



Abanico Veterinario. Janeiro-Dezembro 2022; 12:1-13. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2022.231>
Nota de pesquisa. Recebido:14/07/2022. Aceito:26/10/2022. Publicado:02/12/2022. Chave: e2022-45.
<https://www.youtube.com/watch?v=KNjfhacdsKQ>

Sobrevivência da *Pasteurella multocida* isolada de coelhos à lise induzida pelo sistema de complemento

Supervivencia de *Pasteurella multocida* aislada de conejo a la lisis inducida por el sistema complemento



Alcaraz-Sosa Elena^{*1, 2 ID}, Carmona-Gasca Carlos^{3 ID}, Salgado-Moreno Socorro^{3 ID}, Sahagún-Ruiz Alfredo^{**1 ID}

¹Laboratorio de Inmunología Molecular, Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. ²Departamento de Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Medicina Veterinaria y Zootecnia, Calzada del Hueso 1100, Colonia Villa Quietud, Coyoacán, 09460, Ciudad de México, México. ³Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Nayarit, Km 3.5 Carretera Compostela - Chapalilla, Compostela, Nayarit, México CP 63700 *Autor responsável: Elena Alcaraz Sosa. **Autor para correspondência: Alfredo Sahagún Ruiz. E-mail: ealcaraz@correo.xoc.uam.mx, carmonagasca@uan.edu.mx, socorro.salgado@uan.edu.mx, sahaun@unam.mx

RESUMO

A pasteurelose é uma doença bacteriana que causa danos econômicos em sistemas de produção de coelhos em todo o mundo e é uma zoonose comprovada em humanos infectados por animais de companhia. O sistema de complemento causa a lise de vários microrganismos patogênicos ao formar o complexo de ataque à membrana. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a atividade do complemento do soro humano sobre a capacidade de sobrevivência de um isolado virulento de *Pasteurella multocida* tipo A. A bactéria foi obtida de um caso clínico de um coelho com pneumonia, por meio de esfregaço nasal para isolamento em cultura pura e identificação por testes bioquímicos. A *P. multocida* foi desafiada por 30 minutos a 37 °C, soro humano normal e soro humano inativado pelo calor. A lise por ação do complemento teve uma redução significativa na viabilidade do microrganismo em comparação com a cultura desafiada com complemento inativado ($P < 0,05$); no entanto, $51,07 \pm 1,70$ % conseguiram escapar da atividade lítica do complemento. A presente investigação conclui que o sistema de complemento oferece proteção parcial contra infecções por *P. multocida* sorotipo A que causam pasteurelose pneumônica em coelhos.

Palavras-chave: Pasteurelose, inibição do desenvolvimento, bactérias, complexo de ataque à membrana.

RESUMEN

La pasteurelisis es una enfermedad bacteriana que provoca daños económicos en sistemas de producción cunícola de todo el mundo y es una zoonosis comprobada en humanos infectados por los animales de compañía. El sistema complemento causa la lisis de diversos microorganismos patógenos formando el complejo de ataque a la membrana. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la actividad del complemento sérico humano sobre la capacidad de supervivencia de un aislado virulento de *Pasteurella multocida* tipo A. La bacteria se obtuvo de un caso clínico de una coneja con neumonía, por medio de un hisopado nasal para aislamiento en cultivo puro e identificación por pruebas bioquímicas. *P. multocida* fue enfrentada por 30 min a 37°C, a suero humano normal y a suero humano inactivado por calor. La lisis por la acción del complemento tuvo una reducción significativa en la viabilidad del microorganismo comparado



con el cultivo enfrentado al complemento inactivado ($P < 0.05$), sin embargo, el 51.07 ± 1.70 % logró evadir la actividad lítica del complemento. En la presente investigación se concluye que el sistema complemento ofrece protección parcial contra infecciones por *P. multocida* serotipo A causante de pasteurelosis neumónica en conejos.

Palabras clave: Pasteurelosis, inhibición del desarrollo, bacteria, complejo de ataque a la membrana.

INTRODUÇÃO

A *Pasteurella multocida* é uma bactéria Gram-negativa que afeta uma ampla gama de espécies domésticas. É um patógeno que faz parte da microbiota normal da cavidade oral, da orofaringe e do trato respiratório superior, atuando como agente primário e oportunista (Aktories *et al.*, 2012; Register & Brockmeier, 2019). Em leporídeos, causa broncopneumonia aguda e crônica, rinite atrófica purulenta, sinusite, atrofia dos cornetos nasais, distorção da maxila, também está associada a otite média, infecção genital, pioderma, septicemia e afeta seu crescimento (Massacci *et al.*, 2018; D'Amico *et al.*, 2022).

