

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Linfadenite caseosa: Revisão e considerações sobre a utilização de vacinas no Brasil.

Klênio Farias da Nóbrega

2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Linfadenite caseosa: Revisão e considerações sobre a utilização de vacinas no Brasil.

Klênio Farias da Nóbrega
Graduando

Prof^ª. Dra. Sara Vilar Dantas Simões
Orientadora

Patos
Dezembro de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

KLÊNIO FARIAS DA NÓBREGA
Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Medico Veterinário.

APROVADO EM/...../.....

EXAMINADORES

Profª Drª. Sara Vilar Dantas Simões

Prof. Dr. Edisio Oliveira de Azevedo

Profª Drª. Melania Loureiro Marinho

Dedico este trabalho ao meu pai e minha mãe, sem eles não teria forças para chegar até aqui! Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre presente em minha vida. Ao longo desses cinco anos sei que não foi fácil, existiram grandes barreiras, mas meu Deus sempre esteve comigo. Obrigado meu Pai!

Aos meus pais, pela educação que me deram, por toda a confiança que depositaram em mim e principalmente por todo o esforço que fizeram para que eu pudesse realizar esse sonho. Pai, mãe essa vitória é de vocês!

Aos meus irmãos (Karyne, Karyelo, Kled, Klarice, Kaline e Klécio), principalmente aos três últimos que conviveram comigo aqui na cidade de Patos.

A minha avó Maria que sempre me deu muito carinho, conselhos e me incentivou a seguir nos estudos.

Aos meus tios Toinho e Silvia pelos conhecimentos que me transmitiram e por todo o apoio que me proporcionaram no momento em que mais precisei. Obrigado!

Aos meus primos e primas que sempre torceram por mim, em especial Ulisses (Biato) que foi um irmão pra mim, a Vinícius (o mago) e Lícia.

A minha namorada Ilaiane que sempre esteve ao meu lado. Amor, obrigado!

A Geni e Iracema duas pessoas maravilhosas fico grato por todo o carinho.

Aos meus padrinhos Zezinho e Neta, obrigado por tudo. Bem como as suas filhas Odailma e Odaiza as quais tenho um carinho imensurável.

A minha orientadora Professora Sara Vilar Dantas Simões, por toda a paciência, ajuda e ensinamentos que me prestou.

Ao meu vizinho e grande amigo César, bem como a sua mãe Dona Maria e seu pai José (Coroné). Bem como a Pablo que veio morar conosco.

A minha prima Thami, seu marido Sérgio e aos seus filhos Augusto e Alice que sempre estiveram de prontidão para me ajudar.

Aos meus colegas Vinícius (Batata), Pedro (Pedrita), José Ailton (Zé), Márcio (Carreirinha), Jorge (Agricultor) e Renato (Mago). Sei que Deus não colocou vocês em minha vida por acaso sempre seremos amigos.

RESUMO

NÓBREGA, KLÊNIO FARIAS. *Corynebacterium pseudotuberculosis*: conceitos atuais sobre a vacinação contra linfadenite caseosa. 2010. p.31 Monografia (Conclusão do curso de Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande – UFCG. Patos, 2010.

A linfadenite caseosa é uma doença infecto-contagiosa de caprinos e ovinos causada pela bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis* tendo como característica a formação de abscessos na pele, órgãos, e nos linfonodos internos e externos, contendo conteúdo de coloração amarelo-esverdeado. A doença apresenta duas formas, a superficial e a visceral, é de difícil controle e erradicação. A região Nordeste apresenta à maior frequência dessa enfermidade, devido à vegetação contendo espinhos, a falta de manejo adequado e concentração dos animais durante a noite. Perdas econômicas são evidenciadas através da diminuição da produção de leite, desvalorização da pele devido às cicatrizes e na condenação de carcaças, causando grandes prejuízos econômicos. Este trabalho visa fazer uma revisão de literatura sobre a linfadenite caseosa e considerações sobre a utilização de vacinas.

Palavras – chave: *Corynebacterium pseudotuberculosis*, fosfolipase D, linfadenite caseosa.

ABSTRACT

NÓBREGA, KLÊNIO FARIAS. *Corynebacterium pseudotuberculosis*: current concepts on vaccination against caseous lymphadenitis. 2010. p. 31. Monograph (Completion of the course of Veterinary Medicine degree) – University of Campina Grande-UFCG. Patos-PB, 2010.

A linfadenite caseosa é uma doença infecto-contagiosa de caprinos e ovinos causada pela bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis* tendo como característica a formação de abscessos na pele, órgãos, e nos linfonodos internos e externos, contendo conteúdo de coloração amarelo-esverdeado. A doença apresenta duas formas, a superficial e a visceral, é de difícil controle e erradicação. A região Nordeste apresenta à maior frequência dessa enfermidade, devido à vegetação contendo espinhos, a falta de manejo adequado e concentração dos animais durante a noite. Perdas econômicas são evidenciadas através da diminuição da produção de leite, desvalorização da pele devido às cicatrizes e na condenação de carcaças, causando grandes prejuízos econômicos. Este trabalho visa fazer uma revisão de literatura sobre a linfadenite caseosa e considerações sobre a utilização de vacinas.

Key – words: *Corynebacterium pseudotuberculosis*, phospholipase D, caseous lymphadenitis.

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE FIGURAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. LINFADENITE CASEOSA - REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Etiologia, características do microrganismo e seu cultivo.....	12
2.2 Patogenia.....	14
2.3 Epidemiologia.....	13
2.4 Sinais clínicos.....	14
2.5 Patologia Clínica.....	17
2.6 Aspectos imunológicos.....	17
2.7 Achados de necropsia.....	18
2.8 Diagnóstico.....	19
2.9 Tratamento.....	20
2.10 Controle e profilaxia.....	21
3. LINFADENITE CASEOSA - CONSIDERAÇÕES SOBRE A UTILIZAÇÃO DE VACINAS	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1: Abscesso decorrente da infecção por <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	17
Figura 2: Aspecto do pus na linfadenite caseosa	17
Figura 3: Disseminação sistêmica da infecção pelo <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> em ovino. Achado de necropsia	19
Figura 4: Aspecto macroscópico de linfonodo infectado pelo <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> em ovino	19

1. INTRODUÇÃO

A exploração de caprinos e ovinos no semi-árido nordestino vem crescendo rapidamente em função da melhor adaptação destas espécies as condições adversas características da região. E com a introdução de raças especializadas criadas em regime semi-intensivo ou intensivo, percebe-se um incremento da produção de leite nos rebanhos caprinos. No entanto, ainda existem áreas caracterizadas por baixo desempenho produtivo, devido ao predomínio de um sistema de criação extensivo, precárias práticas de manejo, a estacionalidade da produção de forragens, e as doenças parasitárias e infecciosas.

