durante 23 dias. Neste experimento, os animais tratados apresentaram maior ganho de peso em relação aos animais não tratados (McOrist et al., 2000). Em outro estudo, também em animais experimentalmente infectados, avaliaram- se duas vias de

administração da tiamuliana: ração (35 ppm) por 28 dias ou água de beber (60 mg/L) por 5 dias. Ambos os tratamentos reduziram o desenvolvimento de lesões intestinais, a severidade dos sinais clínicos e a prevalência de animais infectados. No entanto, foi verificado que administração via água de bebida reduziu significativamente a soroconversão contra *L. intracellularis* nos animais tratados (Walter et al., 2001).

A valnemulina também se mostrou eficiente para o tratamento e prevenção da EPS. Em animais naturalmente infectados, administrada na dose de 50 ppm durante 21 dias, reduziu a prevalência de diarreia e a eliminação da *L. intracellularis* em amostras de fezes, assim como melhorou o desempenho dos animais nos períodos de creche e engorda (Tzika et al., 2009).

#### Métodos alternativos aos antimicrobianos

### Fitoterapia

Dentre os métodos alternativos aos antimicrobianos têm sido estudados a fitoterapia para o controle e o tratamento da EPS. Em pesquisa realizada em rebanho com histórico da enfermidade, foram avaliados dois tratamentos administrados via ração: produto a base de extrato de orégano e de alho (1 kg/ton), ou tiamulina (32 ppm). Ambos durante seis semanas em leitões recém-desmamados. Neste experimento, foi constatada nos dois tratamentos uma redução na eliminação de *L. intracellularis* nas fezes pelo método PCR, um menor índice de diarreia e um maior ganho de peso, em comparação com animais não tratados (Papatsiros et al., 2009).

#### Vacinação

Em 2004, foi demonstrada a eficácia de uma vacina viva modificada (Enterisol® Ileitis, Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc, St Joseph, Missouri) contra a infecção experimental de L. intracellularis. Neste estudo foram avaliadas duas formas de administração da vacina, via água de bebida e aplicadores orais (drenching), em leitões recém-desmamados. A sua eficácia foi comprovada em ambas as formas de administração, pela redução da severidade de lesões no íleo e jejuno e uma menor excreção de L. intracellularis nas fezes dos animais infectados e vacinados (Kroll et al., 2005). Em outro estudo, foi demonstrado que a vacinação deve ser realizada entre seis a oito semanas anteriores a soroconversão, coincidindo com o período da creche. A soroconversão da Lintracellularis ocorre geralmente entre duas a quatro semanas após a exposição natural dos animais ao agente. Diante disso, testes sorológicos devem ser realizados para identificar do momento mais adequado para vacinação (Walter et al., 2004). Na Austrália, em pesquisa realizada entre os produtores, foram identificados alguns obstáculos para implantação da vacinação para o controle da EPS: falta de eficácia, alto custo em relação aos antimicrobianos e dificuldades em administrar a vacina (drenching). Além desses, o requerimento de uma janela sem medicação próxima ao período de vacinação, demonstrou ser um grande obstáculo, especialmente quando relatado a presença de outras doenças concomitantes. Os autores sugerem provável ineficiência quanto a percepção dos benefícios no desempenho dos animais em relação à vacinação (Holyoake et al., 2009).

Na Dinamarca, desde 1990 há uma forte política pública para a restrição na utilização de antibióticos em animais de produção, sendo a indústria suinícola a maior indústria. De acordo com pesquisa realizada nesse país, com dados de 1.513 rebanhos, apenas 3% das vacinas prescritas para suínos eram para *L. intracellularis*. Rebanhos vacinados demonstraram uma tendência igual ou menor quantidade de antibióticos prescritos comparado com rebanhos não vacinados. Sendo assim, conclui-se que a vacinação sozinha não acompanha necessariamente uma redução na utilização de antimicrobianos, embora ela seja importante nesse contexto (Temtem et al., 2016).

