

Pneumonia enzoótica em suínos: revisão

Enzootic pneumonia in pigs: Review

Neumonía enzoótica en cerdos: Revisión

Recebido: 21/11/2021 | Revisado: 01/12/2021 | Aceito: 06/12/2021 | Publicado: 15/12/2021

Raul José da Fonseca Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9317-6093>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: Raul.jose@aluno.unifenas.br

Michelli Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1203-8757>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: michellipr1981@gmail.com

Marcos Speroni Ceron

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1510-7188>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: marcos.ceron@prof.unifenas.br

Pedro Ivo Sodré Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2366-2088>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: Pedro.amaral@prof.unifenas.br

José Antônio Dias Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-3045>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: jadiasgarcia@gmail.com

Resumo

A Pneumonia Enzoótica Suína (PES) é uma doença endêmica em países com produção de suínos, podendo ser encontrada pelo mundo todo. Tem como agente etiológico a bactéria *Mycoplasma hyopneumoniae* é uma das principais doenças respiratória dos suínos. Desempenha um papel importante na saúde animal e de extrema importância na suinocultura, principalmente nas fases de crescimento e terminação, é considerada um fator de grandes prejuízos com a condenação das carcaças, aumento do uso de medicamentos e diminuição do desempenho produtivo, gerando significativas perdas econômicas à suinocultura mundial. Considerando a importância da infecção, o presente trabalho realizou uma revisão bibliográfica sobre os principais fatores que favorecem a infecção, objetivando compreender seus aspectos biológicos, patogênicos, de diagnóstico, tratamento e sua profilaxia. O conhecimento das formas de transmissão é imprescindível para compreender suas formas de disseminação, as técnicas diagnósticas apropriadas e a prevenção da enfermidade. Dessa forma, é de extrema importância à realização de pesquisas a fim de que sejam diminuídos os prejuízos econômicos, através da correção dos fatores de risco, medidas terapêuticas e imunoprofiláticas.

Palavras-chave: Doenças respiratórias; *Mycoplasma hyopneumoniae*; Suinocultura; Sanidade.

Abstract

Swine Enzootic Pneumonia (PES) is an endemic disease in swine producing countries and can be found all over the world. Its etiological agent is the bacterium *Mycoplasma hyopneumoniae*, which is one of the main respiratory diseases in pigs. It plays an important role in animal health and is extremely important in swine production, especially in the growing and finishing phases, it is considered a factor of great damage with the condemnation of carcasses, increased use of medicines and decreased production performance, generating significant economic losses to the swine industry worldwide. Considering the importance of infection, the present work carried out a literature review on the main factors that favor infection, aiming to understand its biological, pathogenic, diagnostic, treatment and prophylaxis aspects. Knowledge of the forms of transmission is essential to understand its forms of dissemination, appropriate diagnostic techniques and disease prevention. Thus, it is extremely important to carry out research in order to reduce economic losses, through the correction of risk factors, therapeutic and immunoprophylactic measures.

Keywords: Respiratory diseases; *Mycoplasma hyopneumoniae*; Pig farming; Sanity.

Resumen

La neumonía enzoótica porcina (PES) es una enfermedad endémica en los países productores de cerdos y se puede encontrar en todo el mundo. Su agente etiológico es la bacteria *Mycoplasma hyopneumoniae*, que es una de las principales enfermedades respiratorias del cerdo. Desempeña un papel importante en la sanidad animal y es de suma

importancia en la cría de cerdos, especialmente en las fases de crecimiento y finalización, se considera un factor de gran daño con el decomiso de las canales, mayor uso de medicamentos y disminución del rendimiento productivo, generando importantes beneficios económicos. pérdidas para la industria porcina en todo el mundo. Considerando la importancia de la infección, en el presente trabajo se realizó una revisión de la literatura sobre los principales factores que favorecen la infección, con el objetivo de comprender sus aspectos biológicos, patogénicos, diagnósticos, terapéuticos y profilácticos. El conocimiento de las formas de transmisión es fundamental para comprender sus formas de difusión, técnicas de diagnóstico adecuadas y prevención de enfermedades. Por ello, es de suma importancia realizar investigaciones para reducir las pérdidas económicas, mediante la corrección de factores de riesgo, medidas terapéuticas e inmunoprofilácticas.

Palabras clave: Enfermedades respiratorias; *Mycoplasma hyopneumoniae*; Cría de cerdos; Cordura.