Dentre as doenças infecciosas uma das mais graves é a linfadenite caseosa, doença de curso crônico, causada pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis*, caracterizada pela formação de granulomas nos linfonodos e em órgãos internos, como forma de resposta do sistema imune do hospedeiro à penetração deste agente que resiste à ação bactericida das células fagocíticas.

O. C. pseudotuberculosis tem sido identificado em países em que existem grandes criações de ovinos e caprinos. Os caprinos concentram sua maior população na região Nordeste (aproximadamente 90% do rebanho) e têm como principais funções econômicas a produção de carne e pele (QUINTANS, 1995). Nos últimos anos ocorreram mudanças significativas para a consolidação da cadeia produtiva da ovinocaprinocultura no Brasil (SILVA, 1998). Na última década houve um significativo crescimento no rebanho de ovinos e caprinos no país 5% e 17% respectivamente (BRASIL, 2007). O Nordeste é a região onde existe uma alta prevalência de linfadenite caseosa nos rebanhos caprinos, devido à grande concentração destes pequenos ruminantes, além da vegetação contendo espinhos e da falta de orientação adequada aos criadores de caprinos e ovinos, quanto à sanidade de seu rebanho. Estes fatores são de grande relevância na transmissão e disseminação desta enfermidade (ALVES; PINHEIRO, 1997)

Do ponto de vista econômico são grandes os prejuízos provocados pela linfadenite, uma vez que muitos dos pequenos criadores têm a caprinocultura como uma das suas principais atividades (RIBEIRO et al., 1988) e os abscessos levam a danos à pele e à condenação da carne (EGGLETON et al., 1991). A infecção é a razão da condenação de carcaças para a alimentação humana, tendo uma taxa de desperdício de 3 a 5% de animais adultos. As marcas produzidas pela infecção também levam a perda do valor da pele (ALVES; PINHEIRO, 1999; RIBEIRO et al., 1988). Além disso, trata-se de uma zoonose

de caráter ocupacional que pode produzir linfadenite de curso longo e recidivo (RADOSTITS et al., 2002).

Nos últimos anos pesquisadores desenvolveram vacinas na tentativa de controlar esta enfermidade. Este trabalho visa fazer uma revisão de literatura sobre a linfadenite caseosa e considerações sobre a utilização de vacinas. Na revisão de literatura serão abordados aspectos referentes à etiologia, patogenia, epidemiologia, sinais clínicos, patologia clínica, aspectos imunológicos, achados de necropsia, diagnóstico, tratamento, controle e profilaxia. Em relação à vacinação são compiladas informações sobre os diversos tipos de vacinas que estão sendo produzidos experimentalmente e a avaliação da eficácia destas. Também foram feitas considerações sobre vacinas já disponíveis comercialmente.

2. LINFADENITE CASEOSA - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etiologia, características do microrganismo e seu cultivo

O. C. pseudotuberculosis é classificado como um bacilo Gram-positivo curto e irregular (0,5 a 0,6 μm por 1 a 3 μm), podendo apresentar aspecto cocóide, e pode se mostrar isolado ou formando grupamentos irregulares ou em paliçada. São bacilos imóveis, anaeróbios facultativos, fermentativos e não formam esporos (MERCHANT; PACKER, 1975; QUINN et al., 1994). O gênero *Corynebacterium* pertence a família Actinomycetae, assim como os gêneros *Mycobacterium*, *Nocardia* e *Rhodococcus* (TAKAHASHI et al., 1997).

Além das características morfotintoriais, *C. pseudotuberculosis* é caracterizado por provas bioquímicas, tais como: produção de catalase, produção de urease, redução de nitrato a nitrito e fermentação de carboidratos, sem produção de gás (MERCHANT; PACKER, 1975)

C. pseudotuberculosis é uma bactéria mesofílica, cuja temperatura ideal para seu crescimento in vitro é 37°C (BENHAM, SEAMAN; WOODBINE, 1962; MERCHANT; PACKER, 1975) *C. pseudotuberculosis* é exigente do ponto de vista nutricional, crescendo bem em meios enriquecidos como ágar sangue, ágar BHI ou caldo BHI ou enriquecidos com soro animal. Seu rendimento aumenta quando ao BHI é acrescentado extrato de levedura, triptona ou lactoalbumina (CAMERON; SWART, 1965).

No ágar sangue é formado colônias pequenas, de coloração branco-acinzentada, opacas e friáveis. Após vários dias de incubação, as colônias podem alcançar 3 mm de diâmetro e são de coloração creme (QUINN et al., 1994). Dois biotipos são identificados baseados na produção de nitrato redutase. A redução do nitrato a nitrito caracteriza cepas que infectam preferencialmente eqüinos, enquanto as cepas que infectam preferencialmente caprinos e ovinos são nitrato negativas (BATEY, 1986b; COSTA; SPIER; HIRSH, 1998).

C. pseudotuberculosis apresenta lipídios associados à parede celular à semelhança do ácido micólico de *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de não apresentar álcool-ácido resistência. Jolly (1966) atribui a presença destes lipídeos, a formação de flocos característicos em meio líquido.

2.2 Patogenia

O ingresso do agente etiológico se dá através de feridas na pele, no entanto há relato que o microrganismo pode penetrar na pele intacta (RADOSTITS et al., 2002). Depois de o agente penetrar na ferida esse é fagocitado por macrófagos no local de invasão, a parede celular da bactéria permite que o microrganismo resista à digestão pelas enzimas celulares e persista como um parasita intracelular facultativo no interior de fagócitos (COLLETT et al, 1994), ocorrendo à multiplicação intracelular, seguido de rompimento e morte celular. Esse processo é cíclico e os microrganismos se disseminam nos linfonodos superficiais principalmente os sub-ilíacos e cervical-superficial (BATEY, 1986).

Em alguns casos a infecção pode se disseminar para os pulmões e outras partes do organismo sem envolver o linfonodo próximo a porta de entrada (COLLETT et al., 1994). A fonte de microrganismos, em rebanhos ovinos, poderiam ser lesões pulmonares clinicamente não diagnosticadas, responsáveis pela liberação das bactérias por aerossóis (PATON et al.,1995). A via oral pode ocasionar lesões nos linfonodos da cabeça e tórax (SMITH; SHERMAN, 1994).

A distribuição da infecção pode ser por via linfática e hematogênica, do foco primário até os órgãos internos. Na maioria das vezes após o microrganismo invadir o hospedeiro esse migra para a circulação linfática e vai até um linfonodo onde a lesão pode se desenvolver (COLLETT; BATH; CAMERON, 1994). A partir disso passa a ocorrer a formação de microabscessos na área cortical do linfonodo acometido, os quais aumentam de tamanho e juntam-se, promovendo assim a formação de um único abscesso central (PEKELDER, 2000; RADOSTITS et al., 2002).

