



Erisipela suína: uma revisão

[*Swine erysipelas: a review*]

"Revisão/Review"

Clara Nilce **Barbosa*** 

Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife-PE, Brasil.

*Autora para correspondência/Corresponding author: E-mail: clara.barbosa@ufrpe.br

Resumo

O gênero *Erysipelothrix* é responsável por processos patológicos em animais e humanos. Durante várias décadas, a espécie *Erysipelothrix rhusiopathiae* foi o único membro descrito no gênero *Erysipelothrix*. Atualmente, oito espécies e 28 sorotipos (1,2-26-N) estão caracterizados. Os sorotipos 1 e 2 representam mais de 80% dos isolados de *E. rhusiopathiae*, sendo associados à erisipela suína. A enfermidade tem sido controlada por vacinação, mas registros de casos clínicos têm causado preocupações sobre o ressurgimento da doença em países com produções relevantes de suínos. Esta revisão apresenta uma abordagem geral sobre a erisipela suína e discute os aspectos etiológicos, epidemiológicos, fatores de virulência, patogenia, diagnóstico, prevenção e controle bem como as implicações em saúde pública.

Palavras-chave: Bactéria; epidemiologia; *Erysipelothrix rhusiopathiae*; suíno.

Abstract

Genus *Erysipelothrix* is responsible for pathological processes in animals and humans. For several decades, the species *Erysipelothrix rhusiopathiae* was the only described member of the genus *Erysipelothrix*. Currently, 8 species and 28 serotypes (1a, 1b, 2-26-N) are characterized. Serotypes 1a, 1b and 2 represent more than 80% of *E. rhusiopathiae* isolates, being associated with swine erysipelas. The disease has been controlled by vaccination. However, reports of severe clinical cases have raised concerns about the reemerging of the disease in countries with relevant pig production. This review presents a general approach to swine erysipelas and discusses the etiological and epidemiological aspects, virulence factors, pathogenesis, diagnosis, prevention and control, as well as the implications for public health.

Keywords: Bacterium; epidemiology; *Erysipelothrix rhusiopathiae*; pig.

Introdução

O gênero *Erysipelothrix*, composto por pequenas bactérias Gram-positivas, é conhecido por sua presença em animais vertebrados e invertebrados, atuando como comensais ou, por vezes, como agentes patogênicos (Wood, 1984; Takahashi et al., 2008; Eriksson et al., 2009; Ceccolini et al., 2021). *Erysipelothrix rhusiopathiae* (*E. rhusiopathiae*) é o membro mais notório desse gênero, sendo, frequentemente, implicado em doenças tanto em animais quanto em humanos (Wood, 1984; Nassar et al., 2005).

Robert Koch foi o primeiro a isolar esse microrganismo em 1878, a partir do sangue de camundongos septicêmicos, denominando-o inicialmente de *Erysipelothrix muriseptica*. A patogenicidade em suínos foi confirmada por Pasteur e Dumas (1882) e, posteriormente, Friedrich Löffler (1886) descreveu a doença em suínos infectados em condições experimentais. A relevância para humanos foi solidificada quando Rosenbach, em 1909, isolou a bactéria de um paciente com lesões cutâneas. O termo "erisipelóide" foi designado para distinguir da erisipela humana, uma infecção cutânea causada

por estreptococos dos grupos A e G (Brooke e Riley, 1999; Bläckberg et al., 2015).

Entre 1876 e 1966, o microrganismo recebeu 36 nomes diferentes, mas o nome científico *Erysipelothrix rhusiopathiae* foi estabelecido a partir das palavras gregas “erysípellas” (pele rosa ou vermelha), “thrix” (fio de cabelo), “rhusius” (avermelhado) e “pathus” (doença), persistindo até os dias atuais (Woodbine et al., 1950; Shuman e Wellman, 1966).

A taxonomia atual classifica o gênero *Erysipelothrix* em oito espécies e 28 sorotipos (1, 2 a 26 e N). Os sorotipos 1(1a ou 1b) e 2 (2a ou 2b) são subdivididos e o N refere-se às cepas sem antígenos específicos (McLauchlin e Jones, 1998; Imada et al., 2004; Pomaranski et al., 2018). As principais espécies e seus sorotipos diferenciáveis são *E. rhusiopathiae* (sorotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 21, 23 e N), *Erysipelothrix tonsillarum* (3, 7, 10, 14, 20, 22, 24, 25 e 26), *Erysipelothrix* sp. cepa 1 (13) e *Erysipelothrix* sp. cepa 2 (18) (Takahashi, et al., 1992; Shimoji et al., 2019; Reis et al., 2021).

Os suínos são apontados como os mais importantes reservatórios de *E. Rhusiopathiae*. Nessa espécie, os casos clínicos estão, frequentemente, associados aos sorotipos 1(1a, 1b) e 2 (2a, 2b), representando 88,3% entre os isolados de *E. rhusiopathiae* (Imada et al., 2004; McNeil et al., 2017; Shimoji et al., 2019). A infecção por *E. rhusiopathiae* pode manifestar-se em três categorias clínicas: aguda, subaguda e crônica (Grieco e Sheldon, 1970; Conklin e Steele, 1979).

Historicamente, a erisipela suína tem sido controlada por vacinas, minimizando o impacto econômico na pecuária (Forde et al., 2020; Opriessnig et al., 2020). No entanto, na última década, o ressurgindo da doença em países Europeus, Asiáticos e nas Américas, com produção expressiva de suínos, tem preocupado técnicos e produtores do mundo todo (Bender et al., 2011; Coutinho et al., 2011; To et al., 2012; Shimoji et al., 2019; Wu et al., 2021).

A falha no controle da doença pode impactar todas as etapas da cadeia produtiva, resultando em perdas econômicas relevantes para a indústria suinícola. A persistência da infecção no plantel, eleva os casos de artrites e endocardites (Wood et al., 2006). Além disso, uma causa comum e significativa é a condenação das carcaças nos abatedouros (Bender et al., 2011), sendo que o seu verdadeiro ônus econômico é desconhecido (Forde et al., 2020).

De acordo com o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e o Serviço de Inspeção de Segurança Alimentar (FSIS) do USDA, a erisipela suína continua sendo classificada como uma das dez principais causas de condenações de carcaças em abatedouros (Jackie Lenzy, USDA FSIS, FOIA-2008-000440).

No Brasil, a erisipela suína está na lista de doenças que requerem notificação mensal de qualquer caso confirmado. Para a notificação de erisipela suína é considerado suficiente o diagnóstico clínico do Auditor Fiscal Federal Agropecuário (AFFA), mediante, pelo menos, a identificação de lesões características de pele, sendo, nesses casos, opcional a confirmação laboratorial (Instrução Normativa nº 50, de 24 de setembro de 2013. BRASIL, 2013).

É importante destacar que o diagnóstico clínico e laboratorial do patógeno continuam sendo um grande obstáculo. A doença clínica pode ser potencializada por outros patógenos mascarando o diagnóstico diferencial (Wabacha et al., 1998; Ramirez, 2019). Soma-se a importância de identificar as diferenças genéticas dos isolados *Erysipelothrix* spp., o que é fundamental para compreender o perfil epidemiológico da doença (Forde et al., 2020) e traçar estratégias de controle. Dessa forma, a revisão apresenta uma abordagem geral sobre a erisipela suína e discute os aspectos etiológicos, epidemiológicos, patogenia, diagnóstico, prevenção e controle, bem como as implicações em saúde pública.