1. Introdução

Pneumonia Enzoótica (PE) é uma das doenças respiratória de maior ocorrência em suínos (Simionatto et al., 2013). De grande importância na suinocultura, principalmente nas fases de crescimento e terminação, tem um sido um fator de grandes prejuízos nas linhas finais de abate levando a condenação das carcaças, aumento do uso de medicamentos e diminuição do desempenho produtivo dos suínos, gerando significativas perdas econômicas à suinocultura mundial (Alberton & Mores, 2008).

Sua distribuição geográfica é bem considerável e endêmica em países com criação de suínos tecnificadas, podendo ser encontrada pelo mundo todo (Simionatto et al., 2013). Tem como agente patogênico a bactéria *Mycoplasma hyopneumoniae*, e na maioria das vezes, os quadros clínicos respiratórios dos suínos, estão associados com outros microrganismos, agravando o quadro do animal (Hansen et al., 2010; Opriessnig et al., 2011).

Esta associação de agentes infecciosos torna ainda mais difícil o controle das infecções, e dada a alta prevalência de ocorrência o conhecimento das características do agente etiológico bem como dos seus fatores de patogenicidade pode ajudar na elaboração de novas estratégias de controle. Assim buscamos realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema para discorrer sobre a pneumonia enzoótica em suínos, abordando o diagnóstico, medidas de controle e profilaxia.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa, elaborada por meio de pesquisa bibliográfica para discorrer a pneumonia enzoótica em suínos, abordando o agente patogênico, diagnóstico, medidas de controle e profilaxia. Foram utilizados os buscadores Elsevier, Google Academic, Periódicos Capes e Science Direct com os seguintes descritores: doenças respiratórias, suínos, *Mycoplasma hyopneumoniae*; pneumonia enzoótica. Para a seleção foram utilizados como critérios de inclusão estudos publicados entre 2000 a 2021, em Língua Inglesa e Portuguesa, e a relevância para a temática. Foram excluídos trabalhos sem embasamento científico ou aqueles cujos dados não tenham sido disponibilizados por completo.

3. Resultados e Discussão

A estrutura dos sistemas de produção de suínos mudou ao longo das décadas, e a produção predominante atual é baseada em sistemas intensivos para otimizar a eficiência econômica e produtividade nas unidades de criação. Entretanto, o aumento da densidade populacional levou ao surgimento de doenças complexas e multifatoriais (Baptista et al., 2011).

Os principais agentes infecciosos respiratórios dos suínos são enzoóticos, e considerados um grande problema, pois resulta em mortalidade, menores taxas de conversão alimentar, custos com medicamentos, vacinas e perdas financeiras na condenação de carcaças (Alberton & Mores, 2008). Causada exclusivamente pelo *M. hyopneumoniae*, a pneumonia tem características brandas e a infecção primária resulta em sérios problemas ao animal afetado devido a imunodepressão do

sistema imunológico, tornando a doença, o princípio de pesquisas para um bom programa de saúde, visto que tem uma altamente prevalência no Brasil (Conceição & Dellagostin, 2006; Maes et al., 2008).

Micoplasmas é um termo genérico usado para representar a classe dos *Mollicutes*, a menor bactéria sem parede celular que parasitam diversas espécies de animais, humanos e plantas, comumente encontrados na natureza (Chernov et al., . Para a espécie suína, *Mollicutes* de maior importância é representado por *M. hyopneumoniae*, agente causador de pneumonia com uma infecção crônica elevada chamada pneumonia por micoplasma. Bactéria espécie-específica presente na microbiota normal do trato respiratório e tendo este, um local frequente de infecção e capacidade de produzir diversas substâncias, como proteases e hemolisinas (Quinn *et al.*, 2004; Rottem, 2003). Porém, a ocorrência de doença é influenciada pela presença, em maior ou menor grau, dos fatores de risco ambientais e de manejo, predispondo os animais às infecções (Fraile et al., Opriessnig et al., 2011).

Ambientes pouco higiênicos ou superlotados associados a fatores ambientais, como aeração errada com volume de ar/animal inferior a 3 m³, lotação superior a 1 suíno/m², variações térmicas diárias superiores a 8 °C, umidade do ar superior a 73% e inferior a 65%, alojamentos superlotados acima de 500 animais e manejo contínuo, aonde não se utiliza o vazio sanitário ideal entre os lotes, atuam na ocorrência e disseminação, predispondo animais em todas as fases à doença, embora animais adultos possuam alguma imunidade (Emilio et al., 2008; Desrosiers, 2001).

