

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS, AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS PROGRAMA
DE MESTRADO PROFISSIONAL EM DEFESA AGROPECUÁRIA**

**PREVALÊNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA LINFADENITE
CASEOSA EM UM REBANHO DE CAPRINOS E OVINOS NO
MUNICÍPIO DE QUEIMADAS-TERRITÓRIO DO SISAL-
ESTADO DA BAHIA**

ACÁCIO COSTA RIBEIRO

**CRUZ DAS ALMAS – BAHIA
2022**

**PREVALÊNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA LINFADENITE
CASEOSA EM UM REBANHO DE CAPRINOS E OVINOS NO
MUNICÍPIO DE QUEIMADAS- TERRITÓRIO DO SISAL- ESTADO DA
BAHIA**

Acácio Costa Ribeiro
Médico Veterinário
Universidade Federal da Bahia, 2006

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação do curso de mestrado profissional em Defesa Agropecuária do Centro de ciências agrárias, ambientais e biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Defesa Agropecuária.

Orientador: Prof. Dr. Joselito Nunes Costa

**CRUZ DAS ALMAS – BAHIA
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

R484p	<p>Ribeiro, Acácio Costa.</p> <p>Prevalência e aspectos clínicos da linfadenite caseosa em um rebanho de caprinos e ovinos no Município de Queimadas - Território do Sisal - Estado da Bahia / Acácio Costa Ribeiro. _ Cruz das Almas, BA, 2022.</p> <p>66f.; il.</p> <p>Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas, Mestrado Profissional em Defesa Agropecuária.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Joselito Nunes Costa.</p> <p>1.Caprino – Ovino – Doenças. 2.Linfadenite caseosa – Controle – Análise. I.Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas. II.Título.</p> <p>CDD: 636.39</p>
-------	--

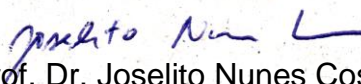
Ficha elaborada pela Biblioteca Universitária de Cruz das Almas - UFRB. Responsável pela Elaboração – Antonio Marcos Sarmiento das Chagas (Bibliotecário - CRB5 / 1615).

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA - UFRB CENTRO DE
CIÊNCIAS, AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM DEFESA AGROPECUÁRIA**

**PREVALÊNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA LINFADENITE
CASEOSA EM UM REBANHO DE CAPRINOS E OVINOS NO
MUNICÍPIO DE QUEIMADAS- TERRITÓRIO DO SISAL- ESTADO DA
BAHIA**

Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado
Acácio Costa Ribeiro

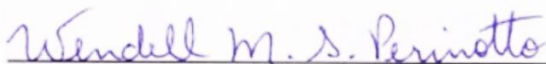
Aprovado em: 08 de julho de 2022



Prof. Dr. Joselito Nunes Costa
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)
Orientador



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



Prof. Dr. Wendell Marcelo de Souza Perinotto
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)
Examinador Externo

DEDICATÓRIA

A minha família por sempre terem incentivado os meus estudos, e em especial a minha esposa e filhos por toda cumplicidade e paciência nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida, por me guiar e dar forças para eu enfrentar e vencer todas as dificuldades pessoais e profissionais.

A nossa senhora minha mãe intercessora, por estar sempre à frente dos meus passos, intercedendo e protegendo.

Aos meus pais Ivanildo e Maria José e aos meus irmãos, Antônio, Marcelino, Ivanildo Junior, Juliana, Sueli, Hélio, Carolina e Helder, pelo apoio incondicional em todas as situações.

A minha esposa, Ana Carine, e aos meus filhos, Helena, João Pedro e Catarina, por todo amor, apoio, compreensão e paciência dedicados a mim nessa árdua caminhada.

Ao Prof. Dr. Joselito Nunes Costa por abrir as portas de acesso ao Programa de Pós-graduação em Defesa Agropecuária na UFRB, me dando a oportunidade de conduzir e realizar este trabalho sob sua orientação, incentivo e amizade.

Ao Prof. Dr. Robson Bahia Cerqueira, pela inestimável ajuda, paciência e troca de ideias, as quais foram fundamentais na confecção do artigo científico e na elaboração deste trabalho como um todo, pela valiosa co-orientação na condução desta pesquisa e uso do laboratório.

A equipe do laboratório de doenças infecciosas da UFRB, Vinicius Vieira, Bruno Fernandes pelo empenho e ajuda técnico científica.

Aos colegas da CASA – Centro de atenção à saúde animal do recôncavo, Rubens, Gilberto, Fernando, Bruno e Breno.

Aos agora colegas Breno Queiroz Nunes e Tamires Oliveira Pereira, bolsistas do Programa de Iniciação Científica da UFRB, que muito ajudaram em todas as etapas do processo.

Aos estagiários, Juninho de Josiel e Layson pela ajuda e doação.

Aos tratadores e proprietários da fazenda Milho-Queimadas-BA.

Ao secretário de agricultura do município de Queimadas, Marcos Aquino pela parceria.

Aos companheiros de disciplina da Pós-Graduação pela ajuda mútua e contínua e pelos momentos de descontração no decorrer dessa jornada.

Às demais pessoas que não foram aqui mencionadas, mas que, de alguma forma, contribuíram e torceram pelo meu sucesso profissional.

EPÍGRAFE

“Viver, e não ter a vergonha de ser feliz, cantar (e cantar e cantar) a beleza de ser um eterno aprendiz, eu sei que a vida devia ser bem melhor e será, mas isso não impede que eu repita é bonita, é bonita e é bonita”.

(Gonzaguinha)

RIBEIRO, A. C., **PREVALÊNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA LINFADENITE CASEOSA EM UM REBANHO DE CAPRINOS E OVINOS NO MUNICÍPIO DE QUEIMADAS TERRITÓRIO DO SISAL- ESTADO DA BAHIA**, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas-BA, 2022.
Orientador: Prof. Dr. Joselito Nunes Costa

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi determinar a prevalência e os aspectos clínicos da Linfadenite Caseosa (LC) em um rebanho de caprinos e ovinos criados no território do sisal, estado da Bahia. Foram acompanhados 120 ovinos e 125 caprinos de uma propriedade no município de Queimadas-Ba durante o período de um ano, avaliando-se mensalmente os animais quanto a presença de alterações nos linfonodos superficiais sugestivos da LC e sua evolução, bem como trimestralmente foi coletado sangue de todos os animais para realização do teste de ELISA-indireto. Os exames clínicos demonstraram que 75,2 % (91/125) dos caprinos apresentaram alterações clínicas em linfonodos superficiais, sendo que apenas 15,4% (14/91) evoluíram para o granuloma grau 4 com rompimento ou 5 com cicatrização. Já nos ovinos 66,66 % (80/120) apresentaram estas alterações, e apenas 15% (12/80) evoluíram para o granuloma grau 4 ou 5, tendo os demais apresentado involução no decorrer do estudo. O linfonodo pré-escapular foi o mais acometido com 85 % de predominância em caprinos e 92,8 % em ovinos. Foi colhido material purulento de caprinos que apresentaram granulomas, e levado para cultura, sendo isolado e identificado *Corynebacterium pseudotuberculosis* em todas as amostras. Foi observado na sorologia pelo teste ELISA-indireto dos caprinos uma prevalência de 6,8% (9/132) positivos, e nos ovinos 14,2% (18/127) foram positivos. A evidência de animais soropositivos para Linfadenite caseosa pelo ELISA-indireto e que não apresentaram alteração clínica demonstram a importância de um exame físico minucioso dos linfonodos superficiais em conjunto com um exame sorológico padronizado como medida mais adequada para controle desta importante enfermidade. Comprova-se, portanto, que para Linfadenite caseosa, a clínica isoladamente não é suficiente para o diagnóstico preciso da infecção por *C. pseudotuberculosis*, sendo necessário assim o emprego de técnicas laboratoriais como o ELISA-indireto, o isolamento e a cultura bacteriana, sendo constatada uma baixa prevalência clínica e sorológica da LC na propriedade estudada. A relevância do presente estudo consiste em ser o pioneiro nesse tipo de investigação soroepidemiológica na região do Sisal-BA, o qual fornecerá subsídios para o planejamento e realização de estudos de prevalência e adoção de estratégias para o controle da Linfadenite Caseosa no estado.

Palavras-chave: Granuloma; ELISA; Linfonodo

RIBEIRO, A. C., PREVALENCE AND CLINICAL ASPECTS OF CASEOUS LYMPHADENITIS (CL) IN A HERD OF GOATS AND SHEEP RAISED IN THE TERRITORY OF SISAL, STATE OF BAHIA, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas-BA, 2022.
Advisor: Dr. Joselito Nunes Costa

ABSTRACT

The objective of the present study was to determine the prevalence and clinical aspects of Caseous Lymphadenitis (CL) in a herd of goats and sheep raised in the territory of sisal, state of Bahia. A total of 120 sheep and 125 goats from a property in the city of Queimadas-Ba were followed for a period of one year, the animals were evaluated monthly for the presence of alterations in the superficial lymph nodes suggestive of CL and its evolution, as well as quarterly blood was collected. of all animals to perform the indirect-ELISA test. Clinical examinations showed that 75.2% (91/125) of the goats had clinical alterations in superficial lymph nodes, with only 15.4% (14/91) progressing to grade 4 granuloma with rupture or 5 with healing. In sheep, 66.66% (80/120) presented these alterations, and only 15% (12/80) evolved to grade 4 or 5 granuloma, and the others presented involution during the study. The prescapular lymph node was the most affected with 85% predominance in goats and 92.8% in sheep. Purulent material was collected from goats that presented granulomas, and taken to culture, being isolated and identified *Corynebacterium pseudotuberculosis* in all samples. A prevalence of 6.8% (9/132) positive was observed in serology by the indirect ELISA test in goats, and in sheep 14.2% (18/127) were positive. The evidence of seropositive animals for caseous lymphadenitis by indirect ELISA and that did not present clinical alterations demonstrate the importance of a thorough physical examination of the superficial lymph nodes together with a standardized serological examination as the most adequate measure to control this important disease. It is therefore proved that for caseous lymphadenitis, the clinic alone is not enough for the accurate diagnosis of *C. pseudotuberculosis* infection, thus requiring the use of laboratory techniques such as indirect ELISA, isolation and bacterial culture, being a low clinical and serological prevalence of CL was found on the property studied. The relevance of the present study is to be the pioneer in this type of seroepidemiological investigation in the region of Sisal-BA, which will provide subsidies for the planning and realization of prevalence studies and adoption of strategies for the control of Caseous Lymphadenitis in the state.

Key-words: Granuloma; ELISA; Lymph node

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência de alterações em linfonodos superficiais e evolução da lesão para Linfadenite Caseosa	46
Tabela 2 – Prevalência de animais com alteração de linfonodos no rebanho e que evoluíram para formação de granuloma característico para Linfadenite Caseosa	49
Tabela 3 – Linfonodos superficiais mais acometidos para Linfadenite Caseosa segundo a espécie	49
Tabela 4 – Prevalência clínica da Linfadenite Caseosa em caprinos em cada trimestre	51
Tabela 5 – Prevalência Linfadenite Caseosa em caprinos pelo ELISA-indireto em cada trimestre	51
Tabela 6 – Prevalência clínica da Linfadenite Caseosa em ovinos em cada trimestre	54
Tabela 7 – Prevalência da Linfadenite caseosa em ovinos pelo ELISA-indireto em cada trimestre	55
Tabela 8 – Prevalência de Linfadenite Caseosa pelo ELISA-indireto em caprinos e ovinos	55
Tabela 9 – Relação de animais sintomáticos, soropositivos e soronegativos no teste ELISA-indireto	56
Tabela 10 – Relação de animais soropositivos no teste ELISA-indireto, sintomáticos e assintomáticos	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização do Município de Queimadas – Bahia	41
Figura 2 – Rebanho utilizado na pesquisa: caprinos (A e B) e ovinos (C e D)	42
Figura 3 – Realização do Teste de ELISA-indireto nas amostras colhidas. Preenchimento da placa de poliestireno (A). Placa de poliestireno de fundo chato após reação (B). Leitora de placas em absorvância (C)	45
Figura 4 – Rebanho caprino e ovino da propriedade utilizados na pesquisa. Ovino com alteração em linfonodo	46

LISTA DE ABREVIATURAS

16S rDNA	RNA ribossômico 16S
BHI	Brain Heart Infusion
DO	Densidade ótica
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay</i>
g	Grama
g	Força centrífuga relativa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN- γ	Interferon γ
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
LC	Linfadenite caseosa
mPCR	Reação em cadeia da polimerase - multiplex
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PIB	Produto interno bruto
pld	Exotoxina fosfolipase D
PLD	Fosfolipase D
rpoB	Subunidade beta da RNA polimerase
mm	Milímetro
PBS	Tampão fosfato com salina e Tween 20 (detergente)
nm	Nanômetro
ROC	Receiver Operator Characteristic
TCD4	Linfócito T apresentando a molécula CD 4 na superfície
T CD 8	Linfócito T apresentando a molécula CD 8 na superfície
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Th2	Células T auxiliaadoras do tipo 2
Th1	Células T auxiliaadoras do tipo 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3	REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1	ETIOLOGIA.....	19
3.2	FATORES DE VIRULÊNCIA.....	20
3.2.1	Lipídios de Parede.....	20
3.2.2	Exotoxina	21
3.3	EPIDEMIOLOGIA.....	21
3.4	TRANSMISSÃO.....	23
3.5	ASPECTOS ZONÓTICOS.....	24
3.6	PATOGENIA.....	25
3.7	RESPOSTA IMUNE.....	26
3.7.1	Resposta Humoral	27
3.7.2	Resposta Celular	28
3.8	SINAIS CLÍNICOS.....	28
3.9	DIAGNÓSTICO.....	29
3.9.1	Diagnóstico Clínico	30
3.9.2	Diagnóstico Imunológico	31
3.9.3	Isolamento Bacteriano	31
3.9.4	Diagnóstico Molecular	32
3.10	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	32
3.11	TRATAMENTO.....	33
3.12	CONTROLE E PROFILAXIA.....	34
	ARTIGO	37
	RESUMO.....	37
	SUMMARY.....	38
	INTRODUÇÃO	39
	MATERIAIS E MÉTODOS	41

RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS.....	57
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
REFERÊNCIAS	62

1 INTRODUÇÃO

O agronegócio brasileiro é um importante segmento econômico, responsável por grande parte do Produto Interno Bruto (PIB). A caprino-ovinocultura é uma área que vem apresentando um forte crescimento no Brasil nas últimas décadas, sendo que a região Nordeste concentra o maior rebanho nacional. Mesmo com esta expansão, ainda existem diversos problemas que impedem um maior desenvolvimento da produção. Esses fatores são em sua maioria, nutricionais e de manejo sanitário (MONTEIRO et al., 2021).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (2020) o rebanho de caprinos cresceu 4% em 2020 sendo estimado em 12,1 milhões de cabeças concentrando 95% do rebanho nacional no Nordeste, e o rebanho ovino teve um aumento de 3,3% em comparação ao ano de 2019, alcançando um total de mais de 20,6 milhões de cabeças, sendo abrigada na região Nordeste 70,6% do rebanho ovino também neste mesmo ano.