#### Aditivos zootécnicos

Os antimicrobianos podem ser utilizados na suinocultura como aditivos zootécnicos, com a finalidade de otimizar o desempenho produtivo dos animais, por meio da inclusão de doses menores que as usadas para finalidades terapêuticas ou profiláticas. Já o uso profilático dos antimicrobianos é feito para prevenir o aparecimento de quadros infecciosos, em especial em períodos de queda de imunidade

e/ou estresse (por exemplo, no desmame e mudança de alojamentos), ou como medida de biosseguridade, a fim de se prevenir determinados surtos (colibacilose, pneumonia enzootica, micoplasmose, EPS). Em ambas as formas empregam-se de preferência via oral, água de bebida ou pela ração (Spinosa et al., 2002).

Algumas pesquisas descreveram benefícios na utilização de aditivos zootécnicos para EPS (Kyriakis et al., 1996; Tsinas et al., 1998). No entanto, seus efeitos não foram bem elucidados e carecem de maiores informações (Lawson & Gebhart, 2000). Além disso, diante da crescente preocupação com a resistência bacteriana, protocolos e guias internacionais têm recomendado o uso racional dos antimicrobianos, que deve se limitar ao tratamento aos animais que já estiverem doentes (terapêutico) ou aqueles que estejam com contato direto com estes (metafilático). Portanto, o uso como profilático e aditivo zootécnico deve ser evitado, e realizado apenas após análise criteriosa do seu risco *versus* benefício de sua administração (Spinosa et al., 2002).

## Aspectos sobre a restrição aos antimicrobianos

Diversos países, especialmente da União Europeia, passaram a adotar medidas restritivas quanto ao uso de antimicrobianos, embora possam ser questionados pela inexistência de bases científicas. No entanto, o gerenciamento de risco de um antimicrobiano deve ser feito em função de dados científicos e não científicos, como aspectos políticos, econômicos e sanitários. Já que uma suspensão abrupta dos antimicrobianos pode vir acompanhada de consequências adversas, como a diminuição da produtividade e, portanto, aumento nos custos da produção (Spinosa et al., 2002). Assim como, um aumento na incidência de doenças, principalmente entéricas, e consequentemente aumento na utilização de antibióticos, custos e impactos no bem-estar dos animais (Vigre et al., 2008). Em pesquisa realizada na Dinamarca, ao avaliarem o efeito da restrição aos aditivos zootécnicos na creche encontram um aumento significativo no risco de tratamento de diarreia. Dentre os agentes mais prevalentes neste país, como possíveis causadores de diarreia em suínos em crescimento são: Lawsonia intracellularis, Brachyspira hyodysenteriae, Brachyspira pilosicoli e Escherichia coli patogênica (Vigre et al., 2008). Em outra pesquisa, foi demonstrado que o tratamento antimicrobiano precoce em baias, onde os animais apresentavam sinais clínicos ainda brandos, apresentou o melhor efeito no desempenho dos animais. Além disso, demonstrou-se que o exame de fezes coletadas do piso das baias para diagnosticar, através da qPCR, o nível de excreção do agente, pode servir de suporte para iniciar o tratamento com antimicrobianos (Weber et al., 2017).

Diante desses fatos, conclui-se que a redução do uso de antimicrobianos em suinocultura deve ser acompanhada, necessariamente, pelo monitoramento constante do plantel, além do estabelecimento de medidas preventivas, como a vacinação e programas de biossegurança (Spinosa et al., 2002). Além disso, cada rebanho tem seus desafios e questões específicas que precisam ser consideradas diante dos métodos alternativos para o consumo de antimicrobianos (Weber et al., 2017).

#### Considerações finais

Diversos estudos têm sido desenvolvidos para se avaliar drogas eficientes para o controle e tratamento da EPS. Diferentes antimicrobianos se mostraram eficazes para o controle da doença, principalmente por apresentarem melhores desempenhos dos animais tratados. A sua utilização deve ser criteriosa a fim de se evitar a ocorrência de surtos e a sua escolha deve ser baseada no conhecimento farmacológico da droga, da idade mais afetada e da presença de doenças concomitantes.

A vacina disponível no mercado tem sido efetiva em experimentos a campo em relação à redução da doença clínica, aumento no ganho de peso e redução na utilização de antibióticos. No entanto, nem a doença e a sua transmissão são evitadas pela vacinação, persistindo a *L. intracellularis* um grande problema para a indústria suinícola.