A disseminação do agente no rebanho é lenta e o período de incubação pode variar de 14 a 42 dias (Meyns et al., 2004; Eduardo Fano & Carlos Pijoan, 2005). No Brasil a genômica de *M. hyopneumoniae* é altamente variável, sugestivamente devido à altas temperaturas (dos Santos et al., 2015).

Caracterizada por elevada morbidade, baixa mortalidade, tosse crônica e atraso do crescimento a pneumonia enzoótica suína é uma patologia bastante transmissível. Como o agente etiológico se encontra na mucosa respiratória, sua propagação direta ocorre por via aerógena, de aerossóis infectados ou pela flora nasal por contato com as secreções respiratórias e transmissão indireta através de ferramentas, equipamentos, roupas e veículos infectados (Marina Sibila et al., 2009).

Embora Roos et al., (2016), tenha demonstrado, experimentalmente, como sendo lenta a transmissão e ocorrendo na taxa de 1,28 animais por semana, *M. hyopneumoniae* pode persistir e ser excretado por porcas infectadas por até 219 dias pós-infecção, após completa remissão dos sinais clínicos (Pieters et al., 2009) tornando a porca a principal fonte de transmissão e aumentando as chances de um leitão de maternidade se infectar (M. Sibila et al., 2007).

Traqueia brônquios e bronquíolos são os sítios primário e principais de infecção (Marois et al., 2010; Hillen et al., 2014; Marois et al., 2007), entretanto, a progressão da colonização do sistema respiratório do suíno por *M. hyopneumoniae* não está totalmente elucidada.

M. hyopneumoniae coloniza o trato respiratório dos suínos, aderindo ao epitélio ciliado das vias respiratórias, causando cilioestase, se multiplicando e progredindo em toda a árvore brônquica. Como resultado, os cílios são destruídos e a eficiência do sistema de sistema mucociliar é reduzida. As principais lesões microscópicas associadas no pulmão são broncopneumonia catarral caracterizada por grande infiltração de neutrófilos, linfócitos e macrófagos no lúmen e hiperplasia de tecidos linfoides associados aos brônquios (BALTs). Entretanto, a presença em porções mais caudais do sistema respiratório como epitélio alveolar e macrófagos alveolares possivelmente está relacionada a curso mais avançado da enfermidade(Thacker, 2004; Kwon et al., 2002).

Alterações como o aumento da densidade de células produtoras de muco e espessamento do epitélio pulmonar também estão associadas a presença de *M. hyopneumoniae*. A ação patogênica do agente em células de traqueia, também foram detectadas *in vitro* por Leal Zimmer, Moura, Barr, & Ferreira, (2019) com alterações morfológicas e conformacionais. Pouco se sabe sobre os principais mecanismos ativados do sistema imunológico no sistema respiratório e como poderiam estar envolvidos na formação de lesão e no combate à infecção por *M. hyopneumoniae*. Em Suínos experimentalmente infectados foi

observado aumentos consideráveis na expressão das citocinas IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 e TNF- α em células de BALT utilizando técnica de imunohistoquímica (Lorenzo et al., 2006).

Lípídeos associados à membrana de *M. hyopneumoniae* induziram a liberação de citocinas pró-inflamatórias e de radicais livres como moléculas de espécies reativas do oxigênio e de óxido nítrico, que em alta concentração causaram a apoptose de células polimorfonucleares do sangue periférico dos animais (Bai et al., 2015). Os níveis séricos de anticorpos do isótipo IgG2 contra essa bactéria já foram correlacionados *in vivo* com a existência de lesões de consolidação crânio-ventral em animais, indicando o possível envolvimento de linfócitos Th2 no desenvolvimento dessas lesões pulmonares (Fraile et al., 2010).

Variações na virulência entre isolados de campo já foram relatadas e classificadas em alta, moderada e baixa virulência com base na severidade dos sinais clínicos (Vicca et al., 2003). T. Meyns et al. (2007) relataram que estirpes com virulência moderada e alta apresentaram crescimento *in vitro* mais acelerado, induziram uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interleucina-1 (IL-1) e Interleucina-6 (IL-6).

