

REVISTA BRASILEIRA DE
BUIATRIA



Volume II - 2022

DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS



Associação Brasileira
de Buiatria

DOENÇAS INFECCIOSAS AFETANDO A REPRODUÇÃO DE BOVINOS

INFECTIOUS DISEASES AFFECTING BOVINE REPRODUCTION

Monique Tomazele Rovani^{1,4} , Fabiane Pereira de Moraes^{2,4} , André Gustavo Cabrera Dalto^{1,4} ,
Fabrício Dias Torres^{3,4}  e Bernardo Garziera Gasperin^{2,4} 

RESUMO

As doenças infecciosas podem impactar diretamente o sistema reprodutivo (transporte de gametas, ambiente uterino, embrião/feto) ou afetar indiretamente a sobrevivência embrionária/fetal (disfunção uterina e de envoltórios fetais). Nesse documento, serão discutidas as principais doenças infecciosas causadas por vírus, bactérias e protozoários mais prevalentes hoje no Brasil que afetam o desempenho reprodutivo, considerando diagnósticos e informações obtidas até o presente momento. Além disso, serão discutidos pontos relevantes para a assertividade do diagnóstico, como a importância de estabelecer rotina diagnóstica com apoio laboratorial para a tomada de decisão frente ao problema.

Palavras-chave: aborto, morte embrionária, natimorto.

ABSTRACT

Infectious diseases can directly impact the reproductive system (germ cells transport, uterine environment, embryo/fetus) or indirectly affect embryonic/fetal survival (uterine and placental dysfunction). In this document, the main infectious diseases caused by viruses, bacteria and protozoa that affect reproductive performance most prevalent today in Brazil will be discussed, considering diagnoses and information obtained so far. In addition, main topics for the assertiveness of the diagnosis will be pointed, such as the importance of establishing a diagnostic routine with laboratory support, and decision-making in the face of the problem.

Keywords: abortion, embryonic death, stillbirth.

1 Setor de Grandes Ruminantes, Faculdade de Veterinária (FAVET), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

2 Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

3 AxyS Análises, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

4 Rede Fibra, Rio Grande do Sul, Brasil.



Autor para correspondência:
monique.rovani@ufrgs.br

Revista Brasileira de Buiatria
Doenças Infecciosas e Parasitárias,
Volume 2, Número 1, 2022

ISSN 2763-955X

DOI:10.4322/2763-955X.2022.006



Associação Brasileira
de Buiatria



INTRODUÇÃO

Muitas doenças infecciosas podem impactar na performance reprodutiva, afetando diretamente o sistema reprodutivo (transporte de gametas, ambiente uterino, embrião/feto) ou indiretamente afetando a sobrevivência embrionária/fetal (disfunção uterina e de envoltórios fetais) (Figuras 1 e 2). Infecções não específicas do trato reprodutivo também são importantes, no entanto, a presente revisão focará nas doenças infecciosas enzoóticas sobre o desempenho reprodutivo.

A evolução das biotécnicas da reprodução com consequente incremento nos resultados e redução de custo dos procedimentos nas últimas décadas tornou mais acessível a sua implementação nos rebanhos em larga escala, aumentando lotação nos rebanhos e consequentemente a produtividade, além de possibilitar avançar rapidamente em genética e melhoramento animal. Isso tem mudado o perfil da ocorrência de doenças em certas situações. Em rebanhos leiteiros, o uso de ferramentas que vão desde a inseminação artificial (IA) até a fertilização *in vitro* (FIV) tornou-se uma realidade comum. A partir dessas mudanças, o uso de sêmen com partidas atestadas livres de doenças tem reduzido a preocupação com doenças venéreas clássicas, a exemplo de campilobacteriose e tricomonose, mas ainda é a realidade de vários rebanhos de corte que, mesmo usando IA, fazem uso de touros de repasse, possibilitando a transmissão das doenças.

Sob essa perspectiva, o sucesso dos resultados das implementações de biotécnicas e o potencial de avanço exponencial em melhoramento genético esbarram em um ponto crucial e básico: na sanidade. O objetivo desse documento é revisar as doenças mais prevalentes, não necessariamente por serem as únicas, mas por oferecerem a possibilidade da adoção de rotinas diagnóstica, entendimento de situação e implementação de medidas de controle e prevenção. Serão discuti-

dos pontos importantes para a assertividade do diagnóstico e para as referidas tomadas de decisões frente aos problemas.



Figura 1. Abortos em bovinos. (A) Embrião estimado em 35 dias e (B) feto bovino estimado em setenta dias e envoltórios fetais após expulsão decorrente de aborto. Nesses casos, a coleta e envio do material para laboratório de diagnóstico é imprescindível para pesquisa do possível agente etiológico causador do aborto.



Figura 2. Fetos bovinos abortados. (A) Feto abortado de gestação estimada em cem dias, em grau avançado de autólise, o que dificulta o diagnóstico de possível agente etiológico. O feto foi localizado no canal vaginal através de palpação retal durante exame de diagnóstico de gestação e foi retirado manualmente, situação comum em casos de aborto pela dilatação reduzida do trato genital, dificultando a expulsão do feto. (B) Conteúdo uterino com característica de maceração fetal, observado após incisão de útero obtido em abatedouro (sem história clínica). (C) Feto abortado de gestação em processo de desidratação dos tecidos fetais.

AGENTES VIRAIS

■ Diarreia Viral Bovina (BVD)

Diagnosticado na década de 1940 a partir de um surto de doenças gastrointestinais de bovinos, o Vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) é um vírus RNA envelopado, da família *Flaviviridae* e gênero *Pestivirus*, sendo os genótipos BVDV-1, -2 e HoBi-like (HoBi-PeV) endêmicos no rebanho brasileiro¹. A infecção ocorre através da mucosa respiratória ou gastrointestinal, com viremia primária subsequente, resultando em disseminação do vírus pela via hematogênica. A infecção transitória, frequentemente cursa com doença subclínica e acaba não sendo detectada. Entretanto, ainda que menos frequente, pode resultar em sinais inespecíficos como febre, perda de apetite, ulceração em mucosas por alguns dias; ou na ocorrência esporádica em forma de surtos por cepas virulentas de BVDV com a presença dos sinais clínicos mais intensos. A infecção aguda é seguida de imunodepressão transitória, o que

possibilita a instalação de doenças secundárias e torna a ocorrência da infecção ainda mais impactante²⁻⁴. No Brasil e em outros países há relatos da identificação de anticorpos para BVDV em bubalinos, mas os impactos clínicos relacionados ainda não estão bem esclarecidos⁵.

As perdas reprodutivas podem ser a consequência economicamente mais visível e importante da infecção pelo BVDV, com manifestações que vão desde a redução de desempenho reprodutivo até surtos de abortos, ocorrência de natimortos e bezerros malformados⁶. Há evidências de efeito da infecção com BVDV sobre a função ovariana, mais especificamente sobre a taxa de crescimento folicular e número de folículos subordinados por onda folicular⁷. Da mesma forma, oócitos expostos ao BVDV Hobi-like têm o desenvolvimento embrionário subsequente prejudicado; e oócitos expostos à BVDV tipos 1 e 2 produziram embriões positivos para BVDV *in vitro*⁸.

Em fêmeas gestantes, a infecção pelo BVDV pode apresentar transmissão transplacentária e infectar o concepto em desenvolvimento, com um resultado



dependente do estágio da gestação e imunidade da mãe e do feto. A infecção no início da gestação pode levar à perda embriofetal, tendo sido observada morte embriônica precoce⁹, danos diretos ao embrião¹⁰ e bloqueio da rota de sinalização de interferon-tau, proteína essencial para o reconhecimento materno da gestação¹¹. Vacas prenhes infectadas subclínicamente com BVDV sofrem aborto principalmente entre dez e noventa dias depois da infecção, mas a perda do concepto pode ocorrer durante toda gestação.

A manutenção do vírus nos rebanhos ocorre a partir da formação de animais imunotolerantes após a infecção fetal, quando a matriz suscetível é exposta à cepa não citopatogênica do BVDV entre 42 e 125 dias de gestação, resultando no nascimento de bezerros persistentemente infectados (PI). Os animais PI em geral nascem fracos (Figura 3A), porém em muitos casos são aparentemente normais (Figura 3B), eliminando constantemente grandes quantidades do vírus em secreções e excreções ao longo de sua vida, tornando-se a principal fonte de eliminação e transmissão viral¹². Novilhas PI apresentaram alterações em suas populações foliculares, sendo que os títulos virais no

fluido folicular ovariano foram maiores do que os títulos de BVDV no soro coletado desses animais¹³. Além disso, vacas PI sempre geram bezerros PI¹⁴. A infecção transplacentária com o BVDV entre os dias cem e 150 de gestação pode resultar em defeitos congênitos, como hipoplasia cerebelar e cegueira, uma vez que corresponde ao período de organogênese fetal final dos sistemas nervoso e imune. Já no terço final de gestação, a infecção resulta em bezerros normais ao nascimento, mas soropositivos para BVDV².

Infecções testiculares prolongadas e persistentes foram descritas em estudo com touros soronegativos expostos à infecção natural ou ao desafio intranasal com BVDV tipo 1b. Os animais não apresentaram sinais clínicos de infecção em sua maioria, mas vírus ou RNA viral eram detectados em amostras de sêmen por períodos prolongados (até 2,7 anos). No entanto, a transmissão de BVDV à fêmeas susceptíveis não foi detectada, indicando que a capacidade de transmissão via cópula ou IA pode ser pouco relevante, ou ainda, que o pequeno número de animais utilizados no estudo não tenha permitido observar a transmissão¹⁵. Dessa forma, até o momento, não se recomenda o uso de



Figura 3. Bezerros persistentemente infectados (PI) pelo Vírus da Diarreia Viral Bovina (*). (A) Bezerros contemporâneos da raça Simmental, demonstrando desenvolvimento atrasado do animal PI (*) em relação aos demais (não infectados) e (B) bezerros nascidos de parto gemelar, aparentemente normais, mas diagnosticados como PI (*), que eliminam constantemente grandes quantidades do BVDV.



sêmen de touros positivos para BVDV, tanto para monta natural ou IA, devido ao risco potencial de transmissão de patógenos para fêmeas durante a reprodução.