A parede celular constitui o fator piogênico que se relacionam com os leucócitos polimorfonucleares, esses transportam a bactéria aos nódulos linfáticos e com seu efeito citotóxico, acabam por destruir os fagócitos (COLLETT et al., 1994). De acordo com Willianson (2001) os lipídeos celulares das bactérias estão associados à formação dos granulomas.

O *C. pseudotuberculosis* apresenta vários fatores de virulência, tais como os ácidos micólicos e os glicolipídios da parede celular, bem como também as exotoxinas fosfolipase D e a esfingomielinase. (ALEMAN; SPIER, 2001). Os mais importantes na patogenia da doença são a exotoxina fosfolipase (associada à cronicidade da infecção) e os ácidos

micólicos. Ambos favorecem a inflamação, edema e a disseminação do agente durante a formação dos abscessos (SONGER, 1997). A fosfolipase D é uma proteína catiônica de 31 KDa capaz de hidrolisar a lisofosfatidilcolina, um componente importante da membrana citoplasmática. A colina é liberada, enquanto o fosfato de ceramida fica associado à membrana (CARNE; ONON, 1978; MUCKLE; GYLES, 1983). A degradação a ceramida resulta em lise celular (BROWN; OLANDER, 1987).

A esfingomielinase e a exotoxina fosfolipase D hidrolisam, respectivamente, a esfingomielina e a de membranas de células endoteliais de vasos sanguíneos e linfáticos. Com isso ocorre a hemólise das células endoteliais provocando o aumento da permeabilidade vascular, facilitação da disseminação do organismo patogênico no hospedeiro, bem como a formação dos abscessos (BURREL, 1981; BATEY, 1986b; SONGER, 1997). A fosfolipase D atua inibindo a quimiotaxia dos neutrófilos, a desgranulação de células de defesa e provoca a necrose e trombose linfática propiciando assim a multiplicação do agente patogênico. (ALEMAN; SPIER, 2001). No agar sangue a ação da fosfolipase D leva a formação de uma zona de hemólise (SONGER, 1997).

A doença apresenta um período de incubação longo, o que torna difícil a separação entre animais infectados e animais não infectados (BATEY, 1986b). A introdução de um animal infectado em um rebanho leva ao aparecimento de abscessos nos animais no período de dois a três anos. Uma vez introduzida a infecção em um rebanho, torna-se muito difícil a sua erradicação (AYERS; 1977; ALVES; OLANDER, 1999).

2.3 Epidemiologia

A linfadenite caseosa é uma enfermidade de grande importância em todo o mundo. A prevalência da doença depende da região que os animais são criados, bem como seu manejo e sistema de exploração. Vários países já relataram a existência de grandes criações de caprinos e ovinos com linfadenite caseosa, a exemplo da Austrália, Nova Zelândia, África do Sul e Oriente Médio (RADOSTITS et al. 2002). No Brasil, já foi isolada e caracterizada no interior da Bahia (MOURA COSTA et al., 1973) e em outros Estados do Nordeste (UNANIAN; SILVA; PANT, 1985).

Estima-se que a prevalência clínica dos animais acometidos nos rebanhos nordestinos chegue a 50%. No sertão da Paraíba foi realizado um levantamento clínico

onde foi verificado que 26% dos animais apresentavam abscessos ou cicatrizes nos linfonodos superficiais. O fator que favorece a infecção por *C. pseudotuberculosis* na região é a vegetação existente onde as plantas atuam como causadoras de ferimentos na pele de caprinos e ovinos. O tratamento dos animais acometidos, sem utilização de procedimentos higiênicos favorece a transmissão da infecção, bem como o confinamento realizado durante a noite (RIET et al., 2007.)

O *C. pseudotuberculosis* pode ser encontrado em animais domésticos como os bovinos e equinos, no entanto, o impacto econômico e sanitário está mais voltado para os pequenos ruminantes, no entanto, há relatos também em dromedários (DOMENECH, 1980).

Os principais métodos de propagação desta doença numa região são a introdução de animais e equipamentos contaminados. Outras fontes são: corrimento dos linfonodos superficiais quando rompidos que contaminam o meio ambiente e fômites (ALVES et al., 1997). O modo de transmissão de um animal sadio para um doente envolve a tosquia, corte de cauda, marcação, castração e o contato com material purulento dos animais nos apriscos, bem como os traumas durante o pastejo, o uso comum de colares, além das cabeçadas que são causas de ferimentos na pele e facilitação da infecção (ALVES et al., 1997).

A temperatura ambiente o microrganismo pode sobreviver em cantos de piso por até 10 dias e em fômites pode viver por meses ou mesmo por mais de um ano, principalmente em ambientes onde as temperaturas são baixas. O microrganismo pode permanecer vivo no meio ambiente por um período de quatro a oito meses (RADOSTITS et al., 2002). O material fecal no campo também pode funcionar como fonte de infecção, uma vez que a bactéria pode permanecer viável por meses no ambiente (BURREL, 1981; BATEY, 1986b). De acordo com Collett et al. (1994) o agente sobrevive principalmente nos solos onde existe matéria orgânica.

A enfermidade acomete em maior escala os animais adultos. A frequência da infecção em ovinos durante a inspeção em abatedouro na cidade foi de 3,4% para os cordeiros e 54% para ovelhas adultas. A taxa de prevalência em caprinos parece ser mais baixa do que em ovinos podendo chegar a 22% (RADOSTITS et al., 2002).

2.4 Sinais clínicos

A enfermidade apresenta-se de duas formas clínicas, a superficial e visceral, sendo a formação de abscessos uma característica comum as duas. As formas superficiais e profundas podem estar associadas. Na forma superficial, os abscessos se localizam nos linfonodos retrofaríngeos laterais, mandibulares, parotídeos, cervicais superficiais, subilíacos e mamários (NOZAKI et al., 2000). Os linfonodos mais afetados apresentam aumento de volume, consistência firme, sensibilidade à palpação e tornam-se flutuantes a medida que a doença evolui (RADOSTITS et al., 2002). Esse contém pus de consistência caseosa e de coloração amarelo-esverdeado que são envolvidos por uma cápsula fibrosa. Na forma visceral, a infecção localiza-se nos gânglios linfáticos internos (mediastínicos e torácicos) e em órgãos como pulmões, fígado e, em menor escala, baço, medula óssea, cérebro, assim como o sistema reprodutivo (BATEY, 1986).