A pasteurelose é uma das doenças bacterianas mais graves dos coelhos, causando danos econômicos aos sistemas de produção em todo o mundo (El-Sheikh *et al.*, 2021). Essa doença é frequentemente endêmica na produção de coelhos e estima-se que sua prevalência varie de 7 a quase 100% (Zhu *et al.*, 2020). A ocorrência da doença é inevitável em qualquer unidade de produção animal e leva a perdas econômicas (Quesada *et al.*, 2013). Os coelhos podem ser infectados pela *P. multocida* após o nascimento e a incidência da infecção aumenta com a idade até aproximadamente 5 meses, sendo que a maioria dos coelhos adultos foi infectada e é portadora da *P. multocida* (Palócz *et al.*, 2014).

A transmissão antropozoonótica ocorre por meio de mordidas de animais, arranhões, lambedura de abrasões na pele ou contato com secreções nasais, sem esquecer que a *P. multocida* é o isolado mais frequente observado em infecções humanas (Souza, 2009; Wilson & Ho, 2013; Abreu *et al.*, 2018; D'Amico *et al.*, 2022). A prevalência de antissoros para *P. multocida* foi duas vezes maior em indivíduos saudáveis com exposição ocupacional (Wilson & Ho, 2013), indicando que a exposição a animais aumenta a probabilidade de infecção e, em quase todos os casos, a morte parece ser o resultado de uma complicação da infecção adquirida por meio do contato com animais (Hey *et al.*, 2012). O uso de coelhos como animais de companhia expõe os proprietários à infecção por *P. multocida*; isso foi documentado, mas a questão não foi identificada como um problema de saúde pública (Lin *et al.*, 2006; Per *et al.*, 2010; Ferreira *et al.*, 2016; D'Amico *et al.*, 2022).

O sistema de complemento consiste em mais de 50 proteínas circulantes que são produzidas no fígado, com biossíntese extra-hepática ocorrendo em fibroblastos, células T e B, adipócitos e células endoteliais. O complemento gera uma reação enzimática em



cadeia que pode ser ativada por três vias: a via clássica, a via alternativa e a via da lectina (Bajic *et al.*, 2015; Mathern & Heeger, 2015), participa da resposta imune e é ativado pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, células danificadas e complexos imunes (Bajic *et al.*, 2015). Para eliminar esses patógenos, a cascata do complemento desencadeia sua opsonização, o que facilita sua fagocitose, sua lise pela polimerização do complexo de ataque à membrana, bem como uma resposta pró-inflamatória que leva ao recrutamento e à ativação de células imunes da resposta imune inata e adaptativa (Ricklin *et al.*, 2010; Bajic *et al.*, 2015; Mathern & Heeger, 2015).

A tendência atual para o tratamento da pasteurelose baseia-se na aplicação de antibióticos, mas nos últimos anos houve um interesse maior em terapias alternativas para seu tratamento (Kubatzky, 2012; Moreno-Torres *et al.*, 2019). O efeito do sistema de complemento e sua modulação para controlar o desenvolvimento de vários microrganismos infecciosos foram demonstrados, mas a atividade do complemento sérico contra *P. multocida* isolada de coelhos não foi avaliada. Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a atividade do complemento do soro humano sobre a capacidade de sobrevivência de um isolado virulento de *P. multocida* tipo A.

MATERIAL E MÉTODOS

Um coelho-leão (*Oryctolagus cuniculus*), fêmea, de seis meses de idade, apresentando semiologia compatível com pneumonia produtiva, com moderada secreção esbranquiçada das vias nasais, foi tratado com enrofloxacin por via oral por mais de três meses. A secreção foi coletada em cotonete para isolamento do agente causador em ágar sangue (AS) e incubada por 24 horas a 37 °C. Após o isolamento em cultura pura, a caracterização foi realizada por meio de técnicas padrão de identificação fenotípica e, para a identificação do tipo capsular, foram realizados testes de hialuronidase e acriflavina, seguindo as metodologias descritas por Koneman & Allen (2008). Os procedimentos contidos neste trabalho foram endossados pelo Comitê Interno para o Cuidado e Uso de Animais (CICUA), comércio DC-2016/2-1.