Embora existam diversos estudos que avaliam a eficácia de antimicrobianos, o tratamento de doenças é um recorrente desafio na suinocultura, onde o objetivo é administrar a menor a dose possível sem comprometer a recuperação e o desempenho dos animais infectados. Diante disso, confirma-se a necessidade de novas pesquisas para se avaliar a atual eficiência de tratamentos já estabelecidos no passado, além de se testar novas doses e períodos de tratamento.

## Referências bibliográficas

Alexopoulos, C., Tassis, P. D., Kyriakis, C. S., Tzika, E. D., Papatsiros, V. & Kyriakis, S. C. (2006). First experience on the effect of in-feed lincomycin for the control of proliferative enteropathy in growing pigs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 53(3):157-162.

- Bradford, J. R., Winkelman, N. L., Moreira, F. P. & Elfring, G. D. (2004). Evaluation of lincomycin in drinking water for treatment of induced porcine proliferative enteropathy using a swine challenge model. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 5(4):239-250.
- França, S. A. & Guedes, R. M. C. (2008). Antimicrobianos para o controle da enteropatia proliferativa suína. *Ciencia Rural*, 38(1):288-296.
- França, S. A., Machado, G. S., Andreoli, P. R., Santos, J. C. B. & Guedes, R. M. C. (2010). In-feed macrolide Leucomycin (Leucomag 30% PR) for prevention of proliferative enteropathy in experimentally infected pigs. *Ciência Rural*, 40(6):1378-1384.
- Guardabassi, L., Jensen, L. B. & Kruse, H. (2009). *Guia de antimicrobianos em veterinária* (Vol. 1). Porto Alegre: Artmed Editora.
- Guedes, R. M. C. (2012). Enteropatia proliferativa suína. In J. Sobestiansky & D. Barcellos (Eds.), *Doenças dos suínos* (pp. 159-167). Goiânia, Goiás, Brasil: Cânone Editorial.
- Guedes, R. M. C., França, S. A., Machado, G. S., Blumer, M. A. & Costa Cruz, E. C. (2009). Use of tylvalosin-medicated feed to control porcine proliferative enteropathy. *Veterinary Record*, 165(12):342-345.
- Holyoake, P. K., Collins, A., Donahoo, M., Lising, R. & Emery, D. (2009). Identifying obstacles to reducing the use of antibiotics to control porcine proliferative enteropathy. *Australian Veterinary Journal*, 87(1-2):33-34.
- Kim, H. B., Borewicz, K., White, B. A., Singer, R. S., Sreevatsan, S., Tu, Z. J. & Isaacson, R. E. (2012). Microbial shifts in the swine distal gut in response to the treatment with antimicrobial growth promoter, tylosin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(38):15485-15490.
- Kroll, J. J., Roof, M. B., Hoffman, L. J., Dickson, J. S. & Harris, D. L. H. (2005). Proliferative enteropathy: a global enteric disease of pigs caused by *Lawsonia intracellularis*. *Animal Health Research Reviews*, 6(2):173-197.
- Kyriakis, S. C., Alexopoulos, C., Saoulidis, K., Lekkas, S., Miliotis, C. H. C. & Sauveroche, B. (2002a). The effect of josamycine on the control of ileitis in weaned piglets under field conditions. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(4):279-284.
- Kyriakis, S. C., Bourtzi-Hatzopoulou, E., Alexopoulos, C., Kritas, S. K., Polyzopoulou, Z., Lekkas, S. & Gardey, L. (2002b). Field evaluation of the effect of In-feed doxycycline for the control of ileitis in weaned piglets. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 49(7):317-321.
- Kyriakis, S. C., Tsinas, A., Lekkas, S., Sarris, K. & Bourtzi-Hatzopoulou, E. (1996). Clinical evaluation of in-feed zinc bacitracin for the control of porcine intestinal adenomatosis in growing/fattening pigs. *Veterinary Record*, 138(20):489-492.
- Larsen, I., Hjulsager, C. K., Holm, A., Olsen, J. E., Nielsen, S. S. & Nielsen, J. P. (2016). A randomised clinical trial on the efficacy of oxytetracycline dose through water medication of nursery pigs on diarrhoea, faecal shedding of Lawsonia intracellularis and average daily weight gain. *Preventive Veterinary Medicine*, 12352-59.
- Lawson, G. H., McOrist, S., Jasni, S. & Mackie, R. A. (1993). Intracellular bacteria of porcine proliferative enteropathy: cultivation and maintenance in vitro. *Journal of Clinical Microbiology*, 31(5):1136-1142.
- Lawson, G. H. K. & Gebhart, C. J. (2000). Proliferative enteropathy. *Journal of Comparative Pathology*, 122(2-3):77-100.
- Lee, S. W., Kim, T. J., Park, S. Y., Song, C. S., Chang, H. K., Yeh, J. K. & Lee, J. B. (2001). Prevalence of porcine proliferative enteropathy and its control with tylosin in Korea. *Journal of Veterinary Science*, 2(3):209-212.
- Love, R. J., Love, D. N. & Edwards, M. J. (1977). Proliferative haemorrhagic enteropathy in pigs. The