Análises da cadeia produtiva da ovinocaprinocultura nacional têm demonstrado grande potencial de expansão. Nesse sentido, é fundamental a atenção com o estado sanitário dos rebanhos, uma vez que se tem intensificado as exigências sanitárias para o comércio de animais. Dessa forma, a melhoria das condições de higiene das instalações e a certificação de rebanhos livres para determinadas doenças podem resultar na agregação de valor aos animais e seus produtos (CARVALHO, 2011).

O conhecimento das enfermidades que ocorrem em uma região pode ser um método utilizado como ferramenta para elaborar estratégias capazes de evitar ou minimizar a ocorrência destas. O cenário de produtos derivados da caprino-ovinocultura vem expandindo no Brasil, contudo pouco destaque é dado ao controle de doenças infecciosas como a Linfadenite caseosa (Assis, 2010).

A LC também conhecida como “Mal do Caroço”, é uma doença infectocontagiosa crônica, causada pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Este agente está presente no material supurado de granulomas rompidos de animais infectados, podendo ser

transmitida pelo contato direto com essas secreções, ou com materiais contaminados com a bactéria (GERELLI et al., 2018).

Esta enfermidade infectocontagiosa, é debilitante e de difícil controle que acomete principalmente pequenos ruminantes, podendo acometer outros animais inclusive homem e se caracteriza pela formação de granulomas em linfonodos superficiais e profundos (AMORIN, 2017).

A LC é responsável por grandes perdas econômicas como condenação de carcaças, desvalorização da pele por cicatrizes deixadas pelos granulomas, baixa produção de carne e leite, gastos com tratamentos e ocasionalmente morte dos animais acometidos (CONSTABLE et al., 2016).

Animais acometidos com a enfermidade podem apresentar alterações tanto nos linfonodos superficiais ou tecidos cutâneos como nos órgãos internos, podendo os dois quadros da doença ocorrer concomitantemente (O'REILLY et al., 2008). Alguns animais podem apresentar-se infectados e não demonstrar sinais clínicos aparentes, só diagnosticados através de exames sorológicos. O ensaio imunoenzimático, ELISA-indireto tem sido empregado em estudos de prevalência em pequenos ruminantes no Brasil, para detecção de anticorpos anti-*C.pseudotuberculosis* (CARMINATI et al., 2003).

Poucos são os trabalhos sobre a incidência e prevalência de Infecções por *C. pseudotuberculosis*, no estado da Bahia, mas podemos afirmar que o estado é endêmico para esta enfermidade, pelo fato de nos depararmos diariamente com animais apresentando clinicamente granulomas localizados nos linfonodos superficiais ou pele. Levantamento realizado no estado da Bahia por Pinheiro et al. (2018) no território do Sisal revela a LC clínica está presente em 78% das propriedades visitadas, demonstrando a importância inequívoca desta enfermidade para esta região.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a prevalência e os aspectos clínicos da Linfadenite caseosa em caprinos e ovinos de uma propriedade no município de Queimadas, Território do Sisal no estado da Bahia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar clinicamente as lesões da Linfadenite Caseosa dos caprinos e ovinos e acompanhar o desenvolvimento dos abscessos nos linfonodos
- Determinar a prevalência sorológica da Linfadenite Caseosa causada por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em caprinos e ovinos
- Correlacionar a prevalência clínica com a soroprevalência realizada pelo teste de Elisa-indireto

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA

Em caprinos e ovinos a Linfadenite Caseosa tem como agente etiológico, o cocobacilo *Corynebacterium pseudotuberculosis*, do filo Actinobacteria, da família Actinomycetae, que compreende também outros três gêneros de grande importância veterinária, sendo eles *Mycobacterium*, *Nocardia* e *Rhodococcus*, formando um grupo supra gênero, conhecido como CMNR, fazendo referência as suas iniciais (TAKAHASHI et al., 1997; PETHICK et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2016). É um microrganismo imóvel, anaeróbio facultativo, fermentativo e não forma esporos (BENHAM, SEAMAN, WOODBINE, 1962; BATEY, 1986; QUINN et al., 2007).

Por ser uma bactéria intracelular facultativa, multiplica-se dentro dos macrófagos e devido à camada externa lipídica da parede celular sobrevive à ação das enzimas dos fagolisossomos (CONSTABLE et al., 2016). O *C. pseudotuberculosis* caracteriza-se por ser uma bactéria Gram-positiva, pleomórfica, variando de forma cocóide a bastão filamentosos, medindo entre 0,5-0,8 µm por 1-3 µm, microaerófilo, e intracelular facultativa (FONTAINE et al., 2006; HOELZLE et al., 2013).

Apresenta grande quantidade de lipídeos na sua parede celular, particularmente o ácido corinomicólico. Tem ótimo crescimento em temperatura de 37°C e pH 7,0, e em ambiente com 5% de CO₂, são capazes de produzir biofilme, catalase e uréase positivos, fermentam glicose e ribose (GUIMARÃES et al., 2011). É afirmado no trabalho de Guedes et al. (2015), que além destas características citadas, 80% dos isolados fermentam maltose, contudo não fermentam lactose, manose e nem sacarose.

O microrganismo pode sobreviver no solo infectado com pus por até 8 meses, em galpões de tosquia infectados aproximadamente por 4 meses e na palha, feno e outros fômites por até 2 meses, mas não é isolado das instalações infectadas; temperaturas baixas e condições úmidas prolongam o tempo de sobrevivência (CONSTABLE et al., 2016). O período de incubação é longo, 25 a 147 dias, e a doença

é caracterizada pela formação de granulomas nos linfonodos, exercendo poucos efeitos no estado geral de ovinos a menos que a doença se generalize podendo ser encontrado também em órgãos internos (ALVES et al., 2007; NASSAR, 2009).

Em esfregaços corados podem aparecer isoladas, em paliçadas de células paralelas ou em grupos angulares. Em meio de cultura ágar-sangue apresenta-se em forma de pequenas colônias, esbranquiçadas rodeadas por zona estreita de hemólise completa. Os principais fatores de virulência estão relacionados a produção da exotoxina fosfolipase D (PLD), que atua como esfingomielinase, com ação dermonecrótica e hemolítica gerando supuração, agindo em células endoteliais, causando aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e linfáticos promovendo a invasão bacteriana. Os lipídios da parede celular, são leucotóxicos, e protegem a bactéria da ação das enzimas fagolisossomais impedindo sua destruição (ALVES et al., 2007; DONG et al., 2011; FONTAINE; BAIRD, 2008; CONSTABLE et al., 2016).

3.2 FATORES DE VIRULÊNCIA

A virulência do *C. pseudotuberculosis* está ligada a dois principais fatores, sendo eles os lipídios de parede e a exotoxina fosfolipase D, além de outros como, proteínas ligadas ao metabolismo do ferro, proteína Cp40, formação de biofilme, contudo nem todas as cepas possuem capacidade para formar biofilme (BILLINGTON et al., 2002; DORELLA et al., 2009; TROST et al., 2010; SÁ et al., 2021c).

3.2.1 Lipídios de Parede

Estes lipídios de superfície dificultam a fagocitose e digestão por enzimas da bactéria dentro da célula hospedeira, contribuindo também para sua sobrevivência dentro dos fagócitos. Esta camada lipídica de parede bacteriana impede também a produção de óxido nítrico pelos macrófagos, o qual tem propriedades antimicrobianas interferindo no DNA, RNA e proteínas da bactéria. É descrito que estes fatores de virulência têm característica piogênica, sendo responsáveis pela formação dos

granulomas característicos da doença, aumentando sua patogenicidade (DORELLA et al., 2009; Bastos et al., 2012; SILVA et al., 2014a).

Dentre os lipídios de membrana bacteriana, destacam-se os ácidos micólicos, por sua capacidade de formação do biofilme, conferir resistência a lesões químicas e desidratação e baixa permeabilidade a drogas como antibióticos, aumentando a virulência e permanência da bactéria no hospedeiro (PAWEŁCZYK & KREMER, 2014).

3.2.2 Exotoxina

A fosfolipase D é o principal fator de virulência usado pelo *C. pseudotuberculosis* e o mais estudado. Esta exotoxina de ação citotóxica tem a capacidade de hidrolisar a esfingomielina, um importante componente da membrana citoplasmática, favorecendo a infecção e aumentando a permeabilidade vascular o que permite que a bactéria se dissemine pela circulação sanguínea. Esta exotoxina também age inibindo a quimiotaxia de neutrófilos, trombose e necrose linfática, e desgranulação de leucócitos, sendo então um fator de virulência bastante importante (DORELLA et al., 2009; DONG et al., 2011).

3.3 EPIDEMIOLOGIA

O *C. pseudotuberculosis* é reconhecido como um microrganismo de ocorrência mundial e altamente prevalente em países que possuem grandes criações de ovinos e caprinos como Austrália, Nova Zelândia, África do Sul, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Argentina, Chile, Uruguai, França, Itália, Grã-Bretanha, União Soviética, Sudão e Israel (BURREL, 1981; PATON et al., 2003). No Brasil a doença tem sido diagnosticada clinicamente em todas as regiões onde se pratica a ovino e caprinocultura, como por exemplo, em estados do Nordeste, Sudeste (NOGUEIRA et al., 2006) e Sul (RIET-CORREA et al., 2001).

No estado do Rio de Janeiro, Langenegger et al. (1991) encontraram incidência clínica de 29,4% da Linfadenite caseosa em 13 rebanhos. Outros autores também confirmam sua prevalência nos estados da região Nordeste: Na Bahia, 46,7% em caprinos e 43,5% em ovinos por Amorim (2017) e, 77,5% em caprinos por Pinheiro et al. (2018); No Pernambuco, 5,19% em ovinos e 10,8% em caprinos (RIZZO et al., 2017); No Ceará, 66,9% em caprinos (PINHEIRO et al., 2000); No Sergipe, 8,93% em ovinos (FREITAS et al., 2011); Em São Paulo 47% em caprinos (NOGUEIRA et al., 2006).

A Linfadenite caseosa pode apresentar-se em muitos casos de forma subclínica, distinguindo-se pela formação de granulomas nos linfonodos internos (DORELLA et al., 2009). Clinicamente, Linfadenite caseosa pode se apresentar sob duas formas: a superficial ou cutânea e a profunda ou visceral. A forma superficial é facilmente visualizada, pelo aumento de volume de linfonodos que apresentam conteúdo caseoso (VESCHI et al., 2015).

Em um levantamento realizado com caprinos submetidos a abate no abatedouro municipal da cidade de Patos-PB, evidenciou-se que houve uma perda de 3.250,464 Kg da produção anual (53.373,780 Kg) por descarte de animais acometidos, gerando um prejuízo econômico de R\$ 56.525,57 (BARNABÉ, 2018)

Em estudos realizados no Nordeste brasileiro, produtores de 66,9% das propriedades avaliadas no estado do Ceará, relataram a presença de sinais clínicos de LC em caprinos de seu rebanho (PINHEIRO et al., 2000). No Estado de Minas Gerais em avaliação feita com animais de 205 propriedades, foram relatadas soroprevalências para LC de 78,9% em caprinos (SEYFFERT et al., 2010) e 75,8% em ovinos (GUIMARÃES et al., 2009).

Em outro estudo de LC realizado por Andrade et al. (2012) em caprinos e ovinos do sertão paraibano, foi possível observar que 7,7% (49/640) dos animais tinham apresentação clínica da doença. Nascimento (2012), analisando 690 amostras de soro de ovinos de alto potencial genético e comercial no estado da Bahia constatou uma prevalência real de 22,1% de animais acometidos pela LC.

Outro trabalho utilizando 2571 caprinos de 218 propriedades, pertencentes a cinco estados da região Nordeste do Brasil, constatou por meio da técnica de ELISA-indireto, que em 88,5% (193/218) das propriedades avaliadas, pelo menos um caprino foi soropositivo para *C. pseudotuberculosis*, com o estado do Rio Grande do Norte como de maior prevalência (94,5%) e a menor no estado de Sergipe (70,3%), o que sugere a presença e disseminação desse agente nos rebanhos do Nordeste (FARIAS et al., 2018).

Segundo Carmo et al. (2012) em levantamento realizado em rebanhos de ovinos de 32 propriedades do Distrito Federal, houve uma predominância de 48,4% para animais criados em sistema extensivo. Essa ocorrência pode ser explicada devido a forma de manejo adotada nesse tipo de sistema, onde se realiza uma menor avaliação frequente de inspeção de cada animal, contribuindo para que a doença continue disseminada. Também contribui para isto o fato de que animais deslanados de pelo curto, puros ou mestiços de Santa Inês, estão mais predispostos a sofrerem lesões de pele, risco que aumenta ainda mais nos períodos de estiagem devido a presença de vegetação seca e espinhosa, que se encontra em maior predominância no Nordeste (PINHEIRO et al., 2007; GUIMARÃES, 2009).

3.4 TRANSMISSÃO

As principais formas de propagação da doença entre propriedades são representadas pela introdução de animais infectados e equipamentos contaminados (tatuadores, brincadores e tosquiadores). Quando um animal infectado é introduzido num rebanho livre da doença, dentro de dois a três anos ocorre elevada incidência do aparecimento de granulomas em todo rebanho, principalmente por meio contato direto de animais sadios com animais contaminados, sendo o conteúdo do granuloma fistulado a principal via de transmissão (PINHEIRO et al., 2000; ALVES, et al., 2007).

Segundo O'Reilly et al. (2008), os animais infectados com ou sem apresentação de sinais clínicos, são considerados a principal fonte de infecção. Estes contaminam o meio ambiente através de fezes e secreções nasais e de granulomas drenados espontaneamente. Animais com feridas são facilmente infectados, porém os

microrganismos podem penetrar com a pele intacta, ocorrendo através do contato direto com secreções infectantes, equipamentos de tosquia, baias de contenção e fômites (CONSTABLE et al., 2016).

Cochos podem ser uma importante fonte de infecção para os animais, visto que, a bactéria pode sobreviver de semanas a meses na vegetação, nas instalações e no solo possibilitando a ingestão da mesma por animais da propriedade, e ocasionalmente pela ingestão de leite contaminado. Com isso o *C. pseudotuberculosis* pode invadir o organismo do hospedeiro por via digestiva, respiratória (por aerossóis), genital e cordão umbilical (PUGH, 2004; RIET-CORREA et al., 2011; FACCIOLI-MARTINS, 2014).

3.5 ASPECTOS ZOONÓTICOS

Esta enfermidade é uma zoonose de caráter ocupacional podendo causar uma linfadenite de período longo e recidivo (CONSTABLE et al., 2016). Nas últimas décadas, tem aumentado os registros de infecções humanas por *C. pseudotuberculosis*, notadamente em indivíduos imunossuprimidos (BAIRD & FONTAINE, 2007).