Em outro estudo, após a inseminação artificial de doadoras de embriões livres de BVDV com sêmen congelado de um touro PI, observou-se que o vírus foi detectado no muco uterino de todos os animais inseminados (n=35), bem como no fluido folicular e corpo lúteo de todos os animais eutanasiados (n=11). As doadoras tiveram a soroconversão em três a cinco semanas após a IA. Embriões foram coletados e lavados ou não conforme recomendação da Sociedade Internacional de Transferência de Embriões (IETS). O vírus BVDV foi detectado em 24% dos embriões não lavados e 10% permaneceram positivos para BVDV após lavagem sequencial. Isso indica que o BVDV pode ser transmitido por IA resultando na produção de alguma proporção de embriões contaminados; no entanto, parece que quando lavados, o risco de transmissão do BVDV às receptoras ou descendentes é baixo¹⁶.

Melhorar a imunidade do rebanho através de vacinação, aliada a programas de identificação e eliminação de animais PI e adoção de medidas de biossegurança limitam o impacto reprodutivo associado à BVDV, sendo esses três fatores o tripé do controle do agente. Um dos principais objetivos da vacinação é prevenir a formação de bezerros PI. Atualmente no Brasil dispomos de vacinas inativadas (custando entre R\$7 a R\$14 a dose por animal, usualmente combinada com antígeno de outros agentes e necessita da primeira dose adicionada de reforço), que geralmente são consideradas mais seguras para animais prenhes, e, mais recentemente, tivemos acesso às vacinas vivas atenuadas (custando em torno de R\$21 a dose por animal, dose única). Uma metanálise de mais de quarenta estudos publicados indica que o uso de vacinas vivas atenuadas foi mais eficaz na redução do risco de aborto do que o uso de vacinas inativadas. Ainda assim, ambos tipos de vacina são eficazes na prevenção de aborto e infecção fetal por

BVDV. O estudo também indica que o aborto em fêmeas vacinadas contra BVDV é reduzido em quase 45% em comparação com controles não vacinados e a proteção fetal é de quase 85%. A infecção de fêmeas livres de BVDV durante um período suscetível da gestação pode resultar em infecção fetal em mais de 95% das exposições. Além disso, o risco de prenhez é aumentado em aproximadamente 5% em ensaios de campo de vacinas contra BVDV¹⁷. Dessa forma, a vacina é uma ferramenta preventiva importante e a sua utilização é fundamental. Com auxílio do diagnóstico sorológico podemos compreender o desafio do rebanho (atualmente sendo possível diferenciar anticorpos vacinais daqueles resultantes da infecção), estabelecer as melhores estratégias de vacinação, frequência e momento de utilização além de entender o que podemos esperar da utilização da ferramenta e quais as medidas associadas a ela devemos adotar.

Para o diagnóstico do BVDV, é recomendado iniciar por uma triagem sorológica associada à avaliação dos resultados produtivos da fazenda, considerando a ocorrência de manifestações clínicas e resultados reprodutivos. A detecção de anticorpos para BVDV pode indicar possível presença de animais PI, que devem ser rastreados. Para a detecção dos animais imunitolerantes, recomenda-se a pesquisa do antígeno do BVDV em soro, sangue total ou amostras de biópsia de orelha por ELISA, isolamento viral em cultivo celular ou a pesquisa de RNA viral por PCR de amostras biológicas para ambas as infecções. Em relação à biossegurança, a introdução de novos animais ao rebanho deve ser evitada e, sempre que necessária, os animais introduzidos ao rebanho devem ser coletados e testados para BVDV, uma vez que os animais PI servem de reservatórios/introdução do vírus nos rebanhos.

■ Herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1)

O herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1), agente causador de doenças como a rinotraqueíte infecciosa



bovina (IBR), a vulvovaginite pustular infecciosa (IPV) e balanopostite pustular infecciosa (IPB), é frequentemente associado à doença respiratória, conjuntivite, encefalite, repetição de estros, abortos, natimortos ou aumento da mortalidade de neonatos durante as primeiras semanas de vida e com malformação congênita. O BoHV-1 é um vírus DNA de fita dupla da família *Herpesviridae*¹⁸, sendo classificado em subtipos BoHV-1.1, -1.2a e -1.2b. Os isolados de vírus do subtipo 1, detectados em casos de IBR e no trato respiratório de fetos abortados, são prevalentes na Europa, América do Norte e América do Sul. Já o subtipo 2a é prevalente no Brasil, associado a infecções do trato respiratório e genital, incluindo IBR, IPV, IPB e abortos e o subtipo 2b, associado à IBR, IPV e IPB¹⁹. A infecção por BoHV-1 é endêmica na maioria dos rebanhos, com relatos de prevalência regional de 50 a 90% da população²⁰⁻²².

A infecção aguda é iniciada nas mucosas, sendo as secreções respiratórias, genitais e oculares as principais fontes de infecção, resultando em altos níveis de morte celular e apresentando excreção viral por sete a dez dias. Partículas virais invadem o sistema nervoso periférico após replicação inicial, e são transportadas aos gânglios regionais, estabelecendo a latência, período sem expressão de antígenos ou replicação viral. Em caso de reativação decorrente de estresse ou uso de imunodepressores, o vírus volta a replicar comumente no local de infecção primária, tornando esse animal uma fonte de infecção^{18,23}.

Após o acasalamento (monta natural ou IA), IPV e IPB geralmente se desenvolvem em um a três dias, sendo observada a mucosa da vulva ou pênis/prepúcio, respectivamente, hiperêmica com pequenas pústulas, micção frequente e lateralização da cauda das fêmeas, febre, depressão e anorexia. Por vezes, a forma subclínica pode acometer os animais. Geralmente, as lesões regridem de dez a catorze dias após o início da doença²³.

O vírus BoHV-1 pode causar danos no trato

reprodutivo, resultando em endometrite, ooforite, salpingite, infertilidade e abortos. Foi demonstrado que o BoHV-1 pode comprometer a taxa de maturação nuclear de oócitos obtidos de doadoras positivas, dependendo dos níveis de titulação de anticorpos e o DNA viral foi encontrado em complexos cumulus-oócito²⁴. Em um estudo com amostras de campo detectou-se proteína viral em 100% das amostras de útero das vacas soropositivas para BoHV-1. Os ovidutos e ovários continham BoHV-1 em 73,2% e 58,5%, respectivamente, das amostras de animais soropositivos. A presença do vírus não foi observada em nenhum dos órgãos genitais dos animais soronegativos²⁵. Nos machos, o BoHV-1 está associado à baixa qualidade do sêmen, o que pode resultar em uma menor taxa de concepção. O DNA viral foi encontrado em mais de 30% das amostras de sêmen obtidas de central de coleta²⁶ e, em outro estudo, observou-se que tanto sêmen fresco quanto congelado continham partículas virais infecciosas²⁷. Dada a latência dos herpesvírus, pode ocorrer ocasional reativação e excreção viral intermitente no sêmen, muitas vezes sem sinais clínicos, sendo que nem todas as partidas de sêmen estarão contaminadas. Dessa forma, em regiões endêmicas, sugere-se que sejam testadas ao menos duas palhetas por lote para a presença de BoHV-1 e BoHV-5, o que reduz o risco de transmissão via IA²⁸.

Os abortos geralmente ocorrem no terceiro trimestre de gestação, resultante de morte fetal após infecção sistêmica da mãe. O intervalo entre a exposição ao vírus e o aborto pode variar de quinze dias a meses (Figura 4). O BoHV-1 foi encontrado em envoltórios fetais de vacas infectadas no início do terceiro mês de gestação²⁹, e o DNA viral após o aborto³⁰. A exposição de um rebanho suscetível ao BoHV-1 pode resultar em surtos de aborto que variam de 25 a 60%. Foram relatados abortos após o uso de vacinas vivas em vacas prenhes e há evidências que novilhas livres de BoHV-1 que recebem vacina inativada são mais propensas a ter um ciclo estral normal e taxas de concepção