É bastante comum a queda do pêlo da região onde se encontra a lesão, isso ocorre antes do abscesso ser fistulado. A localização dos abscessos geralmente depende do local onde ocorreu a lesão primária que serviu como porta de entrada para o microorganismo. Desta maneira, a maioria das lesões ocorrem na região de cabeça e pescoço, possivelmente por estas áreas serem as mais freqüentemente lesionadas (SMITH; SHERMAN, 1994). Na maioria das vezes o animal não apresenta alterações sistêmicas, exceto nos casos em que a localização do abscesso interfere nas funções de deglutição e respiração, entre outras. Nesses casos o animal pode apresentar intolerância ao exercício, taquipnéia, dispnéia e tosse crônica. Nos casos de abscessos viscerais também denominado de “síndrome da ovelha magra”, ocorre perda de peso crônica, diminuição da fertilidade, queda na produção de leite e nascimento de menor número de cordeiros (RADOSTITS et al., 2002).



Fig. 1- Abscesso decorrente da infecção com *Corynebacterium pseudotuberculosis*
 Fonte: www.revistaberro.com.br/?materiais/ler,1126



Fig. 2- Aspecto do pus na Linfadenite Caseosa
 Fonte: Hospital Veterinário CSTR- UFCG

2.5 Patologia Clínica

Nos exames complementares é possível constatar a diminuição dos glóbulos vermelhos, leucocitose e neutrofilia, além disso, há um aumento nos níveis séricos de fibrinogênio e hipoproteinemia (PAULE et al., 2003). Outros exames que podem ser realizados são os testes sorológicos, esses consistem na hemaglutinação indireta, inibição sinérgica da hemólise, imunodifusão e os testes ELISA para a determinação de anticorpos. Contudo, esses testes não apresentam especificidade e sensibilidade ótimas. Os testes de inibição da hemólise apresentam sensibilidade maior que 96% em alguns estudos com ovinos e caprinos infectados e uma sensibilidade muito baixa em outros. Foi visto que o teste de inibição da hemólise sinérgica em animais vacinados e os não vacinados é representativo para a detecção de animais infectados ou doentes servindo como método de controle da enfermidade (REAL; LEON, 1991).

No geral, os testes ELISA que usam antígenos da parede celular apresentam boa especificidade, já para a exotoxina possui sensibilidade de 97% em ovinos infectados artificialmente e 81% em infecções naturais (RADOSTITS et al., 2002).

2.6 Aspectos imunológicos

A existência de um mecanismo de defesa contra o mal do carço tem uma enorme importância no controle da doença nos ovinos e caprinos, onde a imunidade mediada por células representa o principal mecanismo imunológico (AYERS, 1977).

Hedden et al., (1986), buscaram analisar a quantidade de linfócitos T e B bem como a concentração de imunoglobulina G, de animais doentes e sadios. Mediante isso, foi constatado que os animais doentes apresentavam níveis baixos de linfócitos T, já a concentração de linfócitos B não apresentou alteração. As imunoglobulinas G se apresentavam em maior número nos animais doentes, isso ocorre devido o microrganismo ser do tipo parasito intracelular, dificultando assim a resposta do hospedeiro, reduzindo o número de células apresentadoras de antígeno e aumentando a síntese de imunoglobulinas.

As pesquisas de antígenos de *C. pseudotuberculosis* que induzem resposta humoral vem sendo realizada através de técnicas como ELISA e Western Blotting. Os antígenos pesquisados geralmente são produzidos a partir da lise da bactéria através da sonicação, inativação de células inteiras ou utilização direta do sobrenadante da cultura (VALE, 2000)

O principal antígeno reconhecido por anticorpos presentes no soro de animais infectados é a fosfolipase D, correspondente à fração protéica de 31,5 KDa (ELLIS et al., 1990; COSTA, 1998).

2.7 Achados de necropsia

Normalmente as lesões ficam restritas aos linfonodos, principalmente nos cervicais superficiais, mediastínicos, pré-femorais e em menor frequência nos pulmões, rins e outras vísceras. A microscopia indica que a lesão tem início como um pequeno aglomerado de células epitelióides, que em seguida sofre uma necrose de caseificação, passando a ser característica predominante. Essa massa caseosa logo é circundada por células epitelióides misturadas com linfócitos, tudo isso ainda é revestido por tecido conjuntivo fibroso. À medida que cresce a lesão vai ocorrendo necrose, sendo que a camada de células epitelióides é a primeira a morrer. O resultado disso é uma massa concêntrica laminada e de forma esférica que apresenta um aspecto de cebola cortada, podendo essa lesão atingir diâmetro de vários centímetros. No aspecto macroscópico o linfonodo apresenta-se muito aumentado, com camadas de cápsula fibrosa que se mistura com um material friável e caseoso que tem coloração amarelo-esverdeada e textura arenosa. (JONES et al., 2000).

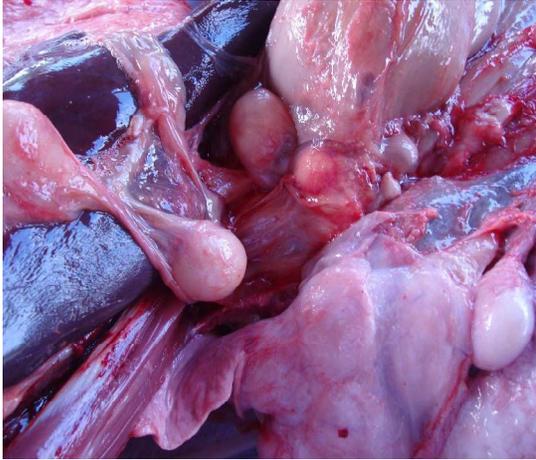


Fig. 3 – Disseminação sistêmica da infecção pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis* em ovino. Achado de necropsia.

Fonte: Hospital Veterinário CSTR- UFCG

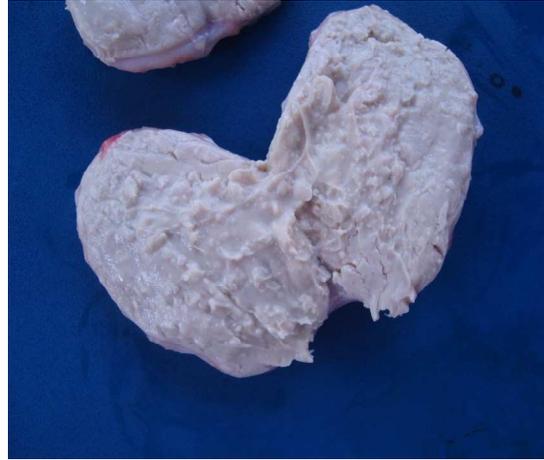


Fig. 4 – Aspecto macroscópico de linfonodo infectado pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis* em ovino.