Os micoplasmas presentes na membrana são os principais causadores antigênicos, causadores da hiperplasia linfóide peribronquiolar que caracteriza a doença, possuindo fatores mitogênicos para linfócitos. Capazes de estimular excessivo número de células T pela exposição de vários epítomos ao mesmo tempo, esses micoplasmas são apontados como superantígenos. Fixando firmemente na mucosa respiratória, escapa das defesas naturais do hospedeiro, podendo sua localização no lúmen explicar a complexidade de erradicação do agente. Com característica de mimetizar várias superfícies antigênicas o micoplasma utiliza-se dessa variação para evadir-se do sistema imune, e desta forma produzir infecções persistentes que podem durar até 256 dias (Pieters et al., 2009).

Com exceção dos casos graves, os animais podem manifestar tosse e redução no ganho diário de peso (Rodríguez et al., 2016). A tosse foi relatada em média por volta do 13º dia pós infecção (dpi), e estudos mostraram que os sinais clínicos, indicativos da fase aguda da doença, duraram até aproximadamente 80º dpi (Pieters et al., 2009).

Dada a natureza, especificidade e complexidade dos fatores associados a esta patologia, a determinação rápida e precisa da pneumonia, especialmente os fatores causais, é essencial. Devido às características únicas desta doença, os sinais clínicos e os aspectos gerais e microscópicos da lesão podem ser combinados para fazer um diagnóstico presuntivo. No entanto, este procedimento é subjetivo e impreciso e requer testes adicionais para confirmar o diagnóstico. O cultivo e o isolamento dos agentes costumam ser necessários para evitar um diagnóstico não determinístico e controverso da causa do processo. (Desrosiers, 2001).

Existem muitos testes laboratoriais disponíveis no diagnóstico da pneumonia bacteriana (PE). As ferramentas comuns de análises podem ser realizado por variadas abordagens clínicas, incluindo, observação das lesões de abate, acompanhamento nos lotes, cultura bacteriológica, ensaio imunoenzimático e inspeção post mortem (Vangroenweghe et al., 2015). Com alta sensibilidade o teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) é considerado o procedimento mais preciso, carecendo apenas de pequena amostra do agente para a constatação, possibilitando o diagnóstico do agente tanto *in vivo* quanto *pós mortem*, com amostras de lavado broncoalveolar, suabes nasal e traqueo-bronquial (Pepovich et al., 2015; Marina Sibila et al., 2009).

O organismo pode ser detectado por teste de imunofluorescência, mas este teste tem sensibilidade limitada (Marina Sibila et al., 2004). A escolha do método de teste e investigação depende da situação clínica e do motivo para tal.

Rotineiramente, como tratamento e controle são empregados antibióticos como lincosamidas, macrolídeo, dipterpenos, quinolonas e tetraciclina, via ração ou água. Além disso, outros antimicrobianos potencialmente ativos contra *M. hyopneumoniae* incluem pleuromutilinas, fluoroquinolonas, florfenicol, aminoglicosídeos e aminociclítóis. Fluoroquinolonas e aminoglicosídeos têm efeitos micoplasmacidas. Como o organismo não possui parede celular, ele é insensível aos antibióticos β -lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas. Embora a resistência antimicrobiana adquirida de *M. hyopneumoniae* tenha

sido relatada a tetraciclina (de Jong et al., 2021), e recentemente também a macrolídeos, lincosamidas e fluoroquinólons (Vicca et al., 2004), não parece constituir um grande problema para tratamento de infecções por *M. hyopneumoniae*. A duração do tratamento varia de acordo com a dose e o produto utilizado.

Vacinar leitões é uma boa forma de reduzir a mortalidade e controlar a doença, mas não previne a infecção. A mesma confere proteção parcial e não previnem a colonização da bactéria (Maes et al., 2008), porém uma importante ferramenta para reduzir os efeitos deletérios das lesões pulmonares nos resultados produtivos, e comerciais diferenciados (Maes et al., 2018). O uso de vacinas para os leitões é indicado em duas doses, sendo a 1ª dose aos 7 ou 14 dias de idade e a 2ª com 21 ou 35 dias de idade. Também pode ser indicada a vacinação das leitões com duas doses, com 60 e 90 dias de gestação e para as porcas é indicada a vacinação com 90 dias de gestação (Martelli et al., 2014; Pepovich et al., 2015)

O melhoramento genético em porcos resistentes a doenças também é um recurso desenvolvido e pode ajudar a reduzir a necessidade de medicamentos. Borjigin et al. (2016) compararam a resistência à pneumonia por micoplasma suíno em animais Landrace selecionados e não selecionados e observaram pontuações mais baixas de lesão pulmonar em animais selecionados. Eles concluíram que o animal era mais resistente à doença, principalmente devido à melhora da resposta imunológica.