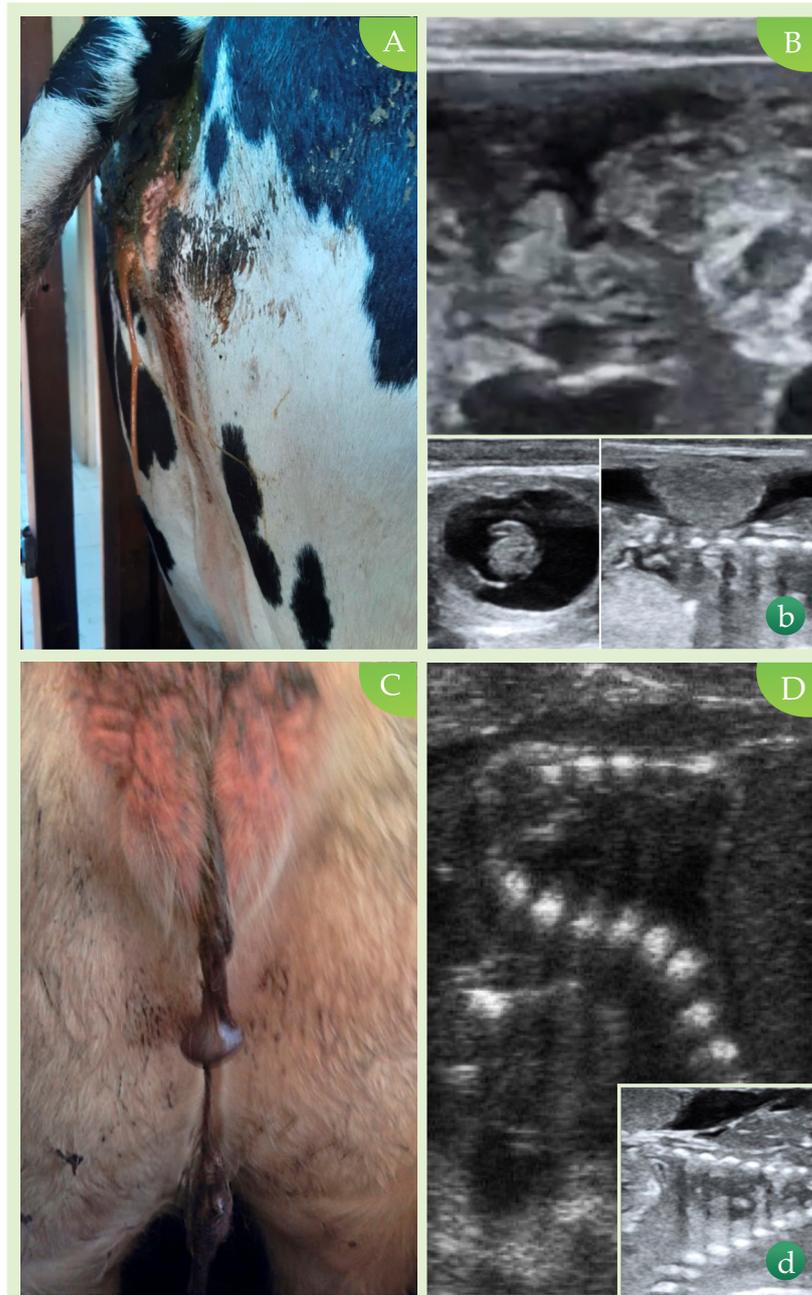


Figura 4. Imagens ultrassonográficas de vacas em processo de aborto versus gestação fisiológica. (A) Vaca com secreção uterina expelida em processo de aborto e (B) imagem ultrassonográfica uterina da vaca em A durante o aborto, podendo ser observadas membranas e estruturas soltas no lúmen uterino, diferente do observado em b. (b) Imagens ultrassonográficas em gestações fisiológicas, evidenciando a vesícula embrionária à esquerda em gestação de cerca de 35 dias envolta por conteúdo anecoico (líquido) e à direita, gestação em período fetal, podendo ser observado placentoma (placentônio) justaposto à parede uterina e estrutura óssea do feto, rodeados por conteúdo anecoico. (C) Vaca com membranas fetais sendo expelidas, em processo de aborto e (D) imagem ultrassonográfica uterina da vaca em C durante o aborto, podendo ser observado esqueleto do feto no lúmen uterino na ausência de conteúdo anecoico, diferente do observado em d. (d) Imagens ultrassonográficas em gestação fisiológica, evidenciando esqueleto do feto no lúmen uterino e placentoma na presença de conteúdo anecoico.

mais altas em relação às que recebem vacina viva modificada³¹. Em uma metanálise de estudos que avaliaram a eficácia da proteção vacinal foi demonstrada redução de 60% no risco de aborto em fêmeas vacinadas, com vacinas vivas modificadas e inativadas³².

Considerando a alta prevalência de animais latentemente infectados com o BoHV-1, muitos deles soronegativos, torna-se difícil a adoção de eliminação dos positivos. Ainda que os mecanismos de reativação viral não estejam completamente elucidados, sabe-se que o estresse é um fator predisponente. Nesse sentido,

o estabelecimento de medidas focadas em bem-estar animal e redução de estresse, associadas a protocolos vacinais, são as alternativas mais assertivas no controle e prevenção do BoHV-1.

AGENTES BACTERIANOS

■ Leptospirose bovina

A leptospirose é uma importante zoonose que acomete bovinos e outros mamíferos sendo causada



por espiroquetas patogênicas do gênero *Leptospira* spp. A doença possui distribuição mundial e é considerada endêmica em todos os continentes, ocasionando grande impacto econômico sobre a pecuária e representando um fator de risco para a ocorrência da enfermidade em humanos, o que evidencia sua importância dentro do conceito de saúde única^{33,34}.

O gênero *Leptospira* é composto por 66 espécies diferentes, que incluem mais de trezentos sorovares³⁵. Cada sorovar tende a ser adaptado a uma determinada espécie de mamífero, conhecida como hospedeiro de manutenção. No hospedeiro de manutenção, o sorovar causa sinais clínicos mais leves, enquanto a infecção por sorovares não adaptados resulta em um quadro agudo. Os bovinos são hospedeiros de manutenção de cepas do sorogrupo Sejroe, principalmente o sorovar Hardjo, que consiste em duas espécies: Hardjoprajtino pertencente a *L. interrogans* e Hardjobovis pertencente à espécie *L. borgpetersenii*. Sorovares que comumente causam doença grave em bovinos são as cepas adaptadas aos roedores, como *L. interrogans* sorovar *copenhageni*, e a cepa adaptada aos suínos, *L. interrogans* sorovar pomona (*L. pomona*)^{33,36}.

Após a bacteremia, o patógeno é capaz de colonizar os túbulos proximais renais e infectar cronicamente o rim³⁷, sendo liberado na urina, o que caracteriza a via de contaminação mais comum e importante fonte de manutenção da doença no rebanho. A disseminação da leptospirose depende de condições ambientais que favoreçam a sobrevivência do organismo, como calor e umidade. A infecção ocorre principalmente pelo contato direto com a urina, bem como pelo consumo de alimentos contaminados. A presença de cães nas pastagens e o contato direto de roedores com a ração do gado são fatores importantes na epidemiologia da doença e na sua prevalência no rebanho³⁸. Além disso, também pode ocorrer a transmissão venérea através do sêmen. Os touros podem ser infectados subclínicamente, sendo considerados importantes fontes de infecção. Além disso, a presença de *Leptospira* spp. no

fluido vaginal de vacas abatidas, associado à capacidade de penetração ativa da bactéria, via mucosas, sugerem que as fêmeas poderiam transmitir leptospirosas aos touros durante a monta natural^{39,40}.

A leptospirose bovina na maioria das vezes se manifesta de forma crônica e silenciosa, frequentemente desprezada e recentemente definida como Leptospirose Genital Bovina (LGB). Tanto a infecção por sorovares adaptados (adaptada) ou não adaptados (incidental) pode resultar nesses quadros crônicos que acometem o trato genital. A LGB reflete em baixa eficiência reprodutiva das fêmeas, incluindo repetição de estro, irregularidade dos intervalos entre estros, e morte embrionária. A forma aguda e grave da leptospirose é incomum e pode levar a abortos em qualquer período da gestação, redução na produção de leite, icterícia, nefrite, septicemia e até mesmo ocasionar o óbito do animal^{36,41-43}.

Corroborando com esta nova definição da leptospirose bovina, a partir da infecção experimental de embriões produzidos *in vitro* por *L. borgpetersenii* sorovar Hardjo, a bactéria foi capaz de penetrar a zona pelúcida de alguns embriões, os quais apresentaram danos na membrana e citoplasma⁴⁴. Dessa forma, sugere-se que embriões *in vivo* de animais infectados naturalmente possam ser penetrados por este microrganismo e que ele provoque danos que levem à morte embrionária. Além disso, o DNA de leptospira foi identificado a partir de fragmentos uterinos obtidos de vacas abatidas, amostras de útero fixadas em formalina e embebidas em parafina, de fragmento uterino obtido por biópsia de uma vaca subfértil e a partir de amostras de muco cérvico-vaginal e de fragmento uterino de vacas com infertilidade crônica, demonstrando que em bovinos o útero é um importante sítio extra-renal de infecção por *Leptospira* spp.⁴⁵⁻⁴⁷. Também foi identificada *L. interrogans* sorogrupo Sejroe em fluido folicular de 26,7% (67/251) das vacas vivas assintomáticas coletadas por aspiração folicular (OPU), destacando a importância de considerar a LGB na triagem para a



realização de biotécnicas da reprodução assistida, principalmente em vacas doadoras de oócitos⁴⁸.

Atualmente, uma grande variedade de testes sorológicos tem sido descrita, mas somente dois têm um papel no diagnóstico veterinário: o teste de aglutinação microscópica (MAT) e o ensaio imunoenzimático (ELISA). Além da sorologia, o diagnóstico da leptospirose é baseado em métodos diretos, como cultura bacteriológica e reação em cadeia da polimerase (PCR), que vem sendo cada vez mais utilizada para a detecção de leptospiras em tecidos e fluidos corporais de animais devido à sua sensibilidade e capacidade de fornecer um diagnóstico precoce⁴⁹. Apesar dos sinais clínicos relacionados ao trato reprodutivo, a maioria dos estudos tem se concentrado na detecção de leptospiras viáveis ou seu DNA na urina. Contudo, o DNA de *Leptospira* foi identificado em diversas amostras genitais (muco cérvico-vaginal e fragmento uterino) provenientes de vacas vivas com subfertilidade crônica, enquanto nenhuma das amostras de urina foi positiva⁵⁰. Esse achado enfatiza a importância de amostras genitais para o diagnóstico de LGB e como essa infecção pode ter sido diagnosticada erroneamente quando apenas amostras de urina foram analisadas.

Em virtude das características epidemiológicas da enfermidade e a diversidade de animais que podem atuar como reservatórios, o controle da leptospirose torna-se desafiador. Faz-se necessária a associação do tratamento com antibioticoterapia, estratégias de manejo e vacinação dos animais. Os antimicrobianos são usados para reduzir o número de animais infectados, minimizar a eliminação urinária e a transmissão entre os bovinos, sendo desconhecida a eficiência dessas drogas em outros locais de colonização, como o trato reprodutivo. Também podem ser utilizados como parte de um processo de quarentena, quando os animais são recém adquiridos. Recomenda-se a utilização de estreptomicina na dose única de 25 mg/kg por via intramuscular a fim de evitar a eliminação de leptospira na urina, sendo que em infecções crônicas podem ser

necessárias aplicações repetidas (três a cinco). Associado ao tratamento, podem ser aplicadas algumas estratégias de manejo, como separação entre bovinos e suínos, cuidado com armazenamento dos alimentos, controle de roedores, quarentena, isolamento de animais infectados, divisão de animais em lotes menores (rebanhos leiteiros) e restringir o acesso dos animais a locais com acúmulo de água contaminada. Entretanto, em casos de doença crônica (LGB) causada por cepas adaptadas, em que o bovino é o próprio reservatório e o isolamento dos animais é inviável, o controle deve ser focado no manejo reprodutivo e uso da IA^{36,51}.