Etiologia

O filo Firmicutes, classe Erysipelotrichia, ordem Erysipelotrichales, família Erysipelotrichaceae, gênero *Erysipelothrix* (Ogawa et al., 2011) engloba oito diferentes espécies de bactérias: *E. rhusiopathiae* (Pasteur e Dumas, 1882; Shuman e Wellman, 1966), *Erysipelothrix tonsillarum* (Takahashi, et al., 1992), *Erysipelothrix inopinata* (Verborg et al., 2004), *Erysipelothrix* sp. cepa 1 (Takahashi, et al., 1992) antigo 13 ; *Erysipelothrix* sp. cepa 2 (Reis et al., 2021) antigo 18; *Erysipelothrix* sp. cepa 3 (Takahashi et al., 2008); *Erysipelothrix larvae* (Bang et al., 2015) e *Erysipelothrix pisciscarius* sp. nov. (Pomaranski et al., 2018). Pesquisas recentes descreveram as principais espécies do gênero *Erysipelothrix* com seus sorotipos diferenciáveis: *E. rhusiopathiae* (1a, 1b, 2a, 2b, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 21, 23 e N), *E. tonsillarum* (3, 7, 10, 14, 20, 22, 24, 25 e 26),

Erysipelothrix spp. cepa 1(13) e *Erysipelothrix* spp. cepa 2 (18) em suídeos e outras espécies de animais (Shimoji et al., 2019; Reis et al., 2021; Morimoto et al., 2022).

Os membros do gênero *Erysipelothrix* são bactérias Gram-positivas, não-esporuladas, intracelulares e anaeróbicas facultativas. As características morfológicas podem variar de bastonetes finos e retos ou ligeiramente curvados (Brooke e Riley, 1999). A temperatura de crescimento varia de 15°C a 44°C, sendo o ideal entre 30°C a 37°C com 5% a 10% de dióxido de carbono (CO₂). O pH ótimo está na faixa de 7,2 a 7,6, mas pode variar de 6,7 a 9,2 (Reboli e Farrar, 1992; Brook e Riley, 1999).

No ágar sangue, as colônias de *Erysipelothrix* spp. são pequenas (0,1 a 0,5 mm de diâmetro), circulares e translúcidas. Após 24 a 48 horas de incubação, as colônias podem alcançar o tamanho de 1,5 mm de diâmetro e apresentam-se lisas ou rugosas. As colônias lisas produzem uma zona de hemólise estreita com coloração esverdeada e as rugosas, normalmente, não produzem hemólises (Brooke e Riley, 1999).

O genoma bacteriano é constituído por um único cromossomo com 1.787.941 de pares de bases (bp) e a fração do conteúdo médio de guanina/citocina (G/C) é de 36,5%, (Ogawa et al., 2011; Tang et al., 2016). Em 2011, os pesquisadores Ogawa e colaboradores relataram a primeira análise completa da sequência do genoma de um membro da classe *Erysipelotrichia* e constataram, que no filo *Firmicutes* a espécie *E. rhusiopathiae* possuía um dos menores genomas (Ogawa et al., 2011).

As cepas de *Erysipelothrix* spp. podem ser diferenciadas com base nas propriedades dos antígenos termoestáveis presentes na parede celular. O sistema padrão de sorotipagem é o teste de precipitação dupla em gel de agarose com antissoro específico, produzido em coelho, frente às cepas de referências (Kucsera, 1973; Imada et al., 2004).

A classificação do antigo sistema de sorotipagem reconhecia apenas dois sorotipos nomeados “A” e “B” e o grupo “N” (McLauchlin e Jones, 1998). No novo sistema, os sorotipos são identificados por números arábicos consecutivos em ordem de descoberta, isto é: 1 a 26. Os sorotipos 1 e 2 são subdivididos sendo indicados por letras minúsculas, como 1a, 1b ou 2a, 2b (Imada et al. 2004; Ogawa et al., 2018). Os sorotipos, anteriormente, representados pelas letras “A” e “B”

correspondem, respectivamente, 1 e 2. O grupo N permanece no novo sistema de sorotipagem representando as cepas sem antígenos específicos (Kucsera, 1973; Imada et al., 2004; Ogawa et al., 2018; Shiraiwa et al., 2018).

Epidemiologia

Hospedeiros

Uma ampla variedade de hospedeiros vertebrados e invertebrados pode albergar bactérias comensais ou patogênicas do gênero *Erysipelothrix*. Dentre eles estão os humanos (Rosenbach, 1909), os suídeos (Wood e Harrington 1978; Shimoji et al., 2019), as aves (Reis et al., 2021), os cetáceos (Ceccolini et al., 2021), os peixes (Pomaranski et al., 2018), artrópodes (Chirico et al., 2003) e insetos (Bang et al., 2015). Os suínos domésticos (*Sus scrofa domesticus*) são apontados como os principais reservatórios do microrganismo (Shimoji et al., 2019). Estima-se que 30% a 50% dos suínos clinicamente saudáveis alojem a *Erysipelothrix* spp nas tonsilas e outros órgãos linfoides (Stephenson e Berman, 1978; Wood, 1984; Takahashi, et al., 1992). Pesquisas recentes realizadas, no Japão, apontaram o javali (*Sus scrofa*) como importante reservatório da *E. rhusiopathiae* (Shimoji et al., 2019).

Cepa de *E. tonsillarum* tem sido encontrada nas amígdalas de bovinos, frangos e suínos clinicamente saudáveis (Takahashi et al., 1987; Takahashi, et al., 1992). No entanto, há registros da presença dessa cepa em suínos com artrite crônica e endocardite vegetativa (Bender et al., 2011).

Transmissão

Suínos de todas as idades podem ser infectados. Mas a faixa etária entre 2 e 12 meses e fêmeas em gestação são as categorias mais susceptíveis (Wood, 1999). Acredita-se que a transmissão de *E. rhusiopathiae* ocorra diretamente por secreções (saliva, muco nasal), excreções (fezes, urina) e indiretamente por contaminação ambiental (Wood e Harrington Jr, 1978). Os suínos com erisipela aguda podem liberar o microrganismo em suas secreções e excreções por longos períodos de tempo. Além disso, a ingestão de água e/ou alimentos contaminados por secreções e excreções, pode causar infecção, assim como a contaminação de feridas na pele e a transmissão por vetores mecânicos, como picadas de artrópodes (Chirico et al., 2003). Não há registros literários sobre a

transmissão da *Erysipelothrix rhusiopathiae* pelo sêmen, logo pesquisas adicionais são necessárias.

Resistência e inativação

Não há evidências da multiplicação da *E. rhusiopathiae* no ambiente, mas a sua identificação em instalações, equipamentos, alojamentos, ração e nos ambientes aquáticos é registrada na literatura (Reboli e Farrar, 1989; Radostitis et al., 2003; Bender et al., 2011). No solo, a sobrevivência do microrganismo é inferior a 35 dias (Wood, 1973; Wood e Harrington, 1978), podendo permanecer viável por 12 dias sob exposição direta à luz solar (Radostitis et al., 2003). Nas carcaças em decomposição sob a superfície do solo ou enterradas a uma profundidade de aproximadamente 2 metros podem permanecer viáveis por meses (Reboli e Farrar, 1989). É resistente à salga e a outros métodos de conservação de alimentos (Conklin e Steele, 1979). As espécies de *Erysipelothrix* são inativadas por desinfetantes comuns disponíveis comercialmente (Conklin e Steele, 1979; Wood, 1999; Fidalgo et al., 2002). No entanto, é necessária a remoção prévia da matéria orgânica dos equipamentos e instalações, para a eficácia no procedimento de desinfecção (Wang et al., 2010). *E. rhusiopathiae* pode ser inativada à temperatura de 55°C durante 15 minutos (Wood, 1999).

Erysipelothrix spp. no Brasil

Na região Sul do Brasil, Pescador et al. (2007) relataram um caso de aborto em fêmea suína. O microrganismo foi recuperado após o cultivo de amostras biológicas do feto abortado. A cepa de *E. rhusiopathiae* não foi classificada sorologicamente.

Coutinho et al. (2011) caracterizaram 151 cepas de *Erysipelothrix* spp. isoladas de suínos provenientes das regiões Sul e Sudeste do Brasil. Entre todos os isolados, 139 foram classificados em 18 sorotipos diferentes e o 2b foi o mais frequente. A sorotipagem foi realizada no Instituto Nacional de Animal Health em Tsukuba, Japão, usando como referência os sorotipos das cepas de 1 a 26.

Reis et al. (2021) notificaram, na região Sudeste do Brasil, a presença da *Erysipelothrix* sp. cepa 2 (ES2) em perus (*Meleagris gallopavo*) com sinais clínicos de erisipela. Os resultados indicaram que a ES2 causou doença clínica, mortalidade e apresentou alto índice de resistência antimicrobiana. O patógeno, na classificação

antiga, era nomeado como *E. rhusiopathiae* sorotipo 18.