O primeiro caso de infecção de *C. pseudotuberculosis* em humano ocorreu em 1966, sendo publicado por J. F. Lopez, acometendo um homem panamenho de 37 anos que apresentava linfadenite no linfonodo inguinal. O diagnóstico só foi possível de ser estabelecido após excisão do linfonodo, sendo feita cultura e isolamento do *C. pseudotuberculosis* fechando o diagnóstico para LC em humano (LOPEZ et al., 1966).

A infecção em humanos é rara, mas produz linfadenite recidivante e de curso longo, com lesões caracterizando linfadenite e pneumonia. Tem sido relatada a possibilidade de contágio por consumo de alimentos crus contaminados, e o manejo ou contato com animais infectados ou com a bactéria, sendo grande parte das infecções humanas relacionada a pessoas envolvidas no trabalho com os animais infectados, havendo contato com as secreções purulentas ou, em manipulações do agente em laboratórios (RIBEIRO et al., 2001).

Heggelund et al. (2015), relataram um quadro de pneumonia num estudante de veterinária, com evidencia molecular de aquisição da infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em atividade no laboratório. O paciente foi clinicamente curado após terapêutica intensiva durante 14 meses com uma associação de trimetropim/sulfametoxazol e rifampicina, não havendo necessidade de remoção cirúrgica do nódulo.

3.6 PATOGENIA

A penetração da bactéria no hospedeiro geralmente ocorre através da pele lesionada ou íntegra, ou por mucosas (oral, nasal e ocular). Após a invasão no organismo do animal, o *C. pseudotuberculosis* pode se disseminar livremente ou no interior das células, sobretudo em macrófagos, principalmente por via linfática aferente e por via hematogena, podendo ser eliminado pelo sistema imune ou chegar aos linfonodos regionais e órgãos internos, onde se desenvolvem formando os piogranulomas, decorrentes do processo inflamatório gerado e necrose, na tentativa do organismo combater a infecção (BATEY, 1986; WILLIAMSON 2001; SÁ et al., 2018b).

Nos casos de disseminação via linfo-hemática a bactéria atinge outros órgãos alvo incluindo pulmão, fígado, rins e encéfalo, determinando a forma visceral grave da doença (MCKEAN, DAVIES, MOORE, 2007). Experimentalmente, várias portas de entrada têm sido evidenciadas em infecções por *C. pseudotuberculosis* em ovinos e caprinos, incluindo intradérmica, subcutânea, intravenosa, intratraqueal, intravaginal e intralinfática (FONTAINE et al., 2006).

A partir da lesão inicial ou da porta de entrada, que geralmente ocorre através de mucosas (oral, nasal e ocular) ou feridas na pele o agente dissemina-se livremente ou dentro de macrófagos, principalmente via linfática aferente, para linfonodos regionais e órgãos internos. A bactéria é fagocitada pelos macrófagos, sofrendo ingestão pelas células fagocitárias e fusão lisossomal. O organismo pode sobreviver e multiplicar, levando a destruição do fagócito (BATEY, 1986).

Depois de ser fagocitado pelos macrófagos, o *C. pseudotuberculosis* demonstra uma capacidade de sobrevivência dentro dessas células, podendo permanecer por mais de 48h dentro dos fagócitos, resistindo a ação das enzimas fagolisossomais multiplicando-se dentro do mesmo, e provocando lise celular. Tal característica de resistência pode ocorrer devido a fatores inerentes ao microrganismo como, produção do biofilme e lipídios de superfície que protegem a bactéria da degradação pelo fagolisossomo (BOGDAN et al. 1997; MCKEAN, DAVIES, MOORE, 2007; STEFAŃSKA et al. 2010; BASTOS et al., 2012)

Nos fagócitos o microrganismo mantém-se viável no interior celular e é levado para os linfonodos regionais principalmente os pré-crurais, pré-escapulares ou submandibulares, nos quais induz a formação de múltiplos piogranulomas (SMITH, 2003), que podem coalescer e formar grandes granulomas (PATON et al., 2003). A disseminação do microrganismo do linfonodo regional para outros órgãos e tecidos depende da virulência da linhagem, da carga bacteriana infectante e higidez do animal (BELCHIOR & RIVADAVIA, 2006).

3.7 RESPOSTA IMUNE

A resposta imune do hospedeiro infectado por *C. pseudotuberculosis*, inicialmente tem ação da resposta inata, sendo a primeira forma de defesa do organismo contra o patógeno atuando de forma rápida após a infecção tendo como principais células envolvidas os neutrófilos e macrófagos. Na resposta secundária adaptativa tem-se a ativação da resposta humoral por meio de anticorpos e células T, sendo mais tardia, levando horas a dias para ser iniciada (PLUDDMANN et al., 2006).

Apesar da resposta humoral ser intensa não é capaz de eliminar o agente, atuando de forma isolada. Devido ao *C. pseudotuberculosis* ter característica intracelular facultativa, a principal resposta imune para combater este agente é a mediada por células, ocorrendo a fagocitose das células infectadas por este patógeno (BATEY, 1986; VALE et al., 2003; MEYER et al., 2005).

3.7.1 Reposta Humoral

A resposta humoral assim como em outras doenças, atua por meio da produção e ação de anticorpos específicos que se ligam ao patógeno promovendo a sua eliminação. Contudo, estes patógenos possuem estratégias contra a imunidade humoral, de modo que conseguem sobreviver a fagocitose, proliferando dentro dos fagócitos e de outras células do hospedeiro, o que os tornam inacessíveis aos anticorpos circulantes tornando ineficiente a imunidade humoral. Deste modo a eliminação destas células parasitadas pelo patógeno fica a cargo da resposta celular, destruindo o agente nos fagócitos ou lisando as células infectadas (MEYER et al., 2005; ABBAS et al., 2008).

Após a infecção, as células apresentadoras de antígeno no organismo do hospedeiro têm a função de apresentar fragmentos do patógeno para outras células competentes do sistema imune que são reconhecidos por receptores específicos, Toll Like Receptor's (TLRs) (AKIRA et al., 2006), expressos na membrana das células como os linfócitos T auxiliares (T CD4+) e T citotóxicos (T CD8+) por meio do complexo principal de histocompatibilidade tipo II (MHC II). Os linfócitos T CD4+ se diferenciam em linfócito Th1 e Th2. Estes últimos estimulam a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, os quais irão produzir anticorpos específicos para debelar o patógeno, processo estimulado também pela ação das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 (PINHEIRO et al., 2007; SILVA et al., 2014a).

Em um experimento com ovinos realizado por Diz (2015), foi-se avaliado através da mensuração dos níveis séricos de IgG, a resposta humoral de ovinos infectados com *Corynebacterium pseudotuberculosis*, onde ainda aos 240 dias de infecção observados no estudo, os animais ainda se apresentavam positivos para *C. pseudotuberculosis* no teste ELISA-indireto, com níveis de densidade ótica acima do ponto de corte de 0,250.

3.7.2 Resposta Celular

Por ser uma bactéria intracelular patogênica, o *C. pseudotuberculosis* tem a capacidade de sobreviver dentro das células, resistindo a digestão no interior do fagolisossomo, característica essa que pode ser atribuída pelos lipídios de parede e inibição da produção de óxido nítrico da célula hospedeira devido a ação dos antígenos deste agente invasor, gerando infecções crônicas de difícil resolução. A resposta mediada por células, constitui a principal arma do hospedeiro para combater a infecção através da fagocitose ou lisando às células infectadas, compostas por células fagocíticas, macrófagos e neutrófilos e células dendríticas (TASHJIAN & CAMPBELL, 1983; BURMESTER & PEZZUTO, 2003).

As células Th1 são as responsáveis pela indução da produção de citocinas, essenciais para o controle da doença, liberando citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ e IL-2 que sinalizam para linfócitos T CD8+ e macrófagos lisando as células infectadas e fagocitando o patógeno, além da ativação de MHC de classe I e II pela ação do IFN- γ . Outra citocina também bastante importante na infecção por essa bactéria, é o TNF- α , que atua sinalizando e atraindo mais células de defesa como neutrófilos e macrófagos para o centro da infecção, bem como aumentando a permeabilidade vascular permitindo a passagem destas células (DIAS et al., 2011; OLIVEIRA NETO, 2011).

3.8 SINAIS CLÍNICOS

A Linfadenite Caseosa é uma doença subclínica e de curso crônico, caracterizada pela formação de nódulos piogranulomatosos em linfonodos superficiais e viscerais nos pequenos ruminantes. Essa enfermidade pode se apresentar de duas formas nos animais acometidos, sendo definidas como, forma superficial e visceral, não obstante um mesmo animal pode estar acometido pelas duas formas da doença (BAIRD & FONTAINE, 2007; PATON, 2010; FACCIOLI-MARTINS et al., 2014).

A forma superficial da LC é caracterizada por granulomas em tecidos subcutâneos e nos linfonodos superficiais, sendo mais atingidos os parotídeos,

submandibulares, retrofaríngeo, pré-escapulares, inguinais, poplíteos, mamários e subilíacos, mas principalmente submandibular, parotídeo e pré-escapular. Todavia, maior prevalência das lesões em linfonodos pré-crurais e mamários, foi relatada no estudo feito por Barnabé (2018), divergindo do resultado de outros estudos como o de Baird e Malone (2010) no Reino Unido.

Estes linfonodos acometidos apresentam aumento de tamanho, ausência de calor local, e firmes à palpação, tornando-se flutuantes, à medida que a doença evolui. Na forma visceral da doença, as lesões estão presentes, profundamente, em órgãos internos do animal, comumente afetando gânglios linfáticos internos (mediastínicos e torácicos) e órgãos como pulmões, fígado, rins e, em menor escala, o baço, medula e sistema reprodutivo (VESCH et al., 2015; GONÇALVES, 2017).

O animal acometido pela doença pode apresentar sinais clínicos como hipertermia, diminuição do apetite, perda progressiva de peso, distúrbios respiratórios e timpanismo ruminal crônico recorrente, sendo esses últimos os mais frequentes, evidenciando assim a intensidade das lesões viscerais causadas pela bactéria, variando os sinais manifestado a depender do órgão envolvido. Em razão da debilidade apresentada pelo animal, a doença é relatada também como “síndrome da ovelha magra”, havendo um agravamento dos sinais respiratórios como taquipnéia, tosse e dispneia. (ALVES et al., 2007; RADOSTITS et al., 2006; OREIBY, 2015).

3.9 DIAGNÓSTICO

A identificação dos animais infectados e sua remoção do rebanho são os métodos mais efetivos para o controle da LC. Essa identificação pode ser realizada, inicialmente, através da visualização da presença de granulomas nos linfonodos superficiais do animal, sendo o teste ouro para diagnóstico definitivo da LC, a realização do isolamento e identificação do *C. pseudotuberculosis* através do exame bacteriológico do material caseoso drenado a partir dos granulomas. As provas bioquímicas são métodos bastante simples utilizados para realizar o diagnóstico diferencial, em relação aos possíveis agentes que são encontrados no material drenado a partir dos linfonodos de animais acometidos. Em relação aos animais

acometidos que não apresentam sintomatologia clínica, deve-se lançar mão dos testes sorológicos para detecção de anticorpos contra o agente causador da infecção (ALVES et al., 2007).

Não existe teste único que possa identificar todos os casos, ou mesmo diferentes estágios. O isolamento microbiológico é considerado padrão ouro, mas se limita a casos clínicos. O teste sorológico através do Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) indireto se baseia na detecção de imunoglobulina G (IgG) como marcador de atividade humoral; a resposta mediada por células fundamenta-se na quantificação de interferon- γ (IFN- γ). O teste genômico é embasado na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (OREIBY, 2015).

3.9.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico, fundamentado na identificação e palpação de ovinos com granulomas nos linfonodos superficiais, verificando a existência de hipertrofia e supuração de granulomas é altamente sugestivo para a doença, principalmente se vários animais do grupo estiverem afetados (BAIRD & FONTAINE, 2007). Cuidados especiais devem ser tomados, pois as alterações nos linfonodos podem confundir o diagnóstico, tanto na forma superficial como na visceral. Sobretudo, todo e qualquer aumento do linfonodo deve ser investigado (RIBEIRO, 2009).

O diagnóstico clínico da Linfadenite caseosa é baseado nos sinais clínicos característicos da doença, e com o auxílio de testes bioquímicos que podem ser utilizados para identificação dos organismos envolvidos (CETINKAYA et al. 2002). Desta forma o diagnóstico definitivo para LC, é baseado no cultivo e identificação bioquímica do agente causador da doença, o *C. pseudotuberculosis*, no entanto a fase subclínica e/ou visceral da doença requerem métodos alternativos para sua detecção, como por exemplos a utilização de exames de imagem para identificação de granulomas viscerais (RIBEIRO, 2009).

3.9.2 Diagnóstico Imunológico

Dentre os testes sorológicos desenvolvidos para a detecção de anticorpos anti *C. pseudotuberculosis*, o ensaio imunoenzimático, ELISA-indireto tem sido empregado em estudos de prevalência em pequenos ruminantes no Brasil, para detecção de anticorpos anti *C. pseudotuberculosis*. A especificidade e sensibilidade 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).

O ELISA-indireto foi desenvolvido para o diagnóstico da linfadenite caseosa utilizando antígeno secretado de cultura com 48 horas de crescimento do *C. pseudotuberculosis* em caldo BHI, outro teste de ELISA para detectar INF- γ como indicador da imunidade mediada por células foi desenvolvido por Prescott et al. (2002), com sensibilidade de 95,7% e especificidade de 95,5%.

3.9.3 Isolamento Bacteriano

O diagnóstico bacteriológico é baseado no isolamento e identificação bioquímica do agente contido no material purulento dos granulomas, sendo realizado a partir de material drenado dos granulomas, permanecendo como um dos procedimentos mais fidedignos de diagnóstico in vivo. Este método distingue *C. pseudotuberculosis* de outros organismos que produzem lesões abscedativas, como o *Arconobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes* (WILLIANSO, 2001). O cultivo e isolamento são indispensáveis para identificar o agente causador, visto que outras bactérias como *Arconobacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius*, *Actinobacillus licheniformis* e *Pasteurella multocida* podem estar presentes nos granulomas (PEKELDER, 2000).

O diagnóstico definitivo da doença é realizado através do isolamento do agente no material purulento proveniente dos linfonodos abscedados naturalmente, punção aspirativa e por excisão após tricotomia e antissepsia da pele de animais vivos ou por material coletado na necropsia ou abate (RIBEIRO, 2009).

3.9.4 Diagnóstico Molecular

Além dos testes sorológicos, podem ser utilizadas técnicas como a de biologia molecular que vem sendo padronizada para diagnóstico de Linfadenite caseosa. Estudos desenvolvidos demonstram a utilização da técnica de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) para detecção da *C. pseudotuberculosis* diretamente do material infectante, demonstrando avanços no diagnóstico da LC (ALVES et al, 2007).