O terceiro pilar para o controle da leptospirose é a imunização, método mais barato e essencial. As vacinas para uso veterinário são suspensões de uma ou mais cepas de leptospira patogênicas inativadas, de tal maneira que a atividade imunogênica seja mantida. As vacinas comerciais são produtos de células inteiras e são disponíveis globalmente para bovinos, suínos e cães. Normalmente, a vacinação contra a leptospirose é realizada anualmente em rebanhos fechados e a cada seis meses em rebanhos abertos (que realizam a compra de animais), preferencialmente antes da estação de monta. A vacinação provou ser apenas parcialmente eficaz, devido à imunidade ser restrita aos sorovares presentes na vacina^{33,49,51}. Além disso, não se tem conhecimento do efeito real das vacinas na infecção reprodutiva.

Mais estudos focados nas consequências dessa infecção no trato reprodutivo devem ser conduzidos, visando a melhor compreensão da ação da bactéria neste sistema para o melhor controle e redução de distúrbios reprodutivos, conseqüentemente abrandando seu impacto econômico.

■ Campilobacteriose genital bovina

A campilobacteriose genital bovina (CGB) é uma doença infecciosa venérea que pode afetar a fertilidade e ocasionar grandes impactos econômicos em rebanhos que utilizam a monta natural como principal



forma de acasalamento ou que fazem o uso de touros de repasse após IA. A enfermidade é causada pela bactéria gram negativa, microaerófila, móvel, com formato espiral ou de “S”, do gênero *Campylobacter*. *C. fetus* possui duas subespécies relevantes para a saúde reprodutiva bovina: *C. fetus* subespécie *fetus* (Cff), comensal no trato gastrointestinal, mas que pode migrar para o trato genital e ocasionar abortos esporádicos; e o *C. fetus* subespécie *venerealis* (Cfv), que é o agente etiológico da CGB e está presente exclusivamente no trato reprodutivo, causando infertilidade, morte embrionária e abortos. O *C. fetus* subsp. *venerealis* ainda apresenta um biovar denominado *C. fetus* subsp. *venerealis* biovar *intermedius* (Cfvi)^{33,52-54}.

O *Campylobacter fetus venerealis* aloja-se nas dobras da mucosa do prepúcio de touros, local propício para a sobrevivência do microrganismo, sem que haja o desenvolvimento de sinais clínicos, portanto esses animais passam a ser portadores assintomáticos. Além da presença de Cfv no prepúcio dos touros infectados, *C. fetus* foi isolado por cultura bacteriológica da vesícula seminal de um touro exposto ao contato por 39 dias com novilhas infectadas experimentalmente com Cfv⁵⁵.

A infecção não interfere na libido dos animais e até pouco tempo acreditava-se que a qualidade do sêmen não era afetada. Entretanto, alterações nos parâmetros de viabilidade, integridade funcional da membrana espermática e reação acrossômica de amostras de sêmen foram observados após 24 horas de incubação com Cff e Cfv³⁵. Além disso, neste estudo também foi observada a adesão múltipla de *C. fetus* aos espermatozoides em todas as amostras analisadas, sem diferença entre as subespécies (Cff e Cfv). Esses achados demonstram que a infecção por *C. fetus* pode resultar em efeitos prejudiciais na qualidade do sêmen e na capacidade de fertilização, contribuindo para a subfertilidade causada pelo patógeno. Ainda, é importante ressaltar que a capacidade de adesão pode desempenhar um papel importante na transmissão, permitindo que o

espermatozoide atue como vetor para *C. fetus* infectar o trato genital feminino.

A transmissão para as fêmeas se dá através da monta natural ou pela IA com sêmen contaminado. A infecção do trato reprodutivo feminino pode resultar em quadros de endometrite e salpingite, tornando o ambiente uterino desfavorável, o que irá resultar em morte embrionária ou fetal⁵⁶. Os abortos são mais frequentemente observados entre o quarto e sexto mês de gestação. Depois de infectadas, as fêmeas também podem transmitir a enfermidade para touros susceptíveis. Um estudo recente pode contribuir para a melhor compreensão da colonização do *C. fetus* no trato reprodutivo de fêmeas e a patogenia da doença, a partir do qual foi demonstrado que o muco cervical bovino, extrato de placenta, L-aspartato, L-glutamato, L-serina, piruvato, succinato, fumarato e ferro ferroso, foram quimioatraentes para *C. Fetus*⁵⁷.

A capacidade de Cff invadir células epiteliais do endométrio bovino *in vitro* foi demonstrada, entretanto a bactéria não foi capaz de sobreviver no interior da célula, com redução do número de bactérias intracelulares a partir de quatro horas após a infecção⁵⁸. Em outro estudo, observaram que as células epiteliais do endométrio bovino foram capazes de reconhecer Cff resultando em resposta pró-inflamatória precoce⁵⁹.

Os materiais para diagnóstico laboratorial de CGB de animais suspeitos incluem amostras de esmegma prepucial e sêmen em touros, e amostras de muco cérvico-vaginal das fêmeas. Além disso, amostras de fetos abortados e placenta podem ser coletadas. Os métodos de diagnóstico de CGB atuais incluem: isolamento do agente Cfv (cultura bacteriana e identificação da subespécie), de seus componentes (imunofluorescência direta ou imuno-histoquímica, para detecção de proteínas de superfície; PCR para detecção de DNA) ou testes que visam detectar a resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro contra o Cfv (ensaios imunoenzimáticos (ELISA), teste de aglutinação do muco vaginal)^{53,54,60}.



Animais com CGB, especialmente touros, podem ser tratados com antimicrobianos tópicos e sistêmicos (estreptomicina e oxitetraciclina)⁵³, no entanto, coleta e diagnóstico após o tratamento devem ser realizados para assegurar o sucesso do tratamento. O controle e prevenção da campilobacteriose genital bovina pode ser realizado com a adoção de algumas medidas, tais como: utilização de biotécnicas da reprodução, como a IA, reduzindo o uso de touros e a transmissão venérea do Cfv; garantir que animais infectados não sejam introduzidos em um rebanho susceptível; não compartilhar touros entre rebanhos; realizar a coleta de material para diagnóstico dos touros antes da estação de monta e descartar os animais infectados; implantação de uma estação de monta curta (dois a três meses), descarte de fêmeas vazias ao final da estação reprodutiva, vacinação anual trinta dias antes da estação de monta. Em casos de primeira vacinação os animais devem receber duas doses, sessenta e trinta dias antes da estação^{33,53}.

■ *Mycoplasma bovis*

O *Mycoplasma bovis* é uma bactéria comumente encontrada no trato reprodutivo e que é relacionada à ocorrência de diversas doenças em bovinos. O microrganismo foi descrito pela primeira vez em 1947 e desde então vários estudos demonstraram seu envolvimento em distúrbios reprodutivos; entretanto, o seu exato papel na doença reprodutiva bovina ainda não está bem esclarecido⁶¹.

Essa espécie de micoplasma é frequentemente isolada do sêmen e lavados prepuciais de touros e, a sua disseminação de touros infectados para vacas foi demonstrada³³. A infecção experimental com *M. bovis* causou vesiculite e epididimite em um touro⁶² e reduziu significativamente a motilidade espermática, aderindo-se à maioria dos espermatozoides quando adicionado em sêmen bovino⁶³. Quando foi inoculado juntamente com o sêmen por IA no útero ou cérvix

de doze novilhas, foi observada vulvovaginite granular em todos os animais e, em alguns casos, corrimento vaginal mucopurulento. Metade desses animais foi inseminada mais de uma vez, mas nenhum veio a conceber. Posteriormente, o agente foi isolado de oito novilhas a partir de amostras da parede vaginal, cérvix, útero, tubas uterinas e ovários após necropsia⁶⁴.

O microrganismo também foi isolado de fêmeas bovinas com histórico de infertilidade, a partir de amostras vaginais de vacas leiteiras repetidoras de cio, que já haviam sido submetidas a quatro tentativas de IA sem sucesso. Outras doenças que afetam a reprodução foram investigadas, mas não foram identificadas. Após isolamento do *M. bovis*, alguns animais foram tratados por cinco dias com o antibiótico tilosina (injetável) e emprenharam com no máximo duas IAs⁶⁵.

A exposição de embriões bovinos ao *M. bovis* foi analisada, demonstrando que a bactéria foi isolada mesmo após lavagem dos embriões e tratamento com antibióticos e tripsina⁶⁶. A exposição de complexos cumulus-oócito ao *M. bovis* após o período de maturação revelou que após 24 horas as culturas apresentaram um número pequeno de células arredondadas e granuladas, que permaneceram assim até o sétimo dia, quando teve início o processo de descolamento das células⁶⁷.

A incidência de infecção uterina por micoplasma em vacas no pós-parto e a associação da infecção com distocia e endometrite subclínica foram investigadas⁶⁸. Neste estudo, somente *M. bovis* foi isolado e em apenas 7,4% (31/418) das amostras. Porém, a incidência de distocia foi significativamente maior em vacas positivas para *M. bovis*, quando comparadas às negativas. Além disso, foi observada maior incidência de endometrite subclínica em vacas infectadas por *M. bovis* do que em vacas negativas, na sétima semana após o parto.