Os estudos sobre o impacto econômico da pneumonia bacteriana são inconsistentes, entretanto, estudos apontam que os resultados produtivos negativos estão relacionados com a presença e gravidade das lesões pulmonares quando comparados com animais sadios, e estas, afetando diretamente o ganho de peso médio diário, onde para cada aumento de 1% na área lesionada, há uma redução de 1,8 gramas no peso (Ferraz et al., 2020).

4. Conclusão

O controle da pneumonia enzoótica requer além das estratégias farmacológicas a implementação de um conjunto estratégico aplicado no controle ambiental como limpeza e desinfecção, promovendo melhores condições de manejo e ambiente para os animais a fim de obter melhor êxito da enfermidade, reduzir perdas produtivas e econômicas. Estas ações de biossegurança ainda são alternativas valiosas preconizadas na prevenção para reduzir o nível de infecção em um rebanho, o número de organismos nos pulmões e melhorar as condições de saúde dos animais, embora não garantem a supressão de *M. hyopneumoniae*.

Atenção especial deve ser dada também no uso dos fármacos, seja de forma preventiva ou curativa, objetivando o uso racional de modo a coibir resistências bacteriana e devendo estar bem definida com base a situação sanitária de cada propriedade, além de pesquisas a fim de avaliar os mais diferentes aspectos desta doença para proporcionar maiores avanços na rotina das grandes criações.

Referências

- Alberston, G. C., & Mores, M. A. Z. (2008). Interpretação de lesões no abate como ferramenta de diagnóstico das doenças respiratórias dos suínos. *Acta Scientiae Veterinariae*, 36(Supl 1), 95–99.
- Bai, F. F., Ni, B., Wei, Y., Liu, M. J., Feng, Z. X., Xiong, Q. Y., & Shao, G. Q. (2015). Apoptosis induced by lipid-associated membrane proteins from *Mycoplasma hyopneumoniae* in a porcine lung epithelial cell line with the involvement of caspase 3 and the MAPK pathway. *Genetics and Molecular Research*, 14(3), 11429–11443. <https://doi.org/10.4238/2015.September.25.10>
- Baptista, R. I. A. de A., Bertani, G. R., & Barbosa, C. N. (2011). Indicadores do bem-estar em suínos. *Ciencia Rural*, 41(10), 1823–1830. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782011005000133>
- Borjigin, L., Shimazu, T., Katayama, Y., Watanabe, K., Kitazawa, H., Roh, S. G., & Suzuki, K. (2016). *Mycoplasma pneumoniae* of swine (MPS) resistance and immune characteristics of pig lines generated by crossing an MPS pulmonary lesion selected Landrace line and a highly immune capacity selected Large White line. *Animal Science Journal = Nihon Chikusan Gakkaiho*, 87(8), 972–981. <https://doi.org/10.1111/asj.12529>
- Chernov, V. M., Chernova, O. A., Sanchez-Vega, J. T., Kolpakov, A. I., & Ilinskaya, O. N. (2014). *Mycoplasma* contamination of cell cultures: Vesicular traffic in bacteria and control over infectious agents. *Acta Naturae*, 6(22), 41–51. <https://doi.org/10.32607/20758251-2014-6-3-41-51>