Para os ensaios de sobrevivência, as bactérias foram subcultivadas em ágar sangue (AS) por 24 h e, em seguida, uma colônia foi inoculada em caldo de infusão de cérebro e coração (CICC) por 16 h a 37 °C com agitação de 185 rpm até que a cultura atingisse uma densidade óptica de 0,43 a 600 nm (aproximadamente $3,42 \times 10^8$ bactérias/mL). Em seguida, centrifugado a 4.400 Xg a 21 °C por 15 minutos, o pellet bacteriano foi lavado uma vez com solução salina tamponada com fosfato (PBS) e ajustado para 1×10^3 bactérias/tubo. Foi usado soro humano normal (SN) com complemento ativo e, para o controle, o complemento foi inativado pelo aquecimento do soro humano a 56 °C por 30 minutos (SIC); a concentração final do soro foi de 40 %. As bactérias foram incubadas com SN ou SIC a 37 °C por 30 minutos sob agitação de 190 rpm. A cultura foi então centrifugada a 5.500 Xg, decantando o sobrenadante, o pellet foi suspenso em 100 µL



de PBS, foram realizadas diluições de dez vezes até 10⁻⁴, para semear por extensão em AS em triplicata, incubando a 37 °C por 18 h para determinar o número de unidades formadoras de colônias (UFC), a porcentagem de sobrevivência foi calculada considerando o número de colônias obtidas após a incubação com SIC como 100% de sobrevivência.

Os resultados do teste de sobrevivência foram analisados por meio de média, intervalo e desvio padrão, também comparados pelo teste ANOVA unidirecional, em que um valor de $P < 0,05$ foi interpretado como significativo. O teste acima foi realizado com o software GraphPad Prism versão 6.0.0 para Windows ([GraphPad Prism, 2012](#)).

RESULTADOS

As bactérias foram isoladas em cultura pura e abundantemente em AS do cotonete nasal do coelho (*Oryctolagus cuniculus*) e se desenvolveram em 24 horas de incubação. Em seguida, foi realizada a coloração de Gram, foram observados bacilos Gram-negativos e, com a coloração de Giemsa, bacilos com aparência bipolar. Os testes bioquímicos realizados estão descritos na Tabela 1 e as imagens na Figura 1. O agente causador foi identificado como *P. multocida* e, pelo teste de hialuronidase, foi subclassificado em tipo capsular A.

Tabela 1. Testes bioquímicos padrão e antibiograma aplicados ao isolado de *P. multocida* obtido do coelho doente

PROVA DE IDENTIFICAÇÃO	Resultado	IDENTIFICAÇÃO DO SOROTIPO	Resultado
Oxidase	+		
Ágar TSI	6	Acriflavina	-
Motilidade	-	Hialuronidasa	+
Glicose	+		
Desenvolvimento em ágar sangue	+	ANTIBIOGRAMA	
Hemólise	-	Cefotaxima	S
Desenvolvimento em MacConkey	-	Ciprofloxacino	S
Redução de nitrato	+	Neomicina	R
Indole	+	Norfloxacina	S
Ureia	-	Sulfametoxazol-trimetoprima	S
Citrato de Simmons	-	Imipenem	S

Positivo (+), Negativo (-), Sensível (S), Resistente (R)

