



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
GRUPO DE PESQUISA INFECTOLOGIA E SAÚDE VETERINÁRIA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

MARIANA DOS SANTOS VIEIRA

**ADENITE EQUINA: ASPECTOS ANATÔMICOS E MECANISMOS
PATOGENICOS DE *STREPTOCOCCUS equi ssp equi*
REVISÃO DE LITERATURA**

**CRUZ DAS ALMAS – BAHIA
MAIO 2021**

MARIANA DOS SANTOS VIEIRA

**ADENITE EQUINA: ASPECTOS ANATÔMICOS E MECANISMOS
PATOGENICOS DE *STREPTOCOCCUS equi* ssp *equi*
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientador: Prof. Dr. Robson Bahia Cerqueira

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

MAIO 2021

FOLHA DE APROVAÇÃO

ADENITE EQUINA

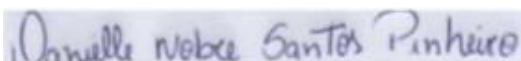
MARIANA DOS SANTOS VIEIRA

Orientador: Prof. Dr. Robson Bahia Cerqueira

Aprovado como parte das exigências para a obtenção do Título de Bacharel em Medicina Veterinária, pela Banca Examinadora:



Prof. Dr. Robson Bahia Cerqueira
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)
Orientador



MSc. Danielle Nobre Santos Pinheiro
Médica Veterinária HUMV (UFRB)
Examinadora 1



Victor Portela Cunha
Médico Veterinário Autônomo
Examinador 2

Data de Realização: 14 de Maio de 2021

“Quem elegeu a busca, não pode recusar a travessia”.

(Guimarães Rosa)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao bondosíssimo Deus, fonte inesgotável de sabedoria e amor.

Gratidão imensa aos meus familiares, que além do suporte financeiro, me dispensaram força e incentivo. Por embarcarem comigo nesse sonho e de forma tão genuína, contribuírem para que eu pudesse realiza-lo.

Aos meus amigos da UFRB que trilharam comigo esse caminho árduo. Foi, indubitavelmente, um encontro de almas onde compartilhamos angústias, lágrimas, sorrisos e felicidade. Aos demais amigos, gratidão pela parceria e carinho.

Aos meus docentes, que para além da excelência do ensino, compartilharam experiências de vida inspiradoras, contribuindo para minha evolução como ser humano. Em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Robson Bahia pela confiança, ensinamentos e suporte, não apenas durante orientação deste trabalho, mas também durante o curso acadêmico, seja nas disciplinas, grupo de estudos e estágio no Laboratório de Doenças Infecciosas (UFRB), onde fui acolhida por todos.

Aos Médicos Veterinários, Dr. Nailson Amaral e Dr. Victor Cunha, pela oportunidade de aprender, ensinando-me com paciência o exercício da profissão.

A todos, minha eterna gratidão e afeto.

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

VIEIRA, M.S. Adenite equina: Aspectos anatômicos e mecanismos patogênicos de *Streptococcus equi ssp equi* - Revisão de literatura.

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas.

Orientador: Prof. Dr. Robson Bahia Cerqueira

RESUMO

O cavalo é uma espécie milenar e apresenta expansão crescente de rebanho a nível mundial e nacional, sendo que o Brasil apresenta plantel de aproximadamente 5,9 milhões de animais. A equinocultura é uma atividade que gera impacto econômico, social e na saúde única, quando percebemos a contribuição da equoterapia como terapêutica complementar. O bom funcionamento do sistema cardiorrespiratório é essencial para o desempenho dos cavalos em suas atividades e qualquer limitação compromete sua performance. Dentre as enfermidades que acometem os equinos, as do trato respiratório assumem grande importância como limitantes da espécie, perdendo apenas para as afecções ortopédicas. Partindo desse pressuposto, a adenite equina tem grande relevância clínica a nível de campo tendo em vista o impacto contagioso da doença. Ademais, a morbidade elevada afeta totalmente o bem estar dos animais, o tratamento é dificultoso e geralmente os custos são elevados. O agente etiológico é a bactéria *Streptococcus equi* subespécie *equi*, cujas características antigênicas conferem desafio para o diagnóstico, bem como profilaxia da doença. O objetivo dessa revisão de literatura é compilar informações relevantes sobre a doença e o impacto para a saúde dos equinos.

Palavras-chave: equinos, trato respiratório, garrotilho, *Streptococcus equi ssp equi*.

VIEIRA, M.S. **Strangles: Anatomical aspects and pathogenic mechanisms of *Streptococcus equi ssp equi* - Literature review.**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Robson Bahia Cerqueira

ABSTRACT

The horse is an ancient species and has an increasing expansion of herds worldwide and nationally, with Brazil having a herd of approximately 5.9 million animals. Equinoculture is an activity that generates a unique economic, social and health impact, when we perceive the contribution of hippotherapy as a complementary therapy. The proper functioning of the cardiorespiratory system is essential for the performance of horses in their activities and any limitation compromises their performance. Among the diseases that affect horses, those of the respiratory tract assume great importance as limiting the species, second only to orthopedic disorders. Based on this assumption, strangles has great clinical relevance at the field level in view of the contagious impact of the disease. In addition, high morbidity totally affects animal welfare and treatment is difficult and costs are often high. The etiologic agent is the bacterium *Streptococcus equi* subspecies *equi*, whose antigenic characteristics provide a challenge for the diagnosis, as well as prophylaxis of the disease. The purpose of this literature review is to compile relevant information about the disease and the impact on the health of horses.

Keywords: horses, respiratory tract, strangles, *Streptococcus equi ssp equi*.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Estruturas anatômicas do trato respiratório do equino: 1- Cavidade oral; 2- Cavidade nasal; 3- Seio maxilar inferior; 4- Seio maxilar superior; 5- Seio frontal; 6- Bolsas guturais; 7- Faringe; 8- Traqueia; 9- Brônquios; 10- Alvéolos; 11- Pulmões; 12- Laringe.....**17**
- Figura 2- Localização do óstio do ducto nasolacrimal.....**18**
- Figura 3 - Localização anatômica das bolsas guturais. 1-Compartmento lateral; 2- Compartimento medial; 3- Osso estilohioideo.....**19**
- Figura 4 – Estruturas linfáticas da cabeça e pescoço do equino. 1- Linfonodo mandibular; 2- Linfonodos parotídeos; 3 - Linfonodos retrofaríngeos mediais; 4- Linfonodos retrofaríngeos laterais; 5,6,7- Porções cranial, medial e caudal do linfonodo cervical; 8- Linfonodo cervical superficial; 9- Ducto traqueal; 10- Glândula tireóide.....**20**
- Figura 5- Estrutura de cadeia característica do gênero *Streptococcus*.....**23**
- Figura 6 - Cultura de *Streptococcus* do grupo C da Lancefield em ágar sangue. Observar a sinalização de halos de hemólise ao redor das colônias.....**23**
- Figura 7- Imagem global da disseminação e diversidade de *S. equi ssp equi*.....**26**
- Figura 8 – Colônias de *S. equi ssp equi* com aspecto mucoide (Sel-8;CF32, SF436;Se19) e não mucoide (Lex90; Lex93).....**28**
- Figura 9 - Relação dos componentes anatômicos e imunológicos do sistema respiratório equino.....**31**
- Figura 10 - Ilustração esquemática da patogenia e sinais clínicos da adenite equina.....**33**
- Figura 11 - Aumento de volume em linfonodo submandibular de um potro com garrotilho.....**34**
- Figura 12- Condroides provenientes de remoção cirúrgica em equino com quadro de empiema de bolsa gutural direita e esquerda.....**36**
- Figura 13 - Imagem ultrassonográfica de abscesso intrabdominal em equino com garrotilho bastardo.....**37**

Figura 14 - Descamação da pele de membros distais de equino com púrpura hemorrágica.....**38**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agente etiológico e diagnóstico diferencial para o garrotilho das principais enfermidades respiratórias de ordem infecciosa em equinos.....	41
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 16S rRNA – gene específico de *S. equi* subespécie *equi*
- DNA - Ácido desoxirribonucleico
- ELISA: Ensaio imunoenzimático
- FgBP- Proteína ligante de fibrinogênio
- FNE- Proteína ligante de fibronectina
- ICE – Elemento Integrativo Conjugativo
- IFN γ : Interferon gama
- IgA- Imunoglobulina A
- IgG- Imunoglobulina G
- ml- mililitro
- PCR - Reação em Cadeia de Polimerase
- qPCR- Reação em cadeia de polimerase em tempo real
- rLTB - Subunidade da proteína termolábil de *Escherichia coli*
- rSeM: Proteína M recombinante de *S. equi* subespécie *equi*
- rtPCR- Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia de polimerase
- S. equi*: *Streptococcus equi*
- SAGs – Superantígenos
- SeeH- gene que codifica o superantígeno H de *S. equi* subespécie *equi*
- SeeI: gene que codifica o superantígeno I de *S. equi* subespécie *equi*
- SeeL: gene que codifica o superantígeno L de *S. equi* subespécie *equi*
- SeM - gene que codifica a proteína M de *S. equi* subespécie *equi*
- sodA- gene específico de *S. equi* subespécie *zooepidemicus*
- ssp/subsp. - subespécie
- TLR's- Toll like receptors
- TNF α : Fator de necrose tumoral

LISTA DE SÍMBOLOS

β - beta

α - alfa

γ - gama

TM- trade Mark (marca registrada)

$^{\circ}\text{C}$ - graus Celsius

% - porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 ANATOMIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO, BOLSAS GUTURAIS E LINFONODOS ASSOCIADOS	17
3.2 ETIOLOGIA	20
3.3 CARACTERÍSTICAS MORFUNCIONAIS DO AGENTE	21
3.4 EPIDEMIOLOGIA	23
3.5 ANTÍGENOS DESCRITOS	25
3.6 RESPOSTA IMUNE	28
3.7 PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS	30
3.7.1 Complicações do garrotilho	33
3.8 DIAGNÓSTICO	36
3.8.1 Diagnóstico diferencial	38
3.9 TRATAMENTO	40
3.9.1 Resistência aos antimicrobianos	41
3.10 PROFILAXIA E CONTROLE	42
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
5 REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

O cavalo é uma espécie milenar e é notória a crescente expansão da população equina a nível mundial e nacional. Segundo dados da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, o efetivo mundial de equinos é de 59.043.839 cabeças e o Brasil apresenta o quarto maior rebanho com plantel de aproximadamente 5,9 milhões de animais (FAO, 2011; IBGE, 2019).

A equinocultura é uma atividade que movimenta a economia, gerando cerca de 640 mil empregos diretos, além de apresentar grande interação nos setores de lazer, cultura, esporte, trabalho, turismo e também na saúde única, quando percebemos a importância da equoterapia, indicada no tratamento de diversos tipos de comprometimentos motores, mentais, sociais e emocionais (LIMA; CINTRA, 2016). Além dos setores supracitados, o abate de equinos para consumo é uma realidade mundial, se destacando como atividade crescente, e o Brasil apresenta uma posição relevante como produtor e exportador de carne equina, sendo o sexto país no mundo em volume de abates (FAOSTAT, 2013; LIMA; CINTRA, 2016; RAINERI, 2018).

A capacidade do equino em desenvolver suas atividades está baseada no funcionamento ideal, principalmente dos sistemas músculo esquelético e cardiorrespiratório (MARTIN et al., 2000; MAIR; RUSH, 2004), dessa forma dentre as enfermidades que acometem os equinos, as do trato respiratório assumem grande importância na casuística clínica, uma vez que ocupam segundo lugar entre as doenças limitantes das atividades dos cavalos, perdendo apenas para as afecções ortopédicas (MORAES et al., 2009; WALSTON et al., 2013).

Partindo desse pressuposto, a adenite equina, popularmente conhecida como garrotilho, protagoniza entre as enfermidades infecciosas respiratórias, sendo a mais diagnosticada entre os equinos, endêmica em criatórios ao redor do mundo (MITCHELL et al., 2021). Tendo em vista o número de surtos, é forte candidata à inclusão na listagem de doenças, infecções e infestações de equinos, preconizada pela Organização Mundial da Saúde Animal (OIE), sendo no Brasil obrigatória a

notificação mensal de casos confirmados proposta pela Instrução Normativa nº 50, 24 de Setembro de 2013 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (BRASIL, 2013).

É uma doença antiga, potencialmente contagiosa, sendo reportada pela primeira vez em 1251 por Jordanus Ruffus e após descrição ganhou importância de forma que era vista como moléstia inevitável entre os animais, uma vez que era esperado que os cavalos invariavelmente desenvolvessem a doença em algum momento da vida (WALLER, 2018).

O agente etiológico é a bactéria *Streptococcus equi* subespécie *equi*, que afeta o trato respiratório anterior de equinos susceptíveis. A enfermidade pode ser confundida com outras doenças respiratórias, portanto, conhecer as nuances da patogenia e decorrentes sinais clínicos é de fundamental importância para intervenções terapêuticas e de controle adequadas (MORALES et al., 2010; MEGID et al., 2015).

A comunidade científica se debruça sobre os estudos acerca da doença na tentativa de elucidar os fatores de virulência que determinam o mecanismo patogênico da bactéria, com o intuito de desenvolver ferramentas diagnósticas rápidas e precisas, vacinas eficazes para prevenção, tendo em vista que a adenite constitui doença que lança desafios para o diagnóstico, controle e profilaxia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura acerca da adenite equina, dando ênfase às medidas de profilaxia e controle da doença.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar a doença, sua etiologia e principais sinais clínicos.
- Reunir estudos que lançam luz à produção de uma vacina eficaz para a prevenção da doença.
- Utilizar a ferramenta de base de dados para compilar informações sobre a doença.