Embora a infecção por *M. bovis* tenha sido associada a alterações reprodutivas, testes para *Mycoplasma spp.* não são realizados rotineiramente no



Brasil nesses casos⁶⁹. Somado a isso, alguns estudos demonstram uma baixa frequência de isolamento dessa espécie de micoplasma. A prevalência de *Mycoplasma spp.* em amostras vaginais de vacas leiteiras antes (1,9%, 12/629) e depois (3,2%, 20/629) da exposição ao touro foi baixa, sendo o *M. bovis genitalium* a espécie mais frequente (87,5%, 28/32)⁷⁰. A ocorrência de *M. bovis genitalium* em Pernambuco foi de 9,3% (33/355) em amostras coletadas da mucosa vaginal⁷¹ e não foi isolado de amostras de muco vulvovaginal (n=112) de vacas com distúrbios reprodutivos (vulvite granular, infertilidade ou aborto⁶⁹), o que dificulta avaliar seu envolvimento e a sua relevância como patógeno em doenças reprodutivas.

■ Brucelose

A brucelose bovina é uma doença considerada antropozoonótica (doença primária de animais e que pode ser transmitida aos humanos) de distribuição mundial que ocasiona enormes perdas econômicas devido ao seu impacto na eficiência produtiva e reprodutiva, ao descarte de animais e restrição à exportação. Além disso, representa uma ameaça à saúde humana sendo, portanto, alvo de programas de controle e erradicação em vários países⁷²⁻⁷⁴. A epidemiologia varia de acordo com a geografia e o sistema pecuário praticado⁷⁵. Os países classificados como livres ou que já possuem bons níveis de controle de brucelose bovina estão localizados sobretudo na Oceania e na Europa, enquanto as regiões ainda endêmicas estão localizadas nas Américas Central e do Sul, África e partes da Ásia⁷⁶. A enfermidade é causada por um cocobacilo ou bastonete gram-negativo, *Brucella abortus*, no entanto, em algumas regiões, como no sul da Europa e no oeste da Ásia, onde o rebanho é mantido em estreita associação com ovelhas e cabras, a infecção também pode ser causada eventualmente por *B. Melitensis*⁷⁷ e ocasionalmente por *B. suis*. No Brasil, levantamentos epidemiológicos evidenciam diferenças em sua prevalência regional^{73,78}.

Brucella spp. é uma bactéria intracelular facultativa, não móvel, nem formadora de esporos, não resistente ao álcool, inativada pela pasteurização entre dez e quinze segundos, que pode ser transmitida por via horizontal ou vertical⁷⁹. Bovinos gestantes são a categoria mais suscetível à enfermidade e, portanto, são a principal fonte de infecção. A transmissão do agente etiológico ocorre através de contato, com membranas fetais, fetos abortados e bezerros recém-nascidos, ingestão de água ou alimento contaminados, leite ou ainda, embora menos relevante, através da monta natural ou IA com sêmen contaminado⁸⁰. *B. abortus* tem como principal porta de entrada a mucosa gastrintestinal, visto que pela mucosa vaginal a quantidade de microrganismos deve ser exorbitante⁸¹ (Figura 5). A mucosa nasal, assim como conjuntiva, genital e pele também podem ser, desde que com solução de continuidade⁸².



Figura 5. Vaca no pós-parto ingerindo envoltórios fetais. No caso de brucelose, a transmissão de *Brucella abortus* ocorre através de contato com membranas fetais, fetos abortados e bezerros recém-nascidos, tendo como principal porta de entrada a mucosa gastrintestinal.



A introdução da brucelose no rebanho acontece pela entrada de animais portadores, em geral assintomáticos. Infecções transplacentárias ou perinatais podem acontecer, originando infecções latentes⁸³. Seres humanos podem contrair brucelose através da ingestão de leite ou derivados lácteos não pasteurizados, pelo contato com animais contaminados e suas secreções e excreções, ou ainda através da inoculação acidental com a vacina contra brucelose animal, um risco mais frequente para médicos veterinários, trabalhadores de abatedouros e produtores rurais^{72,84,85}.

Depois de introduzida no organismo hospedeiro, a bactéria é capaz de se multiplicar no interior de células fagocíticas ou não fagocíticas, como os macrófagos e, com o auxílio de diferentes fatores de virulência, são capazes de burlar o sistema imunológico, conseguindo progredir de uma infecção aguda para crônica^{80,86,87}. Não foram observados efeitos prejudiciais da exposição à *B. abortus* no desenvolvimento *in vitro* de embriões saudáveis pré-implantação⁸⁸; entretanto, o microrganismo tem tropismo pelo trato reprodutivo, principalmente em fêmeas no último trimestre de gestação, devido às altas concentrações de eritritol e esteroides. O eritritol beneficia a sobrevivência bacteriana, servindo como fonte de carbono e energia e, desta maneira a multiplicação bacteriana acaba comprometendo as trocas materno-fetais⁸⁰.

Os principais sinais clínicos observados em fêmeas são repetição de cio, infertilidade, nascimento de bezerras fracas, natimortos, aborto principalmente entre quinto e sétimo meses de gestação, retenção de placenta e outros possíveis distúrbios decorrentes do aborto, nascimento de animais mortos ou fracos, podendo acometer a glândula mamária e causar bursite em casos crônicos⁸⁹. Vacas após um ou dois abortos podem apresentar regressão nos sinais clínicos, porém continuam a excretar *Brucella*, fonte de infecção para o ambiente. Em machos, pode ser observada infertilidade devido à diminuição da qualidade espermática, baixa libido, orquite, epididimite, artrite, bursite, ade-

rências e fibrose nos testículos podem ocorrer⁹⁰⁻⁹².

Não é permitido realizar tratamento para animais que foram diagnosticados positivos para brucelose, estes animais devem ser sacrificados por meio de abate sanitário em um matadouro ou frigorífico que possui inspeção sanitária ou a destruição e enterro do animal na propriedade⁸². O tratamento em bovinos com antibiótico não é prático nem econômico, pois além dos custos com medicamentos, há a necessidade de um longo período de tratamento. Desta maneira, com o uso prolongado de antibióticos podem ocorrer reflexos na saúde pública, tanto na resistência aos antibióticos quando em resíduos na carne ou no leite⁸⁶.

No Brasil, foi instituído o Programa Nacional de Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose Animal (PNCEBT) em 2001 pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e revisado em 2017. O programa tem como objetivo diminuir o impacto negativo causado por essas zoonoses na saúde humana e animal, além de promover a competitividade da pecuária nacional⁹³. Dentre as estratégias adotadas pelo PNCEBT está o diagnóstico e eliminação de animais reagentes positivos, válido para rebanhos bovinos e bubalinos. A brucelose é uma enfermidade de notificação obrigatória e para o seu diagnóstico é recomendado o teste do antígeno acidificado tamponado (AAT) como teste de triagem, e os testes de 2-Mercaptoetanol (2-ME), polarização fluorescente (FPA) e fixação do complemento (FC) como testes confirmatórios. Além destes, pode ser utilizado o teste do anel do leite para monitoramento de rebanhos leiteiros. Devem ser testadas fêmeas vacinadas com a cepa B19 a partir dos 24 meses de idade. Para fêmeas não vacinadas, vacinadas com RB51 e machos destinados à reprodução, recomenda-se o teste a partir de oito meses de idade (Ministério da Agricultura, 2022)^{82,94} (Figura 6).

Aliado ao diagnóstico e eliminação de animais positivos, a vacinação é a melhor forma de prevenção da doença, e tem como objetivo reduzir a prevalência da