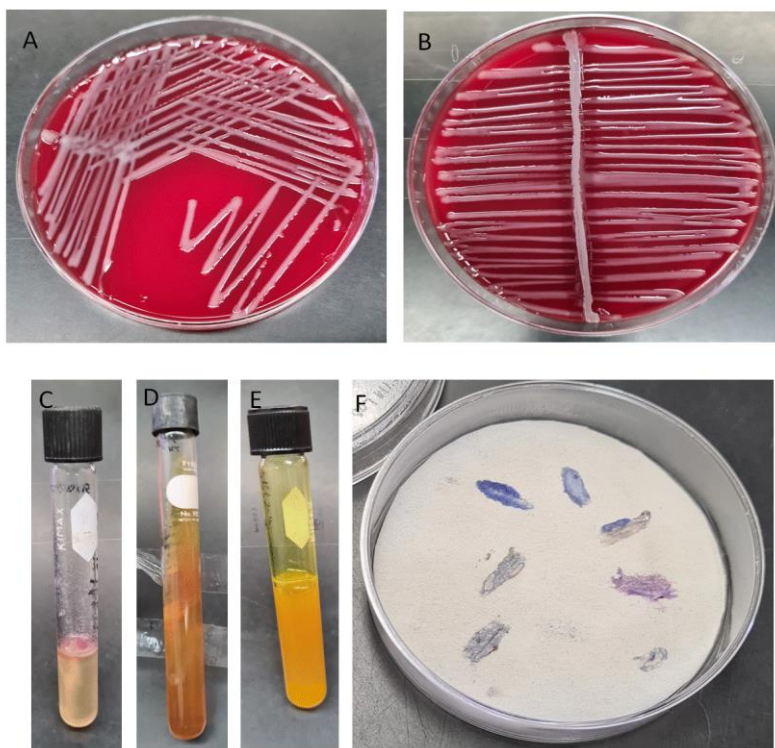


Figura 1. Testes bioquímicos aplicados para a identificação de *P. multocida* isolada do cotonete nasal do coelho cabeça de leão. A) Cultura pura em placa de ágar sangue sem hemólise. B) Teste de hialuronidase positivo. C) Teste SIM; indol positivo, produção de sulfeto de hidrogênio negativa e motilidade negativa. (D) Teste TSI; produção negativa de gás, produção negativa de sulfato de hidrogênio e fundo e superfície amarelos. (E) Teste de acriflavina negativo. (F) Teste de oxidase positivo

O efeito do sistema complementar sobre a *P. multocida* foi avaliado após a incubação da cultura bacteriana com SN ou 40 % de SIC por 30 minutos. Em dez experimentos independentes, as bactérias viáveis foram quantificadas e a porcentagem de células sobreviventes foi calculada pela comparação do número de bactérias viáveis incubadas nos dois tratamentos. Os resultados indicam que o sistema de complemento sérico tem ação bactericida sobre a *P. multocida*; o ensaio mostrou que a cultura tratada com o SN permitiu uma sobrevivência *in vitro* de $51,07 \pm 1,70$ %, em relação ao SIC ($P < 0,05$) (Figura 2).

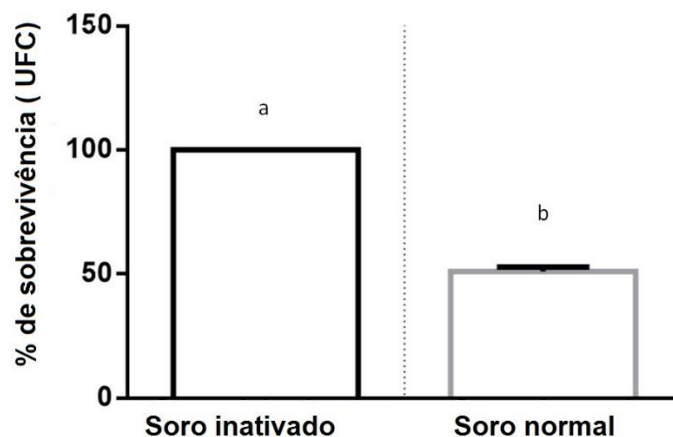


Figura 2. Sobrevivência de *P. multocida* à ação do sistema de complemento presente no soro. O número de UFCs de *P. multocida* que se desenvolveram após a incubação com SIC é mostrado à esquerda e à direita quando incubado com SN. SIC= soro inativado a 56 °C por 30 min. SN= soro normal (n=10). a- b As médias com letras diferentes são estatisticamente diferentes ($P < 0,05$)

DISCUSSÃO

A presença de *P. multocida* capsular tipo A foi confirmada em um coelho cabeça de leão (*Oryctolagus cuniculus*) com apenas uma secreção esbranquiçada nas narinas. Os sinais e lesões comumente observados são rinite, sinusite, conjuntivite, dacriocistite, secreção nasal e ocular. Outros achados não respiratórios são meningite, dermatite e piometra, que o paciente não apresentou (Rosell & De La Fuente, 2016; Massacci *et al.*, 2018). A *P. multocida* é a bactéria responsável pela pasteurelose em coelhos (Aktories *et al.*, 2012; Wilson & Ho, 2013), apesar da diversidade de sinais e lesões que esses animais podem apresentar, essa doença deve ser suspeitada mesmo com poucos sinais respiratórios.

A tendência de usar coelhos como animais de companhia tem aumentado, sua coabitação com humanos é mais próxima em comparação com coelhos de produção; portanto, seu estado de saúde deve ser monitorado para evitar doenças zoonóticas (D'Amico *et al.*, 2022). A pasteurelose causa alta morbidade e mortalidade em coelhos, independentemente de sua finalidade zootécnica, seja na produção, como animais de laboratório ou como animais de companhia (Aktories *et al.*, 2012; D'Amico *et al.*, 2022), portanto, a vigilância da pasteurelose em coelhos que convivem com humanos deve ser monitorada.

O tipo capsular A é isolado principalmente em casos de pasteurelose em coelhos e também foi relatado como causa da doença em outras espécies de mamíferos, como cabras, ovelhas, porcos e gado (Soriano-Vargas *et al.*, 2012). O tipo capsular A também está fortemente associado à cólera aviária em todo o mundo em várias espécies de aves,



como perus, galinhas (Harper *et al.*, 2012; Guan *et al.*, 2020), patos (Soriano-Vargas *et al.*, 2012) e outras aves selvagens (Wilson & Ho, 2013).