Durante o período de 2006 a 2018, Pereira et al. (2022) analisaram 8.071 amostras teciduais obtidas de suínos em abatedouros, das quais 172 (2,1%) correspondiam a lesões cutâneas. Um total de 43 (25%) foram indicadas como lesões sugestivas de erisipela suína. O teste de imunohistoquímica (IHQ) foi realizado e 93% (40/43) apresentaram imunocolorações. Os autores relataram que a IHQ é uma excelente ferramenta de diagnóstico para identificação do patógeno. No entanto os autores apontaram que o diagnóstico da erisipela em suínos ao abate torna-se um desafio para os patologistas, uma vez que a escaldagem e a depilação, procedimentos rotineiros em frigoríficos, geram artefatos histológicos que podem impossibilitar o diagnóstico conclusivo.

Rocha et al. (1989), no Rio Grande do Sul – Brasil, relataram o primeiro caso na América Latina de *E. rhusiopathiae* causando endocardite em humano. O microrganismo foi recuperado de hemocultura e identificado por provas bioquímicas.

Fatores de virulência

Segundo Wang et al. (2010) as diferenças na virulência entre cepas de *E. rhusiopathiae* podem ser moduladas por fatores de virulência. Os fatores de virulência mais importantes incluem: a neuraminidase, a cápsula e as proteínas de superfície bacteriana.

Cápsula

A cápsula ou polissacarídeo capsular é apontada como o fator de virulência mais importante da *E. rhusiopathiae* (Makino et al., 1998; Shimoji, 2000). A cápsula oferece resistência à fagocitose realizada pelos macrófagos e neutrófilos, além de desempenhar um papel importante na adesão bacteriana e no escape do sistema imune (Wang et al., 2010). Harada et al. (2014) demonstraram *in vitro*, que na ausência de mediação do receptor do fator de ativação de plaquetas, o componente fosforilcolina e a SpaA apresentaram envolvimento na adesão às células endoteliais pela *E. rhusiopathiae*. Ogawa et al. (2018) identificaram a região cromossômica que define a especificidade e virulência dos sorotipos 1 e 2. Os estudos também revelaram que os sorotipos do grupo N, isolados de casos clínicos, apresentaram mutações na região genética específica do sorotipo e resultaram na perda deste

antígeno. Os autores sugeriram que a maioria dos sorotipos do grupo N são clinicamente importantes sendo, originalmente, classificados como 1a, 1b ou 2, 10 e 15.

Neuraminidase

A neuraminidase é uma enzima que cliva os ácidos siálicos dos glicoconjugados presentes nas células hospedeiras, fornecendo nutrientes e auxiliando as bactérias na adesão endotelial (Schauer, 1985). Segundo Müller e Krasemann (1976), o grau de virulência das cepas de *E. rhusiopathiae* é proporcional à quantidade de neuraminidase secretada pelas células do hospedeiro. Por outro lado, conforme apontado por Wang et al. (2010) não há secreção de neuraminidase pelas células hospedeiras por ação da *E. tonsillarum*.

Proteínas de superfície bacteriana

A presença da proteína de superfície (Spa), tem sido associada à virulência e indução de resposta imune humoral em casos de infecções clínicas por *Erysipelothrix* spp. (Ingebritson et al., 2010). Elas estão divididas em quatro espécies moleculares denominadas de SpaA, SpaB1, SpaB2 e SpaC. A SpaA é o maior antígeno protetor e abrange os sorotipos da *E. rhusiopathiae* (1a, 1b, 2, 5, 8, 9, 12, 15, 16, 17, 23 e N). A SpaB, abrange outros sorotipos da *E. rhusiopathiae* (4, 6, 8, 11, 19 e 21). A Spa C foi detectada na *Erysipelothrix* sp. cepa 2 e engloba o sorotipo 18 (Makino et al., 1998; Shimoji et al., 2003; To e Nagai, 2007; Shen et al., 2010). Genes relacionados à Spa não foram detectados em cepas de *E. tonsillarum* (sorotipos 3, 7, 10, 14, 20, 22, 24, 25, 26) e de *Erysipelothrix* sp. cepa 1 (sorotipo 13). Outras proteínas da superfície bacteriana que podem colaborar com a virulência incluindo as novas adesinas RspA e RspB, que são importantes na formação precoce de biofilme (Shimoji et al., 2003). A formação de biofilme tem sido proposta como um dos importantes fatores de virulência, facilitando a colonização bacteriana *in vivo*, impedindo a penetração de antibióticos e comprometendo as defesas do hospedeiro. O desenvolvimento do biofilme compreende uma rápida adesão da bactéria à superfície (adesão precoce), seguida da proliferação celular e adesão intercelular (Saldaña et al., 2009).

Patogenia

Serão abordadas a patogênese, as manifestações clínicas (Tabela 1) e lesões

observadas nos casos clínicos da erisipela suína. A principal via de exposição do patógeno é oral, com infecção inicial nas tonsilas (amígdalas) ou mucosa gastrointestinal (Wood, 1999). A presença da citoqueratina 18 (CK18) nas criptas das células epiteliais das tonsilas é provavelmente os principais sítios de invasão bacteriana (Harada et al., 2013). Além da via oral, as bactérias também podem invadir a pele através das feridas ou por meio de vetores mecânicos (Chirico et al., 2003). Geralmente, a bacteremia se desenvolve durante um período de 24 horas.

Tabela 1. Classificação e sinais clínicos em diferentes manifestações da erisipela em suínos.

Classificação	Sinais clínicos
Aguda	Morte súbita; Sinais clínicos gerais de septicemia; Pirexia (40 a 42°C ou superior); Depressão; isolamento e prostração do animal; Dificuldade locomotora, marcha rígida, vocalização; Lesões cutâneas multifocais em forma de quadrados ou losangos (romboides) de coloração rosa avermelhada; Aborto.
Subaguda	Sinais clínicos de septicemia – menos severo que na forma aguda; Animais clinicamente saudáveis; As lesões cutâneas podem ser discretas ou inaparentes; Consumo normal de ração; Baixa mortalidade; Falhas reprodutivas (infertilidade, leitegadas pequenas e/ou com maior número mumificados); Presença de descargas vulvares pré ou pós-parto.
Crônica	Aumento das articulações coxofemoral, joelho (fêmur-tíbio-patelar), carpo (úmero-radio-ulnar); Claudicação leve a muito grave nos membros posteriores; Redução do consumo de ração; Perda de peso.

Fonte: Opriessnig e Coutinho (2019) - com adaptações.

A ausência de uma resposta imune eficaz resulta na disseminação do patógeno por todo o corpo. No estágio septicêmico inicial, ocorrem lesões nos capilares e vênulas na maioria dos órgãos e membranas sinoviais. A presença de edema endotelial, aderência de monócitos às paredes vasculares e trombose hialina podem ser evidenciados 36 horas após a inoculação subcutânea (Schulz et al., 1975). Esse processo é referido como uma coagulopatia generalizada

semelhante a um choque, que induz a trombose fibrinosa, diapedese, invasão do endotélio vascular por bactérias e deposição de fibrina nos tecidos perivasculares (Schulz et al., 1976).

Nas infecções experimentais em suínos, entre o 1º ao 7º dia após a invasão da corrente sanguínea, observou-se a disseminação do patógeno em diversos órgãos, como coração, baço, rins e articulações (Wood, 1999). Segundo Shimoji (2000) a invasão das células endoteliais pode contribuir para o aparecimento dos distúrbios vasculares observados na fase inicial aguda da doença. Eventualmente, há ativação do tecido conjuntivo em locais propensos à infecção, incluindo articulações, válvulas cardíacas e pele (Schulz et al., 1976). Pesquisas realizadas por Franz et al. (1995) identificaram *E. rhusiopathiae* no citoplasma de condrócitos da cartilagem articular. Os autores sugeriram que a detecção de bactérias viáveis e antígenos em tecidos articulares podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da artrite crônica. A bactéria é capaz de sobreviver e replicar em macrófagos (Shimoji, 2000; Ogawa et al., 2011), sendo detectada, também, em tecidos periféricos (Harada et al., 2014).