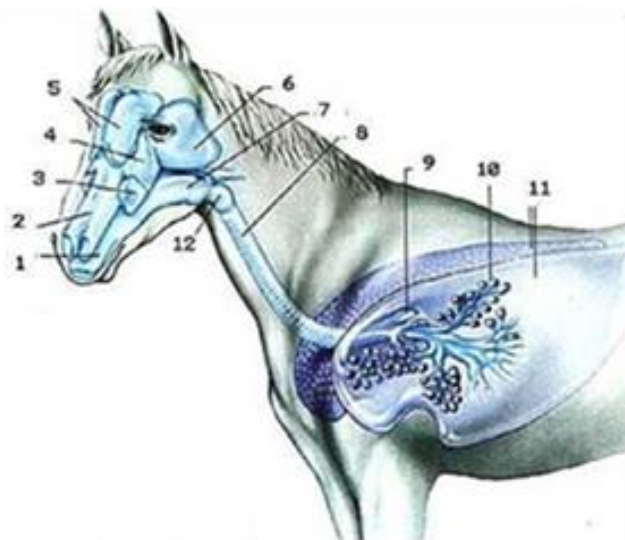
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANATOMIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO, BOLSAS GUTURAIS E LINFONODOS ASSOCIADOS

O sistema respiratório das espécies domésticas quadrúpedes, onde todos os componentes estão em posição horizontal com relação ao eixo longitudinal do corpo, é dividido em trato respiratório anterior e posterior, além de possuir divisão com base na função, ou seja, porção condutora e porção respiratória e topográfica (THOMASSIAN, 2005). Conhecer os componentes anatômicos do trato respiratório e estruturas associadas é de fundamental importância tanto para elucidar os mecanismos patogênicos que afetam o sistema, quanto para uma abordagem clínica assertiva (THOMASSIAN, 2005; PARENTE, 2013; CÁRDENAS; DUQUE, 2019).

O sistema inicia-se anatomicamente pelos órgãos auxiliares da respiração, sendo eles nariz e cavidade nasal, seguida da faringe, compreendendo a nasofaringe, laringe, traqueia e brônquios principais, responsáveis pela condução do ar até os pulmões, que por sua vez, são considerados órgãos essenciais, nos quais ocorre a hematose (**Figura 1**) (DYCE et al., 2010; REECE et al., 2015).

Figura 1 - Estruturas anatômicas do trato respiratório do equino: 1- Cavidade oral; 2- Cavidade nasal; 3- Seio maxilar inferior; 4- Seio maxilar superior; 5- Seio frontal; 6- Bolsas guturais; 7- Faringe; 8- Traqueia; 9- Brônquios; 10- Alvéolos; 11- Pulmões; 12-Laringe.



Fonte: LINDAHL, 2013. Adaptado

As narinas são aberturas pareadas por onde entra o ar para as cavidades nasais, sendo essas cavidades separadas pelo septo nasal, além de conter conchas nasais recobertas por uma mucosa vascularizada aquece e umidifica o ar inalado, além de resfriar o ar que é direcionado ao cérebro (DYCE et al., 2010; REECE et al., 2015). A cavidade apresenta ainda, relação com o canal lacrimal, uma vez que um orifício denominado óstio do ducto nasolacrimal, confere a abertura do ducto que desemboca na mucosa das narinas (**Figura 2**), fornecendo a drenagem do globo ocular, além de conduzir a lágrima até o assoalho nasal, e, por vezes sofre entupimento por secreções nasais com consequente drenagem ocular de conteúdo nasal (ADAMS et al., 2013, BOYLE, 2016).

Figura 2 - Localização do óstio do ducto nasolacrimal.



Fonte: ADAMS et al., 2013.

As bolsas guturais, por sua vez, conferem uma particularidade anatômica da espécie equina, sendo extensões da tuba auditiva associadas anatomicamente com o sistema respiratório, que estabelecem relação com nervos, vasos além de linfonodos e constituem espaço preenchido por ar, com capacidade de 300 a 500 ml,

se estendendo da base do crânio, no atlas, para a nasofaringe (**Figura 3**) (BUDRAS et al., 2012).

Figura 3 - Localização anatômica das bolsas guturais. 1-Compartmento lateral; 2- Compartimento medial; 3- Osso estiloideo.



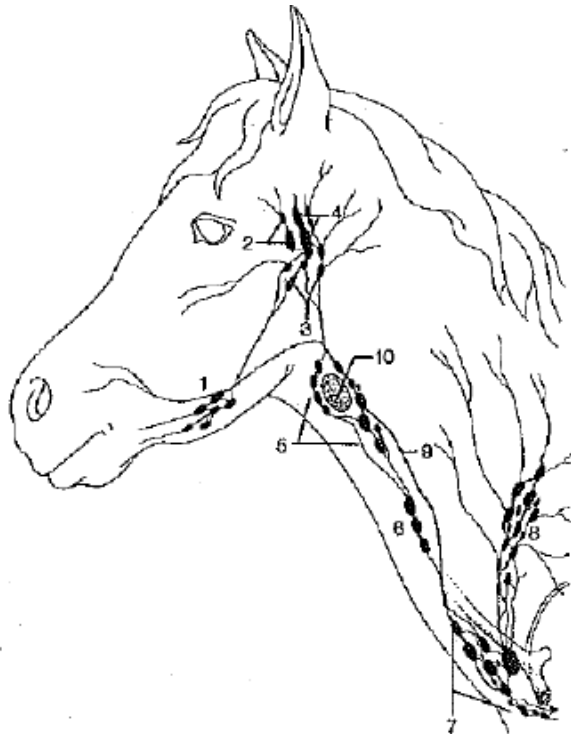
Fonte: DYCE et al., 1996.

Há uma troca de ar durante a deglutição, através da dilatação do óstio de drenagem faríngea, resultando na ventilação das bolsas (LAMAS, 2010). Desse modo, embora apresente funções incertas é sugerido que as bolsas guturais participam também do sistema de arrefecimento do sangue que vai para o cérebro pela artéria carótida interna que atravessa a parede da bolsa, sendo esse mecanismo capaz dissipar o calor produzido pela atividade muscular, tendo em vista a sensibilidade à variação de temperatura que o cérebro apresenta (MAIR; RUSH, 2004; LAMAS, 2010; BUDRAS et al., 2012). As bolsas guturais apresentam significativas anormalidades que acometem o trato respiratório anterior e a inspeção dessa estrutura confere importante ferramenta diagnóstica e terapêutica (PARENTE et al., 2013; CÁRDENAS; DUQUE, 2019).

Ademais, os linfonodos da cabeça também ganham relevância e estabelecem ampla relação com as estruturas do trato respiratório, configurando a linha de defesa do sistema (ABBAS, 2012), uma vez que qualquer infecção local pode causar aumento dos gânglios linfáticos submandibular, parotídeos, retrofaríngeos mediais e laterais (**Figura 4**), sendo que este último estabelece íntimo contato com as bolsas guturais (MAIR; RUSH, 2004; BUDRAS et al., 2012).

Essa relação confere ampla relevância clínica, tendo em vista que qualquer distensão dos linfonodos ocasiona compressão dos órgãos adjacentes a exemplo da obstrução da faringe que gera quadros de dispneia e ou disfagia, além da drenagem de conteúdo que, invariavelmente repousam nas bolsas guturais gerando implicações clínicas consideráveis (ASHDOWN; DONE, 2012; PARENTE, 2013).

Figura 4 – Estruturas linfáticas da cabeça e pescoço do equino. 1- Linfonodo mandibular; 2- Linfonodos parotídeos; 3 – Linfonodos retrofaríngeos mediais; 4- Linfonodos retrofaríngeos laterais; 5,6,7- Porções cranial, medial e caudal do linfonodo cervical; 8- Linfonodo cervical superficial; 9- Ducto traqueal; 10- Glândula tireoide.



Fonte: DYCE et al., 1996. Adaptado

3.2 ETIOLOGIA

A adenite equina é uma doença antiga sendo sua primeira descrição feita em 1251 por Jordanus Ruffus (RUFFUS, 1251) e anos mais tarde, em 1888, seu agente etiológico foi identificado por Schutz (SCHUTZ, 1888). É popularmente conhecida como garrotilho, termo do espanhol *garrotillo* incorporado ao português em 1695 (HOUAISS, 2001), que se refere à morte por garrote provocada pela compressão da laringe pelos linfonodos submandibulares e retrofaríngeos aumentados de volume, característica de um curso mais avançado da doença, provavelmente em animais não tratados (MORAES et al., 2009).

Trata-se de uma enfermidade infecciosa altamente contagiosa, ocasionada pela bactéria do gênero *Streptococcus*, família *Streptococcaceae*, espécie *Streptococcus equi* subespécie *equi*. Esta bactéria, pertencente ao grupo C de Lancefield, é amplamente associada a outros agentes do grupo, também de importância na medicina veterinária, causando doença em equinos, bovinos, suínos, caprinos, incluindo raramente humanos, em particular *S. zooepidemicus* e *S. equisimilis* (QUINN, 2005). Além destes, estabelece grande similaridade genética com *Streptococcus pyogenes*, responsável por infecções piogênicas em humanos (VERONESI, 2015).

Até 1984, *S. equi* e *S. zooepidemicus* foram consideradas espécies distintas (FARROW; COLINS, 1984). No entanto, após estudos de homologia de DNA, a semelhança genética entre ambas foi demonstrada, sendo reclassificadas em subespécies, denominadas *S. equi* subespécie *equi* e *S. equi* subespécie *Zooepidemicus*, com qual compartilha 78,2 % de genes ortólogos (HOLDEN et al., 2009). Dessa forma, é proposto que *S. equi ssp. equi* é uma evolução de uma linhagem ancestral de *S. zooepidemicus*, modulada por mutações que garantiram a aquisição aliada à perda de genes que culminam na sua patogenicidade e restrição ao hospedeiro, tendo em vista que *S. zooepidemicus* é patógeno comensal do trato respiratório equino, portanto oportunista e dificilmente desenvolve doença (WALLER, 2011).

Em detrimento da similaridade das duas subespécies métodos fenotípicos que incluem as propriedades sorológicas através da utilização de antissoros específicos do grupo C e propriedades bioquímicas como testes de fermentação dos açúcares sorbitol, trealose e lactose são postulados para identificação. Reação positiva para lactose e sorbitol é típica de *S. equi* ssp *zooepidemicus*, ao passo que *S. equi* ssp *equi* caracteristicamente não fermenta nenhum desses carboidratos (ALBER et al., 2004; MEGID et al., 2015).

No entanto, linhagens atípicas de *S. equi* ssp *equi* fermentadoras de trealose, sorbitol e/ou lactose podem ser encontradas, o que dificulta a diferenciação dessas espécies, baseada somente em métodos fenotípicos (GRANT et al., 1993). Kirinus et al. (2011) verificaram que de 38 isolados de *S. equi* ssp *equi* dois fermentaram a lactose. Contudo, Pansani et al. (2016) não constataram variação no padrão fermentativo dos carboidratos, o que ainda valida o teste de fermentação para distinção das duas subespécies.

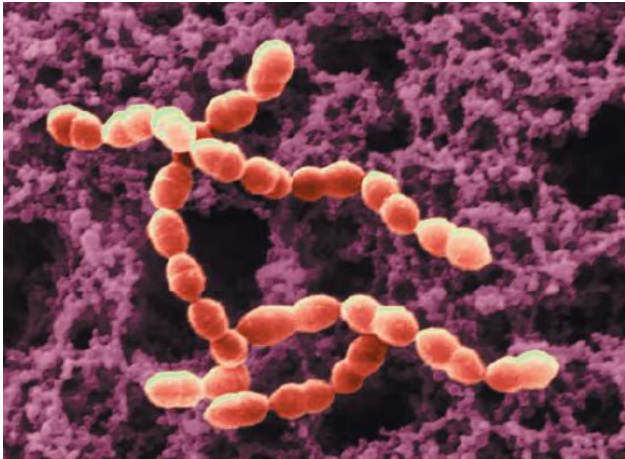
O desenvolvimento de tecnologias moleculares trouxe grande contribuição para a detecção e diferenciação de bactérias do gênero *Streptococcus*, sendo a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) que utiliza segmentos específicos do gene *16S rRNA* o principal teste utilizado (HASSAN; KHAN; LAMMLER, 2003). O PCR passou então a ser ferramenta primordial para tipificação das duas subespécies e possibilitou a detecção de genes que codificam toxinas superantigênicas (SeeH e Seel) (ALBER et al., 2004), bem como a expressão do gene *SeM* específicas de *Streptococcus equi* subsp. *equi* (JANNATABADI et al., 2008; HOLDEN et al., 2009; JAVED et al., 2016).

3.3 CARACTERÍSTICAS MORFUNCIONAIS DO AGENTE

S. equi subsp *equi* apresenta-se morfologicamente como cocos gram positivos, tipicamente isolados em pares ou cadeias de diferentes tamanhos (**Figura 5**) (MEGID et al., 2015). É um microrganismo β -hemolítico, catalase negativo, anaeróbio facultativo, sendo considerado fastigioso, pois requer meio enriquecido

para seu crescimento produzindo colônia de aspecto mucoide com coloração dourada devido à presença de cápsula de ácido hialurônico (**Figura 6**) (TORTORA et al., 2012; TIMONEY et al., 2014).

Figura 5 - Estrutura de cadeia característica do gênero *Streptococcus*.