Internacionalmente, há tendências para identificar a *P. multocida* por meio de testes moleculares, como PCR, mas a identificação por técnicas fenotípicas padrão é confiável para fornecer uma caracterização definitiva (Dziva *et al.*, 2008). Isso consiste no isolamento da bactéria em ágar 5 % ram AS ou ágar de infusão de cérebro e coração (CICC), sem crescimento em ágar MacConkey, observação microscópica de bacilos curtos pleomórficos, não flagelados, Gram-negativos, com coloração bipolar com Giemsa, crescendo como aeróbios facultativos a 37 °C (Dziva *et al.*, 2008; WOA, 2012; Panna *et al.*, 2015; D'Amico *et al.*, 2022). Os testes bioquímicos resultam em catalase, oxidase e indole positivas, fermentação de sacarose, glicose e maltose (Dziva *et al.*, 2008; WOA, 2012; Wilson & Ho, 2013; Panna *et al.*, 2015). O acima exposto associado à apresentação da doença em coelhos é suficiente para caracterizar definitivamente a bactéria (Dziva *et al.*, 2008), como observado no isolado, em que também foi observado um teste de hialuronidase positivo para identificá-lo como *P. multocida* capsular tipo A.

O antibiograma realizado após a identificação mostra que o isolado de *P. multocida* é suscetível à cefotaxima, ciprofloxacina, norfloxacina, sulfametoxazol-trimetoprima e imipenem e resistente à neomicina; o histórico clínico relata que o paciente foi tratado com enrofloxacin por mais de 3 meses sem nenhuma melhora. Palócz *et al.* (2014) relatam que a enrofloxacin é um bom antibiótico contra infecções por *P. multocida*, mas que a via oral de administração não apresenta bom efeito. Bourély *et al.* (2019) e Jamali *et al.* (2014) também relatam que as cepas isoladas de suínos e coelhos são sensíveis, mas as isoladas de bovinos e patos são resistentes. A sensibilidade e a resistência aos antibióticos da *P. multocida* são altamente variáveis, dependendo em grande parte das concentrações bacterianas, das dosagens de antibióticos e das espécies animais.

Os isolados de *P. multocida* capsular tipo A de todas as espécies são sensíveis a uma ampla gama de antibióticos, como florfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol e penicilinas (Gunathilake *et al.*, 2015). Ao contrário do que foi mencionado acima, foi relatado que os isolados bovinos apresentam resistência acentuada à penicilina G, estreptomicina, oxitetraciclina, ampicilina e tianfenicol (Jamali *et al.*, 2014), e são suscetíveis à amoxicilina, amicacina, cefazolina, ceftiofur, cefquinoma, cloranfenicol, enrofloxacin, florfenicol e canamicina (Jamali *et al.*, 2014; Bourély *et al.*, 2019). Para obter a máxima eficácia contra a *P. multocida*, os antibióticos de escolha devem ser administrados em combinação. As melhores combinações são com amoxicilina e ácido clavulânico, doxiciclina com metronidazol, clindamicina com ciprofloxacina ou combinação de trimetoprim-sulfametoxazol ou ceftriaxona (Wilson & Ho, 2013). A escolha de antibióticos em coelhos é limitada, pois muitos antibióticos orais afetam a microbiota intestinal, levando a infecções como a clostridíase (Elazab *et al.*, 2018). Dada a variabilidade da



suscetibilidade e da resistência demonstradas pela *P. multocida*, é muito importante que, antes da administração da terapia antibiótica, seja sempre realizado um teste de suscetibilidade a antibióticos.

O plasma sanguíneo possui elementos capazes de proteger o organismo da presença de patógenos, incluindo o sistema de complemento. Neste estudo, foi observado o efeito inibitório do complemento sérico contra a *P. multocida*. A inibição do desenvolvimento da *P. multocida* no SN pela ação do complemento foi demonstrada em contraste com o SIC, onde as proteínas do sistema de complemento foram desnaturadas. O sistema complemento é a principal resposta humoral do sistema imune inato e tem grande relevância na proteção contra bactérias e outros patógenos invasores devido à sua atividade opsonizante e citolítica sobre o patógeno, além de sua atividade pró-inflamatória (Carroll & Isenman, 2012). Embora o sistema de complemento tenha demonstrado ter ação bactericida contra a *P. multocida*, há outros componentes no sangue que têm ação inibitória sobre o crescimento da bactéria (Nicholson, 2016). A capacidade do indivíduo de controlar a infecção também depende de outros componentes do sistema imunológico, como a produção de anticorpos IgA que inibem a infecção e o crescimento da bactéria na mucosa respiratória, enquanto sua invasão nos tecidos depende da produção de anticorpos IgG juntamente com a ativação do sistema Complemento (Aktories *et al.*, 2012).