Fonte: Hospital Veterinário CSTR- UFCG

2.8 Diagnóstico

O diagnóstico se baseia no histórico, no exame clínico, onde se nota o abscesso de consistência firme a ligeiramente flutuante na região do linfonodo superficial, contendo exsudato na coloração amarelo-esverdeado (SMITH; SHERMAN, 1994). A confirmação da infecção pelo *C. pseudotuberculosis* requer cultivo em ágar sangue por 48 horas e identificação da bactéria, testes sorológicos como o teste de ELISA, bem como os achados de necropsia. O material a ser encaminhado ao laboratório deve ser colhido assepticamente por aspiração do exsudato do interior do abscesso (PUGH, 2005).

No exame pós-morte é observado em muito casos animais com magreza, abscessos nos órgãos linfáticos e pele, constituindo nódulos de vários tamanhos. Foram desenvolvidos testes alérgicos cutâneos para o diagnóstico da linfadenite caseosa (ALVES; OLANDER, 1999). Estes testes consistem na inoculação de um alérgeno denominado de linfadenina, devendo ser realizado a mensuração da dobra da pele antes e após a inoculação. A visualização se dá melhor após 48 horas. Os animais apresentam boa sensibilidade e especificidade a proteína na concentração de 0,25mg/mL (LANGENEGGER; LANGENEGGER; COSTA, 1987).

Foi relatado que a sensibilidade bem como a especificidade do teste ELISA indireto como método alternativo de diagnóstico para a linfadenite caseosa foi 93,5% e 100%

respectivamente mediante qualquer que seja a prevalência (CARMINATI et al., 2003). A diferenciação de cepas do agente pode ser feita mediante sua biologia molecular, nesse sentido foi produzido um dos primeiros trabalhos com a determinação do conteúdo do DNA (COLLINS; CUMMINS, 1986).

O teste de inibição hemólise sinérgica (ISH) que mensura a concentração de anticorpos contra a toxina foi desenvolvido para auxiliar no diagnóstico quando a enfermidade é precoce, antes mesmo que seja possível a identificação dos abscessos subcutâneos, como também para os linfonodos internos. Existe a possibilidade de falsos-positivos razão pela qual o teste ISH não ser utilizado em práticas de descarte. A prova de ELISA direcionada contra a bactéria pode ser utilizada para a identificação de animais que se apresentam com a enfermidade subclínica, podendo assim facilitar o controle dessa doença (SMITH et al., 2006).

2.9 Tratamento

Radostits et al. (2002), preconiza como tratamento a extirpação ou a drenagem cirúrgica dos linfonodos subcutâneos, e relata que o tratamento costuma não ser tentado, embora o microrganismo seja sensível a antibióticos, visto que o agente é um parasito intracelular, o que faz com que a resposta ao medicamento não seja eficiente. Quando há comprometimento de linfonodos profundos o prognóstico é mau, sendo a recomendação o abate e a não utilização dessa carne no consumo, razão de grandes perdas econômicas.

No tratamento conservativo podem ser utilizados medicamentos antimicrobianos como: tetraciclina, eritromicina, rifamicina, penicilina, no entanto, sua eficácia fica comprometida, apesar do *C. pseudotuberculosis* ser sensível aos medicamentos as lesões não permitem o acesso desses ao agente patógeno. Em virtude disso não é recomendado economicamente o uso desse tratamento (COLLETT et al., 1994).

O tratamento cirúrgico consiste na abertura do linfonodo afetado, remoção do conteúdo caseoso e utilização de iodo a 10% para a cauterização, visando assim a não contaminação do meio ambiente e possível aumento na disseminação da bactéria (SMITH; SHERMAN, 1994). A drenagem cirúrgica é um processo demorado, de alto custo e muitas vezes, se houver falha no procedimento, o risco de contaminação se eleva, sendo necessário que todo o conteúdo utilizado no processo cirúrgico seja incinerado (SMITH et al., 2006)

2.10 Controle e profilaxia

Para o controle da linfadenite deve ser feito um rigoroso controle dos instrumentos usados na tosquia, bem como na caudectomia e colocação de brincos na orelha. Esses devem ser mergulhados num desinfetante de grande potência antes de serem utilizadas novamente. Não devem ser reutilizadas agulhas, seringas e outros materiais em mais de um animal, estes podem servir como fômites; o microrganismo não é atenuado com desinfetantes comuns. Medidas eficientes de higiene evitam a contaminação ambiental, pois em local protegido do sol este pode ficar viável por até seis meses. (ALVES; PINHEIRO, 1997).

No caso de animais suspeitos ou com presença de nódulos no rebanho se faz necessário a separação e tratamento ou descarte desses animais, pois uma vez acometido o animal serve como reservatório da infecção (COLLETT et al., 1994). Deve se evitar adquirir animais de rebanhos suspeitos ou de rebanhos com histórico da doença. A inspeção periódica dos animais do rebanho, a drenagem dos abscessos antes que se rompam e contaminem o ambiente também são medidas importantes de controle (RADOSTITS et al., 2002).

De acordo com Eggleton (1991) o controle deve ser feito principalmente através do diagnóstico precoce e pela utilização de vacinas. A vacinação utilizando exotoxinas como antígeno tem demonstrado ser de grande utilidade para prevenir a infecção inicial da bactéria em ovinos.

3. LINFADENITE CASEOSA - CONSIDERAÇÕES SOBRE A UTILIZAÇÃO DE VACINAS.

Devido ao impacto econômico e a limitação que a linfadenite caseosa impõe a caprino-ovinocultura, nas últimas décadas foram várias as tentativas de desenvolvimento de uma vacina eficiente contra a doença.

Os estudos sobre a proteção dos animais contra o agente causador da linfadenite caseosa foram iniciados por Jolly em 1965. Este pesquisador mostrou o envolvimento de toxóide na proteção. Em 1972 foram iniciados os primeiros experimentos que avaliaram a eficácia das vacinas, onde ficou comprovado que a vacina requer uma associação de antígenos celulares com a fosfolipase (CAMERON et al., 1969). A comparação da proteção contra linfadenite caseosa com sobrenadante de cultura e fragmentos celulares levaram pesquisadores a concluir que toxóides associados com células eram requeridos para ótima proteção (; BURRELL, D. H. 1983)

Ribeiro et al., (1988) formularam uma vacina inativada a partir de uma cepa tendo como adjuvante o gel de fosfato de alumínio. Foi obtido valores de proteção de 50 a 77% e recomendaram a vacinação dos animais depois de quatro meses de idade, pois antes disso os anticorpos advindos do colostro inativariam a vacina. A vacina deve ser administrada por via subcutânea com reforço anual.