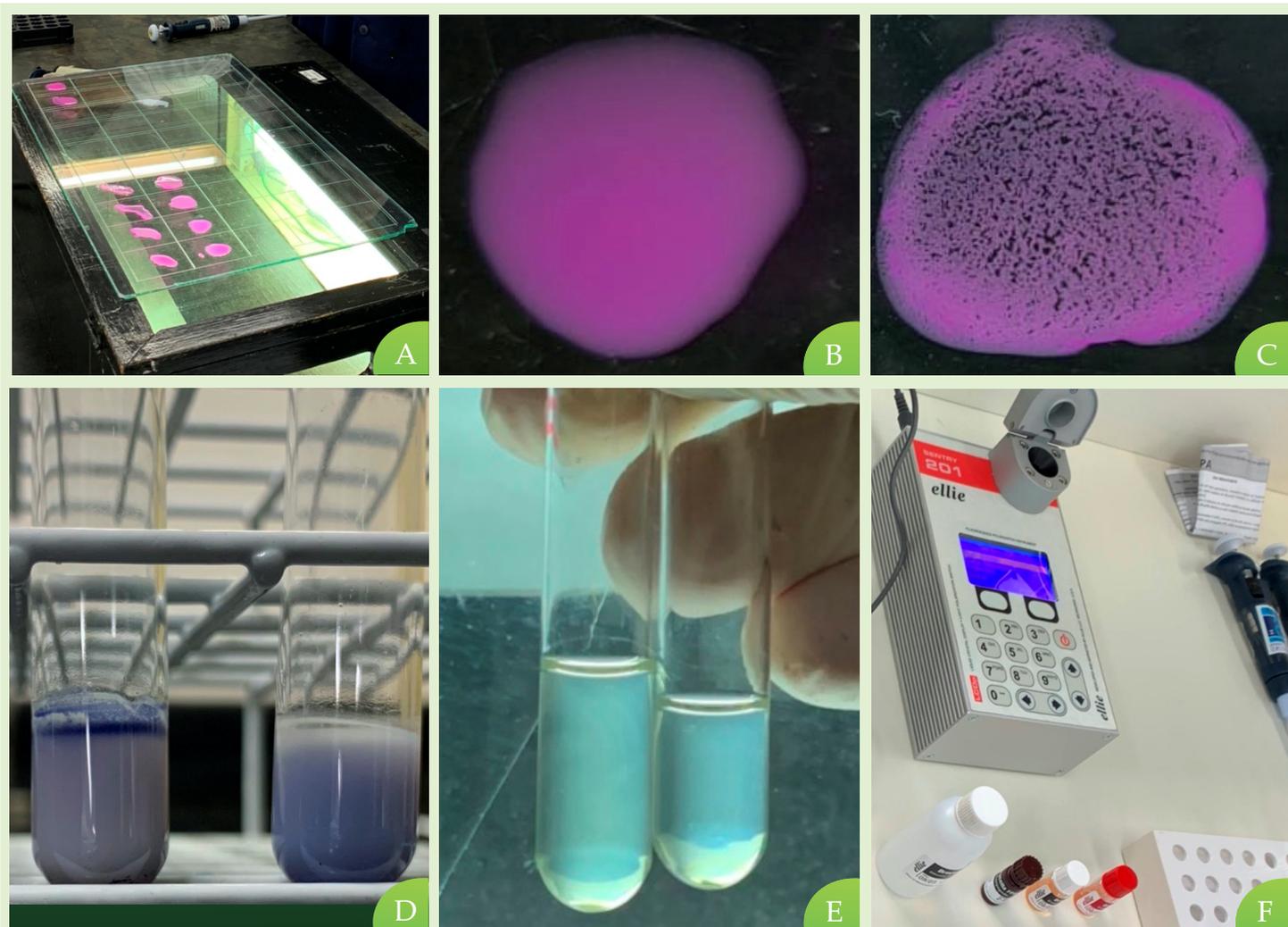


Figura 6. Testes de diagnóstico de Brucelose, conforme estabelecido no Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT). (A) Leitura do Teste do Antígeno Acidificado Tamponado (AAT), que é utilizado como teste de rotina, com amostra coletada por médico veterinário habilitado ou oficial, sobre fonte de iluminação indireta. (B) Amostra não reagente considerada negativa no teste AAT e (C) amostra com aglutinação, que classifica o animal como reagente ao teste AAT. (D) Teste do Anel em Leite, que é utilizado como teste de monitoramento, com resultados reagente (esquerda) e não reagente (direita). (E) Teste do 2-Mercaptoetanol (2-ME), utilizado como teste confirmatório em animais reagentes ao teste do AAT. (F) Teste de polarização fluorescente (FPA), que é utilizado como teste único ou como teste confirmatório em animais reagentes ao teste do AAT ou inconclusivos ao teste do 2-ME. Os testes 2-ME e FPA são realizados somente em Rede Nacional de Laboratórios Agropecuários do Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária.

doença a baixos custos. O PNCEBT prevê a obrigatoriedade da vacinação de bezerras entre três e oito meses de idade (B19 ou RB51). A vacina B19 promove uma proteção de até 80% com uma única dose. A vacina RB51 não interfere nos resultados de sorodiagnóstico, ao contrário da cepa B19, que promove a produção de anticorpos aglutinantes. Portanto, fêmeas não vacinadas entre três e oito meses deverão ter sua situação vaci-

nal regularizada com uma dose da vacina RB51. As fêmeas devidamente vacinadas, quando com amostras B19 devem ser marcadas com o último algarismo do ano de vacinação (ex: fêmeas vacinadas em 2022 devem ser marcadas com “2”, no lado esquerdo da face), já fêmeas vacinadas pela RB51 devem ser marcadas com “V” no lado esquerdo da face⁹³. Outras medidas podem ser adotadas, tais como: teste dos animais anterior à



compra e introdução no rebanho, garantindo somente a entrada de animais negativos; testagem dos animais antes de feiras ou exposições e ainda o controle de trânsito dos animais, com a emissão da Guia de Trânsito Animal mediante a comprovação da vacinação contra brucelose pela propriedade de origem dos animais.

A Organização Mundial da Saúde Animal (WOAH, antes OIE) recomenda a cultura e isolamento do agente a partir de amostras de corrimento vaginal, fetos abortados (conteúdo estomacal, baço e pulmão), membranas fetais, leite, sêmen ou fluidos de artrite ou higroma. Na necropsia podem ser coletadas amostras de linfonodos (cabeça, mamários e região genital), baço, útero gravídico ou pós-parto recente e úbere. Além da cultura e identificação do agente, outra forma de diagnóstico é a PCR e os testes sorológicos (teste de soroaglutinação, fixação do complemento, ensaio de imunoabsorção enzimática e ensaio de polarização fluorescente)⁷³. O controle e a prevenção da brucelose bovina são fundamentais para reduzir prejuízos econômicos e reduzir a ocorrência da doença em humanos.

PROTOZOÁRIOS E OUTROS AGENTES

■ *Neospora caninum*

A neosporose é considerada uma das principais causas de aborto em bovinos, repercutindo em grandes perdas econômicas, especialmente na bovinocultura leiteira, embora afete também rebanhos de corte⁹⁵. É causada pelo protozoário *Neospora caninum* pertencente ao filo Apicomplexa, sendo que os primeiros relatos de aborto em bovinos foram descritos no início da década de 1990⁹⁶. Diferentes formas de transmissão foram descritas, podendo ser horizontal (ingestão de oocistos) ou vertical (transplacentária). A transmissão horizontal ocorre por meio do contato com as fezes de cães domésticos ou cães selvagens, que são hospedeiros definitivos da doença. A transmissão vertical é a principal

via de infecção em bovinos e bubalinos⁹⁷. No caso da infecção vertical transplacentária endógena, a mãe é infectada antes da gestação, enquanto na exógena, a mãe é infectada durante a gestação^{96,98}.

Muitas perguntas ainda não foram esclarecidas no que se refere à etiopatogenia da enfermidade, devido à dificuldade de mimetizar as condições naturais de infecção. Muitos estudos foram realizados inoculando taquizoítos por diversas vias, principalmente pela endovenosa, o que é pouco representativo da infecção natural. Por outro lado, apenas três estudos investigaram o efeito da ingestão de oocistos por fêmeas gestantes⁹⁶. Conforme sugerem os autores, os estudos indicam que a transmissão transplacentária após ingestão de oocistos é baixa durante o primeiro trimestre de gestação, porém nessa fase os fetos são muito susceptíveis. Já no final da gestação, a transmissão transplacentária é mais eficiente, porém os fetos conseguem suportar a infecção por serem imunocompetentes.

Em condições naturais estudos descrevem abortos a partir dos três meses de gestação⁹⁹, embora sejam mais frequentes aos cinco e seis meses de gestação, conforme relatado por Anderson et al.¹⁰⁰ (5,4 meses) e Dorsch et al.⁹⁵ (6,6±1,8 meses). O aborto pode ocorrer pela morte do feto, ou indiretamente, pela interrupção da gestação pela resposta inflamatória ao agente⁹⁹. Na histopatologia, encefalite necrótica multifocal com ou sem gliose, são lesões características da doença, além de miocardite, miosite e inflamação em outros tecidos (fígado, pulmão, etc). Para fortalecer o diagnóstico, além da histopatologia, é possível identificar o parasita por meio de PCR ou imuno-histoquímica, além da identificação de anticorpos específicos em amostras de soro da mãe e em fluidos fetais^{95,99} (Figura 7).

Embora possa ser difícil determinar a importância relativa das vias endógenas ou exógenas, sabe-se que a transmissão transplacentária é extremamente eficiente, sendo que a chance do feto de uma mãe infectada contrair o agente é de 95%^{98,99}. Portanto, uma das principais formas de controlar a doença é identificar as



Figura 7. Aborto decorrente de *Neospora caninum* em bovinos. (A) Aborto com membranas fetais e (B) bezerra natimorta, sendo observadas lesões compatíveis com *N. caninum* posteriormente na histopatologia (infiltrado inflamatório de células mononucleares no fígado, rins e pulmão e presença de estruturas compatíveis com taquizoítos de *N. caninum*).

fêmeas positivas para que sejam descartadas. Porém, dependendo da situação e prevalência no rebanho, alguns produtores optam por manter os animais para reprodução, mas não para a geração de fêmeas de reposição; entretanto, isso implica na manutenção do patógeno no rebanho. Além disso, deve-se focar em reduzir a contaminação ambiental⁹⁸, utilizando estratégias como a compostagem de placentas, piquetes de parição telados, bem como evitar o contato com cães domésticos e selvagens, o que é bastante difícil na prática. Trata-se de uma enfermidade de difícil controle em decorrência das formas de contágio e do fato de não haver tratamento ou vacinas comerciais disponíveis¹⁰¹ e o controle é baseado em diagnóstico, descarte e seleção de animais negativos.

A neosporose também é descrita em bubalinos, entretanto, a relevância do *N. caninum* como agente causador de abortos é menor, em comparação com bovinos. Fetos bubalinos são sensíveis à infecção no primeiro trimestre de gestação, mas a resposta inflamatória frente à infecção parece ser moderada, não repercutindo em aborto na maioria dos casos⁹⁷.

■ Outros agentes

Recentemente, demonstrou-se que embriões que passaram por descontaminação conforme normas da IETS possibilitaram a transmissão do Vírus da Língua Azul (BTV-8) para fêmeas receptoras após transferência de embriões (TE)¹⁰². Além disso, o protocolo padrão de lavagem de embriões bovinos recomendado pela IETS não foi capaz de remover *Coxiella burnetii*, que adere ou penetra nas células embrionárias iniciais e na zona pelúcida de embriões bovinos *in vitro*¹⁰³, assim como observado com *Chlamydia abortus*¹⁰⁴. A persistência dos agentes após o protocolo de lavagens que tem sido comumente utilizado torna o embrião um meio potencial de transmissão durante a TE de vacas doadoras infectadas para receptoras saudáveis e seus descendentes. Fica evidente que o mais seguro é a seleção e diagnóstico para o uso de animais livres de patógenos.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão, foram abordadas características, diagnóstico, tratamento (quando possível), prevenção e dados recentes de pesquisas acerca de doenças há muito conhecidas por afetar a reprodução bem como de doenças consideradas emergentes. Com base no exposto, é evidente o impacto das doenças infecciosas na reprodução. No entanto, a realidade em que cada rebanho está inserido faz com que o Médico Veterinário à frente da situação, munido de informação, tenha condições de definir a melhor estratégia para sanar ou mitigar os efeitos da(s) doença(s).

AGRADECIMENTOS

Às agências de fomento que financiam nossas pesquisas CAPES, CNPq e FAPERGS. À FAPERGS pelo apoio à Rede Fibra no Programa de Redes inovadoras de tecnologias estratégicas do Rio Grande do Sul (RITEs-RS) [22/2551-0000391-5].