Fonte: TORTORA et al., 2012.

Figura 6 - Cultura de *Streptococcus* do grupo C de Lancefield em ágar sangue. Observar os halos de hemólise ao redor das colônias.



Fonte: SELLON e LONG, 2014. Adaptado

A bactéria pode permanecer viável nas descargas purulentas por semanas ou meses e os estábulos permanecem contaminados, se não forem cuidadosamente limpos e desinfetados (SCHILD, 2001). No entanto, o microrganismo não sobrevive no ambiente por um período prolongado devido à sua suscetibilidade ao calor, luz solar, dessecação e muitos desinfetantes, incluindo iodo povidona, clorexidina e glutaraldeído (TAYLOR; WILSON, 2006).

Em estudo recente a sobrevivência de *S. equi* ssp *equi* e *S. equi* ssp *zooepidemicus* em cama de baias foi avaliada e os resultados demonstram que *S. equi* ssp *equi* foi eliminado da matéria orgânica autoclavada 72 horas após a limpeza das baias, ao passo que pôde se manter viável por apenas 12 horas no mesmo material não autoclavado, sugerindo que outros patógenos presentes na matéria orgânica são capazes de inativar a bactéria (POULIN et al., 2018).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

Apesar dos grandes esforços voltados à prevenção de surtos, a adenite continua disseminada em todo o mundo, responsável por 30% das notificações, figurando uma das doenças respiratórias mais diagnosticadas entre os equinos (PUSTERLA et al., 2011; LIBARDONI, 2013; TASCA, 2018). Trata-se, portanto, de uma doença cosmopolita que atinge as regiões mais frias, corroborando com os estudos de Durham et al. (2018) que relataram que *S. equi* pode sobreviver por períodos mais longos no inverno, devido a umidade mais elevada, o que pode favorecer sua sobrevivência. Lacerda (2020), também observou maior incidência de *Streptococcus* nessa estação.

Em contrapartida, Ribas et al. (2009), divergem quando constataram que 64% dos casos clínicos respiratórios foram registrados nos meses de verão, concluindo que condições de calor e seca aumentam a poeira no ar, favorecendo a disseminação de outros patógenos e conseqüentemente deixando os animais susceptíveis a infecção secundária por *Streptococcus equi ssp equi*, o que explica o fato da doença se constituir endêmica em diversas regiões (LACERDA, 2020).

A transmissão da doença ocorre de forma direta através do contato entre cavalos doentes e sadios e, também, indiretamente por fômites contaminados, tendo em vista que água, cama, utensílios de estábulos são importantes fontes de disseminação do agente (MORAES et al., 2009; MACIEL, 2012). Tem como porta de entrada as vias respiratória e digestiva, ao passo que a via de eliminação consiste nas descargas nasais de material purulento com potencial carga infectante (WALLER, 2018). Equinos, muares e asininos de todas as idades são susceptíveis à infecção, embora seja relatada a doença em animais entre 2 a 5 anos, principalmente em potros próximos ao desmame, entre 4 a 6 meses, coincidindo com o término ou declínio da imunidade materna (TIMONEY, 2004; RIBAS et al., 2009).

Em surtos de adenite, os fatores predisponentes assumem grande importância tanto na disseminação, quanto transmissão da doença e dentre eles estão relacionados fatores estressantes como desmame, viagens, alterações climáticas bruscas, doenças concomitantes, superlotação, deficiências nutricionais, parasitismo, além de idade e estação de monta, onde animais de diferentes origens são agrupados (LIBARDONI, 2015).

Os surtos ocorrem, frequentemente, em locais de alta aglomeração de animais como haras, baias de animais de salto, corrida, hipismo e pólo (MALLICOTE, 2015). Apresenta caracteristicamente alta morbidade, em torno de 100% ao passo que a letalidade é baixa, aproximadamente 10% (BOYLE et al., 2018). Portadores são amplamente relacionados com a epidemiologia, uma vez que 10% dos animais acometidos assumem essa condição, sendo os cavalos convalescentes (HARRIS et al., 2015) os principais responsáveis por desencadear surtos e dessa forma, são considerados essenciais para a epidemiologia por meio da persistência da infecção (WALLER, 2014).

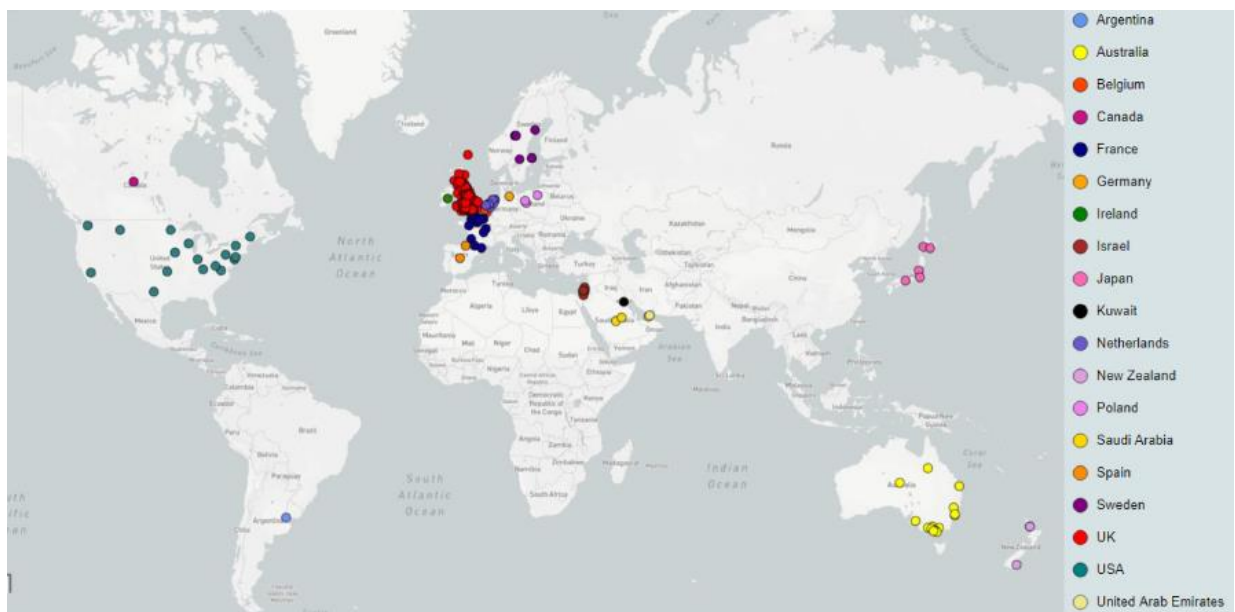
A confirmação laboratorial da doença é incomum, sendo o diagnóstico pautado apenas nos achados clínicos, razão pela qual é difícil estimar a prevalência (SCHILD, 2001; PUSTERLA et al., 2011). Embora tenham sido demonstrados índices de positividade em estabelecimentos de criações de equinos em países como Canadá com 18,4% de isolados de animais apresentando sinais clínicos, Arábia Saudita com 28% de equinos sorologicamente positivos além de isolados positivos no Brasil, dados de prevalência continuam sem ser esclarecidos, tendo em vista que esses relatos não tiveram um delineamento experimental que pudesse inferir um índice epidemiológico consistente (CLARK et. al., 2008; AL-GHAMBI, 2012; LIBARDONI, 2013, 2015).

Partindo desse pressuposto, a epidemiologia vem sendo pauta entre os pesquisadores, na busca de elucidar a prevalência, bem como estabelecer medidas de vigilância para a doença tendo em vista as evidências de que mutações em um importante e específico fator antigênico de *S. equi ssp equi*, gene SeM, podem acarretar em surgimento de novos alelos geograficamente relacionados e sugerem que o sequenciamento desse gene através da *PCR* pode ser uma ferramenta epidemiológica eficaz para vigilância local, bem como nacional e internacional de

surtos de garrotilho (IVENS et al., 2011, PARKINSON et al., 2011; LIBARDONI, 2013).

MITCHELL et al. (2021), concluíram através de pesquisa genômica de cepas de *S. equi* ssp *equi* isoladas de 19 países, que isolados do patógeno estão intimamente relacionados em nações geograficamente distantes, destacando além da ampla disseminação da doença, que a falta de vigilância facilita a transmissão internacional desenfreada do garrotilho. O estudo fomenta a inclusão da adenite equina na listagem de doenças infecciosas de equinos de importância internacional (OIE), não só devido ao impacto contagioso, como também na saúde e bem estar animal (MITCHELL et al., 2021). No Brasil a adenite faz parte da lista de doenças de notificação obrigatória, sendo exigida notificação mensal dos casos confirmados aos órgãos responsáveis segundo a Instrução Normativa nº 50 de 24 de setembro de 2013, preconizada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (BRASIL, 2013).

Figura 7 - Imagem global da disseminação e diversidade de *S. equi* ssp *equi*.



Fonte: MITCHELL et al., 2021. Adaptado

3.5 ANTÍGENOS DESCRITOS

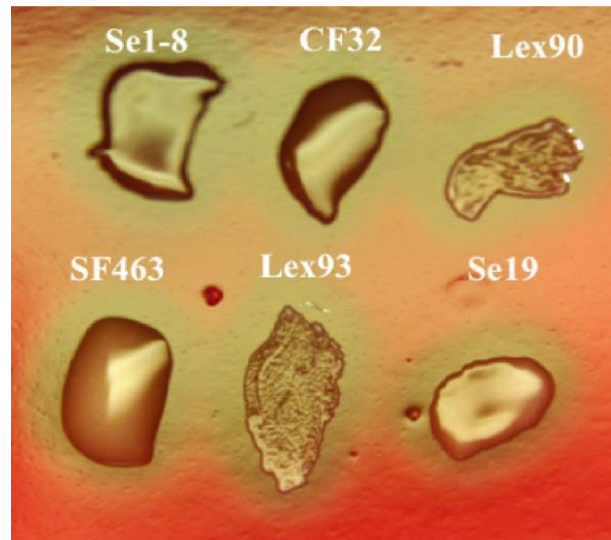
Uma compreensão sistemática dos fatores de virulência bem como potencial imunogênico de *S. equi ssp equi* é necessária para identificação dos alvos para os quais a imunidade protetora pode ser dirigida e é um pré-requisito para a produção de vacina eficaz contra o garrotilho (HARRINGTON; SUTCLIFFE; CHANTER, 2002; MACIEL, 2012).

Os fatores de virulência, também mencionados antígenos, constituem componentes estruturais que direta ou indiretamente inibem a fagocitose, participam da aderência bacteriana à célula do hospedeiro, induzem a liberação de citocinas e promovem a aquisição de nutrientes, sendo assim envolvidos na patogenia da doença (HARRINGTON; SUTCLIFFE; CHANTER, 2002; MEGID et al, 2015).

A bactéria *S. equi ssp equi* exibe fatores como cápsula de ácido hialurônico, proteína M antifagocítica (TIMONEY et al., 2014), o sideróforo equibactina (Heather et al., 2008; WALLER et al., 2011), hialuronidase, estreptolisinas S (SLS), estreptoquinase (MEGID et al., 2015), superantígenos (HOLDEN et al., 2009; PAILLOT et al. 2010, 2012), proteínas receptoras para a região Fc de imunoglobulinas da classe IgG (RIBEIRO; VARGAS, 2015), fosfolipase A2 (LÓPEZ-ÁLVAREZ et al., 2017), além de endopeptidases (HULTING et al., 2009).

A cápsula de ácido hialurônico consiste em um polímero linear de alto peso molecular, composta por N-acetilglucosaminas e ácido hialurônico (MEGID et al. 2015), responsáveis pelo aspecto mucoide característico das colônias de *S. equi* subsp. *equi* (**Figura 8**), que exibe papel fundamental na patogenia da doença, tendo em vista que isolados da bactéria de animais acometidos pelo garrotilho, são quase sempre altamente encapsuladas, caracterizadas por colônias de aspecto mucoide evidente, enquanto cepas não encapsuladas são menos virulentas (TIMONEY, 2004, 2014).

Figura 8 - Colônias de *S. equi* ssp *equi* com aspecto mucoide (Se1-8;CF32;SF436;Se19) e não mucoide (Lex90 e Lex 93).



Fonte: TIMONEY et al, 2014.

A cápsula confere carga negativa e hidrofiliçidade à bactéria, garantindo um ambiente protetor contra a atividade de proteases sensíveis ao oxigênio e toxinas, tais como a Estreptolisina S. Além disso, é coadjuvante na funcionalidade de proteínas como SeM e outras proteínas hidrofóbicas de superfície, uma vez que na falta desta cápsula a bactéria perde conformação tridimensional essencial para sua funcionalidade (TIMONEY et al., 2014; MACIEL, 2012). Apresenta ainda propriedade antifagocítica, quando reduz significativamente a associação do patógeno a neutrófilos, impedindo que C3b seja depositado na superfície bacteriana, interferindo na opsonização, evitando então a fagocitose (SLATER, 2007).

A proteína M codificada pelo gene (SeM) específico de *S. equi* subsp. *equi* (JAVED et al., 2016), tem especial importância por estar acoplada à membrana celular e é associada à ampla capacidade antifagocítica e de aderência, sendo o principal imunógeno da subespécie. Tem aspecto de fímbria que se projeta a partir da parede celular capaz de se ligar ativamente ao fibrinogênio, sendo conhecida como proteína ligante de fibrinogênio (*FgBP*) (WALLER; PAILLOT; TIMONEY, 2011;

WALLER, 2013). Esta interação oculta os sítios para ligação de C3b na superfície da bactéria, além de se ligar aos fragmentos Fc de IgG, principalmente IgG4 e IgG7, rompendo a ativação do complemento mediada por anticorpos, outro mecanismo pelo qual pode mediar a resistência à fagocitose (MACIEL, 2012; GUTIÉRRES, 2013).