Em um estudo conduzido por Pacheco (2006), foi desenvolvido um ensaio de PCR-multiplex (mPCR) que amplifica, simultaneamente, três genes específicos da *C. pseudotuberculosis*: 16S rDNA (RNA ribossômico 16S), rpoB (subunidade beta da RNA polimerase), e pld (exotoxina fosfolipase D). Esse novo método permitiu a identificação de 40 isolados de campo de *C. pseudotuberculosis*, confirmada através de testes bioquímicos. Cetinkaya et al. (2002) propuseram um teste baseado na PCR para identificar isolados da *C. pseudotuberculosis* através da amplificação parcial da sequência do gene do RNA ribossômico 16S (16S rDNA).

Segundo Pacheco (2006), este teste apresenta algumas limitações, incluindo a incapacidade de distinguir a bactéria *C. ulcerans* e a dependência de cultivo bacteriano prévio. A PCR tem como vantagem maior rapidez e especificidade sendo utilizado para identificar isolados de *C. pseudotuberculosis* como uma alternativa aos métodos convencionais (CETINKAYA et al., 2002).

3.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em virtude da grande variedade de doenças infecciosas que acometem os pequenos ruminantes, e que apresentam manifestação clínica semelhante da LC, é essencial que se faça o diagnóstico diferencial (SHARPE et al., 2010). Além do *C. pseudotuberculosis*, diferentes tipos de bactérias podem estar presentes em granulomas superficiais e internos de pequenos ruminantes, como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Trueperella pyogenes*, *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus aureus* (SILVA et al., 2018b).

Segundo Nassar (2009) citado por Farias (2018), patógenos oportunistas como *Arcanobacterium pyogenes* e *Pasteurella multocida* também podem ser isolados de linfonodos abscedados, o que impossibilita a diferenciação de *C. pseudotuberculosis* apenas pela inspeção e palpação de linfonodos hipertrofiados, tornando-se fundamental o isolamento e identificação bacteriana para diagnóstico diferencial. Já no estudo realizado por Souza (2011), foi possível concluir que, as lesões histológicas de linfadenite caseosa são características, mas não patognomônicas, podendo então serem confundidas com lesões causadas por outros organismos piogenicos.

Doenças com sintomatologia semelhante como no caso de pneumonias causadas por *Mycobacterium bovis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* ou mesmo a pneumonia progressiva ovina, por maedi-visna vírus, podem dificultar o diagnóstico para LC (ALVES & PINHEIRO et al., 2000; PUGH, 2004). Doenças de grande impacto para saúde pública e animal como Tuberculose e Paratuberculose, também podem cursar com formação de granulomas de estrutura semelhante como acontece na LC (GUIMARÃES et al., 2011).

3.11 TRATAMENTO

O tratamento consiste na drenagem com posterior limpeza e cauterização química, preferencialmente com tintura de iodo a 10%, ou mesmo extirpação dos linfonodos superficiais acometidos (ALVES et al., 2007). A drenagem do granuloma deve ser realizada com cuidado para não contaminar o ambiente, com a desinfecção do material cirúrgico antes e após o procedimento e todo material descartável deve ser incinerado e enterrado, bem como plásticos e jornais utilizados para forrar o local (OLSON et al., 2002).

Em estudo realizado por Santiago et al. (2010a) testando antissépticos *in vitro* contra a bactéria, observou-se que além da tintura de iodo a 10%, o hipoclorito de sódio a 2,5% seguido do permanganato de potássio também foram eficientes, no entanto o tratamento com essas substancias foi ineficiente no estágio inicial do desenvolvimento do granuloma (SANTIAGO et al., 2013b).

Apesar do *C. pseudotuberculosis* ser sensível a quase todos os antibióticos em ensaios *in vitro*, o tratamento com antibioticoterapia sistêmica não é eficaz. Isso acontece devido a incapacidade do antibiótico em penetrar a cápsula do granuloma, além das características de resistência do microrganismo como ser intracelular facultativo e resistir a ação das enzimas do fagolisossomo (OLSON et al., 2002; GUIMARÃES et al. 2009; WILLIAMSON, 2001).

Souza et al. (2019) estudaram o uso *in vitro* da cal hidratada como forma de eliminar *C. pseudotuberculosis* em ambiente simulado e concluíram que tanto na superfície lisa quanto rugosa, a cal hidratada em pó reduz a contaminação e a cal hidratada a 40% elimina o agente, sendo essa ação bactericida dessa última, explicada devido a capacidade em promover uma cobertura mais homogênea das superfícies. Segundo Farias (2018), pode haver um aumento de 10,34 vezes do risco de ocorrência da doença nos animais, devido à alta concentração da bactéria do material caseoso eliminada no ambiente.

Alcantara et al. (2021) observaram um alto potencial antibacteriano *in vitro* no uso de plantas do Nordeste brasileiro contra *C. pseudotuberculosis*, como o extrato etanólico das folhas de *Azadirachta indica*, e de caule e casca de *Annona squamosa*, demonstrando que esta pode ser também uma alternativa no tratamento da infecção por *C. pseudotuberculosis*. Santos et al. (2021b), também demonstraram que os extratos etanólicos de própolis verde e o de própolis vermelha supercrítica apresentam boa atividade antibacteriana contra *C. pseudotuberculosis*, sendo eficazes em interferir na formação do biofilme, mas tiveram pouca atividade no biofilme consolidado.

3.12 CONTROLE E PROFILAXIA

Práticas de manejo, como higienização das instalações e equipamentos (bebedouros, cochos, material cirúrgico, brincos e demais materiais utilizados no manejo) que possam estar contaminados, tosquia dos animais com granulomas aparentes. Alguns desinfetantes como hipoclorito de sódio a 2,5%, cloro a 20%, permanganato de potássio a 5% e peróxido de hidrogênio podem ser utilizados com

boa eficiência para o controle do *C. pseudotuberculosis* no ambiente (SANTIAGO et al., 2010). Estas práticas vão implicar diretamente na disseminação do patógeno, visto que o mesmo pode se manter viável por vários meses no ambiente contaminado com o pus (FACCIOLI-MARTINS, 2014; LUCAS et al., 2009).

O principal aspecto relacionado ao controle da LC está no isolamento imediato dos animais afetados e na remoção do material infectivo antes do rompimento do granuloma e da contaminação ambiental. Deve ser dada uma importância especial aos cuidados utilizados na drenagem cirúrgica dos granulomas e adequada eliminação do material, prevenindo a contaminação ambiental. Os animais tratados devem retornar ao rebanho depois da completa cicatrização da lesão. No caso de animais com granulomas reincidentes, sugere-se que sejam eliminados do plantel (ALVES et al., 2007).

A identificação dos animais infectados e sua remoção do rebanho são os métodos mais eficientes de controle da Linfadenite caseosa em pequenos ruminantes (MOTTA et al., 2010). O estábulo e canchais não devem conter objetos que possam provocar lesões cutâneas (VALE et al., 2003). Deve-se proceder a limpeza e desinfecção de agulhas, material cirúrgico e alicates de tatuagem (WILLIAMSON, 2001).

Recomenda-se a limpeza periódica e a desinfecção dos locais usados nos banhos carrapaticidas (SMITH, 2003). O controle da Linfadenite deve ser realizado especialmente por meio de um diagnóstico precoce e emprego de vacinas, além de um rigoroso controle dos materiais utilizados no manejo lavando e desinfetando antes de ser utilizado em outros animais. Deve-se evitar adquirir animais de rebanhos suspeitos ou de rebanhos com histórico da doença. A fiscalização periódica dos animais do rebanho, a drenagem dos granulomas antes que se rompam e contaminem o ambiente também são conceitos importantes para controle (CONSTABLE et al., 2016).

A observação de animais soropositivos que não apresentam alteração clínica visível aponta para a necessidade da defesa sanitária governamental, reavaliar os métodos de triagem utilizados para exposição e comercialização de caprinos e ovinos,

uma vez que estas se baseiam exclusivamente na avaliação clínica de lesões em linfonodos superficiais (AMORIN, 2017).

Como método profilático que estimulem a imunização do animal, já existem no mercado vacinas disponíveis para o controle da LC, podendo serem classificadas como de primeira geração (bactérias vivas e/ou atenuadas, 400 microrganismos inativados), segunda geração (extratos de microrganismos e/ou 401 proteínas ou subunidades recombinantes), terceira geração (baseadas em DNA), ou as que utilizam microrganismos recombinantes vivos (SANTOS et al., 2016a).

No Brasil se tem para comercialização as vacinas 1002® Viva Atenuada, Glanvac-6® Inativada com outros toxóides e Linfovac® 868 Viva Atenuada. Todavia essas vacinas conferem proteção variável, de modo que mesmo animais que foram vacinados, já apresentaram recidiva dos granulomas superficiais e profundos, ratificando ainda mais a importância das boas práticas de manejo para se evitar a disseminação do *C. pseudotuberculosis* nos rebanhos de caprinos e ovinos (REZENDE, 2016).

ARTIGO**Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal****Prevalência e aspectos clínicos da linfadenite caseosa em um rebanho de caprinos e ovinos no município de Queimadas território do sisal- estado da Bahia.**

Prevalence and clinical aspects of caseous lymphadenitis in a herd of goats and sheep in the municipality of Queimadas, territory of sisal, state of Bahia.

RIBEIRO, Acácio Costa 1; COSTA, Joselito Nunes 2; CERQUEIRA, Robson Bahia 2; NUNES, Breno Queiroz 3; PEREIRA, Tamires Oliveira 3; FERNANDES, Bruno Passos 3; VIEIRA, Vinicius Pereira 3; COSTA NETO, Antônio Oliveira 4;

1. Mestrando do Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Defesa Agropecuária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas, Cruz das Almas, Bahia, Brasil.

2. Docente da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas, Cruz das Almas, Bahia, Brasil.

3. Graduandos do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas, Cruz das Almas, Bahia, Brasil.

4. Professor Assistente de Bioestatística da Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de Ciências Biológicas, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

*Endereço para correspondência: acacio15@bol.com.br

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi determinar a prevalência e os aspectos clínicos da Linfadenite Caseosa (LC) em um rebanho de caprinos e ovinos criados no território do sisal, estado da Bahia. Foram acompanhados 120 ovinos e 125 caprinos durante o período de um ano, avaliando-se mensalmente quanto a presença de alterações em linfonodos superficiais sugestivos da LC e sua evolução, e trimestralmente sorologia de todos os animais pelo teste ELISA-indireto. 75,2 % (91/125) dos caprinos apresentaram alterações clínicas em linfonodos superficiais, mas apenas 15,4% (14/91) evoluíram para o granuloma grau 4 ou 5. Já nos ovinos 66,66 % (80/120) apresentaram estas alterações, e apenas 15% (12/80) evoluíram para grau 4 ou 5, tendo os demais apresentado involução no decorrer do estudo. O linfonodo pré-escapular foi o mais acometido com 85 % de predominância em caprinos e 92,8 % em ovinos. Foi isolado e identificado *Corynebacterium pseudotuberculosis* em amostras de granulomas de caprinos. Na sorologia a prevalência foi de 6,8% (9/132) positivos em caprinos, e nos ovinos 14,2% (18/127), havendo uma baixa prevalência clínica e sorológica da LC na propriedade estudada. Comprova-se, portanto, que para LC, a clínica isoladamente não é suficiente para o diagnóstico preciso da infecção por *C. pseudotuberculosis*, sendo necessário o emprego de técnicas laboratoriais como o ELISA-indireto, o isolamento e a cultura bacteriana. A relevância do presente estudo consiste em ser o pioneiro nesse tipo de investigação soroepidemiológica na região do Sisal-BA, o qual fornecerá subsídios para o planejamento e realização de estudos de prevalência e adoção de estratégias para o controle da Linfadenite Caseosa no estado.

Palavras-Chave: Granuloma, ELISA, Linfonodo.

SUMMARY

The objective of the present work was to determine the prevalence and clinical aspects of Caseous Lymphadenitis (CL) in a herd of goats and sheep raised in the territory of sisal, state of Bahia. A total of 120 sheep and 125 goats were monitored during a period of one year,

evaluating monthly for the presence of alterations in superficial lymph nodes suggestive of CL and its evolution, and quarterly serology of all animals by the indirect ELISA test. 75.2% (91/125) of goats showed clinical changes in superficial lymph nodes, but only 15.4% (14/91) progressed to grade 4 or 5 granuloma. In sheep, 66.66% (80/120) presented these alterations, and only 15% (12/80) progressed to grade 4 or 5, with the others presenting involution during the course of the study. The prescapular lymph node was the most affected with 85% predominance in goats and 92.8% in sheep. *Corynebacterium pseudotuberculosis* was isolated and identified in samples of goat granulomas. In serology, the prevalence was 6.8% (9/132) positive in goats, and 14.2% (18/127) in sheep, with a low clinical and serological prevalence of CL on the property studied. It is therefore proved that for CL, the clinic alone is not enough for the accurate diagnosis of *C. pseudotuberculosis* infection, requiring the use of laboratory techniques such as indirect-ELISA, isolation and bacterial culture. The relevance of the present study is to be the pioneer in this type of seroepidemiological investigation in the region of Sisal-BA, which will provide subsidies for planning and carrying out prevalence studies and adoption of strategies for the control of Caseous Lymphadenitis in the state.

Keywords: Granuloma, ELISA, Lymph node

INTRODUÇÃO

A caprino-ovinocultura é uma área que vem apresentando um forte crescimento no Brasil nas últimas décadas, sendo que a região Nordeste concentra o maior rebanho nacional. Mesmo com esta expansão, ainda existem diversos problemas que impedem um maior desenvolvimento da produção. Esses fatores são em sua maioria, nutricionais e de manejo sanitário (MONTEIRO et al., 2021).

A Linfadenite caseosa (LC) também conhecida como “Mal do Caroço”, é uma doença infectocontagiosa crônica, causada pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Este agente está

presente no material supurado de granulomas rompidos de animais infectados, podendo ser transmitido pelo contato direto com estas secreções, ou com materiais contaminados com a bactéria (ASSIS, 2012; GERELLI et al., 2018).

É uma enfermidade infectocontagiosa debilitante e de difícil controle que acomete principalmente pequenos ruminantes, podendo acometer outros animais inclusive homem e se caracteriza pela formação de granulomas em linfonodos superficiais e profundos (AMORIN, 2017). A LC é responsável por grandes perdas econômicas como condenação de carcaças, desvalorização da pele por cicatrizes deixadas pelos granulomas, baixa produção de carne e leite, gastos com tratamentos e ocasionalmente morte dos animais acometidos (CONSTABLE et al., 2016).