Manifestações clínicas e lesões

A infecção por *E. rhusiopathiae* pode ser manifestada em três categorias clínicas: aguda, subaguda e crônica (Tabela 1) (Grieco e Sheldon; 1970; Conklin e Steele, 1979).

Forma aguda

Surtos agudos de erisipela em rebanhos não imunes, a mortalidade pode alcançar, rapidamente, índices de 20% a 40%. A forma aguda é a doença septicêmica e pode manifestar-se com morte súbita, depressão, letargia, pirexia (40°C a 42°C ou superior), inapetência parcial ou completa. Dores articulares são evidenciadas por marcha rígida, relutância em locomover-se e /ou vocalização durante a locomoção. Nas fêmeas em gestação pode ocorrer aborto (Loveday, 1962; Wood, 1999; Pescador et al., 2007). As lesões na pele, observadas nos casos agudos da doença, são quase patognomônicas. Trata-se de lesões cutâneas multifocais em forma de quadrados ou losangos (romboides) ou “pele de diamante”, de coloração rosa avermelhada, discretamente elevadas, localizadas ao redor das orelhas, focinho, mandíbula, flanco dorsal e lateral e abdômen (Figuras 1, 2, 3 e 4). Necrose isquêmica nas lesões

cutâneas em forma de losango e nas extremidades da pele são também observadas, bem como pele ressecada, escura e algumas vezes parcialmente descolada (Wood et al., 2006). Em animais de pele escura, as lesões cutâneas são melhor avaliadas pela palpação ou pela observação de áreas com cerdas eriçadas. Em casos não fatais, as lesões de pele desaparecem gradualmente dentro de 4 a 7 dias. Além das lesões cutâneas, outras lesões típicas de septicemia são observadas, incluindo linfonodos hiperplásicos e congestos, esplenomegalia, pulmões edemaciados e congestionados. Petéquias e equimoses podem ser encontradas no córtex renal, no coração (epicárdio e miocárdio atrial) e ocasionalmente em outros locais do corpo (Wood, 1992; Opriessnig e Coutinho, 2019). Em alguns de casos de surtos, leitões na fase de crescimento podem ser encontrados mortos sem lesões aparentes, (Wood, 1992). As lesões microscópicas ocorrem, predominantemente, nos vasos sanguíneos, resultando em isquemia associada à necrose. Os capilares e vênulas na derme estão, frequentemente, dilatados e congestionados. A presença de microtrombos e êmbolos bacterianos podem obstruir os vasos, levando a estase circulatória e necrose focal. Infiltração de neutrófilos na derme afetada é evidenciada. Hiperemia, vasculite, infiltrados de neutrófilos e necrose focal também podem ser observados no coração, pulmões, fígado, baço, rins, cérebro e membranas sinoviais. As consequências das lesões vasculares no septo alveolar incluem pneumonia intersticial exsudativa aguda, caracterizada por exsudatos serosos que se expandem pelos septos alveolares e, frequentemente, contêm aglomerados de macrófagos. Lesões nos vasos glomerulares podem resultar em hemorragias no córtex renal. Os linfonodos afetados apresentam-se hiperêmicos, hemorrágicos e com infiltração de neutrófilos. Segmentos de necrose hialina e granular das fibras musculares seguida por fibrose, calcificação e regeneração também podem ocorrer. À medida que as lesões se tornam subagudas, infiltrados de monócitos, linfócitos e macrófagos acumulam-se em locais de inflamação (Chan, 1988; Wood et al., 2006; Opriessnig e Coutinho, 2019).

Forma subaguda

A forma subaguda também é septicêmica, mas é clinicamente menos grave do que a forma aguda. Animais podem apresentar clinicamente saudáveis, as temperaturas corporais não são altas

ou persistentes e o consumo de alimento permanece inalterado. As lesões cutâneas são discretas ou inaparentes e os animais podem se recuperar mais rapidamente (Wood et al., 2006). Nas fêmeas, pode ocorrer, infertilidade, leitegadas pequenas e/ou com maior número mumificados e descargas vulvares pré ou pós-parto (Hoffmann e Bilkei, 2002). Os machos também são vulneráveis à doença e a ocorrência da pirexia (40 a 42°C) pode torná-los inférteis por até 6 a 8 semanas, com complicações graves para a fertilidade do rebanho. Alguns casos subclínicos são discretos e não são diagnosticados no rebanho (Loveday, 1962; Wood, 1999).

Forma crônica

A forma crônica procede da erisipela aguda, subaguda ou algumas vezes subclínica na proporção de animais sobreviventes e pode manifestar-se após três semanas do surto inicial (Wood, 1999). A artrite crônica em muitos aspectos, se assemelha à artrite reumatoide,

tornando a poliartrite um modelo interessante para estudar os mecanismos patogênicos da inflamação crônica (Shimoji, 2000). Observa-se um aumento das articulações coxofemoral, do joelho (fêmur-tíbio-patelar) e/ou do carpo (úmero-radio-ulnar). Os animais afetados apresentam claudicação leve a muito grave, sendo mais evidenciada nos membros posteriores. Esse quadro clínico, normalmente, é acompanhado com a redução no consumo de alimentos pelos animais acometidos.

A artrite crônica é caracterizada por hiperplasia acentuada dos sinoviócitos, resultando em vilosidades espessadas e proliferações nas membranas sinoviais que também apresentam espessamento do estroma devido a infiltrados de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos. Em fases posteriores, pode ser observada fibrose acentuada nas membranas sinoviais e nos tecidos periarticulares. A cartilagem articular pode estar necrótica com presença de exsudatos fibrinosos e fibrinopurulentos associados (Wood et al., 2006; Opriessnig e Coutinho, 2019).



Figura 1. (A e B) Lesões cutâneas multifocais em forma de quadrados com coloração rosa avermelhada em leitões, na fase de crescimento, infectados por *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Fonte: Cortesia do Professor Dr. Israel Silva – UFMG. (C e D) Lesões cutâneas multifocais em forma de quadrados com coloração rosa avermelhada em fêmea suína infectada por *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Fonte: Cortesia do Nelson Morés.

Outra manifestação clínica evidenciada na erisipela crônica é a endocardite vegetativa, que pode resultar em insuficiência cardíaca, conseqüentemente, edema pulmonar, distúrbios respiratórios, letargia, cianose ou morte súbita. A endocardite valvular vegetativa pode ser vista como crescimento granular proliferativo nas válvulas cardíacas, sendo a válvula atrioventricular esquerda (válvula mitral) mais comumente afetada. As lesões endocárdicas valvulares vegetativas são formadas por lâmina irregular composta por fibrina, detritos celulares necróticos, células inflamatórias mistas, colônias bacterianas e tecido de granulação (Chan, 1988; Wood et al., 2006). Em rebanhos afetados na forma subclínica ou crônica, a morbidade e mortalidade associadas com *Erysipelothrix* spp. variam e dependem do manejo, do ambiente e de outras infecções concomitantes.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da erisipela suína, na fase aguda, é simples quando há presença de lesões de pele consideradas quase patognomônicas e descritas somente em suínos. Entretanto, na ausência dessas lesões, o quadro de septicemia aguda ou subaguda pode ser confundido com infecções sistêmicas causadas por outros patógenos de suínos (Wabacha et al., 1998; Ramirez, 2019) e o suporte laboratorial é fundamental para conclusão do diagnóstico definitivo.

Diagnóstico laboratorial

Na literatura estão descritos vários métodos diretos e indiretos de diagnósticos laboratoriais para a identificação da *Erysipelothrix* spp. Os critérios de escolha dependem das condições do laboratório para realizar as análises, tempo de resposta dos resultados e custo envolvido.