Menzies et al. (1991) realizaram pesquisa que teve como objetivo avaliar a eficácia de uma vacina de bactérias mortas na prevenção da linfadenite caseosa em ovinos e caprinos. Os animais de um rebanho naturalmente infectado com *C. pseudotuberculosis* foram observados por um período de dois anos. Eles faziam parte de outro estudo que avaliou o uso de um ensaio de microaglutinação para detecção de anticorpos para *C. pseudotuberculosis*. A prevalência desses animais com abscessos variava de 15 a 30% entre os animais adultos infectados. Os animais foram vacinados entre 2,5 meses e 3,5 meses, com repetição aos 30 dias e após 11 meses. Foram formados dois grupos com cordeiros e cabritos. Um grupo recebeu a vacina e o outro funcionou como grupo controle. Não houve diferença significativa na proporção de caprinos vacinados que desenvolveram linfadenite caseosa quando comparado com o grupo controle. Existiu, entretanto uma tendência para o grupo controle desenvolver mais casos de linfadenite caseosa do que o grupo vacinado. Em ovinos a proporção de animais vacinados que desenvolveram linfadenite caseosa foi significativamente menor ($p < 0.05$) que no grupo controle. Testes

estatísticos demonstraram que o título de anticorpos para *C. pseudotuberculosis* foi também significativamente diferente ($p < 0.0001$) em todos os períodos exceto no momento inicial da vacinação. Houve também um significativo grau de proteção em ovinos contra a LCA clínica. Já em caprinos não houve uma tendência significativa para a proteção.

Ribeiro et al., (1991) através de uma cepa atenuada de *C. pseudotuberculosis* produziu uma vacina que quando utilizada sem adjuvante mostrou resultados significantes em caprinos, vindo a ter 83% de imunoproteção. Eggleton et al., (1991) utilizando toxóide purificado obteve um nível semelhante de proteção com antígenos derivados de sobrenadante de cultura.

Hodgson et al. (1992) mostraram que a infecção de ovelhas com cepas avirulentas de *C. pseudotuberculosis* com a retirada do gen da fosfolipase D induzia a imunidade o que demonstra a evidência de que antígenos além do que a fosfolipase contribui para a proteção.

Walker et al. (1994) através de células produtoras de anticorpos obtidas no local da infecção é possível identificar antígenos importantes para a produção de vacinas. Estes pesquisadores isolaram uma proteína secretada de 40kDa, que, usada como vacina associada a hidróxido de alumínio, estabeleceu uma resposta protetora em 82% dos ovinos vacinados e reduziu em 98% as lesões nos pulmões. Os soros obtidos dos ovinos vacinados demonstraram uma forte resposta contra o antígeno 40-KDa. Este resultado demonstra a importância deste antígeno na imunidade da linfadenite caseosa.

Sting, Steng e Spengler (1998), em trabalho com caprinos, identificaram antígenos de 20 a 120kDa associados à célula bacteriana, dando ênfase aos antígenos de 30kDa e 55kDa, como predominantes.

Stanford et al., (1998) realizaram um estudo no período de 1992-1996 com o objetivo de avaliar a eficácia de uma vacina contendo células de *C. pseudotuberculosis* associado a um dipeptídeo muramil (MDP) com gliceroldipalmitato (GDP). Essa vacina mostrou manter os títulos de anticorpos elevados em relação aos cordeiros do grupo controle por um período de 12 meses.

Alves; Olander (1999) avaliaram a eficácia de uma vacina no controle da LCA em caprinos, usando um toxóide a 3%, produzido a partir da exotoxina PLD da *C. pseudotuberculosis*. Em um grupo de caprinos da raça pardo alpino recebeu duas vezes, essa vacina, por via subcutânea, e desafiados por via intradérmica com inóculo contendo

4,2 x 10³/ml de *C. pseudotuberculosis*. Os parâmetros observados foram: manifestações patológicas e títulos sorológicos detectados pelo teste de IHS - Inibição da Hemólise Sinérgica. Os achados macroscópicos demonstraram que a vacina toxóide a 3%, reduziu a multiplicação e a propagação da *C. pseudotuberculosis* do local da infecção para outras partes do corpo do animal, reduzindo a extensão da doença.

A EBDA - Empresa Baiana de Desenvolvimento Agrícola lançou em maio de 2000 uma vacina viva atenuada denominada de 1002 contra a linfadenite caseosa de caprino e ovino, a qual foi liberada pelo Ministério da Agricultura e do Abastecimento para produção e comercialização em todo o território nacional. Essa vacina foi testada em campo e em laboratório e apresentou uma eficiência de 83%. A imunização utilizando essa vacina somente pode ser feita após três meses de vida do animal, sua proteção é de um ano, devendo ser repetida anualmente.

A atividade intracelular do *C. pseudotuberculosis*, faz com que vacinas a base de toxóides, que conferem imunidade humoral, forneça muito baixa proteção ao rebanho que, para se proteger dessa bactéria a imunidade deve ser celular. (COLLETT, 1994)

Nos últimos anos têm surgido as vacinas de DNA, representando uma nova e promissora área no controle de doenças infecciosas em animais e humanos. Essa técnica consiste em clonar ácidos nucléicos em plasmídeos e posteriormente, introduzi-los dentro de células vivas que codificarão um antígeno específico. O uso do DNA plasmidiano carregando um gene vacinal constitui uma grande vantagem em relação a vacinas utilizando patógenos ou proteínas recombinantes (OLIVEIRA; AZEVEDO, 1997).

Chaplin et al., (1999) demonstraram que grupos de ovinos vacinados com vacina de DNA, com o gene da fosfolipase D modificado geneticamente, induziam uma proteção humoral, mas quando foram desafiados experimentalmente com uma linhagem selvagem da *C. pseudotuberculosis* a resposta não foi específica.

Uma das principais dificuldades que limitam o desenvolvimento de vacinas é a identificação ou seleção de antígenos protetores. Bactérias e parasitas se apresentam para o pesquisador como uma ordem complexa de moléculas imunogênicas. A complexidade da resposta imune para o patógeno é usualmente indicada pela diversidade de anticorpos (SMITH et al., 1986).

Hage et al., (2009) Avaliaram uma vacina comercial, viva, atenuada, liofilizada, utilizando-se caprinos de 3 a 6 meses de idade vacinados contra o *C. pseudotuberculosis*, visando conferir sua eficiência na proteção contra a linfadenite caseosa . Os animais foram

desafiados com cepa selvagem de *C. pseudotuberculosis* na concentração de 107 U.F.C./dose de um ml por via subcutânea, isolada de linfonodos de animais doentes. Formaram dois grupos cada um com 10 animais, o 1º grupo constituído por caprinos com idade de três meses, foram vacinados no dia 0º, revacinados (dose de reforço) 30º dia após a primeira dose e desafiados com uma suspensão de 107 bactérias selvagens de *C. pseudotuberculosis* no 51º dia. No 50º dia o 2º grupo formado por caprinos com quatro meses de idade não vacinados, foram incorporados ao rebanho inicial e desafiados no 51º dia, junto com os animais vacinados, com uma suspensão de 107 bactérias selvagens de *C. pseudotuberculosis*. Todas as aplicações da vacina foram realizadas na região torácica, via subcutânea, do lado direito. Com 179 dias após o início do teste nenhum animal do 1º grupo apresentou aumento de volume em linfonodos, enquanto que 4 animais do 2º grupo foram observados o aumento de volume. Os resultados encontrados no trabalho mostram uma proteção de 99% aos animais vacinados.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A linfadenite caseosa é responsável por grandes prejuízos econômicos para o produtor, uma vez que muitos pequenos criadores têm a caprino e a ovinocultura como forma de subsistência. A prevalência é alta e uma vez introduzido no rebanho é de difícil controle e erradicação, contudo se torna necessário a implantação de um manejo adequado bem como o sistema de exploração.