A aquisição de ferro é um processo essencial para todas as bactérias patogênicas e sendo assim, Heather et al. (2008) comunicaram a descoberta de um novo locus gênico, oriundo de um elemento integrativo-conjugativo (ICE), específico de *S. equi* subsp. *equi* responsável pela produção de um sideróforo potencial denominado equibactina. Este fator de virulência está relacionado com a aquisição de ferro, aumentando significativamente a capacidade de multiplicação no tecido tonsilar (HOLDEN et al, 2009; WALLER; PAILLOT; TIMONEY, 2011).

A produção de enzimas é também uma maneira que os *Streptococcus* têm de estabelecer processos infecciosos. Sendo assim, *S. equi* subsp. *equi* exibe enzimas que exercem função primordial tanto para a disseminação do patógeno pelos tecidos do hospedeiro, quanto para o metabolismo bacteriano (MEGID et al., 2015). Dentro desse cenário, a hialuronidase que se encontra ancorada à superfície da bactéria, tem como mecanismo a hidrólise do ácido hialurônico presente no tecido conjuntivo, permitindo a penetração das mucosas e difusão tecidual, além de endopeptidases descritas como responsáveis por degradar IgG facilitando permanência e difusão do patógeno (HULTING et al, 2009; HOLDEN et al., 2009; MEGID et al., 2015).

A enzima estreptoquinase também participa do processo de difusão, uma vez que interage com o domínio C-terminal da serina protease do plasminogênio, formando plasmina ativa que hidrolisa fibrina, o que permite atravessar as membranas com subsequente invasão do patógeno (HARRINGTON; SUTCLIFFE; CHANTER, 2002). Estreptolisina S (SLS) é uma proteína composta por 36 aminoácidos que exibe efeito citopático direto em polimorfonucleares, macrófagos e eritrócitos, formando poros na membrana e causando lise osmótica irreversível (HARRINGTON; SUTCLIFFE; CHANTER, 2002; SLATER, 2007).

A fosfolipase A₂ libera toxinas que clivam as moléculas de fosfolipídios liberando ácido araquidônico contribuindo para a produção de leucotrienos,

importantes mediadores inflamatórios e representa um importante fator de especialização patogênica de *S. equi* ssp *equi* (HOLDEN et al., 2009). No entanto, López-Álvarez et al. (2017) reportaram pela primeira vez, estudo relacionando envolvimento direto da fosfolipase A₂ na patogenia do garrotilho, mas observaram que o antígeno não protagoniza o desenvolvimento da doença constatando que sua presença não é essencial para o desenvolvimento da patogenia.

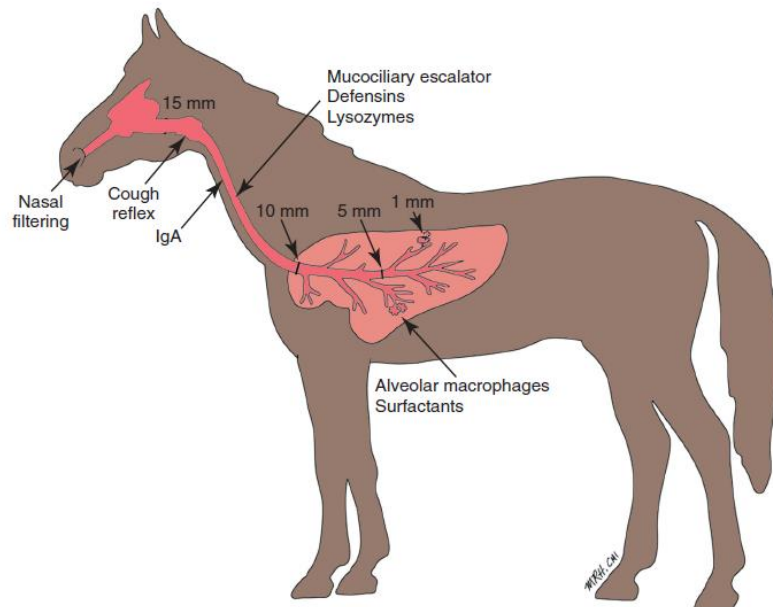
Genes codificadores de superantígenos (SAGs) sendo eles *SeeH*, *SeeI*, *SeeL* e *SeeM*, são descritos e são responsáveis pela atividade mitogênica e pirogênica conferindo alta patogenicidade à *S. equi* subsp. *equi* (PAILLOT et al., 2012; COMMONS et al., 2014). Proteínas bacterianas extracelulares que se ligam à fibronectina foram descobertas e são denominadas FNE (*fibronectin binding protein*) sendo também consideradas fatores de virulência, tendo em vista que fornece capacidade de aderência às células do hospedeiro, contribuindo de forma significativa na patogenia (TIOUAJNI et al., 2014).

3.6 RESPOSTA IMUNE

O sistema mucociliar é um importante mediador da eliminação inespecífica de detritos e patógenos do trato respiratório superior. As células caliciformes presentes na mucosa produzem o muco e o epitélio mucociliar confere barreira física do sistema respiratório quando de forma ascendente elimina os microrganismos e proporcionam uma camada valiosa de proteção imunológica inata, que constitui a primeira linha de defesa contra o microrganismo invasor (**Figura 9**) (ABBAS, 2012; SELLON; LONG, 2014).

A resposta inata é composta majoritariamente pelo sistema complemento e células fagocíticas que através de sinalizadores, sendo os Toll like receptors *TLR's* receptores de superfície a classe mais bem caracterizada, tendo em vista que a partir do reconhecimento desencadeiam uma cascata de sinais intracelulares que dão início a uma resposta natural essencialmente inflamatória (SELLON; LONG, 2014; LINDAHL, 2013).

Figura 9 - Relação dos componentes anatômicos e imunológicos do sistema respiratório equino.



Fonte: SELLON e LONG, 2014.

Os superantígenos de *S. equi ssp equi* são amplamente associados à patogenia do garrotilho, sendo moléculas estimuladoras altamente potentes que induz a atividade pirogênica com conseqüente liberação de citocinas Interferon gama (IFN γ) e fator de necrose tumoral (TNF α) (PAILLOT et al., 2010).

Dentro da perspectiva da imunidade adaptativa ou humoral, as repostas de anticorpos ocorrem após a infecção na maioria dos cavalos e a principal imunoglobulina do trato respiratório anterior é a IgA produzida no tecido linfoide local representando a resposta humoral inicial a nível de mucosas, que está envolvida na defesa contra bactérias aderentes, importante característica de *S equi ssp. equi* e o processo de bloqueio da aderência é referido como exclusão imunológica (FIGUEIREDO, 2010; DAVIS et al., 2014).

A produção de anticorpo local é dirigida contra a proteína SeM considerado principal imunógeno de *S equi ssp equi*, mas a IgG sistêmica também atribui proteção (FIGUEIREDO, 2010; JAVED et al., 2016). Dessa forma, IgA da mucosa nasofaríngea e os níveis de IgG sistêmico proporcionam resposta imunológica consideravelmente potente após infecção natural na maioria dos cavalos sendo que aproximadamente 75% dos equinos acometidos são protegidos por pelo menos 4 anos após infecção aguda, enquanto 25% não conseguem estabelecer uma adequada resposta imune sendo suscetíveis a reinfeção dentro de 6 a 12 meses (TAYLOR; WILSON, 2006; DAVIS et al., 2014).

O colostro de éguas que se recuperam do garrotilho contém IgA e IgG com especificidade para a bactéria e a maioria dos potros são protegidos da infecção por até três meses, idade referente à época de desmame, como resultado da imunidade passiva (TAYLOR; WILSON, 2006). Esses anticorpos colostrais específicos para SeM revestem a mucosa orofaríngea e nasofaríngea durante amamentação e se distribuem sistemicamente via hematogênica após a absorção pelo trato gastrointestinal (TAYLOR; WILSON, 2006; FIGUEIREDO, 2010; SELLON; LONG, 2014).

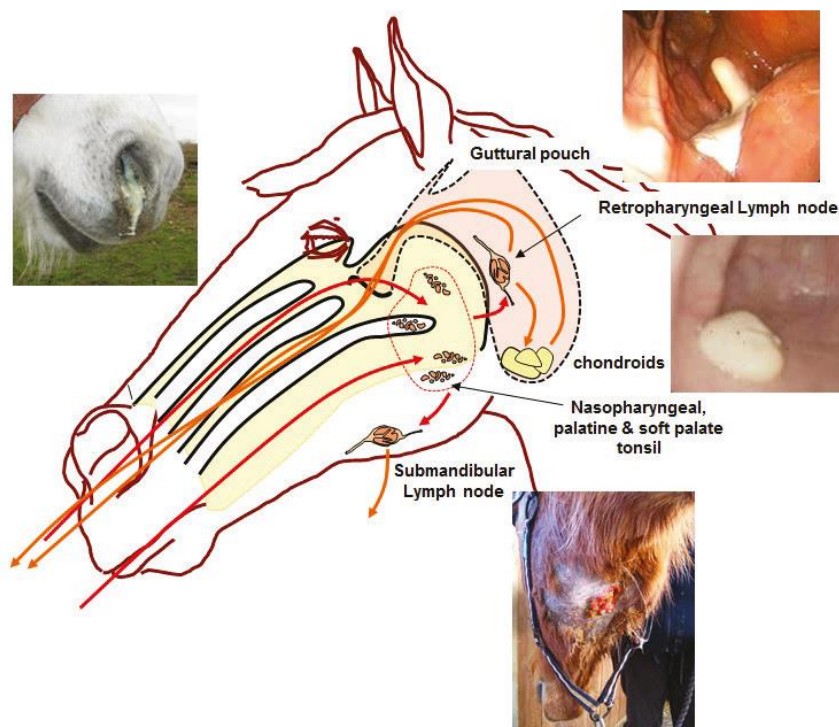
3.7 PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS

A bactéria invade as mucosas das vias nasais e bucais e se adere a receptores específicos de células das tonsilas e no tecido linfóide regional, seu principal tecido de predileção, onde ocorre potencial multiplicação com decorrente processo inflamatório significativo (**Figura 10**) (THOMASSIAN, 2005; WALLER, 2018).

O primeiro sinal clínico da infecção é um súbito aumento da temperatura do animal, que ocorre entre 3 a 14 dias após exposição, em consequência da intensa multiplicação bacteriana em conjunto com a liberação de toxinas pirogênicas, que varia de 39,4°C a 41°C (PRINGLE et al., 2019), seguido de descarga nasal de exsudato inicialmente seroso, evoluindo para seromucoso, mucopurulento e

purulento, respectivamente, que geralmente é bilateral e de coloração amarelada, considerado achado característico da doença (WALLER, 2018). Invariavelmente o animal apresenta nesse estágio inicial pronunciada anorexia, depressão, inapetência, sinais típicos de um processo infeccioso generalizado (BOYLE, 2016).

Figura 10 - Ilustração esquemática da patogenia e sinais clínicos da adenite equina.



Fonte: WALLER, 2018.

Em algumas horas após invasão e início da infecção ocorre a translocação do patógeno para os linfonodos mandibulares e retrofaríngeos que drenam a região da faringe e tonsilas, onde se multiplicam no meio extracelular (TIMONEY; KUMAR, 2008, WALLER., 2018; MALLICOTE, 2015). À medida que o microrganismo se multiplica ocorre a formação dos abscessos que se dá pela ação de enzimas bacterianas liberadas que danificam as membranas celulares e promove quimiotaxia de neutrófilos que culminam aumento de permeabilidade local, edema e

consequente acúmulo de grande coleção purulenta, processo que potencializa a descarga desse material pelas narinas (TMONEY; KUMAR, 2008; BOYLE, 2016).

As descargas de material purulento das narinas e linfonodos ocorrem de 24 a 72 horas após o aparecimento do pico febril nos animais e é acompanhada por faringite, laringite e, raramente, conjuntivite com descarga ocular mucopurulenta (BOYLE, 2016; PRINGLE et al., 2019). Dor à palpação da região mandibular, aumento significativo do volume dos linfonodos regionais (**Figura 11**), deglutição dolorosa e pescoço estendido devido à dificuldade respiratória por compressão laríngea pelos linfonodos adjacentes, são os sinais clínicos após comprometimento dos nódulos linfáticos, considerados clássicos do garrotilho e que notoriamente caracterizam e determinam a fase aguda da doença (BOYLE et al., 2018).

Figura 11 - Aumento de volume em linfonodo submandibular em potro com garrotilho.



Fonte: BOYLE, 2016.

Não obstante, na evolução normal da doença ocorre cura clínica com ou sem instituição de tratamento e aproximadamente 80% dos animais desenvolvem imunidade duradoura após infecção natural (MEGID et al., 2015). Há ruptura dos

linfonodos e o conteúdo purulento frequentemente é drenado para as bolsas gutorais, onde o microrganismo permanece por anos e à proporção que se acumula ocorre espessamento resultando na formação de condroides que se apresentam como concreções purulentas esféricas de aspecto liso (DIXON; JAMES, 2016; WALLER, 2018).

Esses animais apresentam-se com infecção persistente, porém sem apresentar sinais clínicos, uma vez que de acordo com estudo realizado por Harris et al. (2015) há deleção do locus do sideróforo equibactina exclusivamente em animais infectados, o que torna a capacidade do agente causar doença aguda no seu hospedeiro natural significativamente menor. Em suma, o microrganismo perde potencial virulento à medida que permanece instalado nas bolsas gutorais, mas é capaz de infectar outros animais susceptíveis (SCHILD, 2001; HARRIS et al., 2015).