REFERÊNCIAS

1. FLORES, E.F. et al. A genetic profile of bovine pestiviruses circulating in Brazil (1998-2018). *Animal Health Research Reviews*, v.19, n.2, p.134-141, 2018.
2. BAKER, J.C. The Clinical Manifestations of Bovine Viral Diarrhea Infection. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.11, n.3, p.425-445, 1995.
3. WALZ, P.H. et al. Bovine viral diarrhea virus: An updated American College of Veterinary Internal Medicine consensus statement with focus on virus biology, hosts, immunosuppression, and vaccination. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.34, n.5, p.1690-1706, 2020.
4. MOENNIG, V.; YARNALL, M.J. The long journey to bvd eradication. *Pathogens*, v.10, n.10, p.1-9, 2021.
5. EVANS, C.A.; REICHEL, M.P. Non-bovine species and the risk to effective control of bovine viral diarrhoea (BVD) in cattle. *Pathogens*, v.10, n.10, p.1-17, 2021.
6. HOUE, H. et al. The effect of Bovine Virus Diarrhoea Virus infection on conception rate. *Preventive Veterinary Medicine*, v.15, n.2-3, p.117-123, 1993.
7. GROOMS, D.L. et al. Changes in ovarian follicles following acute infection with bovine viral diarrhea virus. *Theriogenology*, v.49, n.3, p.595-605, 1998.
8. DA SILVA CARDOSO PINTO, V. et al. Effects of oocytes exposure to Bovine Diarrhea Viruses BVDV-1, BVDV-2 and Hobi-like virus on in vitro-produced bovine embryo development and viral infection. *Theriogenology*, v.97, p.67-72, 2017.
9. VIRAKUL, P. et al. Fertility of cows challenged with a cytopathic strain of Bovine Viral Diarrhea virus during an outbreak of spontaneous infection with a noncytopathic strain. *Theriogenology*, v.29, n.2, p.441-449, 1988.
10. ARCHBALD, L.F. et al. Effect of the Bovine Viral



- Diarrhea (BVD) virus on preimplantation bovine embryos: A preliminary study. *Theriogenology*, v.11, n.1, p.81-89, 1979.
11. CHENG, Z. et al. Bovine Viral Diarrhoea Virus infection disrupts uterine interferon stimulated gene regulatory pathways during pregnancy recognition in cows. *Viruses*, v.12, n.1, p.10-13, 2020.
 12. GROOMS, D.L. Reproductive losses caused by Bovine Viral Diarrhea Virus and leptospirosis. *Theriogenology*, v.66, n.3, p.624-628, 2006.
 13. ALTAMIRANDA, E.A.G. et al. Effect of Bovine Viral Diarrhea Virus on the ovarian functionality and in vitro reproductive performance of persistently infected heifers. *Veterinary Microbiology*, v.165, n.3-4, p.326-332, 2013.
 14. NEWCOMER, B.W. 75 years of Bovine Viral Diarrhea Virus: Current status and future applications of the use of directed antivirals. *Antiviral Research*, v.196, 105205, 2021.
 15. GIVENS, M.D. et al. Epidemiology of prolonged testicular infections with bovine Viral Diarrhea Virus. *Veterinary Microbiology*, v.139, n.1-2, p.42-51, 2009.
 16. BIELANSKI, A. et al. Embryos produced from fertilization with Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV)-infected semen and the risk of disease transmission to embryo transfer (ET) recipients and offspring. *Theriogenology*, v.80, n.5, p.451-455, 2013.
 17. NEWCOMER, B.W. et al. Efficacy of Bovine Viral Diarrhea Virus vaccination to prevent reproductive disease: A meta-analysis. *Theriogenology*, v.83, n.3, p.360-365.e1, 2015.
 18. FLORES, E.F. *Virologia Veterinária: Virologia Geral e Doenças Víricas*. 3ªed. Santa Maria: Editora UFSM. 2017. 1136p.
 19. JONES, C. Bovine Herpesvirus 1 counteracts immune responses and immune-surveillance to enhance pathogenesis and virus transmission. *Frontiers in Immunology*, v.10, 1008, 2019.
 20. CERQUEIRA, R.B. et al. Serological survey for Bovine Herpesvirus 1 in cattle from different regions in the state of Bahia, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.37, n.6, p.497-500, 2000.
 21. BARBOSA, A.C.V.D.C. et al. Soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo Herpesvírus Bovino tipo 1 (BHV-1) no estado de Goiás, Brasil. *Ciência Rural*, v.35, n.6, p.1368-1373, 2005.
 22. CAMPOS, F.S. et al. High prevalence of coinfections with Bovine Herpesvirus 1 and 5 found in cattle in southern Brazil. *Veterinary Microbiology*, v.139, n.1, p.67-73, 2009.
 23. YOO, H.S. Infectious causes of reproductive disorders in cattle. *Journal of Reproduction and Development*, v.56, Suplemento, p.53-60, 2010.
 24. MENDES, V.R.A. et al. Impairment on nuclear maturation rate in oocytes from cows naturally infected by Bovine Herpesvirus 1 (BoHV-1). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.38, n.12, p.2207-2212, 2018.
 25. QUEIROZ-CASTRO, V.L.D. et al. Detection of Bovine Herpesvirus 1 in genital organs of naturally infected cows. *Theriogenology*, v.130, p.125-129, 2019.
 26. ROCHA, M.A. et al. A high sensitivity-nested PCR assay for BHV-1 detection in semen of naturally infected bulls. *Veterinary Microbiology*, v.63, n.1, p.1-11,



- 1998.
27. OLIVEIRA, M.T. et al. Detection of Bovine Herpesvirus 1 and 5 in semen from Brazilian bulls. *Theriogenology*, v.75, n.6, p.1139-1145, 2011.
28. VAN OIRSCHOT, J.T. Bovine Herpesvirus 1 in semen of bulls and the risk of transmission: a brief review. *The Veterinary quarterly*, v.17, n.1, p.29-33, 1995.
29. RODGER, S.M. et al. Microscopical lesions and antigen distribution in bovine fetal tissues and placentae following experimental infection with bovine herpesvirus-1 during pregnancy. *Journal of Comparative Pathology*, v.137, n.2-3, p.94-101, 2007.
30. CROOK, T. et al. Bovine Herpesvirus 1 abortion: current prevalence in the United Kingdom and evidence of hematogenous spread within the fetus in natural cases. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.24, n.4, p.662-670, 2012.
31. CHASE, C.C.L. et al. Bovine Herpesvirus 1 modified live virus vaccines for cattle reproduction: Balancing protection with undesired effects. *Veterinary Microbiology*, v.206, p.69-77, 2017.
32. NEWCOMER, B.W. et al. Prevention of abortion in cattle following vaccination against Bovine Herpesvirus 1: A meta-analysis. *Preventive Veterinary Medicine*, v.138, p.1-8, 2017.
33. PARKINSON, T.J. Specific infectious diseases causing infertility and subfertility in cattle. In: NOAKES, D.E. et al. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 10^aed. St. Louis: Elsevir, 2019. p.434-466.
34. DELGADO, G. et al. Bovine leptospirosis and its importance in one health: an integrative review *Research, Society and Development*, v.11, p.e58311326702, 2022.
35. CAGNOLI, C.I. et al. Effects of *Campylobacter fetus* on bull sperm quality. *Microbial Pathogenesis*, v.149, 104486, 2020.
36. LOUREIRO, A.P.; LILENBAUM, W. Genital bovine leptospirosis: a new look for an old disease. *Theriogenology*, v.141, p.41-47, 2020.
37. YAMAGUCHI, T. et al. Characterizing interactions of *Leptospira interrogans* with proximal renal tubule epithelial cells. *BMC Microbiology*, v.18, n.1, p.64, 2018.
38. FÁVERO, J.F. et al. Bovine leptospirosis: prevalence, associated risk factors for infection and their cause-effect relation. *Microbial Pathogenesis*, v.107, p.149-154, 2017.
39. HEINEMANN, M.B. et al. Detection and differentiation of *Leptospira* spp. serovars in bovine semen by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. *Veterinary Microbiology*, v.73, n.4, p.261-267, 2000.
40. LOUREIRO, A.P. et al. High frequency of leptospiral vaginal carriers among slaughtered cows. *Animal Reproduction Science*, v.178, p.50-54, 2017.
41. LIBONATI, H.A. et al. Leptospirosis is strongly associated to estrus repetition on cattle. *Tropical Animal Health and Production*, v.50, n.7, p.1625-1629, 2018.
42. MUNIZ OLIVEIRA, G.D. et al. Leptospirosis by sejroe strains leads to embryonic death (ED) in herds with reproductive disorders. *Theriogenology*, v.174, p.121-123, 2021.