- Veterinary Record, 100(4):65-68.
- Marsteller, T., Winkelman, N., Gebhart, C., Armbruster, G., Weldon, W., Muller, P. R. & Symanowski, J. (2001). Efficacy of intramuscular tylosin for the treatment and control of porcine proliferative enteropathy caused by Lawsonia intracellularis. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 2(1):51-60.
- McOrist, S. (2005). Defining the full costs endemic porcine proliferative enteropathy. *Veterinary Journal*, 170(1):8-9.
- McOrist, S., Jasni, S., Mackie, R. A., Berschneider, H. M., Rowland, A. C. & Lawson, G. H. K. (1995a). Entry of the bacterium ileal symbiont intracellularis into cultured enterocytes and its subsequent release. *Research in Veterinary Science*, 59(3):255-260.
- McOrist, S., Mackie, R. A. & Lawson, G. H. (1995b). Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis isolated from pigs with proliferative enteropathy. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(5):1314-1317.
- McOrist, S., Morgan, J., Veenhuizen, M. F., Lawrence, K. & Kroger, H. W. (1997). Oral administration of tylosin phosphate for treatment and prevention of proliferative enteropathy in pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 58(2):136-139.
- McOrist, S., Roberts, L., Jasni, S., Rowland, A. C., Lawson, G. H. K., Gebhart, C. J. & Bosworth, B. (1996a). Developed and resolving lesions in porcine proliferative enteropathy: possible pathogenetic mechanisms. *Journal of Comparative Pathology*, 115(1):35-45.
- McOrist, S., Shearn, M. F. H. & Morgan, J. (1999). Control of porcine proliferative enteropathy by oral administration of chlortetracycline. *Veterinary Record*, 14448-49.
- McOrist, S., Smith, S. H., Shearn, M. F. H., Carr, M. M. & Miller, D. J. S. (1996b). Treatment and prevention of porcine proliferative enteropathy with oral tiamulin. *Veterinary Record*, 139(25):615-618
- McOrist, S., Wager, A. M., Kratzer, D. & Sjösten, C. G. (2000). Therapeutic efficacy of water-soluble lincomycin-spectinomycin powder against porcine proliferative enteropathy in a European field study. *Veterinary Record*, 146(3):61-65.
- Miljković, V., Ladinig, A., Nedorost, N., Weissenböck, H., Roozen, M., Duran, O. & Ritzmann, M. (2013). Assessing the effectiveness of Aivlosin® in two different dosages in a swine herd with a *Lawsonia intracellularis* field infection. *Praktische Tierarzt*, 94(1):48-57.
- Pallarés, F. J., Lasa, C., Roozen, M. & Ramis, G. (2015). Use of tylvalosin in the control of porcine enzootic pneumonia. *Veterinary Record Open*, 2(e000079):1-6.
- Papatsiros, V. G., Tzika, E. D., Papaioannou, D. S., Kyriakis, S. C., Tassis, P. D. & Kyriakis, C. S. (2009). Effect of origanum vulgaris and allium sativum extracts for the control of proliferative enteropathy in weaning pigs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 12(3):407-414.
- Paradis, M. A., Pauling, G. E., Brennan, J., Winkelman, N. L., Bagg, R. N., Dick, C. P. & Wilson, J. (2004). Evaluation of tylosin tartrate in drinking water for treatment of porcine proliferative enteropathy (ileitis). *Journal of Swine Health and Production*, 12(4):176-181.
- Pommier, P., Keita, A., Pagot, E., Duran, O. & Cloet, P. R. (2008). Comparison of tylvalosin with tylosin for the control of subclinical ileitis in swine. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 159(1):579-582.
- Schwartz, K., Knittel, J., Walter, D., Roof, M. & Anderson, M. (1999). Effect of oral tiamulin on the development of porcine proliferative enteropathy in a pure-culture challenge model. *Swine Health and Production*, 75-12.
- Spinosa, H. S., Górniak, S. L. & Bernardi, M. M. (2002). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Spinosa, H. S. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- Temtem, C., Kruse, A. B., Nielsen, L. R., Pedersen, K. S. & Alban, L. (2016). Comparison of the antimicrobial consumption in weaning pigs in Danish sow herds with different vaccine purchase patterns during 2013. *Porcine Health Management*, 2(1):23.