As cepas encapsuladas de *P. multocida* sorogrupo A de origem aviária são altamente resistentes ao complemento e crescem ativamente no soro (Harper *et al.*, 2012; Guan *et al.*, 2020). No entanto, o isolado de *P. multocida* obtido do coelho foi parcialmente sensível à ação do complemento, como é o caso de mutantes espontâneos com cápsula reduzida ou cepas que foram tratadas com hialuronidase, que geralmente são mais suscetíveis à aglutinação, destruição e fagocitose do soro mediada por complemento e neutrófilos (Guan *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021). O *Rodentibacter pneumotropicus* (anteriormente *Pasteurella pneumotropica*) sobrevive 50% quando incubado com SN, portanto, o *R. pneumotropicus* desenvolveu mecanismos para burlar o sistema de complemento humano que podem aumentar a eficiência para acessar e colonizar tecidos internos onde pode causar infecções graves (Sahagun-Ruiz *et al.*, 2014).

As infecções por *P. multocida* em humanos surgem como resultado de feridas em que mordidas ou arranhões de coelhos estão envolvidos, evidenciando a antropozoonose (Lin *et al.*, 2006; Per *et al.*, 2010; D'Amico *et al.*, 2022). Quando essas infecções não resultam de feridas de mordidas, elas geralmente estão relacionadas ao contato de lesões na pele, nasal-orofaríngea ou na mucosa respiratória superior, especialmente em crianças pequenas, idosos, gestantes ou pessoas imunocomprometidas (Baud *et al.*, 2012; Wilson & Ho, 2013, D'Amico *et al.*, 2022). Os coelhos usados para uso doméstico que são portadores de *P. multocida* são uma fonte potencial de infecção para humanos expostos



a coelhos infectados, como veterinários, proprietários, criadores e funcionários de abatedouros que estão em contato com eles.

CONCLUSÕES

Há uma redução no número de UFCs de *P. multocida* quando expostas ao complemento ativo presente no soro humano normal em comparação com aquelas expostas ao soro inativado. O complemento humano é um componente do sistema imunológico que oferece resistência parcial ao desenvolvimento de *P. multocida* capsular tipo A.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi financiada pelo projeto PAPIIT IN221021 DGAPA-UNAM concedido a Alfredo Sahagún Ruiz. Na mesma linha, o Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia do México (CONACyT) concedeu a bolsa de doutorado a Luz Elena Alcaraz Sosa (subsídio 168668).

LITERATURA CITADA

ABREU F, Rodríguez-Lucas C, Rodicio MR, Vela AI, Fernández-Garayzábal JF, Leiva, PS, Fernández J. 2018. Human *Pasteurella multocida* infection with likely zoonotic transmission from a pet dog, Spain. *Emerging Infectious Diseases*. 24(6):1145. ISSN: 1080-6059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004854/>

AKTORIES K, Orth JH, Adler B. 2012. *Pasteurella multocida*. *Current Topics of Microbiology and Immunology*. 361:1. ISSN: 0070-217X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23230602>

BAJIC G, Degn SE, Thiel S, Andersen GR. 2015. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *Journal of the European Molecular Biology Organization*. 34(22):2735-2757. ISSN: 0261-4189. <https://doi.org/10.15252/emboj.201591881>

BAUD D, Bizzini A, Jatón K, Achtari C, Prod'hom G, Greub G. 2012. *Pasteurella multocida* zoonotic ascending infection: an unusual cause of tubo-ovarian abscess. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 12(1):84-85. ISSN: 1530-3667. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0610>

BOURÉLY C, Cazeau G, Jouy E, Haenni M, Madec JY, Jarrige N, Gay E. 2019. Antimicrobial resistance of *Pasteurella multocida* isolated from diseased food-producing animals and pets. *Veterinary Microbiology*. 235:280-284. ISSN: 0378-1135. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.07.017>



CARROLL MC, Isenman DE. 2012. Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*. 37(2):199-207. ISSN: 1074-7613.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.002>

D'AMICO F, Casalino G, Bozzo G, Camarda A, Lombardi R, Dimuccio MM, Circella E. 2022. Spreading of *Pasteurella multocida* Infection in a Pet Rabbit Breeding and Possible Implications on Healed Bunnies. *Veterinary Sciences*. 9(6):301. ISSN: 2306-7381.
<https://doi.org/10.3390/vetsci9060301>