Método direto

O cultivo do organismo é geralmente rápido e pode ser realizado usando equipamentos laboratoriais básicos. No entanto, a caracterização dos sorotipos requer a disponibilidade de antissoros, produzidos em coelhos, frente as cepas de referências. O isolamento da *Erysipelothrix* spp. podem ser feito a partir de amostras biológicas como sangue, amígdalas, baço, fígado, rim, coração, pele, feto, líquido sinovial e fluido oral (Franz et al., 1995; Pescador et al., 2007; Giménez-Lirola et al., 2013). A identificação do microrganismo é baseada nos resultados de coloração de Gram, hemólise no ágar sangue,

motilidade e provas bioquímicas (Brooke e Riley, 1999). A identificação da bactéria em lesões macroscópicas características fornece um diagnóstico laboratorial conclusivo. Nos casos crônicos da doença e/ou de amostras biológicas contaminadas, geralmente, é necessário a utilização de meio de enriquecimento seletivo para o isolamento (Harrington Jr e Hulse, 1971; Reboli e Farrar, 1992; Bender et al., 2009). Os suínos tratados com antibióticos ou afetados cronicamente são indicadas técnicas moleculares como reação em cadeia da polimerase (PCR) e suas variantes (Takeshi et al., 1999; Yamazaki, 2006; Bender et al., 2009; Harada et al., 2009; Pal et al., 2009; Shiraiwa et al., 2018), além de técnicas imunoenzimáticas como imuno-histoquímica (Opriessnig et al., 2010; Pereira et al., 2022) e imunofluorescência direta (Harrington Jr et al., 1974).

Dentre os métodos atuais de tipagem molecular a técnica de *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE) tem sido considerada o padrão-ouro (Olive e Bean, 1999; Opriessnig et al., 2004; Eriksson et al., 2009). O uso da enzima de restrição *Serratia marcesces* (SmaI) tem fornecido padrões distintos de PFGE permitindo a diferenciação entre isolados de *Erysipelothrix* spp. (Opriessnig et al., 2004; Coutinho et al., 2011).

Método indireto

Vários ensaios sorológicos têm sido utilizados para detectar anticorpos contra *E. rhusiopathiae*, incluindo aglutinação em placas, tubos e microtitulação, hemaglutinação, inibição de hemaglutinação (HI), fixação de complemento (FC), ensaios imunoenzimáticos (ELISA) e imunofluorescência indireta (IFI) (Harrington Jr et al., 1974; Wang et al., 2010; Shimoji et al., 2019). O método padrão de sorotipagem envolve o teste de precipitação em gel de ágar duplo com antissoros e antígenos específicos de coelho (Imada et al., 2004; Kucsera, 1973). A realização do diagnóstico laboratorial depende da disponibilidade de antissoros, produzidos em coelhos, frente às cepas de referências e requer em torno de três dias para ser concluído.

Diagnóstico diferencial

Há uma ampla variedade de sinais clínicos que podem ser confundidos com a erisipela suína. As lesões na pele também podem ser observadas em doenças causadas pelo vírus da peste suína clássica (VPSC), síndrome da dermatite e

nefropatia suína (SDNS) ou pitiríase rósea. Na fase de crescimento, a septicemia e morte súbita também podem ser causadas pela *Salmonella Choleraesuis*, *Pasteurella* spp, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Glaesserella parasuis* e *Streptococcus suis* (Wabacha et al., 1998; Ramirez, 2019).

Prevenção e Controle

A imunização e a antibioticoterapia são os principais métodos utilizados no combate ao patógeno.

Imunização

A vacina contra a infecção por *E. rhusiopathiae* tornou-se disponível a partir de 1883, em decorrência do surto de erisipela suína ocorrido no sul da França (Pasteur e Dumas, 1882). De 1940 a 1960, o repertório geral das vacinas foi notavelmente ampliado para os suínos. Atualmente, estão disponíveis vacinas inativadas (bacterinas) e vivas atenuadas, ambas formuladas com os sorotipos 1a e/ou 2a, isolados de casos clínicos de erisipela suína (Wood, 1984; Wood, 1992; Opriessnig e Coutinho, 2019; Morimoto et al., 2022). As vacinas vivas atenuadas contêm a cepa japonesa Koganei 65-0.15 (sorotipo 1a) e são indicadas para o uso coletivo em rebanhos via água potável, fornecendo proteção contra os sorotipos 1a, 1b e 2, considerados mais prevalentes (Wood, 1992; Opriessnig et al., 2004; McNeil et al., 2017). As vacinas inativadas contêm os sorotipos 1a e 2a ou somente o 2a, sendo administradas via intramuscular (Eamens et al., 2006). As pesquisas de Takahashi et al. (1984a) revelaram que os suínos imunizados com a vacina atenuada, contendo o sorotipo 2, não apresentavam sinais clínicos de erisipela aguda quando desafiados com os sorotipos 1a, 1b, 2, 5, 8, 11, 12, 18, 19 e 21. No entanto, desenvolveram lesões cutâneas localizadas após o desafio com os sorotipos 9 ou 10. Segundo McNeil et al. (2017), as vacinas formuladas com o sorotipo 2 fornecem proteção cruzada contra os sorotipos considerados mais prevalentes, como 1a, 1b e 2. Essa proteção cruzada é melhor compreendida ao se concentrar nas Spas (A, B, C), que são conhecidas por induzir a produção de anticorpos altamente protetores (Galán e Timoney, 1990). As propriedades imunogênicas das proteínas das Spas têm sido investigadas como uma possível escolha para o desenvolvimento de vacinas recombinantes (Shimoji et al., 1998; To e Nagai, 2007). Morimoto

et al., 2022, avaliaram a eficácia da vacina inativada SER-ME (sorotipo 2a) contra a variante do tipo M203/1257 SpaA do sorotipo 1a da *E. rhusiopathiae*. Os animais não apresentaram sinais clínicos após o desafio com a estirpe de referência Fujisawa e ou da variante do sorotipo 1a. Os autores concluíram que a vacina inativada, contendo imunógeno 2a, protege efetivamente os suínos contra os sorotipos da *E. rhusiopathiae* incluído a variante do sorotipo 1a.

Vários autores relataram que as vacinas contra *E. rhusiopathiae* induzem imunidade humoral e/ou celular (Shimoji, 2000, Eamens et al., 2006; Pomorska-Mól et al., 2012). As fêmeas são vacinadas contra *E. rhusiopathiae* e os anticorpos de origem materna conferem proteção para a leitegada por até aproximadamente 8 semanas de idade (Pomorska-Mól et al., 2012).

Morimoto et al. (2022) reportaram que programas adequados de vacinação e higienização são imprescindíveis para o controle da doença. Os suínos expostos a condições estressantes podem reduzir as respostas imunológicas contra os agentes patogênicos. Acredita-se que a persistência da imunidade nos rebanhos esteja relacionada ao hospedeiro (idade, estado de saúde), a qualidade do manejo (acesso ao colostro pelos leitões, alimentação e alojamento adequados) e as características genéticas do patógeno (Forde et al., 2020; Haesebrouck et al., 2004). Os programas vacinais implementados dependem do tipo de vacina e dos objetivos do sistema de produção de suínos (SPS).

Tratamento

Os tratamentos para a erisipela suína estão disponíveis e são eficazes. No início da infecção pela *E. rhusiopathiae*, entre 24 e 36 horas, a terapia antimicrobiana, na maioria das vezes, é eficaz (Wood, 1999). A bactéria é altamente sensível à penicilina e continua sendo o tratamento de eleição (Chuma et al., 2010; Wang et al., 2010; Coutinho et al., 2011; Ding et al., 2015; Zhang et al., 2015). Outros antimicrobianos usados para o tratamento incluem: cefalosporinas, lincosamidas, macrolídeos, quinolonas e tetraciclina (Wood, 1999). Entretanto, a susceptibilidade antimicrobiana deve ser cuidadosamente avaliada devido ao surgimento de isolados resistentes. Os autores Takahashi et al. (1984b), demonstraram a suscetibilidade de 258 isolados de *E. rhusiopathiae* de suínos com erisipela crônica a agentes antimicrobianos. Um total de 111 (43,0%) cepas

apresentaram resistência à eritromicina, oleandomicina, oxitetraciclina ou diidroestreptomicina. É importante o cuidado na avaliação da atividade antimicrobiana, por causa do surgimento de cepas resistentes (Chuma et al., 2010; Coutinho et al., 2011). Os mecanismos pelos quais os isolados bacterianos desenvolvem resistência aos antibióticos não estão, totalmente, esclarecidos. Há evidências literárias da presença de genes relacionados à resistência antimicrobiana localizados no cromossomo (Zhang et al., 2015) e em plasmídeo (Xu et al., 2015) bacterianos.