Animais acometidos com a enfermidade podem apresentar alterações tanto nos linfonodos superficiais ou tecidos cutâneos como nos órgãos internos, podendo os dois quadros da doença ocorrer concomitantemente (O'REILLY et al., 2008). Alguns animais podem apresentar-se acometidos e não demonstrar sinais clínicos aparentes, só diagnosticados através de exames laboratoriais como os sorológicos. O ensaio imunoenzimático, ELISA-indireto, tem sido empregado em estudos de prevalência em pequenos ruminantes no Brasil, para detecção de anticorpos anti-*C.pseudotuberculosis* (CARMINATI et al., 2003).

Poucos são os trabalhos sobre a incidência e prevalência de Infecções por *C. pseudotuberculosis* no estado da Bahia, mas podemos afirmar que o estado é endêmico para esta enfermidade, pelo fato de nos depararmos diariamente com animais apresentando clinicamente granulomas localizados nos linfonodos superficiais. Amorin (2017) na região do recôncavo baiano detectou pelo Elisa-indireto, positividade de 43,55 e 46,7% respectivamente para ovinos e caprinos demonstrando a importância desta enfermidade. Levantamento realizado no estado da Bahia por Pinheiro et al., (2018) no território do Sisal revelou que a LC clínica estava presente em 78% das propriedades visitadas, demonstrando a importância inequívoca

desta enfermidade para esta região. Este trabalho tem como objetivo caracterizar clinicamente as lesões da Linfadenite Caseosa numa propriedade no município de Queimadas-BA, acompanhando o desenvolvimento dos abscessos nos linfonodos superficiais e correlacionando à prevalência clínica com a soroprevalência realizada pelo teste de Elisa-indireto.

MATERIAIS E MÉTODOS

LOCAL DE EXECUÇÃO DA PESQUISA

O trabalho foi executado em uma fazenda no município de Queimadas, região semiárida, no território do sisal no estado da Bahia, latitude: 10^o 58' 40'' S longitude: 39^o 37' 26'' O, com índice pluviométrico médio anual de 800mm, cujas pastagens são formadas por capim *Buffel aridus* e vegetação nativa da caatinga.

Figura 1. Localização do Município de Queimadas – Bahia



Fonte: Wikiwand

AMOSTRAGEM E DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O número de 230 animais (caprinos e ovinos) foi definido utilizando-se a fórmula de Fleiss et al. (2003), com grau de confiança de 95% e margem de erro de 5%. Contudo, houve uma variação do número amostral devido a venda e compra de mais animais na fazenda,

alterando o número de animais ao final do estudo de 230 para 245 animais. Na primeira visita foi realizada a escrituração zootécnica de todos os animais através de brinco e anotação em fichas zootécnicas, bem como a avaliação clínica de todo rebanho (Figura 2). A idade dos animais foi estimada com base no número de mudas dentárias, conforme descrito por Sisson et al. (1986) e na escrituração zootécnica da propriedade.

Figura 2. Rebanho utilizado na pesquisa: caprinos (A e B) e ovinos (C e D).



Fonte: Autoria própria

EXAME CLÍNICO

Os animais foram acompanhados durante doze meses e submetidos a exame clínico conforme o descrito por Radostitis et al., (2006) a cada trinta dias, para avaliara alteração nos

linfonodos superficiais, localização preferencial das lesões bem como evolução dos granulomas e cicatrização. Os granulomas foram classificados de acordo com a fase em que se encontravam, sendo que a fase inicial não flutuante é caracterizada como fase 1, semiflutuante fase 2, granuloma em ponto de drenagem muito flutuante com alopecia fase 3, granuloma rompido em processo de inflamação ativa na fase 4, e em processo de cicatrização na fase 5 conforme descrito por Amorim (2017).

COLHEITA DAS AMOSTRAS

As amostras sanguíneas para realização do teste sorológico ELISA-indireto para pesquisa de anticorpos contra Linfadenite caseosa foram colhidas a cada três meses durante um ano. As amostras foram colhidas através de punção da veia jugular, utilizando-se tubos tipo a vácuo, sem anticoagulante, com agulha hipodérmica 21 G (25 mm x 8/10), obtendo-se um volume total de 10 mL por animal. Após a retração do coágulo os tubos foram centrifugados a 1600g por 10 minutos para a obtenção dos soros que foram armazenados em tubos tipo *ependorf*, e congelados em freezers para realização das provas sorológicas.

CULTURA BACTERIOLÓGICA

A cultura foi executada no do Laboratório de Doenças Infecciosas (LDI) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), sendo realizada colheita de material purulento de granulomas drenados naturalmente de caprinos que apresentaram tal lesão em linfonodos, para isolamento e identificação de *C. pseudotuberculosis* em placas com meio caldo Brain Heart Infusion broth (BHI) por 24 - 48 horas. Posteriormente o cultivo foi semeado em ágar sangue ovino 5%, e incubadas a 37°C em aerobiose, sendo realizadas leituras com 24-72 horas de incubação, havendo então a formação de colônias, os microrganismos isolados foram submetidos a exames bacterioscópicos pelo método de Gram e em seguida realizado provas de identificação obtendo os seguintes resultados: produção de catalase (+), urease (+), motilidade

em ágar semi-sólido (-), hidrólise da esculina (-), ágar citrato (-), sendo então identificado como *C. pseudotuberculosis* (KONEMAN et al., 2006; QUINN et al., 2007).

ELISA

Os soros controle utilizados para o teste, foram de amostras de animais comprovadamente testados como positivos e negativos para *C. pseudotuberculosis*, provenientes do Banco de Soros do LDI da UFRB, local onde foi realizado o presente teste sorológico.

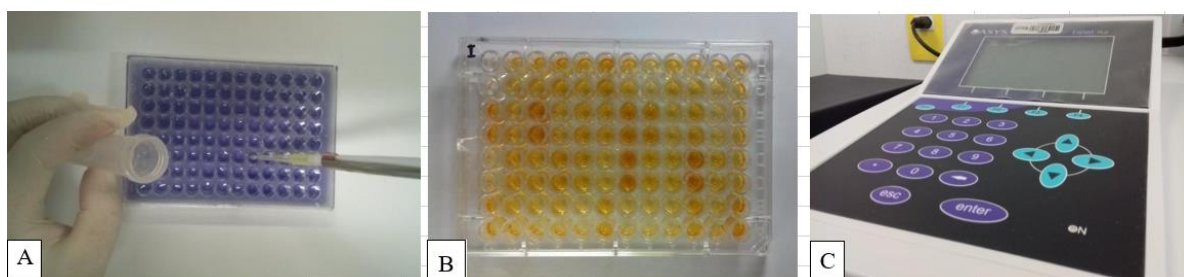
O teste de ELISA-indireto foi realizado segundo o protocolo descrito por Carminati et al. (2003) onde, as placas de poliestireno de fundo chato (marca COSTAR) foram sensibilizadas com 100 µL da diluição da cultura de *C. pseudotuberculosis* diluído a 1:100, em tampão carbonato bicarbonato a 0,05M, pH 9,6, incubadas a 8 °C por 18 horas em câmara úmida. Após duas lavagens com PBS com 0,1% de Tween 20, as placas foram bloqueadas 20 µL/poço de PBS-T20 e 5% de leite desnatado (MOLICO®), incubadas por 2 horas a 37°C em câmara úmida.

A seguir, foram incubadas com 50 µL/poço em duplicada dos soros teste diluídos a 1:100 em PBS-T20 contendo 1% de leite desnatado (MOLICO®) durante 1 hora a 37°C em câmara úmida. Após cinco lavagens em PBS-T20, adicionaram-se às placas 50 µL/poço o conjugado e incubadas a 37°C por 1 hora.

Em seguida foram novamente lavadas cinco vezes com PBS-T20 e adicionadas 50 µL/poço da solução reveladora (10mL de tampão cítrico + 400 µg de ortofenilenodiamina + 30 µL de H₂O₂ a 3%). As placas foram incubadas por 15 minutos em temperatura ambiente ao abrigo da luz. Por fim, a reação foi interrompida acrescentando-se 25 µL de H₂SO₄4N. A leitura foi realizada em leitor de ELISA-indireto (Microplate Reader BIO-RAD Model 550), usando-se filtro de 490 nm de comprimento de luz.

Os valores positivos e negativos foram calculados utilizando o ponto de corte, *cut-off*, de 0,248 de DO, definido por meio da curva ROC, segundo Zerbinati et al. (2007), usando-se os resultados do teste de ELISA-indireto obtidos a partir dos soros de animais testados, onde animais que apresentaram resultados no teste de ELISA-indireto maior ou igual a 0,248 de DO (densidade ótica) foram considerados positivos (Figura 3).

Figura 3. Realização do Teste de ELISA-indireto nas amostras colhidas. Preenchimento da placa de poliestireno (A). Placa de poliestireno de fundo chato após reação (B). Leitora de placas em absorvância (C).



Fonte: Autoria própria.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise quantitativa inferencial dos dados. Para identificar as diferenças significativas entre as proporções, foi aplicado o teste z. As diferenças entre as médias aritméticas foram identificadas pela prova de Mann-Whitney. Para associação entre variáveis, foi utilizada a Prova do Qui-quadrado. Todas as análises foram escolhidas seguindo Martins (2006) e realizadas com o auxílio do programa Statistica versão 10.0 (STATSOFT,2016).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Na avaliação clínica foi possível observar que a frequência dos linfonodos superficiais com alterações clínicas em caprinos foi de 75.2 % (91/125) sendo que apenas 15.4 % (14/91) evoluíram para o granuloma grau 4 com rompimento, ou 5 com cicatrização, tendo os demais

apresentado involução no decorrer do estudo. Nos ovinos a frequência de linfonodos superficiais com alterações clínicas foi de 66.66 % (80/120) sendo que apenas 15 % (12/80) evoluíram para o granuloma grau 4 com rompimento ou 5, cicatrização (Tabela 1), havendo regressão dos demais linfonodos no decorrer do estudo. Não houve diferença significativa quanto a prevalência de alteração em linfonodos e evolução para grau 4 ou 5 entre caprinos e ovinos ($p>0,05$).

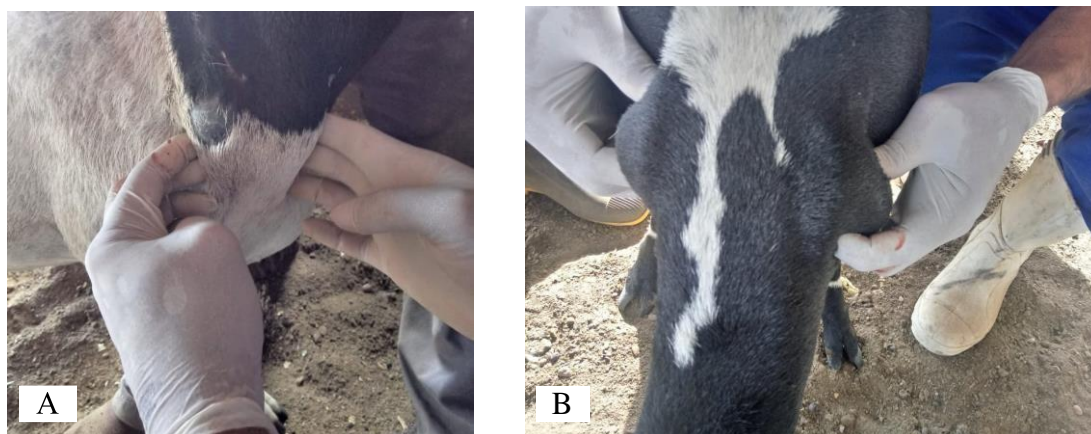
Tabela 1 – Prevalência de alteração em linfonodos superficiais e evolução da lesão para Linfadenite caseosa

Espécie	Alteração em linfonodos	Evolução para grau 4 e 5
Caprino (125)	91 (75.20%) a A	14 (15.4%) a B
Ovino (120)	80 (66,66%) a A	12 (15%) a B

Letras minúsculas iguais na coluna não existem diferenças significativas entre caprino e ovino pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$).

Letras iguais maiúsculas na linha, não existem diferenças dentro de caprino e dentro de ovino entre aumento de tamanho de linfonodos e evolução da lesão pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$).

Figura 4 – Rebanho caprino e ovino da propriedade utilizados na pesquisa. Ovino com alteração em linfonodo pré-escapular direito (A). Ovino com alteração bilateral de grau 2 em linfonodos pré-escapulares (B).



Quando consideramos apenas os resultados dos linfonodos que apresentaram alteração clínica e evoluíram para grau 4 e 5 nos caprinos 14.9% (14/91) e nos ovinos 15% (12/80) e comparamos aos determinados na literatura, estes resultados são superiores aos relatados por Rizzo et al. (2017) em pequenos ruminantes criados no Estado do Sergipe, que assinalaram a presença de linfonodos hiperplásicos, granulomas e/ou feridas em processo de cicatrização em

regiões de linfonodos superficiais em 5,19% (64/1231) dos ovinos e 10,78% (73/677) dos caprinos ($p < 0,001$), com uma média de 7,18% em caprinos e ovinos.

Os resultados também são superiores daqueles descritos por Andrade et al. (2012) na Paraíba, que encontraram uma média de 7,66% (49/640) de caprinos e ovinos com sintomas clínicos de LC, pois quando consideramos as duas espécies, obtivemos um valor médio de 10,61% (26/245). Souza et al., 2011a em estudo com ovinos abatidos no município de Mulungu, Paraíba, observaram 4,71% (70/1486) de animais com lesões compatíveis com à LC no exame ante mortem, resultado abaixo ao encontrado nesta pesquisa.

Em Nossa Senhora das Dores, Sergipe, Freitas et al. (2011) descreveram a ocorrência de ovinos com lesões em 8,93% dos animais estudados (10/112), média um pouco inferior a encontrada nos ovinos aqui estudados de 10% (12/120). Em outro estudo realizado por Ferreira Neto et al. (2020), em que foram avaliados no exame clínico de 1.280 caprinos e ovinos, 4,53% (58/1.280) dos animais apresentavam granulomas e/ou cicatrizes na pele e/ou linfonodos indicativos de LC, resultados abaixo da prevalência clínica encontrada no presente trabalho que foi de 11,2% (125) em caprinos e, 10% (12/120) nos ovinos.

Resultados superiores ao presente estudo foram descritos por Amorim 2017, no município de Cruz das Almas-BA, identificando uma média de 39,13 % de ovinos com linfonodos reativos (9/23), e uma alta prevalência encontrada por Guimarães et al., (2009), com positividade de 70,9% em rebanhos de ovinos em Minas Gerais.

Comparando os resultados em relação aos caprinos, verificamos que foram inferiores aos observados por Amorim (2017) no município de Cruz das Almas-BA que trabalhou com 55 caprinos encontrando sinais clínicos em 27,7 % (15/55) e por Andrade et al., (2012) que encontraram resultados de 65% (13/20) no semiárido paraibano. Quando comparamos os resultados aqui encontrados, levando em consideração as anotações referentes a ocorrência de linfonodos superficiais com alterações clínicas suspeitas, os índices encontrados são superiores

a todos os dados encontrados na literatura, sendo que em caprinos foi de 75.2 % (91/125) e nos ovinos a ocorrência de linfonodos superficiais com alterações clínicas foi de 66.66 % (80/120), muito embora apenas 15,4% e 15% respectivamente (Tabela 1) tenham sido confirmados clinicamente com a evolução da enfermidade.