DZIVA F, Muhairwa AP, Bisgaard M, Christensen H. 2008. Diagnostic and typing options for investigating diseases associated with *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*. 128(1-2):1-22. ISSN: 0378-1135.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.018>

EL-SHEIKH SM, Youssef FM, Mohamed HI, El-Saber Batiha G, Albrakati A, Galal AA. 2021. Efficacy of grape seed hydro-alcoholic extract in the treatment of experimentally *Pasteurella multocida* infected rabbits. *Veterinary Medicine and Science*. 7(3):923-934. ISSN: 2053-1095. <https://doi.org/10.1002/vms3.446>

ELAZAB ST, Schrunk DE, Griffith RW, Ensley SM, Dell'Anna G, Mullin K, Hsu WH. 2018. Pharmacokinetics of cefquinome in healthy and *Pasteurella multocida*-infected rabbits. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 41(3):374-377. ISSN: 1365-2885.
<https://doi.org/10.1111/jvp.12489>

FERREIRA TSP, Moreno LZ, Felizardo MR, de Gobbi DDS, Filsner PHdLN, de Moura Gomes VT, Moreno AM. 2016. Pheno-and genotypic characterization of *Pasteurella multocida* isolated from cats, dogs and rabbits from Brazil. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 45:48-52. ISSN: 2356-6140.
<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.02.004>

GRAPHPAD Prism. 2012. GraphPad Software®. version 6.0.0 for Windows, San Diego, California USA. www.graphpad.com

GUAN L, Zhang L, Xue Y, Yang J, Zhao Z. 2020. Molecular pathogenesis of the hyaluronic acid capsule of *Pasteurella multocida*. *Microbial pathogenesis*. 149:104380. ISSN: 0882-4010. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104380>

GUNATHILAKE R, Verma A, Caffery M, Sowden S. 2015. *Pasteurella multocida* peritonitis after cat scratch in a patient with cirrhotic ascites. *Infectious Disease Reports*. 7(2):5937. ISSN: 2036-7449. <https://doi.org/10.4081/idr.2015.5937>



HARPER M, Boyce JD, Adler B. 2012. The Key Surface Components of *Pasteurella multocida*: Capsule and Lipopolysaccharide. In: Aktories K, Orth J, Adler B. *Pasteurella multocida*. Current Topics in Microbiology and Immunology. 361. Springer, Berlin, Heidelberg. ISBN: 9783642310164. https://doi.org/10.1007/82_2012_202

HEY P, Gow P, Torresi J, Testro A. 2012. Cirrhosis, cellulitis and cats: a 'purrfect' combination for life-threatening spontaneous bacterial peritonitis from *Pasteurella multocida*. Case Reports. *British Medical Journal*. 2012:007397. ISSN: 1757-790X. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007397>

JAMALI H, Rezagholipour M, Fallah S, Dadrasnia A, Chelliah S, Velappan RD, Ismail S. 2014. Prevalence, characterization and antibiotic resistance of *Pasteurella multocida* isolated from bovine respiratory infection. *The Veterinary Journal*. 202(2):381-383. ISSN: 1090-0233. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.07.024>

KONEMAN EW, Allen S. 2008. Koneman. Diagnostico Microbiologico/Microbiological diagnosis: Texto Y Atlas En Color/Text and Color Atlas: Ed. médica panamericana. ISBN: 9500608952.
https://books.google.com.ec/books?id=jyVQueKro88C&printsec=frontcover&source=gbs_vpt_reviews#v=onepage&q&f=false

KUBATZKY KF. 2012. *Pasteurella multocida* and immune cells. *Pasteurella multocida*. 53-72. ISBN: 9783642310171. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-31017-1>

LI N, Feng T, Wang Y, Li P, Yin Y, Zhao Z, He F. 2021. A single point mutation in the *hyaC* gene affects *Pasteurella multocida* serovar A capsule production and virulence. *Microbial pathogenesis*. 159:105145. ISSN: 0882-4010.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105145>

LIN PH, Bush RL, Zhou W, Peden EK, Lumsden AB. 2006. Endovascular treatment of traumatic thoracic aortic injury—should this be the new standard of treatment? *Journal of vascular surgery*. 43(2):22-29. ISSN: 1097-6809.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.10.068>

MASSACCI FR, Magistrali CF, Cucco L, Curcio L, Bano L, Mangili P, Christensen H. 2018. Characterization of *Pasteurella multocida* involved in rabbit infections. *Veterinary Microbiology*. 213:66-72. ISSN: 1873-2542. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.023>