3.7.1 Complicações do garrotilho

A complicação mais recorrente do garrotilho é o empiema de bolsa gutural, resultante do acúmulo de pus e condroides com conseqüente inflamação, tendo em vista que o principal patógeno isolado é *S. equi* ssp *equi* amplamente relacionado ao desenvolvimento de infecções primárias nas bolsas (PUSTERLA et al., 2011; DIXON; JAMES., 2016).

Bustos et al. (2012) caracterizaram fenotipicamente cepas de *S. equi* ssp *equi* isoladas das bolsas de um cavalo diagnosticado com empiema de bolsa gutural. Em concordância com este estudo, Dias et al. (2015) comunicaram um relato de um caso clínico em um potro de 2 meses de idade apresentando quadro compatível com infecção respiratória, distensão bilateral da região retrofaríngea e secreção nasal mucopurulenta, sugerindo empiema de bolsa gutural e após exame bacteriológico do material purulento estirpes do mesmo patógeno foram isoladas. A remoção cirúrgica dos condroides é procedimento que permite resolução consistente do quadro clínico de animais acometidos por empiema (**Figura 12**) (CÁRDENAS; DUQUE., 2019).

Figura 12- Condroides provenientes de remoção cirúrgica em equino com quadro de empiema de bolsa gutural direita e esquerda.



Fonte: CÁRDENAS; DUQUE, 2019.

Embora o garrotilho envolva predominantemente as vias aéreas superiores, incluindo as bolsas guturais e linfonodos associados, em até 2% a 20% dos casos, metástases através da via hematogena ou linfática podem ocorrer e resultam na formação de abscessos em outros gânglios linfáticos do tórax e abdome afetando qualquer órgão do sistema, incluindo o encéfalo e culminando em uma forma da doença denominada garrotilho bastardo, espúrio ou metastático (**Figura 13**) (SWEENEY et al., 2005; MEGID et al., 2015; DUFFEE et al., 2015).

Figura 13 - Imagem ultrassonográfica de abscesso intra-abdominal em equino



Fonte: BOYLE, 2016.

Essa bacteremia ocorre entre 6 a 12 dias após a infecção natural por *S. equi* subsp. *equi*, sendo os locais mais comuns mesentério, fígado, baço e rins e os sinais clínicos dependem do órgão a afetado, tendo em vista que quando presentes são compatíveis com pneumonia, artrite, tendinite, nefrite, encefalite, pan-oftalmite, celulite, mastite ou miocardite (MEGID et al., 2015; DUFFEE et al., 2015). O quadro pulmonar pode acometer 20% a 30% dos casos complicados e comumente resulta na morte do animal. Prostração, decúbito, perda gradual de peso e morte em poucas horas devido ao choque séptico são, em suma, comuns quando ocorrem essas complicações (MEGID et al., 2015; MALLICOTE, 2015).

Complicações imunomediadas são descritas e ocorrem em decorrência da deposição de imunocomplexos, substanciada na evidência de altos títulos de anticorpos tipo IgA e IgG ligados à proteína M na parede de vasos sanguíneos (DELPH et al., 2019). Essa complicação é denominada púrpura hemorrágica e trata-se de uma vasculite necrosante caracterizada principalmente por edema subcutâneo, frequentemente envolvendo cabeça, membros (**Figura 14**) e tronco,

além de presença de petéquias e equimoses nas membranas mucosas. Ademais, antígenos estreptocócicos são sugeridos como gatilho para desenvolvimento de rabdomiólise, miocardite e glomerulonefrite proliferativa (SELLON; LONG, 2014; DELPH et al., 2019).

Figura 14 - Descamação da pele de membros distais de equino com púrpura hemorrágica.



Fonte: SELLON e LONG, 2014.

3.8 DIAGNÓSTICO

A adenite apresenta sinais clássicos que podem subsidiar diagnóstico clínico inicial, mas a confirmação laboratorial é de suma importância e conta com a microbiologia clássica como método padrão ouro para o diagnóstico, através da cultura e isolamento do agente etiológico de amostras de swabs nasofaríngeos, lavados de bolsas gútrais e secreções oriundas de linfonodos, em meio seletivo para seu crescimento, somado à utilização de testes bioquímicos de identificação (MAIR; RUSH, 2004; THOMASSIAN, 2005; SELLON; LONG, 2014). No entanto, a cultura é lenta, a sensibilidade é baixa (NORTH et al., 2013) e a presença de outras bactérias, especialmente de *S. equi* ssp. *zooepidemicus* são fatores limitantes e muitas vezes confundem o diagnóstico (MIR et al., 2013).

Dessa forma, a necessidade de técnicas diagnósticas mais sensíveis, específicas e rápidas fez emergir estudos voltados para o desenvolvimento de testes, sendo a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) baseada na utilização do antígeno SeM como alvo, estudo pioneiro tendo sua primeira descrição relatada por Timoney e Artiushin (1997), apresentando resultado satisfatório quando foi três vezes mais sensível que a cultura e testes bioquímicos (NEWTON, 2000). Em contraste, a variação antigênica de *S. equi ssp. equi* (HOLDEN et al., 2009; PAILLOT et al., 2010) é, historicamente, um fator limitante para o desenvolvimento de testes tornando necessários esforços adicionais para desenvolvimento de técnicas diagnósticas de maior acurácia.

Webb et al. (2013), desenvolveram um qPCR tríplex que tem como alvo dois genes específicos da subespécie *equi*, associado à utilização de uma cepa controle de *S. equi ssp. zooepidemicus* com o intuito de diminuir riscos de gerar falsos negativos. Neste estudo, além de constatarem identificação rápida e mais precisa de cavalos infectados, a presença significativa de outros *Streptococcus* em amostras positivas demonstrou categoricamente que a cultura e isolamento não devem constituir métodos de eleição para o diagnóstico do garrotilho.

A partir dessa premissa, o estudo de testes moleculares para detecção do DNA do microrganismo vem ganhando grande espaço e a busca de romper as lacunas da variação genética de *S. equi ssp equi* utilizando diferentes genes ou *primers* se tornou foco de pesquisa, sendo o desenvolvimento de PCR em tempo real tendo como alvo o gene *eqbE* (NORTH et al., 2013), PCR com alvo em gene *sodA* (MIR et al., 2013), além da combinação de ensaios sorológicos para otimizar sensibilidade e especificidade (ROBINSON et al., 2013) exemplos de pesquisas debruçadas na padronização de uma técnica de diagnóstico mais precisa.

CORDONI et al. (2015) desenvolveram e validaram dois ensaios combinados, sendo PCR e RT PCR multiplex utilizando três diferentes *primers*, e os resultados foram considerados promissores, uma vez que o teste foi capaz de detectar a infecção, identificar simultaneamente os patógenos *S. equi ssp equi* e *S. equi ssp zooepidemicus*, além de demonstrar resposta rápida, com altas sensibilidade e especificidade, 95% e 98% respectivamente e custo acessível se comparado à cultura e isolamento.

Ademais, desenvolvimento de Ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos específicos responsivos à estrutura antigênica SeM na infecção por *S. equi ssp equi* demonstrou contribuição adicional para diagnóstico, mesmo não apresentando inicialmente confiabilidade em identificar doença subclínica (WALLER; JOLLEY, 2007). Não obstante, Moraes et al. (2012) desenvolveram ELISA indireto baseado na clonagem, expressão e caracterização de uma proteína recombinante (rSeM) e relataram a capacidade de detectar e diferenciar animais infectados, portadores e vacinados. Este ensaio sorológico impulsionou a utilização da sorologia por ELISA como ferramenta de controle do garrotilho devido à propriedade de monitorar imunologicamente o rebanho (ROBINSON et al., 2013; RIBAS et al., 2018; PRINGLE et al., 2020).

O exame hematológico na maioria dos casos é dispensável ao diagnóstico, pois além de apresentar-se inespecífico, em animais acometidos por garrotilho há ocorrência de poucas alterações, principalmente em estágios iniciais da doença (MALLICOOTE, 2015). No entanto, quando presentes, as anormalidades mais descritas são hiperfibrinogenemia, leucocitose por neutrofilia e anemia (MAIR; RUSH, 2004). Dentro dessa perspectiva, Ijaz et al. (2012) descreveram a prevalência de animais acometidos por garrotilho e avaliaram os parâmetros hematológicos e valores de proteínas sérica de equinos com sinais clínicos da doença e relataram alterações hematológicas significativas, com hiperfibrinogenemia tanto na fase aguda, quanto crônica da doença, além de hiperproteinemia atribuível a uma gamaglobulinemia característica nos casos de abscesso crônico. Estes estudos respaldam a utilização do exame hematológico como adjuvante para auxiliar o diagnóstico e acompanhamento do curso clínico do garrotilho (HIGGINS; SNAYDER, 2006; IJAZ et al., 2012).

3.8.1 Diagnóstico diferencial

A adenite equina pode, invariavelmente, ser confundida com outras enfermidades do trato respiratório anterior, particularmente infecção pelo

Influenzavírus tipo A, também conhecida como gripe equina, Arterite viral equina causada por um RNA vírus, rinopneumonia pelo *Herpesvírus* tipo 1, além das bacterianas como Rodococose ocasionada pela bactéria *Rhodococcus equi* e mormo em sua forma nasal, *Burkholderia mallei*, tendo em vista que cursam com sinais clínicos respiratórios similares, especialmente nos estágios iniciais da infecção (THOMASSIAN, 2005; GALHARDO et al., 2014).

Pico febril súbito, letargia, tosse, corrimento nasal variando de seroso a mucopurulento são os sinais respiratórios clássicos presentes nestas infecções (THOMASSIAN, 2005). Pusterla et al. (2011) em estudo retrospectivo de doenças respiratórias nos EUA, observaram que o *Herpesvírus* equino tipo 1 (EHV-1), Vírus da influenza equina (EIV) e *Streptococcus equi ssp equi* são os patógenos mais comuns associados à desordens respiratórias, validando a importância de conhecer sinais clínicos marcadamente característicos de cada uma dessas enfermidades (**Tabela 1**), para tratamento e controle direcionados e assertivos, sem descartar confirmação laboratorial (MAIR; RUSH, 2004; SELLON; LONG, 2014).

Tabela 1 - Agente etiológico e diagnóstico diferencial para o garrotilho das principais enfermidades respiratórias de ordem infecciosa em equinos.

ENFERMIDADE	AGENTE ETIOLÓGICO	SINAIS CLÍNICOS DIFERENCIAIS
Gripe equina	<i>Influenzavírus</i>	Corrimento nasal preferencialmente seroso, eventual lacrimejamento, não há aumento pronunciado de linfonodos.
Arterite viral equina	<i>RNA vírus</i>	Congestão e petéquias na mucosa nasal, epífora, conjuntivite, quemose, blefaroespasmo e aborto.
Rinopneumonia	<i>Herpesvírus tipo 1</i>	Similar à influenza, com fluxo nasal seroso
Rodococose	<i>Rhodococcus equi</i>	Broncopneumonia e diarreia em casos de doença crônica.
		A evolução do processo

Mormo	<i>Burkholderia mallei</i>	culmina em secreção purulenta de coloração amarela escura hemorrágica
Adenite/Garrotilho	<i>Streptococcus equi ssp equi</i>	Secreção mucopurulenta bilateral e linfadenopatia e fistulação de linfonodos.

Fonte: THOMASSIAN, 2005; GALHARDO et al., 2014. Adaptado

3.9 TRATAMENTO

O tratamento depende do estágio bem como gravidade da doença, sendo o objetivo controlar a infecção e geralmente é recomendada terapêutica à base de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), antibióticos, mucolíticos e broncodilatadores (CUNHA et al., 2019). Anti-inflamatórios são indicados para o controle da dor, pirexia, bem como conter o edema inflamatório nos locais dos linfonodos alterados (SELLON; LONG, 2014).

O uso de antibióticos é controverso haja vista que tem eficácia no curso inicial da doença, antes da formação dos abscessos (HARRINGTON; SUTCLIFFE; CHANTER, 2002; WEESE et al., 2008). Supõe-se que isso ocorre devido à falta de vascularização nos linfonodos comprometidos o que dificulta a penetração do fármaco para níveis terapêuticos ou porque a antibioticoterapia pode não eliminar a colonização da mucosa, deixando a bactéria em estado latente, potencializando o risco de reinfecção quando descontinuada (CUNHA et al., 2019).

Em pacientes com estágio mais avançado da doença, agentes mucolíticos e broncodilatadores auxiliam no alívio dos sinais clínicos respiratórios, amenizando a dispneia e acelerando a recuperação (MALLICOTE, 2015). No entanto, quando esses agentes não são efetivos, a traqueostomia temporária é recomendada para os quadros graves de obstrução das vias áreas (THOMASSIAN, 2005). Além disso,

terapias de suporte são indicadas incluindo fluidoterapia intravenosa e alimentação com sonda nasogástrica (SELLON; LONG, 2014).

Ademais, maturação dos abscessos que inicialmente são duros, deve ser estimulada através de compressas quentes, com o objetivo de torná-los moles e flutuantes facilitando a drenagem ou punção cirúrgica, sendo este procedimento indicado também para alívio dos sinais clínicos, uma vez que acelera resolução e confere alívio da compressão das estruturas circundantes, como a faringe (BOYLE, 2016). Em suma, a lavagem com iodo polividona 10% é necessária, uma vez que auxilia no processo de desinfecção. Vale salientar que o procedimento deve ser feito através de assepsia correta e o ambiente deve ser prontamente desinfetado, para evitar contaminação de outros animais (MALLICOTE, 2015; BOYLE, 2018).