Neste trabalho, os resultados observados entre os caprinos e os ovinos são similares uma vez que a ocorrência de lesões clínicas da LC foi muito semelhante com 15.4 % e 15% para os caprinos e ovinos respectivamente quando comparamos a evolução dos granulomas, embora quando comparado a suspeita clínica avaliada mensalmente, os caprinos apresentaram maior número de observações. Amorim (2017) demonstrou maior evidência clínica de LC em ovinos quando comparado com os caprinos. Estes resultados divergem dos aqui observados, cujos resultados foram similares entre as duas espécies. Divergimos ainda de Rizzo et al. (2017) no qual demonstraram a predominância de lesões nos caprinos em detrimento aos ovinos.

No decorrer do estudo 75.2% (94/125) dos caprinos e 66.66% (80/120) dos ovinos apresentaram alterações sugestivas de LC, entretanto, apenas 15.4% nos caprinos e 15% dos ovinos evoluíram para o grau 4 e 5, e levando em consideração o número total de animais foi verificado uma prevalência de 11.2% (14/125) de caprinos com presença de formação de granuloma durante o período do estudo, e em relação aos ovinos 10% (12/120), manifestaram formação de granuloma (Tabela 2), não apresentando diferença significativa quanto a formação de granulomas como consequência da Linfadenite caseosa entre caprinos e ovinos ($p>0,05$).

As demais alterações de linfonodos nos animais regrediram ou se mantiveram assimétricas por todo o período, demonstrando que a avaliação clínica por si só não pode ser utilizada como parâmetro de análise, e sim como método de triagem auxiliar aos exames laboratoriais.

Tabela 2 – Prevalência de animais com alteração de linfonodos no rebanho e que evoluíram para formação de granuloma característico Linfadenite caseosa

Espécie	Formação de granuloma	Prevalência %
Caprinos	(14/125)	11,2% a
Ovinos	(12/120)	10% a

Letras minúsculas iguais na coluna não existem diferenças significativas em ter caprino e ovino pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$).

Os resultados encontrados referentes a localização dos linfonodos mais acometidos demonstram que em ambas as espécies o linfonodo pré-escapular foi o mais acometido com 85 % de predominância em caprinos e 92,8 % em ovinos havendo uma diferença significativa maior em comparação aos outros linfonodos ($p>0,05$), sendo o pré-escapular direito mais acometido do que o esquerdo em 58% nos ovinos e 53% nos caprinos (Tabela 3). O segundo linfonodo mais acometido foi o submandibular em ambas as espécies com 11% nos caprinos e 4,5 % nos ovinos. Nos caprinos ainda foram encontradas lesões nos linfonodos parotídeos 3% e inguinal 1% e ausência de alterações nos poplíteos, retromamários e retrofaríngeos. Já nos ovinos foram observados com alterações os linfonodos poplíteos em 3% dos casos, os retromamários em 0.9%, e os retrofaríngeos também 0.9% dos casos como descrito na Figura 3, não apresentando alterações nos linfonodos parotídeos e inguinais.

Tabela 3 – Linfonodos superficiais mais acometidos para Linfadenite Caseosa segundo a espécie

Linfonodos	Ovinos	Caprinos
Pré-escapular	92,80% A a	85% B a
Submandibular	4,50% A b	11% A b
Parotídeos	-	3% b c
Inguinal	-	1% c
Poplíteo	3% b	-
Retromamários	0.9% b	-
Retrofaríngeos	0.9%	-

Letras iguais maiúsculas na linha, não existem diferenças significativas entre caprinos e ovinos pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$).

Letras minúsculas iguais na coluna não existem diferenças significativas dentro de caprinos e dentro de ovinos pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$).

Em um rebanho de caprinos, Souza et al. (2014b), evidenciaram 40% de prevalência nos linfonodos pré-escapulares, sendo este o linfonodo mais acometido. Amorim (2017) descreve que as principais alterações clínicas observadas nos caprinos relacionadas à LC estavam localizadas nos linfonodos pré-escapulares 37,4% (12/32), nos parotídeos 21,9% (7/32) e pré-femoral 21,9% (7/32). Nos ovinos, as principais alterações clínicas observadas pela autora estavam localizadas nos linfonodos parotídeos 37,5% (3/8) e pré-escapulares 25%, resultados que diferem dos aqui observados. Acredita-se que devido ao hábito alimentar seletivo e mais diversificado dos caprinos, como por plantas arbustivas, torne o caprino mais susceptíveis a lesões superficiais em pele abrindo porta de entrada para microrganismos e acometendo linfonodos superficiais como o pré-escapular por ser um dos mais expostos.

Estudos realizados por Sá. (2012a), avaliando a incidência da linfadenite caseosa em caprinos e ovinos na região do Vale do São Francisco notaram que as principais lesões observadas estavam em linfonodos pré-escapulares (54,10%). Já Rizzo et al. (2017) identificaram que o pré-escapular foi mais acometido, seguido do submandibular, retromamário e pré-crural. Em exame *post mortem* de ovinos abatidos na Paraíba; Souza et al. (2011a), também evidenciaram uma maior ocorrência de linfonodos pré-escapulares com 36,19%, estando também de acordo com o trabalho de Freitas et al., (2012) em rebanho de caprinos do estado de Sergipe.

Na Tabela 4, é possível observar a prevalência de caprinos com lesões abscedativas nos linfonodos superficiais sugestivas de LC em cada trimestre de avaliação clínica realizado durante o estudo, demonstrando que poucos animais manifestaram alteração clínica da doença, com média de 2,3% dos animais avaliados em cada trimestre apresentando formação de granuloma, sendo em média 97,68% dos caprinos avaliados negativos para alterações clínicas sugestivas da LC. Pode-se observar que não houve diferença significativa quanto a prevalência de animais com alteração clínica sugestiva da doença ao longo dos períodos de estudo (Figura

5). Dois caprinos apresentaram recidiva, onde após cicatrização da lesão, houve formação de granuloma uma segunda vez.

A avaliação das amostras de soro dos caprinos e ovinos deste estudo, foi realizada em duplicata no teste ELISA-indireto, para identificação de anticorpos anti-*C. pseudotuberculosis*, onde das amostras de caprinos testados em todo período do estudo, 6.8% (9/132) foram positivas e 93.2% (123/132) negativas. Dos ovinos avaliados foi observado que 14.2% (109/127) das amostras em todo o estudo foram positivas, e 85.8% (109/127) não apresentaram anticorpos anti- *C. pseudotuberculosis*, sendo considerados negativos.

Na tabela 5 pode-se observar o comportamento periódico dos resultados sorológicos dos caprinos no teste ELISA-indireto, no qual nos três primeiros trimestres do estudo não foi identificado nenhum caprino positivo para o agente da LC, gerando uma média de 1,15% de amostras positivas durante os 12 meses do estudo, sendo que só a partir da quarta e quinta colheita das amostras, foram identificados animais positivos para anticorpos anti-*C.pseudotuberculosis*, verificando-se 3.25% (5/154) e 2.5% (4/160) respectivamente, dados estes que também podem ser observados na Figura 6.

Tabela 4 – Prevalência clínica da Linfadenite Caseosa em caprinos em cada trimestre

Ordem de coleta	Positivo	Prevalência %	Negativo	Prevalência %
Nov. 2018	5/125	4% A a A	120/125	96% B a A
Fev. 2019	1/152	0,6% A a A	151/152	99,3% B a A
Maio 2019	3/125	2,4% A a A	122/125	97,6% B a A
Ago. 2019	4/154	2,6% A a A	150/154	97,4% B a A
Nov.2019	3/160	1,9% A a A	157/160	98,1% B a A
Média		2,3% A		97,68% B

Tabela 5 – Prevalência da Linfadenite Caseosa em caprinos pelo ELISA-indireto em cada trimestre.

Ordem de colheita	Positivo	Prevalência %	Negativo	Prevalência %
Nov. 2018	0/89	0% A ab A	89/89	100% B a A
Fev. 2019	0/152	0% A b A	152/152	100% B a A

Maio 2019	0/108	0% A ab A	108/108	100% B a A
Ago. 2019	5/154	3,25% A a A	149/154	96,7% B b A
Nov.2019	4/160	2,5% A a A	156/160	97,5% B ab A
Média		1,15% A		98,84% B

Letras maiúsculas iguais na linha, na cor preta, não indicam diferenças significativas entre positivo e negativo pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$)

Letras minúsculas iguais na coluna, na cor preta, não indicam diferenças significativas entre os trimestres dentro de resultados clínicos e dentro de ELISA pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$)

Letras maiúsculas iguais, na cor azul, entre as colunas não indicam diferenças significativas entre resultado clínico e Elisa para cada trimestre pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$)

Letras maiúsculas iguais na cor vermelha, não indicam diferenças significativas entre as médias, pelo teste de Man- Whitney ($p>0,05$).

Correlacionando os resultados clínicos com os sorológicos de caprinos, pode-se observar que nos três primeiros trimestres foram identificados animais positivos na avaliação clínica, quando estes apresentavam formação de granulomas em linfonodos superficiais. Contudo no teste ELISA-indireto realizado com amostras deste mesmo trimestre, não apresentaram amostras positivas para *C. pseudotuberculosis*. Isto pode se justificar devido a dois fatores, sendo eles, o tipo de resposta imune gerada pelo animal durante a infecção e, a possibilidade de outros patógenos envolvidos, sendo responsáveis pela formação de granuloma em linfonodos nos animais nestes períodos. De acordo com Batey (1986), Vale et al. (2003) e Meyer et al. (2005), apesar do hospedeiro ter uma resposta imune adaptativa do tipo humoral de grande intensidade frente a infecção por *C. pseudotuberculosis*, este tipo de resposta não é capaz de debelar este agente atuando de forma isolada. Devido sua característica de ser uma bactéria intracelular facultativa, ao invadir e sobreviver dentro da célula, este agente acaba escapando da resposta humoral mediada por anticorpos, com isso a principal forma de defesa do organismo frente a este patógeno é por meio resposta mediada por células, sendo esta a principal e mais prevalente resposta imune gerada pelo hospedeiro.

Deste modo, com base nos resultados obtidos neste estudo, os animais das amostras colhidas nos primeiros trimestres para sorologia, e que apresentavam alteração clínica de LC,

possivelmente poderiam estar manifestando uma resposta celular mais prevalente, e uma resposta humoral de baixa intensidade não sendo suficiente para atingir níveis de anticorpos séricos anti- *C. pseudotuberculosis* para alcançar o ponto de corte de 0,248 DO no teste ELISA-indireto e ser considerada uma amostras positiva para LC. Ainda outra possibilidade para justificar tais achados é o fato de que, existem outros tipos de bactérias capazes de causar granulomas em pequenos ruminantes como *Arconobacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus subsp. anaerobius*, *Actinobacillus licheniformis* e *Pasteurella multocida*, devendo ser realizado o isolamento e identificação do agente presente nos granulomas para o diagnóstico diferencial de LC (PEKLDER, et al.,2000). Estes achados também podem ser comprovados no trabalho realizado por Silva et al. (2018b), no qual foram colhidas 153 amostras de granulomas em linfonodos e vísceras de 1148 caprinos e ovinos abatidos, e isolado das amostras *Corynebacterium pseudotuberculosis* em 33,33%, *Escherichia coli* (19,61%), *Proteus mirabilis* (9,80%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,19%), *Trueperella pyogenes* (5,22%), *Streptococcus* spp. (5,22%) e *Staphylococcus aureus* (4,57%), demonstrando que o *C. pseudotuberculosis* não é o único causador de granulomas em pequenos ruminantes.

Frente a estes estudos, pode-se afirmar que os animais que se apresentaram sintomáticos para LC, mas que foram negativos para sorologia, possivelmente os granulomas podem ter sido formados em decorrência da infecção de outras espécies de bactérias, desta forma não gerando anticorpos específicos para *C. pseudotuberculosis*, conseqüentemente não gerando resultados positivos na sorologia das amostras colhidas destes animais, bem como pode ter havido uma maior predominância da resposta celular, e baixa da resposta humoral dos animais no momento da colheita das amostras nos períodos em questão (Tabela 6). Nas amostras colhidas de granulomas para realização de isolamento e cultura, foram isolados e identificados o *C. pseudotuberculosis*, confirmando a presença do agente da LC no rebanho.

Tabela 6 – Relação de animais sintomáticos, soropositivos e soronegativos no teste ELISA-indireto

Espécie	Sintomáticos e soropositivo	Sintomáticos e soronegativo	Total
Caprinos	2	12	14
Ovinos	2	10	12
Total	4	22	26

$\chi^2 = 0,03$ e $p > 0,05$

Chi2: 0,028139 p (no assoc.): 0,86678

Avaliando os resultados dos exames clínicos dos ovinos, em cada uma das 5 avaliações clínicas trimestrais realizadas, observou-se a presença de animais sintomáticos para LC, com uma média de 2,5% de ovinos sintomáticos em cada trimestre, e a mesma média foi observada nos resultados sorológicos sendo também 2,5% de animais soropositivos no ELISA-indireto em cada trimestre, ressaltando na manifestação clínica, dois animais reincidiram duas vezes e um animal reincidiu uma vez (Tabelas 7 e 8). Houveram cinco recidivas de formação de granuloma em linfonodos que já tinha cicatrizado, sendo que dois animais reincidiram duas vezes, e um animal reincidiu uma vez.

Nos resultados sorológicos observados no teste ELISA-indireto dos ovinos, houveram animais positivos em quase todas avaliações trimestrais, com exceção da primeira colheita na qual nenhum animal apresentou resultado positivo para anticorpos anti-*C.pseudotuberculosis*, com uma ocorrência muito baixa de animais soropositivos, que ao correlacionar com os resultados clínicos com os sorológicos dos ovinos, podemos afirmar que possivelmente a não observação de casos positivos no ELISA-indireto no primeiro trimestre, mesmo havendo casos de animais sintomáticos neste mesmo trimestre, pode se justificar também pelo o tipo de resposta imune expressada pelo animal no período da colheita da amostra, como também pela espécie de bactéria que pode estar envolvida sendo responsável pela formação dos granulomas, resultando em resultados soronegativos de animais sintomáticos (Figuras 7 e 8), como também foi descrito nos achados de caprinos do presente trabalho.

Tabela 7 – Prevalência clínica da Linfadenite Caseosa em ovinos em cada trimestre.