- Conceição, F. R., & Dellagostin, O. A. (2006). Etiopatogenia e imunoprofilaxia da pneumonia enzoótica suína. *Ciencia Rural*, 36(3), 1034–1042. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782006000300052>
- de Jong, A., Youala, M., Klein, U., El Garch, F., Moyaert, H., Simjee, S., & Ayling, R. D. (2021). Antimicrobial susceptibility monitoring of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from seven European countries during 2015–2016. *Veterinary Microbiology*, 253(November 2019). <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108973>
- Desrosiers, R. (2001). A review of some aspects of the epidemiology, diagnosis, and control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections. *Journal of Swine Health and Production*, 9(5), 233–237.
- dos Santos, L. F., Sreevatsan, S., Torremorell, M., Moreira, M. A. S., Sibila, M., & Pieters, M. (2015). Genotype distribution of *Mycoplasma hyopneumoniae* in swine herds from different geographical regions. *Veterinary Microbiology*, 175(2–4), 374–381. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.11.018>
- Eduardo Fano, Carlos Pijoan, S. D. (2005). Dynamics and persistence of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, v.69, p.223-228.
- Emilio, D., Neves, S., Borowski, S. M., & Bonfanti, N. (2008). Relationship between environment, management and respiratory diseases in pigs. *Acta Scientiae Veterinariae*, 36(Supl 1), 87–94.
- Ferraz, M. E. S., Almeida, H. M. S., Storino, G. Y., Sonálio, K., Souza, M. R., Moura, C. A. A., & de Oliveira, L. G. (2020). Lung consolidation caused by *Mycoplasma hyopneumoniae* has a negative effect on productive performance and economic revenue in finishing pigs. *Preventive Veterinary Medicine*, 182(January), 105091. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105091>
- Fraile, L., Alegre, A., López-Jiménez, R., Nofrarias, M., & Segalés, J. (2010). Risk factors associated with pleuritis and cranio-ventral pulmonary consolidation in slaughter-aged pigs. *Veterinary Journal*, 184(3), 326–333. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.029>
- Hansen, M. S., Pors, S. E., Jensen, H. E., Bille-Hansen, V., Bisgaard, M., Flachs, E. M., & Nielsen, O. L. (2010). An investigation of the pathology and pathogens associated with porcine respiratory disease complex in Denmark. *Journal of Comparative Pathology*, 143(2–3), 120–131. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.01.012>
- Hillen, S., von Berg, S., Köhler, K., Reinacher, M., Willems, H., & Reiner, G. (2014). Occurrence and severity of lung lesions in slaughter pigs vaccinated against *Mycoplasma hyopneumoniae* with different strategies. *Preventive Veterinary Medicine*, 113(4), 580–588. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.12.012>
- Kwon, D., Choi, C., & Chae, C. (2002). Chronologic Localization of *Mycoplasma hyopneumoniae* in Experimentally Infected Pigs. *Veterinary Pathology*, 39(5), 584–587. <https://doi.org/10.1354/vp.39-5-584>
- Leal Zimmer, F. M. A., Moura, H., Barr, J. R., & Ferreira, H. B. (2019). Intracellular changes of a swine tracheal cell line infected with a *Mycoplasma hyopneumoniae* pathogenic strain. *Microbial Pathogenesis*, 137(June), 103717. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103717>
- Lorenzo, H., Quesada, Ó., Assunção, P., Castro, A., & Rodríguez, F. (2006). Cytokine expression in porcine lungs experimentally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 109(3–4), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.07.021>
- Maes, D., Segales, J., Meyns, T., Sibila, M., Pieters, M., & Haesebrouck, F. (2008). Control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs. *Veterinary Microbiology*, 126(4), 297–309. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.09.008>
- Maes, D., Sibila, M., Kuhnert, P., Segalés, J., Haesebrouck, F., & Pieters, M. (2018). Update on *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs: Knowledge gaps for improved disease control. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65(March 2017), 110–124. <https://doi.org/10.1111/tbed.12677>
- Marois, C., Dory, D., Fablet, C., Madec, F., & Kobisch, M. (2010). Development of a quantitative Real-Time TaqMan PCR assay for determination of the minimal dose of *Mycoplasma hyopneumoniae* strain 116 required to induce pneumonia in SPF pigs. *Journal of Applied Microbiology*, 108(5), 1523–1533. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04556.x>
- Marois, C., Le Carrou, J., Kobisch, M., & Gautier-Bouchardon, A. V. (2007). Isolation of *Mycoplasma hyopneumoniae* from different sampling sites in experimentally infected and contact SPF piglets. *Veterinary Microbiology*, 120(1–2), 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.10.015>
- Martelli, P., Saleri, R., Cavalli, V., De Angelis, E., Ferrari, L., Benetti, M., & Borghetti, P. (2014). Systemic and local immune response in pigs intradermally and intramuscularly injected with inactivated *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccines. *Veterinary Microbiology*, 168(2–4), 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.11.025>
- Meyns, T., Maes, D., Calus, D., Ribbens, S., Dewulf, J., Chiers, K., & Haesebrouck, F. (2007). Interactions of highly and low virulent *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates with the respiratory tract of pigs. *Veterinary Microbiology*, 120(1–2), 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.10.010>
- Meyns, Tom, Maes, D., Dewulf, J., Vicca, J., Haesebrouck, F., & Kruif, A. De. (2004). Quantification of the spread of *Mycoplasma hyopneumoniae* in nursery pigs using transmission experiments. *Preventive Veterinary Medicine*, 66(1–4), 265–275. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2004.10.001>
- Opriessnig, T., Giménez-Lirola, L. G., & Halbur, P. G. (2011). Polymicrobial respiratory disease in pigs. *Animal Health Research Reviews / Conference of Research Workers in Animal Diseases*, 12(2), 133–148. <https://doi.org/10.1017/s1466252311000120>
- Pepovich, R., Nikolov, B., Sirakov, I., Genova, K., Hristov, K., Nikolova, E., & Beltova, B. (2015). Clinical testing of combined vaccine against enzootic pneumonia in industrial pig farming in Bulgaria. *Macedonian Veterinary Review*, 38(2), i–vii. <https://doi.org/10.14432/j.macvetrev.2015.07.051>
- Pieters, M., Pijoan, C., Fano, E., & Dee, S. (2009). An assessment of the duration of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in an experimentally infected population of pigs. *Veterinary Microbiology*, 134(3–4), 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.08.016>
- Quinn, P. J. et al. (2004). The Mycoplasmas (Class: Mollicutes). In: *Clinical Veterinary Microbiology*. Philadelphia: Elsevier, cap.35, p.320-326.