O diagnóstico assertivo aliado ao uso de antibiograma para terapêutica direcionada são manobras de extrema importância para o sucesso da remissão clínica da doença, além de conferir estratégia para redução de custos, já que o tratamento da adenite costuma ser oneroso para criadores somando-se os gastos com hospitalização e fármacos, principalmente os antimicrobianos, que apresentam custos consideravelmente elevados (WESSE et al., 2008).

3.9.1 Resistência aos antimicrobianos

As infecções respiratórias são as causas mais frequentes de utilização de antimicrobianos em equinos, logo é de extrema importância à seleção do fármaco, bem como dosagem e administração adequadas (MORALES et al., 2010; MORAES, 2012). O desenvolvimento de resistência invariavelmente está relacionado com mutações, bem como aquisição de novos fatores de virulência ao agente etiológico, que aumenta seu grau de patogenicidade, fenômeno que vem sendo observado para *S. equi* ssp. *equi* (PANSANI, 2016).

S. equi spp. *equi* apresenta sensibilidade a penicilina, ceftiofur, cloranfenicol, eritromicina, enrofloxacin e às tetraciclina. No entanto, o surgimento de cepas

menos sensíveis é inevitável e dessa forma, há uma extensa variação no perfil de resistência, sendo o uso empírico e indiscriminado determinantes desses resultados (PANSANI, 2016; LACERDA, 2020).

A penicilina é o antibiótico de eleição para o tratamento da adenite tendo em vista o consenso da considerável sensibilidade dos *Streptococcus*, incluindo a subespécie *equi* haja vista que em estudos realizados por Sweeney et al. (2005) nos Estados Unidos de América, Manzoor et al. (2008) no Paquistão e Kirinus et al. (2011) no Brasil, constataram susceptibilidade a penicilina em todos os isolados, o que confere uma resposta consistente e positiva em relação a utilização do fármaco. Contudo, estudo recente realizado por Pansani et al. (2016) divergem desses resultados, quando relataram que 5 dos 27 isolados de *S. equi ssp. equi* apresentando resistência a penicilina (TASCA, 2018; LACERDA, 2020).

Além da resistência bacteriana a terapia antimicrobiana prejudica o desenvolvimento da imunidade adquirida após infecção natural, diminuindo exposição antigênica, tornando o animal susceptível tanto à reinfeção, quanto a complicações do garrotilho, outro fator limitante do uso deste antimicrobiano (BOYLE et al., 2018). Pringle et al. (2019), comunicaram resultados que fornecem fortes evidências de que o tratamento com penicilina durante a fase aguda da doença pode prejudicar a persistência da imunidade humoral contra *S. equi ssp equi*, sugerindo que sem a estimulação imunológica contínua, a resposta com os anticorpos diminui no decorrer do tempo.

Embora terapêutica antibiótica seja desencorajada, dados sobre a eficácia dessa classe de fármacos ainda estão disponíveis e os resultados dos estudos supracitados ressaltam a importância de estabelecer terapêutica orientada pelo antibiograma, tendo em vista que respeitar o tempo de carência mínima para tratamento com antibióticos considerando-se o perfil de resistência múltipla de *S. equi ssp equi* somada à interferência dos antimicrobianos na resposta imune dos animais, confirmam medidas que podem reduzir potencialmente o limiar de resistência (BOYLE et al., 2018; KIRINUS et al., 2011, PANSANI, 2016; LACERDA, 2020). O Estudo do potencial de ação de outros antibióticos com testes para determinação da dosagem adequada para efeito efetivo pode contribuir para inovação do tratamento do garrotilho (LEE et al., 2020).

3.10 PROFILAXIA E CONTROLE

A profilaxia da adenite equina ainda constitui um grande desafio para pesquisadores que têm explorado o potencial imunogênico de *S. equi* ssp *equi* com o intuito de desenvolver uma vacina eficaz e inócua (BOYLE et al., 2018, SIERRA 2019). Estudos remotos reportaram a utilização de subunidades da proteína M ou fragmentos dela, tendo em vista que é o principal imunógeno descrito e associado à produção de vacinas (FLOCK et al., 2006; JAVED et al., 2016). Além destas subunidades, são encontradas bacterinas que utilizam, na maioria das vezes, cepas autóctones de *S. equi* ssp *equi* associadas ao hidróxido de alumínio como adjuvante (MACIEL, 2012; CUNHA et al., 2019).

Vacinas vivas atenuadas de estimulação da imunidade local são descritas, sendo elas a (Pinnacle IN™), obtida a partir de uma cepa mutante não encapsulada que inibe a síntese da cápsula de ácido hialurônico, outro antígeno importante, utilizado via intranasal e (Equilis Strep E™) cepa atenuada com deleção de gene indicada para administração via submucosa na parte interna do lábio (JACOBS et al., 2000; CURSONS et al., 2015). No entanto, há controvérsias entre os estudos quanto à utilização dessas vacinas tendo em vista a formação de abscessos nos locais de inoculação e desenvolvimento de púrpura hemorrágica, conferindo os principais efeitos adversos que determinaram, inclusive, a suspensão da comercialização (GUSS et al., 2009; CURSONS et al., 2015; BOYLE, 2018).

Essa controvérsia é atribuída, principalmente, à utilização de Equilis Strep E tendo em vista que foi comprovado através de pesquisa que quando respeitadas as recomendações do fabricante, principalmente a utilização sem associação com outras vacinas, as reações adversas reduzem significativamente (KEMP-SIMONDS, 2007). Ademais Reinhold et al. (2009), relataram que a vacina é segura, demonstrando experimentalmente que fêmeas gestantes não apresentaram nenhuma reação sendo submetidas ao desafio com o imunizante.

Dentre os produtos nacionais estão disponíveis no mercado vacinas que contêm antígenos de *S. equi* subesp. *equi*, *S. pyogenes*, *Micrococcus pyogenes* e *Pasteurella multocida* (Laboratório Prado S/A), uma composta por uma suspensão de *S. equi* em soro fisiológico e inativada por calor (Hertape Calier Saúde Animal/AS), e outra constituída por cultivo total de *S. equi* inativado por formol e adsorvidos em gel de hidróxido de alumínio (Labovet) (ANDREI, 2002).

Atualmente a abordagem de novos antígenos e técnicas para aprimoramento dos resultados é descrita, subsidiada pela utilização de extratos proteicos de *Streptococcus equi* ssp *equi* encapsulados em nanopartículas (RODRIGUES et al., 2012), bem como cepa viva atenuada com deleção de seis genes, entre eles codificadores de superantígenos e proteína M específicos de *S. equi* ssp *equi* (ROBINSON et al., 2015) e, mais recente vacinação direcionada ao polissacarídeo microbiano N-acetil glucosamina (COHEN et al., 2020).

No Brasil, esse cenário não é diferente e a produção de proteína SeM recombinante (rSeM) é foco de pesquisa tanto para desenvolvimento de ELISA para avaliar imunologicamente os animais, quanto para produção de vacinas (MORAES, 2008). Maciel (2012) desenvolveu e avaliou a produção de rSeM utilizando como adjuvantes a subunidade B da enterotoxina termolábil de *Escherichia coli* (rLTB) e ou hidróxido de alumínio (Al(OH)₃) com resultados encorajadores, já que rSeM co-administrada com rLTB mostrou-se inócua para camundongos e cavalos e foi capaz de gerar um elevado título de anticorpos séricos direcionados à rSeM em ambas espécies.

Embora os estudos supracitados tenham conferido significativa resposta imunológica com resultados promissores, é unânime a necessidade de condução de novos estudos em detrimento de uma vacina que atenda aos requisitos mínimos de eficácia, associada à inocuidade, considerando a análise de custos benefícios (SIERRA., 2019).

Enquanto o respaldo vacinal ainda não for alcançado, a adoção de outras medidas de controle constitui alternativa primordial para diminuir o impacto do garrotilho nos plantéis, principalmente onde a doença é endêmica, frente à dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso, além de a terapêutica ser

onerosa para o criador (MORALES et al., 2010; TASCA, 2018; LACERDA 2020). Vale salientar que, embora as vacinas já disponíveis não induzam resistência populacional aceitável, os animais imunizados respondem muito mais rapidamente quando são submetidos à infecção natural e a doença se manifesta de forma mais branda (MORAES et al., 2009).

A detecção precoce de animais infectados com imediata separação de outros animais susceptíveis, com o objetivo de conter a disseminação do patógeno, é a priori o passo mais importante, e dessa forma, conhecer os sinais clínicos que caracterizam a doença é crucial (MORALES et al., 2010). Controle no fluxo sanitário aliado à quarentena imediata após a aquisição de novos animais, higiene e desinfecção de instalações e terapia direcionada e correta dos animais doentes, constituem as principais manobras de controle (BOYLE, 2016; MITCHELL et al., 2021).

Exames sorológicos são promissores como ferramentas de monitoramento, tanto da chegada de novos animais em plantéis, quanto acompanhamento de surtos, além de permitir avaliar resposta vacinal em animais submetidos a imunógenos (RIBAS et al., 2018). A técnica de ELISA é o principal teste indireto útil para determinação do estado imunológico do rebanho, uma vez que permite a diferenciação de animais em classes, tais como doentes, portadores, vacinados e negativos (HOBBO et al., 2010; RIBAS et al., 2018; EL-HAJE et al., 2019; PRINGLE et al., 2020). Além disso, a PCR é também ferramenta de controle associada à endoscopia de bolsas guturais e mostra-se como teste efetivo na detecção de animais portadores, o que contribui drasticamente no controle da adenite (RIIHMAKI et al., 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adenite equina é a enfermidade infectocontagiosa do trato respiratório mais diagnosticada em cavalos ao redor do mundo, sendo desafiadora para pesquisadores que tentam elucidar mecanismos diagnósticos e profiláticos adequados, através de pesquisas que envolvem o agente etiológico e seus mecanismos patogênicos. Testes laboratoriais com base em PCR e Elisa são eficazes como ferramenta diagnóstica e de acompanhamento clínico e imunológico de rebanhos afetados pelo garrotilho, mas o hemograma constitui exame de rotina adjuvante, mais acessível e de extrema importância, principalmente a nível de campo, onde testes mais robustos são menos disponíveis. O enfrentamento da enfermidade se abriga, substancialmente, no estabelecimento de medidas de controle, buscando evitar a disseminação da doença o que pode contribuir potencialmente para sanidade e bem-estar dos equinos.

5 REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHITMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 560 p.

ADAMS, M. F.; CASTRO, J. R.; MORANDI, F.; REESE, R. E.; REED, R. B.. The nasolacrimal duct of the mule:: anatomy and clinical considerations. **Equine Veterinary Education**. Usa, p. 636-642. 17 set. 2013.

ALBER, J.; EL-SAYED, U.; CORDEIROS, C.; HASSAN, Aa; BRANCO, R.; ZSCHÖCK, M. Multiplex polymerase chain reaction for identification and differentiation of *streptococcus equi* subsp *equi*. **Journal Of Veterinary Medicine**. Alemanha, p. 455-458. 2004.

AL-Ghamdi, G. M., 2012. Serology study of *Streptococcus equi* in Saudi Arabia. *Vet. Res.* 5(5), 107-109.

ANDREI, E. **Compêndio Veterinário - Dicionário Brasileiro de Medicamentos Veterinários**. 32^o ed. São Paulo. 2002, 699p.

ASHDOWN, R. R.; DONE, S. H.. **Atlas colorido de anatomia veterinária de equinos**. 2. ed. London: Elsevier, 2012. 648 p.

BOYLE, A. G. Strangles and its complications. **Equine Veterinary Education**. Usa, p. 149-157. 31 mar. 2017.

BOYLE, A. G.; RANKIN, S. C.; O'SHEA, K; STEFANOVSKI, D.; PENG, J; SONG, J; BAU, Haim H. Detection of *Streptococcus equi* subsp. *equi* in guttural pouch lavage samples using a loop-mediated isothermal nucleic acid amplification microfluidic device. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**. Pennsylvania, p. 01-07.

BOYLE, A. G.; STEFANOVSKI, D.; RANKIN, S. C. Comparison of nasopharyngeal and guttural pouch specimens to determine the optimal sampling site to detect *Streptococcus equi* subsp *equi* carriers by DNA amplification. **Bmc Veterinary Research**. Usa, p. 13-75, 2017.

BOYLE, A.G.; TIMONEY, J.F.; NEWTON, J.R.; HINES, M.T.; WALLER, A.s.; BUCHANAN, B.R.. *Streptococcus equi* Infections in horses: guidelines for treatment, control, and prevention of strangles revised consensus statement. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**. [S.l], p. 633-647. 2018.

BRASIL. Instrução Normativa, Nº 50, de 24 de Setembro de 2013. MAPA- Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2013.

BUDRAS, K. D; SACK, W. O.; ROCK, S. **Anatomy of the Horse**: with aaron horowitz and rolf berg. 6. ed. Frankfurt, Germany: Thieme Medical Publishers, 2012. 210 p.

BUSTOS, C.P.; MUÑOZ, A.J.; PICOS, J.A.; MORAS, E.V.; GUIDA, N.. Different strains of *Streptococcus equi* subsp. *equi* isolated from a guttural pouch empyema. **Journal Of Equine Veterinary Science**, Argentina, Elsevier, v. 32, n. 10, p. 19-20, 2012.