43. ALIBERTI, A. et al. *Leptospira interrogans* serogroup *pomona* in a Dairy cattle farm in a multi-host zootechnical system. *Veterinary Sciences*, v.9, n.2, p.83, 2022.
44. BIELANSKI, A.B.; SURUJBALLI, O. *Leptospira borgpetersenii* serovar *hardjo* type *hardjobovis* in bovine embryos fertilized in vitro. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.62, n.3, p.234-236, 1998.
45. CABRAL PIRES, B. et al. Occurrence of uterine carriers for *Leptospira interrogans* on slaughtered cows. *Microbial Pathogenesis*, v.114, p.163-165, 2018.
46. DI AZEVEDO, M.I.N. et al. Extra-renal bovine leptospirosis: molecular characterization of the *Leptospira interrogans sejroe* serogroup on the uterus of non-pregnant cows. *Veterinary Microbiology*, v.250, p.108869, 2020.
47. AYMÉE, L. et al. The role of *Leptospira santarosai* serovar *guaricura* as agent of bovine genital leptospirosis. *Veterinary Microbiology*, v.268, p.109413, 2022.
48. DOS SANTOS PEREIRA, P.V. et al. Bovine genital leptospirosis: evidence of ovarian infection by *Leptospira interrogans*. *Veterinary Microbiology*, v.271, 109489, 2022.
49. WHO - World Organisation for Animal Health. Leptospirosis. In: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2022. 13p.
50. AYMÉE, L. et al. Bovine genital leptospirosis and reproductive disorders of live subfertile cows under field conditions. *Veterinary Microbiology*, v.261, p.109213, 2021.
51. MARTINS, G.; LILENBAUM, W. Control of bovine leptospirosis: aspects for consideration in a tropical environment. *Research in Veterinary Science*, v.112, p.156-160, 2017.
52. KIENESBERGER, S. et al. New molecular microbiology approaches in the study of *Campylobacter fetus*. *Microbial Biotechnology*, v.4, n.1, p.8-19, 2011.
53. BALZAN, C. et al. Bovine genital campylobacteriosis: main features and perspectives for diagnosis and control. *Ciência Rural*, v.50, p.e20190272, 2020.
54. WHO - World Organisation for Animal Health. Bovine genital campylobacteriosis. In: Manual of Terrestrial Animals, 2021. 12p.
55. GARCÍA, J.A. et al. Isolation of *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis* from seminal vesicle of a naturally challenged bull. *Veterinary Research Communications*, v.45, n.4, p.447-452, 2021.
56. YAEGER, M.; HOLLER, L. Bacterial causes of bovine infertility and abortion. In: YOUNGQUIST, R.S.; THRELFALL, W.R. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*, 2ªed. London: Sauders, 2007. p.389-399.
57. HAAS, D.J. et al. Chemotactic behavior of *Campylobacter fetus* subspecies towards cervical mucus, bovine placenta and selected substances and ion. *Animal Reproduction*, v.18, n.2, e20210008, 2021.
58. CAMPOS MUZQUIZ, L.G. et al. Evaluation of intracellular survival of *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* in bovine endometrial cells by qPCR. *Iranian Journal of Veterinary Research*, v.22, n.2, p.94-99, 2021.
59. CAMPOS-MÚZQUIZ, L.G. et al. Induced proinflammatory response in bovine endometrial



epithelial cells. *Polish Journal of Microbiology*, v.70, n.1, p.99-106, 2021.

60. SILVEIRA, C.D.S. et al. Diagnosis of bovine genital campylobacteriosis in South America. *Frontiers in Veterinary Science*, v.5, p.321, 2018.

61. DOIG, P. A. Bovine genital mycoplasmosis. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.22, n.11, p.339-43, 1981.

62. AL-AUBAIDI, J.M. et al. Bovine seminal vesiculitis and epididymitis caused by *Mycoplasma bovis*. *The Cornell Veterinarian*, v.62, n.4, p.581-586, 1972.

63. PANANGALA, V.S. et al. Decreased motility of bull spermatozoa caused by *Mycoplasma bovis*. *American Journal of Veterinary Research*, v.42, n.12, p.2090-2093, 1981.

64. SAED, O.M.; AL-AUBAIDI, J.M. Infertility in heifers caused by pathogenic strain of *Mycoplasma bovis*. *The Cornell Veterinarian*, v.73, n.2, p.125-130, 1983.

65. CATANIA, S. et al. Isolation of *Mycoplasma bovis* from infertile dairy cattle. *Veterinary Record Case Reports*, v.2, n.1, e000055, 2014.

66. RIDDELL, K.P. et al. Interaction of *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma bovis* with preimplantation bovine embryos. *Theriogenology*, v.32, n.4, p.633-641, 1989.

67. GOES, A. et al. Interaction of *Mycoplasma bovis* with primary-culture cumulus cells after *in vitro* maturation period. *Arquivos do Instituto Biológico* v.79, n.4, p.463-467, 2012.

68. GHANEM, M.E. et al. Mycoplasma infection in

the uterus of early postpartum dairy cows and its relation to dystocia and endometritis. *Theriogenology*, v.79, n.1, p.180-185, 2013.

69. BUZINHANI, M. et al. Detecção de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma diversum* em vacas com distúrbios reprodutivos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.59, n.6, p.1368-1375, 2007.

70. HAZELTON, M.S. et al. Mycoplasma species in vaginas of dairy cows before and after exposure to bulls and their association with conception. *Journal of Dairy Science*, v.103, n.12, p.11795-11805, 2020.

71. MACÊDO, A. et al. Occurrence of *Mycoplasma bovis* and *Ureaplasma diversum* in dairy cattle from Pernambuco state, Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.70, n.6, p.1798-1806, 2018.

72. KHURANA, S.K. et al. Bovine brucellosis - a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, v.41, n.1, p.61-88, 2021.

73. WHO - World Organisation for Animal Health. Brucellosis (infection with *Brucella abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*). In: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2022. 48p.

74. TULU, D. Bovine brucellosis: epidemiology, public health implications, and status of brucellosis in Ethiopia. *Veterinary Medicine*, v.13, p.21-30, 2022.

75. MCDERMOTT, J. et al. Economics of brucellosis impact and control in low-income countries. *OIE Revue Scientifique et Technique*, v.32, n.1, p.249-261, 2013.

76. CÁRDENAS, L. et al. Characterization and evolution of countries affected by bovine brucellosis (1996-2014). *Transboundary and Emerging Diseases*,



- v.66,n.3,p.1280-1290,2019.
77. PAL, M. et al. Public Health and economic importance of bovine brucellosis: an overview. *American Journal of Epidemiology and Infectious Disease*, v.5, n.2, p.27-34, 2017.
78. VIANA, L. et al. Soropositividade e lesões sugestivas de brucelose em bovinos abatidos no estado de Tocantins, Brasil. *Arquivos do Instituto Biológico*, v.77, n.3, p.517-520, 2010.
79. RIET CORREA, F. et al. *Doenças de Ruminantes e Equinos*. 4ªed. São Paulo: Medvet, 2022. 1.636p.
80. NETA, A.V.C. et al. Pathogenesis of bovine brucellosis. *The Veterinary Journal*, v.184, n.2, p.146-155, 2010.
81. BEER, J. *Doenças Infecciosas em Animais Domésticos*. 1ªed. São Paulo: Roca. 1988. 380p.
82. BRASIL. Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT). Brasília, DF: MAPA/SDA/DSA 2006.
83. MEGID, J. et al. Clinical manifestations of brucellosis in domestic animals and humans. *Open Veterinary Science*, v.4, p.119-126, 2010.
84. PEREIRA, C.R. et al. Occupational exposure to *Brucella* spp.: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v.14, n.5, e0008164, 2020.
85. PEREIRA, C.R. et al. Accidental exposure to *Brucella abortus* vaccines and occupational brucellosis among veterinarians in Minas Gerais state, Brazil. *Transboundary and Emerging Diseases*, v.68, n.3, p.1363-1376, 2021.
86. POESTER, F. et al. Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. *Revue scientifique et technique*, v.32, n.1, p.105-15, 2013.
87. AMJADI, O. et al. A review of the immunopathogenesis of Brucellosis. *Infectious Diseases*, v.51, n.5, p.321-333, 2019.
88. STRINGFELLOW, D.A. et al. Resistance of preimplantation bovine embryos to infection with *Brucella abortus*. *American Journal of Veterinary Research*, v.47, n.9, p.1924-7, 1986.
89. CONSTABLE, P.D et al. Diseases Primarily affecting the reproductive system. In: CONSTABLE, P.D. et al. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 11ªed. London: Saunders, 2017. p.1758-1829.
90. MCCAUGHEY, W.; PURCELL, D. Brucellosis in bulls. *Veterinary Record*, v.93, n.12, p.336-337, 1973.
91. TRICHARD, C.J. et al. Unilateral orchitis in a bull caused by *Brucella abortus* biotype 1. *Journal of the South African Veterinary Association*, v.53, n.1, p.60-62, 1982.
92. LAGE, A.P. et al. Brucelose bovina: uma atualização. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v.32, n.3, p.202-212, 2008.
93. BRASIL. Instrução Normativa nº10/2017. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária 2017.
94. JARDIM, G.C. et al. Diagnóstico sorológico da brucelose bovina em animais adultos vacinados com dose reduzida da cepa 19 de *Brucella abortus*. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.26, n.3, p.177-182, 2006.
95. DORSCH, M.A. et al. Morphometric study of



encephalic lesions in aborted bovine fetuses naturally infected by two subpopulations of *Neospora caninum*. *Parasitology Research*, v.120, n.8, p.2995-3000, 2021.

96. GONDIM, L.F.P.; MCALLISTER, M.M. Experimental *Neospora caninum* infection in pregnant cattle: different outcomes between inoculation with tachyzoites and oocysts. *Frontiers in Veterinary Science*, v.9, 911015, 2022.

97. DE BARROS, L.D. et al. A review of toxoplasmosis and neosporosis in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Frontiers in Veterinary Science*, v.7, p.455, 2020.

98. TREES, A.J.; WILLIAMS, D.J. Endogenous and exogenous transplacental infection in *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*. *Trends in Parasitology*, v.21, n.12, p.558-561, 2005.

99. DUBEY, J.P.; SCHARES, G. Diagnosis of bovine neosporosis. *Veterinary Parasitology*, v.140, n.1, p.1-34, 2006.

100. ANDERSON, M.L. et al. Neospora-like protozoan infection as a major cause of abortion in California dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.198, n.2, p.241-244, 1991.

101. HORCAJO, P. et al. Vaccines for bovine neosporosis: current status and key aspects for development. *Parasite Immunology*, v.38, n.12, p.709-723, 2016.

102. HAEGEMAN, A. et al. Failure to remove Bluetongue serotype 8 Virus (BTV-8) from *in vitro* produced and *in vivo* derived bovine embryos and subsequent transmission of BTV-8 to recipient cows after embryo transfer. *Frontiers in Veterinary Science*, v.6, 432, 2019.

103. ALSALEH, A. et al. Risk of *Coxiella burnetii* transmission via embryo transfer using *in vitro* early bovine embryos. *Theriogenology*, v.81, n.6, p.849-853, 2014.

104. PELLERIN, J.L. et al. Risk of *Chlamydia abortus* transmission via embryo transfer using *in vitro* produced early bovine embryos. *Theriogenology*, v.126, p.114-120, 2019.