- Rodríguez, F., Batista, M., Hernández, J. N., Afonso, A. M., & Poveda, J. B. (2016). Relationship Between Expression of Interleukin-5 and Interleukin-13 by Epithelial Cells and Bronchiolar Changes in Pigs Infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Journal of Comparative Pathology*, *154*(2–3), 165–168. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.01.007>
- Roos, L. R., Fano, E., Homwong, N., Payne, B., & Pieters, M. (2016). A model to investigate the optimal seeder-to-naïve ratio for successful natural *Mycoplasma hyopneumoniae* gilt exposure prior to entering the breeding herd. *Veterinary Microbiology*, *184*, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.01.008>
- Rottem, S. (2003). Interaction of mycoplasmas with host cells. *Physiological Reviews*, *83*(2), 417–432. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2002>
- Sibila, M., Nofrarías, M., López-Soria, S., Segalés, J., Riera, P., Llopart, D., & Calsamiglia, M. (2007). Exploratory field study on *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in suckling pigs. *Veterinary Microbiology*, *121*(3–4), 352–356. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.12.028>
- Sibila, Marina, Calsamiglia, M., Segalés, J., Blanchard, P., Badiella, L., Le Dimma, M., & Domingo, M. (2004). Use of a polymerase chain reaction assay and an ELISA to monitor porcine circovirus type 2 infection in pigs from farms with and without postweaning multisystemic wasting syndrome. *American Journal of Veterinary Research*, *65*(1), 88–92. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.88>
- Sibila, Marina, Pieters, M., Molitor, T., Maes, D., Haesebrouck, F., & Segalés, J. (2009). Current perspectives on the diagnosis and epidemiology of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection. *Veterinary Journal*, *181*(3), 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.02.020>
- Simionatto, S., Marchioro, S. B., Maes, D., & Dellagostin, O. A. Ô. (2013). *Mycoplasma hyopneumoniae*: From disease to vaccine development. *Veterinary Microbiology*, *165*(3–4), 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.04.019>
- Thacker, E. L. (2004). Diagnosis of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Journal of Swine Health and Production*, *12*(5), 252–254. <https://doi.org/10.1079/ahr200491>
- Vangroenweghe, F., Karriker, L., Main, R., Christianson, E., Marsteller, T., Hammen, K., & Crawford, K. (2015). Assessment of litter prevalence of *Mycoplasma hyopneumoniae* in preweaned piglets utilizing an antemortem tracheobronchial mucus collection technique and a real-time polymerase chain reaction assay. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *27*(5), 606–610. <https://doi.org/10.1177/1040638715595062>
- Vicca, J., Stakenborg, T., Maes, D., Butaye, P., Peeters, J., De Kruif, A., & Haesebrouck, F. (2003). Evaluation of virulence of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Veterinary Microbiology*, *97*(3–4), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2003.08.008>
- Vicca, J., Stakenborg, T., Maes, D., Butaye, P., Peeters, J., De Kruif, A., & Haesebrouck, F. (2004). In vitro susceptibilities of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *48*(11), 4470–4472. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4470-4472.2004>