MATHERN DR, Heeger PS. 2015. Molecules great and small: the complement system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 10(9):1636-1650. ISSN: 1555-905X. <https://doi.org/10.2215/cjn.06230614>



MORENO-TORRES A, Malvido-Jiménez IR, de la Peña-Moctezuma A, Castillo-Sánchez LO, Fraga TR, Barbosa AS, Sahagún-Ruiz A. 2019. Culture-attenuated pathogenic *Leptospira* lose the ability to survive to complement-mediated-killing due to lower expression of factor H binding proteins. *Microbes and Infection*. 21(8-9):377-385. ISSN: 1769-714X. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.03.001>

NICHOLSON LB. 2016. The immune system. *Essays in biochemistry*. 60(3):275-301. ISSN: 1744-1358. <https://doi.org/10.1042/ebc20160017>

PALÓCZ O, Gál J, Clayton P, Dinya Z, Somogyi Z, Juhász C, Csikó G. 2014. Alternative treatment of serious and mild *Pasteurella multocida* infection in New Zealand White rabbits. *BMC Veterinary Research*. 10(1):1-7. ISSN: 1746-6148. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0276-6>

PANNA SN, Nazir KNH, Rahman MB, Ahamed S, Saroare MG, Chakma S, Majumder UH. 2015. Isolation and molecular detection of *Pasteurella multocida* Type A from naturally infected chickens, and their histopathological evaluation in artificially infected chickens in Bangladesh. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 2(3):338-345. ISSN: 2311-7710. <http://dx.doi.org/10.5455/javar.2015.b104>

PER H, Kumandaş S, Gümüş H, Öztürk MK, Çoşkun A. 2010. Meningitis and subgaleal, subdural, epidural empyema due to *Pasteurella multocida*. *The Journal of emergency medicine*. 39(1):35-38. ISSN:0736-4679. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.04.008>

QUESADA SP, Paschoal JAR, Reyes FGR. 2013. Considerations on the aquaculture development and on the use of veterinary drugs: special issue for fluoroquinolones-a review. *Journal of Food Science*. 78(9):R1321-R1333. ISSN: 1750-3841. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12222>

REGISTER KB, Brockmeier SL. 2019. Pasteurellosis. In: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, Zhang J. Diseases of swine 884-897. John Wiley and Sons. Hoboken. ISBN: 9781119350927. <https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch57>

RICKLIN D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. 2010. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature immunology*. 11(9):785-797. ISSN: 1529-2916. <https://doi.org/10.1038/ni.1923>

ROSELL J, de La Fuente L. 2016. Causes of mortality in breeding rabbits. *Preventive Veterinary Medicine*. 127:56-63. ISSN:1873-1716. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.03.014>



SAHAGUN-RUIZ A, Granados Martínez AP, Breda LC, Fraga TR, Castiblanco Valencia MM, Barbosa AS, Isaac L. 2014. *Pasteurella pneumotropica* evades the human complement system by acquisition of the complement regulators factor H and C4BP. *PLoS One*. 9(10):e1111194. ISSN: 1932-6203.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.01111194>

SORIANO-VARGAS E, Vega-Sánchez V, Zamora-Espinosa JL, Acosta-Dibarrat J, Aguilar-Romero F, Negrete-Abascal E. 2012. Identification of *Pasteurella multocida* capsular types isolated from rabbits and other domestic animals in Mexico with respiratory diseases. *Tropical Animal Health Production*. 44(5):935-937. ISSN:1573-7438.

<https://doi.org/10.1007/s11250-011-9995-x>

SOUZA MJ. 2009. Bacterial and Parasitic Zoonoses of Exotic Pets. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 12(3):401-415. ISSN: 1558-4232.

<https://doi.org/10.1016/j.cvex.2009.06.003>

World Organization for Animal Health (WOAH). 2012. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. *Infection Bursal Disease*. 12:549-565. ISBN: 9290446226.

<https://doi.org/10.1017/S0031182005007699>

WILSON BA, Ho M. 2013. *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clinical microbiology reviews*. 26(3):631-655. ISSN: 1098-6618.

<https://doi.org/10.1128/cmr.00024-13>

ZHU W, Fan Z, Qiu R, Chen L, Wei H, Hu B, Wang F. 2020. Characterization of *Pasteurella multocida* isolates from rabbits in China. *Veterinary Microbiology*. 244:108649. ISSN: 1873-2542. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108649>

[Errata Erratum](#)

<https://abanicoacademico.mx/revistasabanico-version-nueva/index.php/abanico-veterinario/errata>