A vacinação é um procedimento importante para se diminuir a incidência da doença no rebanho. Numerosos testes de vacinação em ovinos e caprinos, utilizando diversas frações de *C. pseudotuberculosis* foram publicados. Vacinas elaboradas a partir de fragmentos purificados da parede bacteriana, de sobrenadante de cultura detoxificado, de bactérias inteiras mortas ou vivas e de misturas dos componentes celulares e do sobrenadante, foram desenvolvidas e testadas. Em todos os casos, níveis variados porém significantes de proteção foram alcançados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEMAN, M. ; SPIER S. J. Corynebacterium pseudotuberculosis infection. In: **Large Animal Internal Medicine**. 3.ed. Edited by Smith P.B. St Louis: Mosby Co., p.1078-1084, 2001.

ALVES, F. S. F.; OLANDER, H. Uso de vacina toxóide no controle da linfadenite caseosa em caprinos. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, n. 5, p. 69-75, 1999.

ALVES, F.S.F.; PINHEIRO, R.R. **Linfadenite caseosa-recomendações e medidas profiláticas**. Embrapa – Comunicado Técnico, n. 33, p. 1-4, 1997. Disponível em: <<http://www.snagricultura.org.br>. Acesso em 12 de fevereiro de 2010.

ANDERSON, D. E.; RINGS, D. M.; PUGH, D. G. Enfermidades do Sistema Tegumentar. In: PUGH, D. G. **Clínica de ovinos e caprinos**. São Paulo: Roca, p. 232-233, 2005.

AYERS, J. L. Caseous lymphadenitis in goat and sheep: review of diagnosis, pathogenesis, and immunity. **JAVMA**, n. 171, p. 1251-1254, 1977.

AZEVEDO, V. ; OLIVEIRA, S.C. Vacinas de DNA. **Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento** n.5, p.40-43. 1997.

BATEY, R. G. Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. **Aust. Vet. J.**, v. 63, n. 9, p. 269-272, 1986b.

BENHAM, C. L.; SEAMAN, A.; WOODBINE, M. **Corynebacterium pseudotuberculosis and its role in diseases of animals**. Commonwealth Bureau of Animal Health, n. 32, p. 645-657, 1962.

BRASIL 2007. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA. Pesquisa da Pecuária Municipal. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?c=73&z=t&o=20>>. Acesso em 29 setembro de 2009.

BROWN, C. C., OLANDER, H. J. Caseous Lymphadenitis of Goats and Sheep: A Review. **Veterinary Bulletin**, n. 57, v.1, 1987.

BURRELL, D. H. Caseous lymphadenitis in goats. **Aust.Vet. J.**, n. 57, p. 105-110, 1981

BURRELL, D. H. **Caseous lymphadenitis vaccine**. N. S. W. Vet.Proc. n.1, p.53-57, 1983.

CAMERON, C. M.; SWART, C. F. A new liquid medium for the cultivation of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **J. S. Afr. Vet. Med. Ass.**, v. 36, n. 2, p. 185-188, 1965.

CAMERON, C. M.; J. L. MINNAAR; M. R. PURDON. Immunising properties of *Corynebacterium pseudotuberculosis* cell walls. Onderstepoort **J. Vet. Res.** n.36, p.211-216, 1969.

CARMINATI, R., et al. Determinação da sensibilidade e da especificidade de um teste de ELISA indireto para o diagnóstico de linfadenite caseosa em caprinos. **Ver. Ci. Méd. Biol.** n. 1 v.2 p. 88-93, 2003.

CARNE, H. R., ONON, E. O. Action of *Corynebacterium ovis* exotoxin on endothelial cells of blood vessels. **Nature**, v. 271, p. 246-248, 1978.

CHAPLIN PJ, DE ROSE R, BOYLE JS, MCWATERS P, et al. Targeting improves the efficacy of a DNA vaccine against *Corynebacterium pseudotuberculosis* in sheep. **Infect. Immun.** n.67,p.6434-6438. 1999.

COLLETT, M. G.; BATH, G. F. e CAMERON, C. M. *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections. In: **Infections diseases of livestock with special reference to Southern Africa**. Oxford University Press, v. 2, p.1387-1395, 1994.

COLLINS M.D.; CUMMINS C.S. Genus *Corynebacterium*. In: **Bergey's Manual of Systematic Bacteriology**. Eds. Peter H. Sneath, Nicholas S. Mair, M. Elisabeth Sharpe, Jonh G. Holt. Editorial Board. Willians & Wilkins. Baltimore. p.1266-1276. 1986.

COSTA, L. R. R.; SPIER, S. J.; HIRSH, D. C. Comparative molecular characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis* of different origin. **Vet. Microbiol.**, n. 62, p. 135-143, 1998.

DOMENECH J. Etude bacteriologique de *Corynebacterium pseudotuberculosis* et de *Corynebacterium pyogenes* isolés chez le dromadaire en Etiopie. **Revue d'Elevage et Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux**. n.33, p. 123-126. 1980.

EGGLETON, D. G. et al. Immunization against ovine caseous lymphadenitis: comparison of *Corynebacterium pseudotuberculosis* vaccines with and without bacterial cells. **Aust. Vet. J.**, n. 68, p. 317-319, 1991.

ELLIS, et al. Differential antibody responses to *Corynebacterium pseudotuberculosis* in sheep with naturally acquired caseous lymphadenitis. **J.A.V.M.A.**, v. 196, p. 1609-1613, 1990.

HAGE et al. **Teste de Vacina Atenuada contra Linfadenite Caseosa em desafio com Cepa Selvagem**. Disponível em: http://www.vencofarma.com.br/bra/resultado_busca.php).

Acesso em 12 de outubro de 2010.

HEDDEN J.A.; CYNTHIA T.; SONGER J.G.; OLSON B.G. Characterization of lectin-binding lymphocytes in goat with caseous lymphadenitis. **American Journal of Veterinary Research**. 47 (6): 1265-1267. 1986.