A terapia com antissoro tem sido utilizada como tratamento nos casos de septicemia aguda. As bactérias opsonizadas com soro imune são prontamente eliminadas pelos neutrófilos, células mononucleares periféricas ou macrófagos, sugerindo uma fagocitose tipo I mediada por anticorpos IgG (Shimoji, 2000).

Saúde pública

Desde o começo do século XX, *E. rhusiopathiae* tem sido reconhecida como um patógeno zoonótico (Rosenbach, 1909). A infecção por *E. rhusiopathiae* em humanos, geralmente, ocorre devido à exposição ocupacional, estando intimamente relacionada com animais infectados, seus produtos, resíduos e/ou solo. As ocupações com maior risco de infecção incluem manipuladores de peixes, açougueiros, trabalhadores de cozinha, cuidadores de animais, agricultores e veterinários. Outra forma de infecção é através de arranhões ou traumatismos que resultam em lesões na pele (Reboli e Farrar, 1989). Existem três apresentações clínicas bem definidas: a forma cutânea localizada, denominada erisipelóide (Rosenbach, 1909), a forma cutânea generalizada e a forma septicêmica, frequentemente, associada à endocardite infecciosa (Woodbine, 1950; Grieco e Sheldom, 1970; Nassar, et al., 2005; Principe et al., 2016; Tan et al., 2017). A erisipelóide é a manifestação clínica mais comum e devido à localização das lesões cutâneas confinadas às extremidades do corpo, é comum receber denominações populares, que refletem os atributos ocupacionais da doença, como “dedo de suíno”, “dedo de gordura”, “dedo de baleia”, “dedo de foca”, “envenenamento de peixe” e “doença do manipulador de peixe” (Reboli e Farrar, 1989). Acredita-se que o declínio da infecção em humanos esteja relacionado ao controle sanitário dos rebanhos, aliado à automatização das indústrias alimentícias, que

reduz a exposição ocupacional dos trabalhadores. No entanto, as falhas nas medidas de biossegurança e ausência de fiscalização dos produtos de origem animal permitem a persistência e o contato com microrganismo em ambientes específicos (Reboli e Farrar, 1989).

Outro aspecto a considerar é a semelhança clínica com a erisipela humana que é uma infecção cutânea causada, principalmente, por estreptococos beta hemolíticos do grupo A e G (Brooke e Riley, 1999; Bläckberg et al., 2015). A maioria dos autores concordam que mesmo as infecções por *E. rhusiopathiae* sejam raras em humanos, a possibilidade de complicações como endocardite infecciosa é real (Chan, 1988; Nassar et al., 2005; Principe et al., 2016; Tan et al., 2017). Não há registros na literatura da transmissão do patógeno entre os seres humanos (Reboli e Farrar, 1989).

Conclusão

O gênero *Erysipelothrix* é amplamente encontrado na natureza, sendo detectado em multiespécies de hospedeiros vertebrados e invertebrados. A taxonomia atual reconhece o gênero *Erysipelothrix* com oito espécies e 28 sorotipos (1, 2-26-N). A espécie *E. rhusiopathiae* ainda representa um grande desafio para a indústria de produção de suínos, além de ser um perigo em potencial para a saúde pública da população humana. A intensificação do controle sanitário dos rebanhos, aliada à automatização e à fiscalização das indústrias alimentícias podem reduzir a exposição ocupacional dos trabalhadores. Pesquisas futuras devem ser conduzidas com o propósito de investigar *Erysipelothrix* spp. nas diferentes espécies animais, bem como conhecer o impacto econômico na indústria pecuária.

Referências

- Bang, B.H. et al. *Erysipelothrix larvae* sp. nov., isolated from the larval gut of the rhinoceros beetle, *Trypoxylus dichotomus* (Coleoptera: Scarabaeidae). **Antonie van Leeuwenhoek**, 107(2): 443-451, 2015.
- BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa Nº 50 , de 24 de setembro de 2013**. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/IN502013.pdf>>. Acesso em 06 nov.2023.

- Bender, J.S. et al. Comparison of Conventional Direct and Enrichment Culture Methods for *Erysipelothrix* spp. from Experimentally and Naturally Infected Swine. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 21(6): 863-868, 2009.
- Bender, J.S. et al. *Erysipelothrix* spp. genotypes, serotypes, and surface protective antigen types associated with abattoir condemnations. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 23(1): 139-142, 2011.
- Bläckberg, A.; Trell, K.; Rasmussen, M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. **BMC Infectious Diseases**, 15: 402, 2015.
- Brooke, C.J.; Riley, T.V. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: bacteriology, epidemiology and clinical manifestations of an occupational pathogen. **Journal of Medical Microbiology**, 48(9): 789-799, 1999.
- Ceccolini, M.E. et al. Systemic *Erysipelothrix rhusiopathiae* in seven free-ranging delphinids stranded in England and Wales. **Diseases of Aquatic Organisms**, 145: 173-184, 2021.
- Chan, J.C. Erysipelothrix Infections. In: Balows A., Hausler W.J., Ohashi M., Turano A., Lennete E.H. **Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases**. New York: Springer, 1988. p. 232-236.
- Chirico, J. et al. The poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*, a potential vector of *Erysipelothrix rhusiopathiae* causing erysipelas in hens. **Medical and Veterinary Entomology**, 17(2): 232-234, 2003.
- Chuma, T. et al. Antimicrobial susceptibility of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs in Southern Japan with a modified agar dilution method. **The Journal of veterinary medicine science**, 72(5): 643-645, 2010.
- Conklin, R. H.; Steele, J. H. Erysipelothrix infections. In: Steele, J. H. **CRC Handbook Series in Zoonoses**. Florida: CRC Press Boca Raton, 1979. p. 327-337.
- Coutinho, T. A. et al. Phenotypic and molecular characterization of recent and archived *Erysipelothrix* spp. isolated from Brazilian swine. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, 69(2): 123-129, 2011.
- Ding, Y. et al. Virulence determinants, antimicrobial susceptibility, and molecular profiles of *Erysipelothrix rhusiopathiae* strains isolated from China **Emerging microbes and infections**, 4: e69, 2015.
- Eamens, G.J. et al. Evaluation of *Erysipelothrix rhusiopathiae* vaccines in pigs by intradermal challenge and immune responses, **Veterinary Microbiology**, 16(1-3): 138-148, 2006.
- Eriksson, H. et al. Characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolates from poultry pigs, emus, the poultry red mite and other animals. **Veterinary Microbiology**, 137(1-2): 98-104, 2009.
- Fidalgo, S.G. et al. Susceptibility of *Erysipelothrix rhusiopathiae* to antimicrobial agents and home disinfectants, **Pathology**, 34(5): 462-665, 2002.
- Forde, T.L. et al. Genomic and immunogenic protein diversity of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs in Great Britain: implications for vaccine protection. **Frontiers in Microbiology**, 11: 418, 2020.
- Franz, B. et al. Localization of viable bacteria and bacterial antigens in arthritic joints of *Erysipelothrix rhusiopathiae*-infected pigs. **FEMS Immunology and Medical microbiology**, 12(2): 137-142, 1995.
- Galán, J.E.; Timoney, J.F. Cloning and expression in *Escherichia coli* of a protective antigen of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Infection and Immunity**, 58(9): 3116-3121, 1990.
- Giménez-Lirola, L.G. et al. Improving ante mortem diagnosis of *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection by use of oral fluids for bacterial, nucleic acid, and antibody detection. **Journal of Microbiological Methods**, 92(2): 113-121, 2013.
- Grieco, M.H.; Sheldon, C. *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 174 (2): 523-532, 1970.
- Haesebrouck, F. et al. Efficacy of vaccines against bacterial diseases in swine: what can we expect? **Veterinary Microbiology**, 100 (3-4): 255-268, 2004.
- Harada, K. et al. Comparison of three DNA extraction methods for detection of *Erysipelothrix rhusiopathiae* in chicken blood by polymerase chain reaction. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, 21(3): 354-358, 2009.
- Harada, T. et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae* exploits cytokeratin 18-positive epithelial cells of porcine tonsillar crypts as an invasion gateway. **Veterinary immunology and immunopathology**, 153(3-4): 260-266, 2013.
- Harada, T. et al. Phosphorylcholine and SpaA, a choline-binding protein, are involved in the adherence of *Erysipelothrix rhusiopathiae* to