Tortora, G. J., Berdell, R. F. & Christine, L. C. (2017). *Microbiologia*. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil: Artmed.

- Tsinas, A. C., Kyriakis, S. C., Lekkas, S., Sarris, K., Bourtzi-Hatzopoulou, E. & Saoulidis, K. (1998). Control of proliferative enteropathy in growing/fattening pigs using growth promoters. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 45(1-10):115-127.
- Tzika, E. D., Papatsiros, V. G., Kyriakis, S. C., Alexopoulos, C., Lymberopoulos, A. G. & Kyriakis, C. S. (2009). Efficacy of in-feed valnemulin hydrochloride for the treatment and control of ileitis in weaning and growing pigs. *Journal of Applied Animal Research*, 35(2):181-184.
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P.& Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18):5649-5654.
- Veenhuizen, M. F., Mowrey, D. H., Moore, G. M. & Watkins, L. E. (1998). Evaluating a natural outbreak of porcine proliferative enteropathy and treatment with tylosin in the grow-finish phase. *Journal of Swine Health and Production*, 6(2):67-72.
- Vigre, H., Larsen, P. B., Andreasen, M., Christensen, J. & Jorsal, S. E. (2008). The effect of discontinued use of antimicrobial growth promoters on the risk of therapeutic antibiotic treatment in Danish farrow-to-finish pig farms. *Epidemiology & Infection*, 136(1):92-107.
- Walter, D., Gebhart, C., Kroll, J., Holck, J. T. & Chittick, W. (2004). Serologic profiling and vaccination timing for *Lawsonia intracellularis*. *Journal of Swine Health Production*, 12(6):310–313.
- Walter, D., Knittel, J., Schwartz, K., Kroll, J. & Roof, M. (2001). Treatment and control of porcine proliferative enteropathy using different tianulin delivery methods. *Journal of Swine Health and Production*, 9(3):109-113.
- Wattanaphansak, S., Singer, R. S. & Gebhart, C. J. (2009). In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. *Veterinary Microbiology*, 134(3-4):305-310.
- Weber, N. R., Pedersen, K. S., Hansen, C. F., Denwood, M., Hjulsager, C. K. & Nielsen, J. P. (2017). Batch medication of intestinal infections in nursery pigs—A randomised clinical trial on the efficacy of treatment strategy, type of antibiotic and bacterial load on average daily weight gain. *Preventive Veterinary Medicine*, 13769-76.
- Winkelman, N. L., Crane, J. P., Elfring, G. D., Dal Kratzer, D., Meeuwse, D. M., Dame, K. J., . . . Gebhart, C. J. (2002). Lincomycin-medicated feed for the control of porcine proliferative enteropathy (ileitis) in swine. *Journal of Swine Health and Production*, 10(3):107-111.
- Yeh, J.-Y., Lee, J.-H., Yeh, H.-R., Kim, A., Lee, J. Y., Hwang, J.-M. & Lee, J.-B. (2011). Antimicrobial susceptibility testing of two Lawsonia intracellularis isolates associated with proliferative hemorrhagic enteropathy and porcine intestinal adenomatosis in South Korea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(9):4451-4453.

**Recebido**: 2 de setembro, 2019. **Aprovado:** 20 de outubro, 2019. **Publicado:** 25 de novembro, 2019.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente credita