HODGSON, A. L. M.; J. KRYWULT; L. A. CORNER; J. S. ROTHEL; A. J. RADFORD. **Rational attenuation of *Corynebacterium pseudotuberculosis*: potential cheesy gland vaccine and live delivery vehicle**. *Infect. Immun.* 60:2900-2905, 1992.

JOLLY, R. D. **The pathogenic action of the exotoxin of *Corynebacterium ovis***. *J. Comp. Pathol.* n.75, p.417-43, 1965.

JOLLY, R. D. Some observations on surface lipids of virulent and attenuated strains of *Corynebacterium ovis*. **J. Appl. Bact.**, v. 29, n. 1, p. 189-196, 1966.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. Editora Manole, 6ª ed. 499-508p. 2000.

K. STANFORD, K.A. BROGDEN, L.A. MCCLELLAND, G.C. KOZUB, AND F. AUDIBERT. The Incidence of Caseous Lymphadenitis in Alberta Sheep and Assessment of Impact by Vaccination with Commercial and Experimental Vaccines. **Can J Vet Res**, n. 62, p.38-43, 1998

LANGENEGGER C. H., LANGENEGGER J.; COSTA S.G. Alérgeno para o diagnóstico da linfadenite caseosa em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 7, p. 27-32, 1987.

MERCHANT, I. A.; PACKER, R. A., **Bacteriología y Virología Veterinarias**. 3. ed. Zaragoza: Acribia, p. 437-452, 1975.

MOURA COSTA, M. D. et al. **Linfadenite caseosa dos caprinos no Estado da Bahia**. Distribuição geográfica da doença. *B. IBB*, Salvador, v. 12, n. 1, p. 1-7, 1973.

MUCKLE, C. A.; C. L. GYLES. Relation of lipid content and exotoxin production to virulence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in mice. **Am. J. Vet. Res.** n.44, p.1149-1153, 1983.

NOZAKI, C.N.; FARIA, M.A.R; MACHADO, T.M.M. Extirpação Cirúrgica dos Abscessos da Linfadenite Caseosa em Caprinos. *Arquivo. Instituto. Biológico, São Paulo*, v.67, n.2, p.187- 189, 2000.

PAULA, I. MENZIES; C. ANNE MUCKLE; KIM A. BROGDEN AND LINDA ROBINSON. A Field Trial to Evaluate a Whole Cell Vaccine for the Prevention of Caseous Lymphadenitis in Sheep and Goat Flocks. **Can J Vet Res**, n.55, p.362-366, 1991.

PAULE, B.J.A. et al. Three phase partitioning as an efficient method for extraction/concentration of immunoreactive excreted-secreted proteins of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Prot. Express. Purif.**, (in press), 2003.

PATON, M. W. et al. The spread of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection to unvaccinated and vaccinated sheep. **Aust. Vet. J.**, n. 72, p. 266-269, 1995.

PEKELDER, J. J. Caseous lymphadenitis. In: MARTIN, W. B.; AITEKEN, I. D. **Diseases of Sheep**. 3. ed. Iowa: Blackwell Publishing, p. 270-274. 2000.

PEPIN, M., SANCHIS, R.; PATON, M. La lymphadénite caséuse des ovins et des caprins. **Point Vet.**, v. 30, p. 33-40, 1999.

QUINN, P. J. et al. **Clinical veterinary microbiology**. London: Wolf Publishing, p. 137-143, 1994.

QUINTANS L. J. Estudo de mercado e de localização – Usina de Desidratação de Leite de Cabras. Microrregião homogênea do Cariri Ocidental. Plano de Desenvolvimento Local Integrado. João Pessoa, p. 104, 1995

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. Doenças causadas por Bactérias. In: **Clínica veterinária - Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9.ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. p.653-656, 2002.

REAL V. F.; LEON V.L. Cinética de la inmunidad celular de la oveja segureña frente a la inmunoprevención de la seudotuberculosis (por *C. pseudotuberculosis*) mediante BCG. **Med. Vet.** V.8 n1, p. 31-38. 1991.

RIBEIRO, O. C. et al. Avaliação de vacina contra linfadenite caseosa em caprinos mantidos em regime extensivo. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 8, n. 1/2, p. 27-29, 1988.

RIBEIRO, O. C. et al. Dados preliminares sobre uma vacina viva contra a linfadenite caseosa. **Pesq. Agropec. Bras.**, v. 26, p. 461-465, 1991.

RIET-CORREA, FRANKLIN et al. Doenças Bacterianas linfadenite caseosa. In: **Doenças de ruminantes e Equinos**. 3ª ed. Vol. 1, Santa Maria: Pallotti, p. 347-351, 2007.

SILVA R.R. Agribusiness do leite de cabra. Salvador: SEBRAE, p. 63, 1998.

SMITH, D. B., K. M. DAVERN, P. G. BOARD, W. V. TIU, E. G. GARCIA, AND G. F. MITCHELL. **The Mr 26,000 antigen of *Schistosoma japonicum* recognised by resistant WEHI 129/J mice is a parasite glutathione S-transferase.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA n.83, p.8703-8707, 1986.

SMITH, M. C.; SHERMAN, D. Caseous Lymphadenitis. **In Goat Medicine.** Lea; Febier, p. 47-61, 1994.

SMITH, B. P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais.** 3ª Ed. Barueri-SP: Manole, p.583-584, 2006.

SONGER, J. G. **Bacterial phospholipases and their role in virulence.** Trends in microbiology, v. 5, n. 4, p. 156-160, 1997

STING, R.; STENG, G.; SPENGLER, D. Serological studies on *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections in goats using enzyme-linked immunosorbent assay. **J. Vet. Med.**, n. 45, p. 209-216, 1998.

TAKAHASHI T., et al., Phylogenetic positions and assignment of swine and ovine corynebacterial isolates based on the 16S rDNA sequence. **Microbiol. Immunol.**, n. 41, v.9, p. 649-655, 1997.

UNANIAN, M. M.; SILVA, A. E. D. F.; PANT, K. P. **Abscesses and caseous lymphadenitis in goats in tropical semi-arid North-east Brazil.** Trop. Amm. Hlth. Prod., n. 17, p. 57-62, 1985.

VALE, V., **Reconhecimento de antígenos por anticorpos de caprinos naturalmente infectados ou imunizados contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*.** 2000. **Dissertação- (Mestrado em Imunologia)** - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

WALKER, J. et al. Identification of a novel antigen from *Corynebacterium pseudotuberculosis* that protects sheep against caseous lymphadenitis. **Infect. Immun.**, n. 62, p. 2562-2567, 1994.

WILLIANSON, L. H., Caseous Lymphadenitis in Small Ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.** n. 2 v.17, p. 359-371, 2001.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.