Ordem de coleta	Positivo	Prevalência %	Negativo	%
Nov. 2018	2/120	1,6% A a A	118/120	98,% B a A
Fev. 2019	3/131	2,3% A a A	128/131	97,7% B a A
Mai 2019	3/120	2,5% A a A	117/120	97,5% B a A
Ago. 2019	3/150	2% A a A	147/150	98% B a A
Nov. 2019	6/153	3,9% A a A	147/153	96,1% B a A
Média		2,5% A		97,52 B

Tabela 8 – Prevalência da Linfadenite Caseosa em ovinos pelo ELISA-indireto em cada trimestre.

Ordem de coleta	Positivo	Prevalência %	Negativo	Prevalência %
Nov. 2018	0/108	0% A a A	0/108	100% B a A
Fev. 2019	4/131	3% A ab A	127/131	96,9% B ab A
Mai 2019	1/96	1% A ab A	95/96	98,9% B ab A
Ago. 2019	9/150	6% A ab A	141/150	94%% B ab A
Nov. 2019	4/153	2,6% A b A	149/153	97,4% B b A
Média		2,52% A		97,44 B

Letras maiúsculas iguais na linha, na cor preta, não indicam diferenças significativas entre positivo e negativo pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$)

Letras minúsculas iguais na coluna, na cor preta, não indicam diferenças significativas entre os trimestres dentro de resultados clínicos e dentro de ELISA pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$)

Letras maiúsculas iguais, na cor azul, entre as colunas não indicam diferenças significativas entre resultado clínico e Elisa para cada trimestre pelo teste z para diferença entre proporções ($p>0,05$)

Letras maiúsculas iguais na cor vermelha, não indicam diferenças significativas entre as médias, pelo teste de Man-Whitney ($p>0,05$).

Fernandes (2020) avaliou a soroprevalência de caprinos oriundos de um abatedouro na cidade de Mossoró-RN, onde O ELISA-indireto foi capaz de detectar um equivalente a 13,3 % (20/150) de animais positivos. Nascimento (2012) em estudo realizado utilizando a técnica de ELISA-indireto para diagnóstico de *C. pseudotuberculosis* em rebanho ovino do Estado da Bahia, obteve uma prevalência de 22,1% dos animais acometidos. Ambos os estudos apresentaram uma prevalência maior de LC do que a encontrada no presente estudo.

Em um estudo realizado por Alves (2020), avaliando a prevalência da LC em pequenos ruminantes comercializados em feira de animais vivos no semiárido nordestino brasileiro,

foram coletadas amostras de 233 caprinos e realizado diagnóstico por meio da técnica de ELISA-indireto, identificando 87 (37,34%; IC 95% = 31,38 – 43,71%) caprinos sororeativos para *C. pseudotuberculosis*. Ainda neste mesmo trabalho, foi determinada a soroprevalência da infecção por *C. pseudotuberculosis* em ovinos da técnica de ELISA-indireto, onde foram coletadas amostras de 2.638 ovinos provenientes de 223 propriedades de cinco estados (Ceará, Paraíba, Piauí, Rio Grande do Norte, e Sergipe). Dos 2.638 ovinos testados, 996 (37,76%; IC 95% = 35,93 – 39,62%) foram sororeativos. Estes estudos demonstram uma maior prevalência da doença tanto em caprinos como ovinos em comparação ao presente estudo.

No presente trabalho é possível observar que houve uma maior prevalência da média de ovinos positivos no teste ELISA-indireto sendo de 14,2% (18/127), em comparação aos resultados de caprinos que apresentaram média de 6,8% (9/132) de animais soropositivos (Tabela 9). Estes resultados diferem dos achados no trabalho de Amorim (2017), no qual foi-se observado uma discreta soroprevalência em caprinos (46,7%) maior do que nos ovinos (43,5%) estudados.

Tabela 9 – Prevalência de Linfadenite Caseosa pelo ELISA-indireto em caprinos e ovinos

Espécie	Positivos	Prevalência %	Negativos	Prevalência %
Caprinos (132)	(9/132)	6,8% A a	123	93,2% B a
Ovinos (127)	(18/127)	14,2% A a	109	85,8% B a

Letras maiúsculas iguais na linha, não indicam diferenças significativas entre positivo e negativo pelo teste z para diferença entre proporções ($p > 0,05$).

Letras minúsculas iguais na coluna, não indicam diferenças significativas entre caprinos e ovinos pelo teste z para diferença entre proporções ($p > 0,05$).

Não é possível afirmar, de acordo com a análise estatística, que existe associação entre animais sintomáticos soropositivos e, sintomático soronegativo, com a prevalência em caprinos e ovinos. No presente estudo foi observado que 22,22% dos caprinos soropositivos eram sintomáticos e, 77,77% eram soropositivos assintomáticos, havendo uma maior prevalência de animais soropositivos assintomáticos do que soropositivos sintomáticos, demonstrando que a doença está presente no rebanho de forma subclínica. Mediante avaliação estatística, não

podemos afirmar, pelo teste qui quadrado, que existe associação entre testes positivos sintomáticos e assintomáticos com a prevalência clínica de LC em caprinos e ovinos (Tabela 10).

Tabela 10 – Relação de animais soropositivos no teste ELISA-indireto, sintomáticos e assintomáticos

Espécie	Soropositivo sintomático	Soropositivo assintomático	Total
Caprinos	2	7	9
Ovinos	2	16	18
Total	4	23	27

$\chi^2 = 0,59$ e $p > 0,05$

Chi2: 0,58696

p (no assoc.): 0,4436

CONCLUSÃO

A evidencia de animais soropositivos para Linfadenite caseosa pelo ELISA-indireto e que não apresentaram alteração clínica demonstram a importância de um exame físico minucioso dos linfonodos superficiais em conjunto com um exame sorológico padronizado como medida mais adequada para controle desta importante enfermidade. Comprova-se, portanto, que para Linfadenite caseosa, a clínica isoladamente não é suficiente para o diagnóstico preciso da infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis*, sendo necessário assim o emprego de técnicas laboratoriais como o ELISA-indireto, o isolamento e a cultura bacteriana.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. R. A. **Caracterização epidemiológica da Linfadenite caseosa em pequenos ruminantes no Nordeste do Brasil**. 2020. Tese (Doutorado em Ciência e Saúde Animal) - Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, 2020.

AMORIN, J. Q.; **Prevalência e aspectos clínicos de linfadenite caseosa em um rebanho de caprinos e ovinos no município de Cruz das Almas-BA**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2017.

ANDRADE, J. S. L et al. Ocorrência e fatores de risco associados à infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em caprinos e ovinos do seminário paraibano. *Animais de Produção. Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 32, n. 2, p. 116-120, 2012.

ASSIS, A. C. O. et al. Enfermidades de ovinos diagnosticadas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande. In: VI Congresso Nordestino de Produção Animal, 2010, *Anais [...]*, Mossoró- RN, 2010.

BATEY, R. G. Aspects of pathogenesis in a mouse model of infection by *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Australian Veterinary Journal*, v. 64, n. 3, p. 237-249, 1986.

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

CONSTABLE, P. D. et al. *Veterinary Medicine: A textbook of the Diseases of Cattle, Horses, sheep, Pigs, and goats. Elsevier Health Sciences*, 2016. 2278p.

FERNANDES, M. C. R. et al. Soroprevalência da linfadenite caseosa em caprinos (*Capra hircus*) oriundos de um abatedouro do município de Mossoró, Rio Grande do Norte. In: XXV Seminário de Iniciação Científica da Ufersa, 2019, Mossoró, *Anais [...]*, Mossoró - RN, 2019.

FERREIRA NETO, J. V. F. et al. Prevalência da linfadenite caseosa em ovinos e caprinos de municípios do estado do Amazonas e susceptibilidade in vitro de *Corynebacterium pseudotuberculosis* aos antimicrobianos. *Veterinária e Zootecnia*, v. 27, p. 1-10, 2020.

FLEISS, J. L. et al. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, 3ed. Nova Jersey: Wiley-Interscience, 2003. 800p.

FREITAS, L. M. D. et al. Incidência de Linfadenite Caseosa em Ovinos, da raça Santa Inês, na Fazenda Formosa, em Nossa Senhora das Dores, município de Sergipe. In: CONGRESSO NORDESTINO DE PRODUÇÃO ANIMAL, 6., 2011, Mossoró, *Anais [...]*. Mossoró-RN, 2011.

GERELLI, A. et al. Estudo retrospectivo de casos de linfadenite caseosa diagnosticados pelo laboratório de patologia veterinária no período de 2012 a 2017. *Anais do Congresso Nacional de Medicina Veterinária FAG*, Paraná, v. 2, n. 1, 2018.

GUIMARÃES, A.S. et al. Caseous lymphadenitis in sheep flocks of the state of Minas Gerais, Brazil: Prevalence and management surveys. *Small Ruminant Research*, v. 87, n. 1-3, p. 86-91, 2009.

KONEMAN, E. W. et al. *Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1760p.

MARTINS, G. de A. *Estatística geral e aplicada*. São Paulo: Atlas 2006.

MEYER, R. et al. In vitro IFN-gamma production by goat blood cells after stimulation with somatic and secreted *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigens. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 107, n. 3-4, p. 249-254, 2005.

MONTEIRO, M. G. et al. Diagnóstico da cadeia produtiva de caprinos e ovinos no Brasil. Texto para Discussão, Brasília-DF: **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)**, n. 2660, 2021.

NASCIMENTO, D. L. **Soroepidemiologia da Linfadenite Caseosa, Doença da Língua Azul e Doença de Maedi-Visna em Ovinos de Raça Definida no Estado da Bahia, e Correlações Com Aspectos Zootécnicos**. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária Tropical) - Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, 2012.

O'REILLY, K. M. et al. Parameter estimation and simulations of a mathematical model of *Corynebacterium pseudotuberculosis* transmission in sheep. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 83, n. 3-4, p. 242-259, 2008.

PEKELDER, J. J. 2000. **Diseases of Sheep: Caseous lymphadenitis**. 3. ed., Iowa: Blackwell Publishing, p. 270-274, 2000. [275] p.

PINHEIRO, D.N.S. et al. Serum epidemiological survey and risk factors investigation for lentivirus in goats from Sisal Region, Bahia, Brazil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 85, 2018.

QUINN, P. J. et al. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. Porto Alegre: Artemed, 2007. 513p.

RADOSTITS, O. M. et al. **A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. Veterinary medicine, v. 10, 2006. 9319p.

RIZZO, H. et al. Avaliação clínica de linfonodos superficiais de pequenos ruminantes criados no estado de Sergipe, Brasil. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Patos-PB, v. 11, n. 1, p. 18-28, 2017.

SÁ, M. C. A. **Incidência de linfadenite caseosa em caprinos e ovinos vivos e abatidos no Vale do São Francisco**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciência animal) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina-PE, 2012a.

SILVA, R. M. M. et al. Nem todo abscesso em pequenos ruminantes é causado por *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 10, p. 1902-1908, 2018.

SISSON, S. et al. **Anatomia dos animais domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. 2052p.

SOUZA, A. M. S. et al. Ocorrência de cicatrizes e abscessos causados pela Linfadenite caseosa em caprinos do rebanho da Embrapa Semiárido. In: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA EMBRAPA SEMIÁRIDO, 9., 2014, Petrolina. **Anais [...]** Embrapa Semiárido, p. 325-330, 2014b.

SOUZA, M. F. et al. Linfadenite caseosa em ovinos deslanados abatidos em um frigorífico da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, p. 224-230, 2011a.

VALE, V. et al. Conhecimento de antígenos por anticorpos de caprinos naturalmente infectados ou imunizados contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 2, n. 2, p. 192-200, 2003.

ZERBINATI, J. et al. Produção e padronização de um antígeno para um teste ELISA indireto no diagnóstico da linfadenite caseosa em soros caprinos. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v. 5, n. 3, p. 285-293, 2007.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência de animais soropositivos para Linfadenite caseosa pelo ELISA-indireto e que não apresentaram alteração clínica demonstram a importância de um exame físico minucioso dos linfonodos superficiais em conjunto com um exame sorológico padronizado como medida mais adequada para controle desta importante enfermidade.

Comprova-se, portanto, que para Linfadenite caseosa, a clínica isoladamente não é suficiente para o diagnóstico preciso da infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis*, sendo necessário assim o emprego de técnicas laboratoriais como o ELISA-indireto, o isolamento e a cultura bacteriana.

Apesar da baixa prevalência clínica e sorológica da LC constatada na propriedade estudada, este trabalho demonstra que a LC ainda continua presente nos rebanhos de caprinos e ovinos da região. A relevância do presente estudo consiste em ser o pioneiro nesse tipo de investigação soropidemiológica na região do Sisal-BA, o qual fornecerá subsídios para o planejamento e realização de estudos de prevalência e adoção de estratégias para o controle da Linfadenite Caseosa no estado.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Imunologia celular e molecular**. 6. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. 576p.

AKIRA, S.; UEMATSU, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783-801, 2006.

ALCANTARA, M. E.; FARIAS, A. P. F.; SÁ, M. C.; TRINDADE, S. C.; MEYER, R.; ROCHA FILHO, J. T. R. Antibacterial activity of Brazilian Northeast plants against *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, 2021.

ALVES F. S. F.; PINHEIRO R. R. Linfadenite caseosa em caprinos e ovinos: recomendações e medidas profiláticas. **Agropecuária Catarinense**, Florianópolis, v. 13, n. 1, p. 12-14, 2000.

ALVES, F. S. F.; SANTIAGO, L. B.; PINHEIRO, R. R. Linfadenite Caseosa: O Estado da Arte. **Embrapa**, Sobral-CE, p.57, 2007.

AMORIN, J. Q.; **Prevalência e aspectos clínicos de linfadenite caseosa em um rebanho de caprinos e ovinos no município de Cruz das Almas-BA**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2017.

ANDRADE, J. S. L.; AZEVEDO, S. S., TELES, J. A. A., HIGINO, S. S., & AZEVEDO, E. O. Ocorrência e fatores de risco associados à infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em caprinos e ovinos do seminário paraibano. *Animais de Produção*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 2, p. 116-120, 2012.

ASSIS, A. C. O. **Enfermidades de caprinos e ovinos no Semiárido Paraibano e avaliação de protocolos de controle da linfadenite caseosa**. 2011. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2011.