CÁRDENAS, D. M.; DUQUE, D. Tratamiento quirúrgico de condroides en las bolsas guturales de un equino mediante abordaje Whitehouse modificado. Reporte de caso. **Revista de La Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia**, v. 66, Universidad Nacional de Colombia, n. 2, p. 154-161, 2019.

Clark, C; Greenwood, S.; Boison, J.O.; Chirino-Trejo, M.; Dowling, P.M.; Bacterial isolates from equine infections in western Canada (1998–2003). **Can. Vet. J.** 49, 2008. 153–160.

COHEN, N. D.; CYWES-BENTLEY, C; KAHN, S. M.; BORDIN, Angela I.; BRAY, Jocelyne M.; WEHMEYER, S. Garrett; PIER, Gerald B.. Vaccination of yearling horses against poly-N-acetyl glucosamine fails to protect against infection with *Streptococcus equi* subspecies *equi*. **Plos One** Public Library of Science, United States, v. 15, n. 10, p. 34-38, 2020.

COMMONS, R.; SMEESTERS, P.; PROFT, T.; FRASER, J.; ROBINS-BROWNE, R.; CURTIS, N. Streptococcal superantigens: categorization and clinical associations. **Molecular Medicine**, 20(1): 48-62, 2014.

CORDONI, G; WILLIAMS, A; DURHAM, A; FLORIO, D; ZANONI, R. G; LARAGIONE; Roberto M. Rapid diagnosis of strangles (*Streptococcus equi* subspecies *equi*) using PCR. **Research In Veterinary Science**, Uk, Elsevier, v. 102, p. 162-166, 2015.

CUNHA, R. C.; LIMA, D. D.; SANTOS, A. C.; LEITE, F. P. L. Por que vacinar contra a adenite equina. Pelotas: Santa Cruz, 2019, v 1, 19 p.

CURSONS, R; PATTY, O; STEWARD, K. F.; WALLER, A. S. Strangles in horses can be caused by vaccination with Pinnacle I. N. **Vaccine**, Nited Kingdom, Elsevier, v. 33, n. 30, p. 3440-3443, 2015.

DAVIS, E. G.; FREEMAN, D. E.; HARDY, J. Respiratory infections: clinical problems. In: SELLON, Debra C.; LONG, Maureen T. (ed.). **Equine infectious diseases**. 2. ed. Usa: Elsevier, 2014. Cap. 1. p. 13-19.

DELPH, K. M; BEARD, L. A.; TRIMBLE, A. C.; SUTTER, M. E.; TIMONEY, J. F.; MORROW, J. K. Strangles, convalescent *Streptococcus equi* subspecies *equi* M antibody titers, and presence of complications. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**. Manhattan, p. 275-279, 2019.

DIAS, D. P. M.; BERNARDI, Nara S.; QUEIROZ, Junqueira, D. Primary bilateral guttural pouch empyema in a two-month-old foal. **Ciência Rural**. Santa Maria, p. 1062-1065. 2015.

DIXON, P. M.; JAMES, O. A. Equine guttural pouch empyema, why does it become chronic **Equine Veterinary Education**. Uk, p. 80-84, 2016.

DUFFEE, Lauren R; STEFANOVSKI, Darko; BOSTON, Raymond C; BOYLE, Ashley G. Predictor variables for and complications associated with *Streptococcus equi* subsp *equi* infection in horses. **Journal of The American Veterinary Medical Association**. S.l, p. 1161-1168. 2015.

DURHAM, A e; HALL, Y. S.; KULP, L.; UNDERWOOD, C.. A study of the environmental survival of *Streptococcus equi* subspecies *equi*. **Equine Veterinary Journal**. Usa, p. 861-864. 2018.

DYCE, K. M; SACK, W. O.; GERARDUS, W. C. J. **Tratado de anatomia veterinária**. Elsevier , 4. ed. Edinburgh, Scotland, 2010. 2172 p.

EL-HAGE, C. M; BANNAI, H; WIETHOELTER, A. K.; FIRESTONE, S.M; HEISLERS, C.M; ALLEN, J.; WALLERC, A.; GILKERSON, J. Serological responses of Australian horses using a commercial duplex indirect ELISA following vaccination against strangles. **Australian Veterinary Journal**. Austrália, p. 220-224, 2019.

FAOSTAT. Livestock: primary and processed. A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura, 2013.

FARROW, J.A.E.; COLLINS , M.D. Estudos taxonômicos sobre estreptococos do grupo sorológico C, G e L e táxons possivelmente relacionados. **Syst. Appl. Microbiol.** v 5, 483-493, 1984.

FIGUEIREDO, Lara Isabel Martins. Avaliação da integridade e da actividade de antígenos de *Streptococcus equi* encapsulados em lipossomas.129 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica, Departamento de Química e Bioquímica, Universidade de Lisboa Faculdade de Ciências, Lisboa, 2010.

FLOCK, M; KARLSTRON, A; LANNEGARD, J; GUSS, B; FLOCK, JI. Protective effect of vaccination with recombinant proteins from *Streptococcus equi* subespécie *equi* in a strangles model in the mouse. *Vaccine*, n 24, p. 4144-4151, 2006.

GALHARDO, Juliana Arena; MENEZES, Daniely Coelho de; OLIVEIRA, Nathalia Guedes de. Influenza equina: revisão de literatura. **Pubvet, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**, Mato Grosso do Sul, v. 08, p. 1698-1821, 2014.

GRANT, S.T.; EFSTRATION, A.; CHANTER,N. Laboratory diagnosis of strangles and the isolation of atypical *Streptococcus equi*. *Vet.Rec.*, v.133, p.215-216, 1993.

GUSS, B.; FLOCK, M.; FRYKBERG, L.; WALLER, A. S.; ROBINSON, C.; SMITH, K. C.; FLOCK, J. Getting to grips with strangles: an effective multi-component recombinant vaccine for the protection of horses from *Streptococcus equi*. **Plos Pathogens**, v. 5, n. 9, p. 584-586, 2009.

GUTIÉRREZ, María Patricia Arias. Strangles: the most prevalent infectious respiratory disease in horses worldwide. **Revista Ces Medicina Veterinaria y Zootecnia**, Medellín, v. 8, n. 1, p. 143-159, 2013.

HARRINGTON, D. J; SUTCLIFFE, I. C; CHANTER, N. The molecular basis of *Streptococcus equi* infection and disease. **Microbes And Infection**, [S.L.], Elsevier, v. 4, n. 4, p. 501-510, abr. 2002.

HARRIS, S. R.; ROBINSON, C.; STEWARD, K. F.; WEBB, K. S.; PAILLOT, R.; PARKHILL, J.; HOLDEN, M; WALLER, A. S. Genome specialization and decay of the strangles pathogen, *Streptococcus equi*, is driven by persistent infection. **Genome Research**. United Kingdom, p. 1360-1371. 2015.

HASSAN, A. A.; KHAN, I. U.; LAMMLER, C. Inter- and intraspecies variations of the 16S-23S rDNA intergenic spacer region of various streptococcal species. **Syst. Appl. Microbiol.** 26, 97–103, 2003.

HEATHER Z; Holden, M.T; Steward K. F.; Parkhill, J; Song, L.; Challis, G. L; Robinson, C.; Davis-Poynter, N; Waller A. S. A novel streptococcal integrative conjugative element involved in iron acquisition. **Mol Microbiol**, 2008.

HIGGINS, A.J.; SNYDER, J. R. The equine manual. 2 ed, W.B Saunders. Philadelphia, p. 75-78, 2006.

HOBO, S.; NIWA, H.; ANZAI, T.; JONES, J. H. Changes in serum antibody levels after vaccination for strangles and after intranasal challenge with *Streptococcus equi* subsp. *equi* in horses. **Journal Of Equine Veterinary Science**. Usa, p. 33-37, 2010.

HOLDEN, M. T. G.; HEATHER, Z.; PAILLOT, R.; STEWARD, K. F.; WEBB, K.; AINSLIE, F.; JOURDAN, T.; BASON, N. C.; HOLROYD, N. E.; MUNGALL, K. Genomic evidence for the evolution of *streptococcus equi*: host restriction, increased virulence, and genetic exchange with human pathogens. **Plos Pathogens**, v. 5, n. 3, p. 453-456, 2009.

HOUAISS, Antônio. **Dicionário Houaiss da Língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001. 3008 p.

HULTING, G.; FLOCK, M.; FRYKBERG, L.; LANNEGARD, J.; FLOCK, J. I.; GUSS, B. Two novel IgG endopeptidases of *Streptococcus equi*. **FEMS Microbiology Letters** , Volume 298, Issue 1, p 44-50, 2009.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa da Pecuária Brasileira. Efetivo dos Rebanhos, por tipo de Rebanho. Equinos, tabela 3939, 2019.

IJAZ, M.; KHAN, M. S.; DOURANI, A. Z.; SALEEM, M. H.; CHAUDHRY, A. S.; ALI, M. M.; MEHMOOD, K.; SHAHZAD, W. Prevalence and haemato-biochemical studies of strangles (*streptococcus equi*) affected horses in paki. **The Journal Of Animal & Plant Sciences**. Pakistan, p. 295-299, 2012.

IVENS, P. A. S.; MATTHEWS, D.; WEBB, K.; NEWTON, J. R.; STEWARD, K.; WALLER, A. S.; J, C. Robinson; SLATER, D.. Molecular characterisation of 'strangles' outbreaks in the UK: The use of M-protein typing of *Strept.* **Equine Veterinary Journal**. Uk, p. 359-364. 2011.

JACOBS, A. A.; GOOVAERTS, D.; NUIJTEN, P.J. Investigations towards an efficacious and safe strangles vaccine: submucosal vaccination with a live attenuated *Streptococcus equi*. *Vet. Rec.*, v.20, p.563-567, 2000.

JANNATABADI, A; MOHAMMADI, G R; RAD, M; MALEKI, M. Molecular identification of *Streptococcus equi* subsp. *equi* and *Streptococcus equi* subsp. *zooeconomicus* in nasal swabs samples from horses suffering respiratory infections in Iran. **Pakistan Journal Of Biological Sciences**. Iran, p. 468-471.

JAVED, R.; TAKU, A. K.; GANGIL, R.; SHARMA, R. K. Molecular characterization of virulence genes of *Streptococcus equi* subsp. *equi* and *Streptococcus equi* subsp. *zooeconomicus* in equines. **Veterinary World**. Índia, p. 875-881, 2016.

KEMP-SYMONDS, J; KEMBLE, T; WALLER, A. Modified live *Streptococcus equi* ('strangles') vaccination followed by clinically adverse reactions associated with bacterial replication. **Equine Veterinary Journal**, Uk, p. 284-286, 2007.

KIRINUS, J. K.; PÖTTER, L.; GRESSLER, L. T.; LEITE, F. L.L.; VARGAS, A. P.C. Perfil fenotípico e susceptibilidade antimicrobiana de *Streptococcus equi* isolados de equinos da região Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio Grande do Sul, p. 231-238, 2011.

LACERDA, J. S. Adenite equina na microrregião de Araçatuba.SP. 46f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Medicina Veterinária, São Paulo, 2020.

LAMAS, Manuel. Evolução equina: perspectiva cardiorrespiratória. perspectiva cardiorrespiratória 2010.

LEE, D. H.; BIRHANU, B. T.; LEE, Eon-Bee; LEE, S. J.; BOBY, N.; PARK, Y.; PARK, S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic integration for optimal dosage of cefquinome against *Streptococc*. **Veterinary Research**, v. 51, n. 1, p. 160-162, 2020.

LIBARDONI, F.; VIELMO, A.; FARIAS, L.; MATTER, L. B.; POTTER, L.; SPILKI, F. R.; VARGAS, A. C. Diversity of SeM in *Streptococcus equi* subsp. *equi* isolated from strangles outbreaks. **Veterinary Microbiology**. Santa Maria, p. 663-669, 2012.

LIBARDONI, Felipe. Equinos portadores de *streptococcus equi* subespécie *equi*: prevalência, fatores de risco e caracterização de alelos SeM. 58 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil, 2015.

LIMA, R. A. de S.; CINTRA, A. G. Revisão do estudo do complexo do agronegócio do cavalo. S.I: **Assessoria de Comunicação e Eventos**, MAPA, 2016. 56 p.

LINDAHL, S.; BÅVERUD, V.; EGENVALL, A.; ASPÁN, A.; PRINGLE, J. Comparison of sampling sites and laboratory diagnostic tests for s. *Equi* subsp. *Equi* in horses from confirmed strangles outbreaks. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 3, p. 542-547, 2013.

LÓPEZ-ÁLVAREZ, M.R.; SALZE, M.; CENIER, A.; ROBINSON, C.; PAILLOT, R.; WALLER, A.S. Immunogenicity of phospholipase A 2 toxins and their role in *Streptococcus equi* pathogenicity. **Veterinary Microbiology**, Elsevier, v. 204, p. 15-19, 2017.

MACIEL, Liana Flores. Desenvolvimento de vacina recombinante de proteína M de *Streptococcus equi* subsp. *equi*. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2012.

MAIR, T.; RUSH, B. **Equine respiratory diseases**. Usa: Blackwell Science Ltd, 2004.

MALLICOTE, Martha. Update on *Streptococcus equi* subsp *equi* Infections. **The Veterinary Clinics Of North America**. Equine Practice, USA, p. 27-41. 16 jan. 2015.

MANZOOR, S. et al. Occurrence of Lancefield group C streptococcal species in strangles cases of foals in Punjab, Pakistan. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 8, n. 1, p. 17-20, 2008.