- porcine endothelial cells, but this adherence is not mediated by the PAF receptor. **Veterinary Microbiology**, 172(1-2): 216-222, 2014.
- Harrington Jr, R.; Hulse, D.C. Comparison of Two Plating Media for the Isolation of *Erysipelothrix rhusiopathiae* from Enrichment Broth Culture. **Applied Microbiology**, 22(1): 141-142, 1971.
- Harrington Jr, R. et al. Comparison of a fluorescent antibody technique and cultural method for the detection of *Erysipelothrix rhusiopathiae* in primary broth cultures. **American Journal of Veterinary Research**, 35(3): 461-461, 1974.
- Hoffmann, C. W.; Bilkei, G. Case Study: Chronic Erysipelas of the Sow – a Subclinical Manifestation of Reproductive Problems. **Reproduction in Domestic Animals**, 37(2): 119-120, 2002.
- Imada, Y. et al. Serotyping of 800 strains of *Erysipelothrix* isolated from pigs affected with erysipelas and discrimination of attenuated live vaccine strain by genotyping. **Journal of Clinical Microbiology**, 42(5): 2121-2126, 2004.
- Ingebritson, A.L. et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: Association of Spa-type with serotype and role in protective immunity, **Vaccine**, 28(13): 2490-2496, 2010.
- Koch, R. Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. In: Schwalbe, J. Gesammelte Werke von Robert Koch. **Leipzig: Robert Koch-Institut**, 1878, p. 61-108.
- Kucsera, G. Proposal for Standardization of the Designations Used for Serotypes of *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Migula) Buchanan. **International Journal of Systematic Bacteriology**, 23(2): 184-188, 1973.
- Löffler, F.A. Experimentelle Untersuchung über Schweinerotlauf. **Arbeiten Aus Der Kaiserlichen Gesundheitsamte**, 1: 46-55, 1886.
- Loveday, R.K. Acute swine erysipelas in suckling pigs. **Journal of the South African Veterinary Medical Association**, 33(1): 3-5, 1962.
- Makino, S. et al. Properties of repeat domain found in a novel protective antigen, SpaA, of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Microbial Pathogenesis**, 25(2): 101-109, 1998.
- Morimoto, M. et al. The Swine Erysipelas Vaccine SER-ME Effectively Protects Pigs against Challenge with the *Erysipelothrix rhusiopathiae* M203/I257 SpaA-Type Variant. **Veterinary Sciences**, 9 (382): 1-8, 2022.
- McLauchlin, J.; Jones, D. *Erysipelothrix* and *Listeria*. In: Collier, L. **Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections**, 7th ed. London: Arnold, 1998. p. 683-708.
- McNeil, M. et al. Serotypes and Spa types of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolates from British pigs (1987 to 2015). **Veterinary Journal**, 225: 1315, 2017.
- Müller, H.E.; Krasemann, C [Immunity against *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection by means of active immunization using homologous neuraminidase (author's transl)], **Zeitschrift für Immunitätsforschung, experimentelle und klinische Immunologie**, 151(3): 237-241, 1976.
- Nassar, I.M. et al. Mitro-aortic infective endocarditis produced by *Erysipelothrix rhusiopathiae*: case report and review of the literature. **The Journal of Heart Valve Disease**, 14(3): 320-324, 2005.
- Ogawa, Y. et al. The genome of *Erysipelothrix rhusiopathiae*, the causative agent of swine Erysipelas, reveals new insights into the evolution of *Firmicutes* and the organism's intracellular adaptations. **Journal of Bacteriology**, 193(12): 2959-2971, 2011.
- Ogawa, Y. et al. Identification of the Chromosomal Region Essential for Serovar-Specific Antigen and Virulence of Serovar 1 and 2 Strains of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Infection and Immunity**, 86(9): e00324-18, 2018.
- Olive, D.M.; Bean, P. Principles and Applications of Methods for DNA-Based Typing of Microbial Organisms, **Journal of Clinical Microbiology**, 37(6): 1661-1669, 1999.
- Opriessnig, T. et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: genetic characterization of midwest US isolates and live commercial vaccines using pulsed-field gel electrophoresis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 16(2): 101-107, 2004.
- Opriessnig, T.; Bender, J.S.; Halbur, P.G. Development and Validation of an Immunohistochemical Method for Rapid Diagnosis of Swine Erysipelas in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue Samples. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 22(1): 86-90, 2010.
- Opriessnig, T.; Coutinho, T.A. Erysipelas. In: Zimmerman, J.J., Karriker, L.A., Ramirez, A.; Schwartz, K.; Stevenson, G.W.; Zhang, J. **Diseases of swine**. 11th ed. Hoboken, N. J: Wiley Blackwell, 2019. p.835-843.

- Opriessnig, T.; Forde, T.; Shimoji, Y. *Erysipelothrix* Spp.: Past, Present, and Future Directions in Vaccine Research. **Frontiers in Veterinary Science**, 7:1-18, 2020.
- Pal, N.; Bender, J.S.; Opriessnig, T. Rapid detection and differentiation of *Erysipelothrix* spp. by a novel multiplex real-time PCR assay. **Journal of Applied Microbiology**, 108(3): 1083-1093, 2009.
- Pasteur, L.; Dumas, M. Sur le rouget ou mal rouge des porcs: Extrait d'une lettre Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences, 95: 1120-1121, 1882.
- Pereira, R.P. et al. Anatomopathological aspects and the use of immunohistochemistry in slaughter pigs with cutaneous lesions of erysipelas, Pesquisa Veterinária Brasileira, **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 42: e0997, 2022.
- Pescador, C.A. et al. Lesões de pele causadas por *Erysipelothrix rhusiopathiae* em um feto suíno abortado. **Ciência Rural**, 37(5): 1475-1479, 2007.
- Pomaranski, E.K. et al. Characterization of *spaC*-type *Erysipelothrix* sp. isolates causing systemic disease in ornamental fish. **Journal of Fish Disease**, 41(1): 49-60, 2018.
- Pomorska-Mól, M. et al. Effect of age and maternally-derived antibody status on humoral and cellular immune responses to vaccination of pigs against *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **The Veterinary Journal**, 194(1): 128-130, 2012.
- Principe, L. et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae* bacteremia without endocarditis: rapid identification from positive blood culture by MALDI-TOF mass spectrometry. A case report and literature review. **Infectious Disease Reports**, 8(1): 6368, 2016.
- Radostitis, O.M. et al. **Veterinary medicine**. 8th ed. London: Baillière Tindall, 2003. p.1763.
- Ramirez, A. Diferencial Diagnosis of Disease. In: Zimmerman, J. J.; Karriker, L.A.; Ramirez, A.; Shwartz, K.; Stevenson, G.W.; Zhang, J. **Disease of swine**. 11th Hobokon, NJ: Wiley Blackwell, 2019. p.59-74.
- Reboli, A.C.; Farrar, W.E. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: An Occupational Pathogen, **Clinical Microbiology Reviews**, 2(4): 354-359, 1989.
- Reboli, A.C.; Farrar, W.E. The genus *Erysipelothrix*. In: Balows, A.; Truper, H.G.; Dworkin, M.; Harder, W.; Schleifer, K. **The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology, Isolation, Identification, Applications**, 2nd ed. New York: Springer, 1992. p.1629-1642.
- Reis, T.F.M. et al. First Report of Genetic Variability of *Erysipelothrix* sp. Strain 2 in Turkeys Associated to Vero Cells Morphometric Alteration. **Pathogens**, 10(2):1-14, 2021.
- Rocha, M.P.; Fontoura, P.R.S.; Azevedo, S.N.B.; Fontoura, A.M.V. *Erysipelothrix endocarditis* with previous cutaneous lesion: Report of a case and review of the literature. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 31(4): 286-289, 1989.
- Rosenbach, F.J. Experimentelle morphologische und klinische Studie über die krankheitserregenden Mikroorganismen des Schweinerotlaufs, des Erysipeloids und der Mäusesepsis. **Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten**, 63(1): 343-369, 1909.
- Saldaña, Z. et al. Synergistic role of curli and cellulose in cell adherence and biofilm formation of attaching and effacing *Escherichia coli* and identification of Fis as a negative regulator of curli. **Environmental Microbiology**, 11(4): 992-1006, 2009.
- Schauer, R. Sialic acids and their role as biological masks, **Trends in Biochemical Sciences**, 10 (9): 357-360, 1985.
- Schulz, L.C. et al. Experimental erysipelas in different species as a model for systemic connective tissue disease. II. The chronic phase with special reference to polyarthritis (author's transl). **Beiträge zur Pathologie**, 154 (1): 27-51, 1975.
- Schulz, L.C. et al. The pathogenetic significance of the acute phase of erysipelas for the manifestation of chronic changes in organs. Comparative studies in swine, mice and rats. **Journal of Veterinary Medicine**, 23(8): 617-37, 1976.
- Shen, H.G.; Bender, J.S.; Opriessnig, T. Identification of surface protective antigen (*spa*) types in *Erysipelothrix* reference strains and diagnostic samples by *spa* multiplex real-time and conventional PCR assays. **Journal of Applied Microbiology**, 109(4): 1227-1233, 2010.
- Shimoji, Y. et al. Construction and vaccine potential of acapsular mutants of *Erysipelothrix rhusiopathiae*: use of excision of Tn916 to inactivate a target gene. **Infection and Immunity**, 66(7): 3250-3254, 1998.

- Shimoji, Y. Pathogenicity of *Erysipelothrix rhusiopathiae*: virulence factors and protective immunity. **Microbes and Infection**, 2(8): 965-972, 2000.
- Shimoji, Y. et al. Adhesive Surface Proteins of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Bind to Polystyrene, Fibronectin, and Type I and IV Collagens. **Journal of Bacteriology**, 185(9): 2739-2748, 2003.
- Shimoji, Y. et al. Wild boars: A potential source of *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection Japan. **Microbiology and Immunology**, 63 (11): 465-468, 2019.
- Shiraiwa, K. et al. Identification of serovar 1a, 1b, 2, and 5 strains of *Erysipelothrix rhusiopathiae* by a conventional gel-based PCR. **Veterinary Microbiology**, 225: 101-104, 2018.
- Shuman, R.D.; Wellman, G. Status of the species name *Erysipelothrix rhusiopathiae* with request for an opinion. **International Journal of Systematic Bacteriology**, 16 (2): 195-196, 1966.
- Stephenson, E.H.; Berman, D.T. Isolation of *Erysipelothrix rhusiopathiae* from tonsils of apparently normal swine by two methods. **American Journal of Veterinary Research**, 39(1): 187-188, 1978.
- Takahashi, T. et al. Cross protection in mice and swine immunized with live erysipelas vaccine to challenge exposure with strains of *Erysipelothrix rhusiopathiae* of various serotypes. **American Journal of Veterinary Research**, 45(10): 2115-2118, 1984a
- Takahashi, T. et al. Antibiotic Resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Isolated from Pigs with Chronic Swine Erysipelas. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 25(3): 385-386, 1984b.
- Takahashi, T. et al. Serotype, Antimicrobial Susceptibility, and Pathogenicity of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Isolates from Tonsils of Apparently Healthy Slaughter Pigs. **Journal of Clinical Microbiology**, 25(3): 536-539, 1987.
- Takahashi, T. et al. DNA Relatedness among *Erysipelothrix rhusiopathiae* Strains Representing All Twenty-Three Serovars and *Erysipelothrix tonsillarum*. **International Journal of Systematic Bacteriology**, 42(3): 469-473, 1992.
- Takahashi, T. et al. A taxonomic study on erysipelotheix by DNA-DNA hybridization experiments with numerous strains isolated from extensive origins. **Microbiology and Immunology**, 52 (10): 469-478, 2008.
- Takeshi, K. et al. Direct and Rapid Detection by PCR of *Erysipelothrix* sp DNAs Prepared from Bacterial Strains and Animal Tissues. **Journal of Clinical Microbiology**, 37(12): 4093-4098, 1999.
- Tan, E.M. et al. *Erysipelothrix rhusiopathiae* bloodstream infection—A 22-year experience at Mayo Clinic, Minnesota **Zoonoses and Public Health**, 64 (7): e65-e72, 2017.
- Tang, H.B. et al. Complete genome sequence of *Erysipelothrix rhusiopathiae* strain GXBY-1 isolated from acute swine erysipelas outbreaks in south China. **Genomics Data**, 8: 70-71, 2016.
- To, H.; Nagai, S. Genetic and antigenic diversity of the surface protective antigen proteins of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Clinical and Vaccine Immunology**, 14(7): 813-820, 2007.
- To, H. et al. Characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* strains isolated from recent swine erysipelas outbreaks in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science**, 74 (7): 949-953, 2012.
- Verborg, S. et al. *Erysipelothrix inopinata* sp. Nov., isolated in the course of sterile filtration of vegetable peptone broth and description of Eysipelotrichaceae fam. Nov. **International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology**, 54: 221-225, 2004.
- Wabacha, J.K. et al. An outbreak of urticarial form of swine erysipelas in a medium-scale piggery in Kiambu District, Kenya. **South African Veterinary Association**, 69(2): 61-63, 1998.
- Wang, Q.; Chang, B.K.; Rileu, T.V. *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Veterinary Microbiology**, 140 (3-4): 405-417, 2010.
- Wood, R.L. Survival of *Erysipelothrix rhusiopathiae* in soil under various environmental conditions. **The Cornell Veterinarian**, 63 (3): 390-410, 1973.
- Wood, R.L.; Harrington, R. Serotypes of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from swine and from soil and manure of swine pens in the United States. **American Journal of Veterinary Research**, 39(11): 1833-1840, 1978.
- Wood, R.L. Swine erysipelas—a review of prevalence and research. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 184 (8): 944-949, 1984.

- Wood, R.L. et al. **Diseases of swine**. 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1992. p.475-486.
- Wood, R.L. Erisipelas. In: Straw B.E.; D'Allaire, S.; Mengeling, W.L.; Taylor, D.J. **Diseases of swine**. 8th ed. Oxford: Blackwell Science, 1999. p.419-430.
- Wood, R.L.; Henderson, L.M.; Rapp-Gabrielson, V. Erisipelas. In: Straw, B.E.; Zimmerman, J.J.; D'Allaire, S.; Taylor, D.J. **Disease of swine**. 9th ed. Ames: Blackwell Publishing, 2006. p. 629-68.
- Woodbine, M. *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Bacteriology and Chemotherapy. **Bacteriological Reviews**, 14(2): 161-178, 1950.
- Wu, C. et al. Characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolates from diseased pigs in 15 Chinese provinces from 2012 to 2018. **Microorganisms**, 9(12): 2615, 2021.
- Xu, C.W. et al. First Report of Macrolide Resistance Gene *erm* (T) Harbored by a Novel Small Plasmid from *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 59(4): 2462-2465, 2015.
- Yamazaki, Y. A Multiplex Polymerase Chain Reaction for Discriminating *Erysipelothrix rhusiopathiae* from *Erysipelothrix tonsillarum*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 18(4): 384-387, 2006.
- Zhang, A. et al. Presence and new genetic environment of pleuromutilin-lincosamide-streptogramin A resistance gene *lsa*(E) in *Erysipelothrix rhusiopathiae* of swine origin. **Veterinary Microbiology**, 177(1-2): 162-167, 2015.