MARTIN, B. B.; REEF, V. B.; PARENTE, E. J.; SAGE, A. D.. Causes of poor performance of horses during training, racing, or showing: 348 cases (1992-1996). **J Am Vet Med Assoc**. p. 554-558, 2000.

MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. Doenças infecciosas: **em animais de produção e de companhia**. [S.l]: Roca, 2015. 1296 p.

MIR, I. A.; KUMAR, B.; TAKU, A.; FARIDI, F.; BHAT, M. Altaf; BABA, N. A.; MAQBOOL, T. Bacteriological and molecular detection of *streptococcus equi* subsp. *Equi* and *streptococcus equi* sub. **Journal Of Equine Science**. Índia, p. 53-55, 2013.

MITCHELL, C.; STEWARD, K. F.; CHARBONNEAU, A. R. L.; WALSH, S.; WILSON, H.; TIMONEY, J. F.; WERNERY, U.; JOSEPH, M.; CRAIG, D.; VAN MAANEN, K. Globetrotting strangles: the unbridled national and international transmission of *Streptococcus equi* between horses. **Microbial Genomics**. S.l, p. 528-532, 2021.

MORAES, B. A. Antibioticoterapia para infecções respiratórias em equinos. 56 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

MORAES, C. M. Produção e avaliação de proteína SeM recombinante para o controle de Adenite Equina. 79 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2008.

MORAES, C. M.; VARGAS, A. P. C.; LEITE, F. P. L.; NOGUEIRA, C. E. W.; TURNES, C. G. Adenite equina: sua etiologia, diagnóstico e controle. **Ciência Rural**. Pelotas, p. 1944-1942, 2009.

MORALES, A. B. et al. Múltiple resistencia antibacteriana en aislados de equinos pura sangre de carreras en el hipódromo "La Rinconadall", Caracas, Venezuela. **Revista de Investigación Veterinaria del Perú**, v. 21, n. 2, p. 187-191, 2010.

NEWTON, J. R.; VERHEYEN, K.; TALBOT, N. C.; TIMONEY, J. F.; WOOD, J. L. N.; LAKHANI, K. H.; CHANTER, N.. Control of strangles outbreaks by isolation of guttural pouch carriers identified using PCR and culture of *Streptococcus equi*. **Equine Veterinary Journal**. Kentford, p. 515-526, 2000.

NORTH, S. E.; WAKELEY, P. R.; MAYO, N.; MAYERS, J.; SAWYER, J.. Development of a real-time PCR to detect *Streptococcus equi* subspecies *equi*. **Equine Veterinary Journal**, Uk, v. 46, n. 1, p. 56-59, 2013.

PAILLOT, R.; ROBINSON, C.; STEWARD, K.; WRIGHT, N.; JOURDAN, T.; BUTCHER, N.; HEATHER, Z.; WALLER, A. S.. Contribution of each of four superantigens to *Streptococcus equi*-induced mitogenicity, gamma Interferon synthesis and immunity. **Infect Immun**. United Kingdom, v. 78, n. 4, p. 1728-1739, 2010.

PAILLOT, R.; WRIGHT, N.; MCLEAN, R.; DARBY, A.; ANDERSON, E.; STEWARD, K.; WEBB, K.; PRIESTNALL, S.; ERLES, K.; SMITH, K.. Diversity of superantigens in *Streptococcus equi* and *zooepidemicus* populations. **Journal Of Equine Veterinary Science**. Uk, p. 03-95, 2012.

PANSANI, A. M.; GATTO, Honorato, I. R.; FRIAS, D. F. R.; KOZUSNY-ANDREANI, D. I. Prevalência e resistência a antibióticos de (*streptococcus equi*) da cavidade nasal de equinos hípidos no município de FERNANDOPÓLIS, SÃO PAULO, BRASIL. **Acta Veterinaria Brasilica**, [S.L.], Editora da Universidade Federal Rural do Semi-Arido, v. 10, n. 2, p. 144-149, 2016.

PARENTE, E. J. Guttural pouch disease. Proceedings of the 13th International Congress of the World Equine Veterinary, Budapest. . Budapest, p. 01-04. 2013.

PARKINSON, N. J.; ROBIN, C.; NEWTON, J. R.; SLATER, J.; WALLER, A. S.. Molecular epidemiology of strangles outbreaks in the UK during 2010. **Veterinary Record**, v. 168, n. 25, p. 666-666, 2011.

POULIN, A.; HUTCHINSON, M.; DUBE, M.; STOKES, M.; MITCHELL, S.; EDWARDS, A.; HARVEY, K.; MYER, A.; CAUSEY, R. Abatement of *streptococcus equi* in soiled equine bedding and compost. **Journal Of Equine Veterinary Science**. Orono, p. 117-122, 2018.

PRINGLE, J.; STORM, M.; WALLER, A.; RIIHIMÄKI, M. Influence of penicillin treatment of horses with strangles on seropositivity to *Streptococcus equi* ssp. *equi*-specific antibodies. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**. United Kingdom, p. 294-299, 2019.

PRINGLE, J.; VENNER, M.; TSCHESCHLOK, L.; WALLER, A. S.; RIIHIMÄKI, M. Markers of long term silent carriers of *Streptococcus equi* ssp. *equi* in horses. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, Germany, v. 34, n. 6, p. 2751-2757, 2020.

PUSTERLA, N.; KASS, P. H.; MAPES, S.; JOHNSON, C.; BARNETT, D. C.; VAALA, W.; GUTIERREZ, C.; MCDANIEL, R.; WHITEHEAD, B.; MANNING, J.. Surveillance

programme for important equine infectious respiratory pathogens in the USA. **Veterinary Record**, Usa, v. 169, n. 1, p. 12-12, 2011.

QUINN, P. J.; MARKEI, B.K.; CARTER, M.E.; W.J.DONNELLY; F.C.LEONARD. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. 507 p.

RANIERI, C.; SANTOS, B. A. Produção e comercialização de carne equina brasileira. Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural (Congresso). Campinas, SP, julho, 2018.

REECE, W. O.; ERICKSON, H. H.; GOF, J. P.; UEMURA, E. **Dukes: fisiologia dos animais domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2015. 1594 p.

REINHOLD, B.; VENNER, M. Safety of multiple, submucosal inoculations of a live attenuated strangles vaccine in pregnant mares. **Equine Veterinary Education**. Germany, p. 40-42, 2010.

RIBAS, L.M.; ROSA, M.C.; NOGUEIRA, C. W.; FINGER, I.S.; CUNHA, R.C.; LEITE, F.P.L. "Cell ELISA" como ferramenta auxiliar no controle da adenite equina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 1, p. 20-28, 2018.

RIBAS, L.M; MORAES, C. M.; LINS, L. A.; FLORES, E. F.; NOGUEIRA, C. W. Fatores de risco associados a doenças respiratórias em potros Puro Sangue Inglês do nascimento ao sexto mês de vida. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 6, p. 1789-1794, 19 jun. 2009.

RIBEIRO, M. G.; VARGAS, A. C. Garrotilho. In: MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. Doenças infecciosas em animais de produção e companhia. 1 Ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015, p. 327-339.

RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. C.; LEMOS, R. A. A.. **Doenças de ruminantes e equinos**. São Paulo: Varela, 2001. 426 p.

RIIHIMÄKI, M.; ASPÁN, A.; LJUNG, H.; PRINGLE, J. Long term dynamics of a *Streptococcus equi* ssp *equi* outbreak, assessed by qPCR and culture and SeM sequencing in silent carriers of strangles. **Veterinary Microbiology**, Uppsala, Elsevier, v. 223, p. 107-112, 2018.

ROBINSON, C.; HEATHER, Z.; SLATER, J.; POTTS, N.; STEWARD, K. F.; MASKELL, D. J.; FONTAINE, M. C.; LEE, J.; SMITH, K.; WALLER, A. S.. Vaccination with a live multi-gene deletion strain protects horses against virulent challenge with *Streptococcus equi*. **Vaccine**, United Kingdom, v. 33, n. 9, p. 1160-1167, 2015.

ROBINSON, C.; STEWARD, K. F.; POTTS, N.; BARKER, C.; HAMMOND, T.; PIERCE, K.; GUNNARSSON, E.; SVANSSON, V.; SLATER, J.; NEWTON, J. R. Combining two serological assays optimises sensitivity and specificity for the identification of *Streptococcus equi* ssp *equi*. **The Veterinary Journal**. Uk, p. 188-189, 2013.

RODRIGUES, M. A.; FIGUEIREDO, L.; PADRELA, L.; CADETE, A.; TIAGO, J.; MATOS, H. A.; AZEVEDO, E. G.; FLORINDO, H. F.; GONÇALVES, L. M. D.; ALMEIDA, A. J. Development of a novel mucosal vaccine against strangles by supercritical enhanced atomization spray-drying of *Streptococcus equi* extracts and evaluation in a mouse model. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, Lisboa, Elsevier, v. 82, n. 2, p. 392-400, out. 2012.

RUFFUS J. **De medicina equorum**, 1251.

SCHILD, Ana Lucia. Infecção por *Streptococcus equi*: garrotilho. In: RIET-CORREA, Franklin; SCHILD, Ana Lucia; MÉNDEZ, Maria del Carmen; LEMOS, Ricardo A. A. **Doenças de ruminantes e equinos**. São Paulo: Varela, 2001. p. 265-269.

Schutz, J. W. The *Streptococcus* of strangles. **J Comp Pathol Ther**;1(3):191–208, 1888.

SELLON, D. C.; LONG, M. T. **Equine infectious diseases**. 2. ed. Usa: Elsevier, 2014. 930 p.

SIERRA, T. A. O. Base molecular dos fatores de virulência de *Streptococcus equi*. 78f. Dissertação (Mestrado)- Curso de Medicina Veterinária (UFRPE), 2019.

SLATER, J. Bacterial Infections of the Equine Respiratory Tract. In: McGorum, B.; Dixon, P.; Robinson, E.; Schumacher, J. **Equine Respiratory Medicine and Surgery**. Philadelphia: Elsevier, 2007, 705p.

Sweeney C.R.;Timoney J.F.; Newton, J.R.; Hines, M.T. *Streptococcus equi* infections in horses: Guidelines for treatment, control, and prevention of strangles. *J. Vet. Intern. Med.* 19:123-134, 2005.

TASCA, C. Caracterização fenotípica e genotípica de *streptococcus equi* subespécie *equi* isolados de equinos doentes e portadores no rio grande do sul. 2018. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2018.

TAYLOR, S.; WILSON, D. *Streptococcus equi* subsp. *equi* (Strangles) Infection. **Clinical Techniques In Equine Practice**. S.l, p. 211-217. 2006.

THOMASSIAN, Armen. **Enfermidades dos Cavalos**. 4. ed. Botucatu-Sp: Varela, 2005. 537 p.

TIMONEY, J. F. The pathogenic equine streptococci. **Veterinary Research**, EDP Sciences, v. 35, n. 4, p. 397-409, 2004.

TIMONEY, J. F.; KUMAR, P. Early pathogenesis of equine *Streptococcus equi* infection (strangles). **Equine Veterinary Journal**. Usa, p. 637-642, 2008.

TIMONEY, J. F.; SUTHER, P.; VELINENI, S.; ARTIUSHIN, S. C. The Antiphagocytic Activity of SeM of *Streptococcus equi* Requires Capsule. **Journal Of Equine Science**. USA, p. 53-56, 2014.

TIOUAJNI, M.; DURAND, D.; BLONDEAU, K.; GRAILLE, M.; URVOAS, A.; VALERIO-LEPINIEC, M.; GUELLOUZ, A.; AUMONT-NICAISE, M.; MINARD, P.; VAN TILBEURGH, H. Structural and functional analysis of the fibronectin-binding protein FNE from *Streptococcus equi* spp. equi. **The Febs Journal**. França, p. 5513-5531, 2014.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 967 p.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 2489 p.

WALLER, A. S. New perspectives for the diagnosis, control, treatment, and prevention of strangles in horses. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, Elsevier, v. 30, n. 3, p. 591-607, 2014.

WALLER, A. S. Strangles: taking steps towards eradication. **Veterinary Microbiology**, v. 29, n. 16, p. 50-60, 2013.

WALLER, A. S. *Streptococcus equi*: breaking its strangles-hold. **Veterinary Record**, v. 182, n. 11, p. 316-318, 2018.

WALLER, A. S.; PAILLOT, R.; TIMONEY, J. F.. *Streptococcus equi*: a pathogen restricted to one host. **Journal Of Medical Microbiology**. UK, p. 1231-1240, 2011.

WALSTON, R. D.; HARRIS, M.; AGNEW, M. E.; MARTIN, B. B.; REEF, V. B.; BOSTON, R. C.; DAVIDSON, E. J.. Clinical and diagnostic features of inflammatory airway disease subtypes in horses examined because: 98 cases (2004 a 2010). **Journal Of The American Veterinary Medical Association**. [S.I], p. 1138-1145, 2013.

WEBB, K.; BARKER, C.; HARRISON, T.; HEATHER Z.; STEWARD, K. F.; ROBINSON, C.; NEWTON, J. R.; WALLER, A. S. Detection of *Streptococcus equi* subspecies equi using a triplex qPCR assay. **The Veterinary Journal**, UK, Elsevier, v. 195, n. 3, p. 300-304, 2013.

WESSE J.S.; BAPTISTE K.E.; BAVERUDE, V.; TOUTAIN, P.L. Guidelines for antimicrobial use in horses, p.161-182. Guide to antimicrobial use in animals. Blackwell publishing, Oxford. 2008.