BAIRD, G. J.; FONTAINE, M. C. *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its Role in Ovine Caseous Lymphadenitis. **Journal of comparative pathology**, v. 137, n. 4, p. 179-210, 2007

BAIRD, G. J.; MALONE, F. E. Control of caseous lymphadenitis in six sheep flocks using clinical examination and regular ELISA testing. **Veterinary Record**, v. 166, n. 12, p. 358-362, 2010

BARNABÉ, N. N. C. **Avaliação de Perda Econômica por Linfadenite Caseosa em caprinos abatidos no Semiárido Brasileiro**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2018

- BASTOS, B. L. PORTELA, R. D., DORELLA, F. A., RIBEIRO, D., SEYFFERT, N., CASTRO, T. L. D. P.; MIYOSHI, A.; OLIVEIRA, S. C.; MEYER, R.; AZEVEDO, V. *Corynebacterium pseudotuberculosis*: immunological responses in animal models and zoonotic potential. **Journal of J Clinical & Cellular Immunology**, v. 4, p. 005, 2012.
- BATEY, R. G. Aspects of pathogenesis in a mouse model of infection by *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Australian Veterinary Journal**, v. 64, n. 3, p. 237-249, 1986.
- BELCHIOR, S. E. & RIVADAVIA, C. Actualizacion sobre linfadenitis caseosa: el agente etiológico y la enfermedad. **Revista Veterinária Argentina**, Argentina, 1986. [12] p.
- 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.
- BILLINGTON, S. J.; ESMAY, P. A.; SONGER, J. G.; JOST, B. H. Identification and role in virulence of putative iron acquisition genes from *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **FEMS microbiology letters**, Arizona, v. 208, n. 1, p. 41-45, 2002.
- BOGDAN, J.R. NEWLANDS-MONTEITH, C. F., & ELLIS, J. A. Nitric oxide production following in vitro stimulation of ovine pulmonary alveolar macrophages. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 56, n. 3-4, p. 299-310, 1997.
- BURMESTER, G. R.; PEZZUTO, A. **Color Atlas of Immunology**. New York: Basic Science, 2003. 322p.
- BURRELL, D. H. Caseous lymphadenitis in goats. **Australian Veterinary Journal**, v. 37, n. 3, p. 105-110, 1981.
- CARMINATI, R.; BAHIA, R.; DE MOURA COSTA, L. F.; PAULE, B. J. A.; VALE, V. L.; REGIS, L.; FREIRE, S. M.; NASCIMENTO, I.; SCHAER, R.; MEYER, R. Determinação da sensibilidade e da especificidade de um teste ELISA indireto para o diagnóstico de linfadenite caseosa em caprinos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 2, n. 1, p. 88-93, 2003.
- CARMO, F. B.; GUIMARÃES, A. D. S.; PAULETTI, R. B.; LAGE, A. P.; GONÇALVES, V. S. P.; MEYER, R.; PORTELA, R. W. D.; MIYOSHI, A.; AZEVEDO, V.; GOUVEIA, A. M. G.; HEINEMANN, M. B. Prevalência de anticorpos contra a linfadenite caseosa em criações comerciais de ovinos no Distrito Federal, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 79, p. 293-296, 2012.
- CARVALHO, R. B. **Potencialidades dos Mercados para os produtos derivados de caprinos e ovinos**. Workshop sobre Integração da Caprinovinocultura com a Bovinocultura de Leite na Região Sudeste do Brasil, Juiz de Fora, p. 29-53. 2011.

CETINKAYA, B.; KARAHAN, M.; ATIL, E.; KALIN, R.; DE BAERE, T.; VANECHOUTTE, M. Identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* isolates from sheep and goats by PCR. **Veterinary Microbiology**. v.88, p. 75-83, 2002.

CONSTABLE, P. D.; HINCHCLIFF, K. W.; DONE, S. H.; GRÜNBERG, W. *Veterinary Medicine: A textbook of the Diseases of Cattle, Horses, sheep, Pigs, and goats*. **Elsevier Health Sciences**, 2016. 2278p.

DIAS, A. A. S. O.; SILVA JR, F. C.; SANTOS, L. S.; RIBEIRO-CARVALHO, M. M.; SABBADINI, P. S.; SANTOS, C. S.; Filardy A. A.; MYIOSHI, A.; AZEVEDO, V. A.; HIRATA R. JR., VILLAS-BOAS, M. H.; MATTOS-GUARALDI, A. L. Strain-dependent arthritogenic potential of the zoonotic pathogen *Corynebacterium ulcerans*. **Veterinary microbiology**, v. 153, n. 3-4, p. 323-331, 2011.

DIZ, G. C. R. **Avaliação da resposta imune em ovinos co-infectados com *Corynebacterium pseudotuberculosis* e *Haemonchus contortus***. 2015, Tese (Doutorado em Biotecnologia), Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, 2015.

DONG, X.; QUINN, P. J.; WANG, X. Metabolic engineering of *Escherichia coli* and *Corynebacterium glutamicum* for the production of L-threonine. **Biotechnology advances**, v. 29, n. 1, p. 11-23, 2011.

DORELLA, F. A.; PACHECO, L. G., SEYFFERT, N., PORTELA, R. W., MEYER, R., MIYOSHI, A., & AZEVEDO, V. Antigens of *Corynebacterium pseudotuberculosis* and prospects for vaccine development. **Expert Review Vaccines**, v. 8, n. 2, p. 205-213, 2009.

FACCIOLI-MARTINS, O.Y. **Efeito antimicrobiano in vitro do nitrato de prata sobre *C. Pseudotuberculosis***. Sobral: Embrapa Caprinos e Ovinos, p. 41, 2014.

FARIAS, A. M.; ALVES, J. R., ALVES, F. S., PINHEIRO, R. R., FACCIOLI-MARTINS, P. Y., LIMA, A.; AZEVEDO, S. S.; ALVES, C. J. Soroprevalência da infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em caprinos no Nordeste brasileiro utilizando técnica de imunoabsorção enzimática (ELISA-indireto). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 1344-1350, 2018.

FONTAINE, M. C; BAIRD, G. J. Caseous Lymphadenitis. **Small Ruminant Research**, v. 76, n. 1-2, p. 42-48, 2008.

FONTAINE, M. C.; BAIRD, G., CONNOR, K. M., RUDGE, K., SALES, J.; DONACHIE, W. Vaccination confers significant protection of sheep against infection with a virulent United Kingdom strain of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Vaccine. **Elsevier Health Sciences**, v. 24, n. 33-34, p. 5986-5962, 2006.

FREITAS, L. M. D.; DE JESUS, I. B.; BARBOSA, C. S. S.; VIEIRA, R. T. A.; RIZZO, H. Incidência de Linfadenite Caseosa em Ovinos, da raça Santa Inês, na Fazenda Formosa, em Nossa Senhora das Dores, município de Sergipe. In: CONGRESSO NORDESTINO DE PRODUÇÃO ANIMAL, 6., 2011, Mossoró, **Anais [...]**. Mossoró-RN, 2011.

GERELLI, A.; BACKES, A. P.; CAPRA, P., MÜLLER, I.; MARCO VIOTT, A. Estudo retrospectivo de casos de linfadenite caseosa diagnosticados pelo laboratório de patologia veterinária no período de 2012 a 2017. **Anais do Congresso Nacional de Medicina Veterinária FAG**, Paraná, v. 2, n. 1, 2018.

GONÇALVES, A. N. D. **Desenvolvimento de um ensaio imunoenzimático (Elisa) para diagnóstico de Linfadenite Caseosa em ovinos e caprinos**. 2017. Tese (Doutorado em Ciência Animal), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande-MS, 2017.

GUEDES, M.T.; SOUZA, B. C., SOUSA, T. J., LOUREIRO, D., MOURA-COSTA, L. F., AZEVEDO, V.; MEYER, R.; PORTELA, R. W. Infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em equinos: aspectos microbiológicos, clínicos e preventivos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, p. 701-708, 2015.

GUIMARÃES, A. S.; SEYFFERT, N., BASTOS, B. L., PORTELA, R. W. D., MEYER, R., CARMO, F. B.; CRUZ, J. C. M.; MCCULLOCH, J. A.; LAGE, A. P.; HEINEMANN, M. B.; MIYOSHI, A.; AZEVEDO, V.; GOUVEIA, A. M. G. Caseous lymphadenitis in sheep flocks of the state of Minas Gerais, Brazil: Prevalence and management surveys. **Small Ruminant Research**, v. 87, n. 1-3, p. 86-91, 2009.

GUIMARÃES, M. T.; CARMO, F. B., PAULETTI, R. B., SEYFFERT, N., RIBEIRO, D., LAGE, A. P.; HEINEMANN, M. B.; MIYOSHI, A.; GOUVEIA, A. M. G. Caseous Lymphadenitis: Epidemiology, Diagnosis, and Control. **IIOAB Journal**, v. 2, n. 11, 2011.

HEGGELUND, L.; GAUSTAD, P., HÅVELSRUD, O. E., BLOM, J., BORGES, L., SUNDSET, A., SORUM, H.; FROLAND, S. S. *Corynebacterium pseudotuberculosis* pneumonia in a veterinary student infected during laboratory work. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 2, n. 4, p. 1–8, 2015.

HOLZLE, L. E.; SCHERRER, T.; MUNTWYLER, J.; WITTENBRINK, M. M.; PHILIPP, W.; HOELZLE, K. Differences in the antigen structures of *Corynebacterium pseudotuberculosis* and the induced humoral immune response in sheep and goats. **Veterinary Microbiology**, v. 164, n. 3-4, p. 359-365, 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Efetivo de pecuária. **Produção da Pecuária municipal 2020**. Rio de Janeiro, v. 48, p.1-12, 2020.

Disponível em:

https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/84/ppm_2020_v48_br_informativo.pdf. Acesso em: 3 jun. 2022.

LANGENEGGER, J.; LANGENEGGER, C. H.; SCHERER, P. Prevalência e diagnóstico comparativo da linfadenite caseosa em caprinos do Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 11, p. 31-34, 1991.

LOPEZ, J. F.; WONG, F. M.; QUESADA, J. *Corynebacterium pseudotuberculosis*. First case of human infection. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 46, n. 5, p. 562-567, 1966.

LUCAS, R. P.; SCARAMUCCI, C. P.; PEREIRA, L.; AVANZA, M. F. B. Linfadenite caseosa em ovinos – Revisão de literatura, **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 12, p. 1-7, 2009.

MCKEAN, S. C.; DAVIES, J. K.; MOORE, R. J. Probing the heat shock response of *Corynebacterium pseudotuberculosis*: The major virulence factor, phospholipases D, is downregulated. **Reviews of Microbiology**, v. 158, n. 3, p. 279-286, 2007.

MEYER, R.; REGIS, L., VALE, V., PAULE, B., CARMINATI, R., BAHIA, R.; MOURA-COSTA, L.; SCHAER, R.; NASCIMENTO, I.; FREIRE, S. In vitro IFN-gamma production by goat blood cells after stimulation with somatic and secreted *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigens. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 107, n. 3-4, p. 249-254, 2005.

MONTEIRO, M. G.; BRISOLA, M. V.; VIEIRA FILHO, J. E. R. Diagnóstico da cadeia produtiva de caprinos e ovinos no Brasil. Texto para Discussão, Brasília-DF: **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)**, n. 2660, 2021.

MOTTA, R. G.; CREMASCO, A. D. C. M.; RIBEIRO, M. G. Infecções por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em animais de produção. **Veterinária e Zootecnia**, v. 17, n. 2, p. 200-213, 2010.

NASCIMENTO, D. L. **Soroepidemiologia da Linfadenite Caseosa, Doença da Língua Azul e Doença de Maedi-Visna em Ovinos de Raça Definida no Estado da Bahia, e Correlações Com Aspectos Zootécnicos**. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária Tropical) - Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, 2012.

NASSAR, A. F. C. **Linfadenite Caseosa ou “mal do Caroço”**. Instituto Biológico, São Paulo. 2009. Artigo em Hypertexto. Disponível em: <http://www.biologico.sp.gov.br/publicacoes/comunicados-documentos-tecnicos/comunicados-tecnicos/linfadenite-caseosa-ou-%E2%80%9Cmal-do-caroco%E2%80%9D#:~:text=A%20linfadenite%20caseosa%20%C3%A9%20uma,pe lo%20agente%20bacteriano%20Corynebacterium%20pseudotuberculosis>. Acesso em: 4 mar. 2022.

NOGUEIRA, A. H. C.; CURCI, V. C. L. M.; FERRARI, C. I. L.; CARDOSO, T. C. Aspectos epidemiológicos da ovinocultura na região de araçatuba - dados preliminares. **O Biológico**, São Paulo, v.68, p. 1-65, 2006.

O'REILLY, K. M. GREEN, L. E.; MALONE, F. E.; MEDLEY, G. F. Parameter estimation and simulations of a mathematical model of *Corynebacterium pseudotuberculosis* transmission in sheep. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 83, n. 3-4, p. 242-259, 2008.

OLIVEIRA NETO, M. G. **Avaliação da influência do óxido nítrico durante a infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em modelo murino**. 2011. Dissertação (Mestrado em Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) - Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, 2011.

OLIVEIRA, A.; TEIXEIRA, P.; AZEVEDO, M.; JAMAL, S. B.; TIWARI, S.; ALMEIDA, S.; SILVA, A.; BARH, D.; DORNELES, E. M. S.; HAAS, D. J.; HEINEMANN, M. B.; GHOSH, P.; LAGE, A. P.; FIGUEIREDO, H.; FERREIRA, R. S.; AZEVEDO, V. *Corynebacterium pseudotuberculosis* may be under anagenesis and biovar Equi forms biovar Ovis: a phylogenetic inference from sequence and structural analysis.

Bmc Microbiology, v. 16, n. 1, p.1-11, 2016.

OLSON, M. E.; CERI, H.; MORCK, D. W.; BURET, A. G.; READ, R. R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. **Canadian journal of veterinary research**, v. 66, n. 2, p. 86, 2002.

OREIBY, A. F. Diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep and goat. **Small Ruminant Research**, v. 123, n. 1, p. 160-166, 2015.

PACHECO, L. **Desenvolvimento de um ensaio de PCR-multiplex para identificação de isolados de *Corynebacterium pseudotuberculosis* e rápida detecção dessa bactéria em amostras clínicas**. Dissertação (Mestrado em Genética) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, 2006.

PATON, M. W.; WALKER, S. B.; ROSE, I. R.; WATT, G. F. Prevalence of caseous lymphadenitis and usage of caseous lymphadenitis vaccines in sheep flocks.

Australian Veterinary Journal, v. 81, n. 1-2, p. 91-95, 2003.

PATON, M. W. **The Epidemiology and Control of Caseous Lymphadenitis in Australian Sheep Flocks**. Tese (Doutorado em Filosofia) Universidade Murdoch, Escola de Ciências Veterinárias e Biomédicas, Austrália, 2010.

PAWEŁCZYK, J.; KREMER, L. The molecular genetics of mycolic acid biosynthesis.

American Society for Microbiology, v. 2. n. 4, p.1-20, 2014.

PEKELDER, J. J. 2000. **Diseases of Sheep: Caseous lymphadenitis**. 3. ed., Iowa: Blackwell Publishing, p. 270-274, 2000. [275] p.

PETHICK, F. E.; LAINSON, A. F.; YAGA, R.; FLOCKHART, A.; SMITH, D. G.; DONACHIE, W.; CERDEIRA, L. T.; SILVA, A.; BOL, E.; LOPES, T. S.; BARBOSA, M. S.; PINTO, A. C.; DOS SANTOS, A. R.; SOARES, S. C.; ALMEIDA, S. S.; GUIMARAES, L. C.; ABURJAILE, F. F.; ABREU, V. A. C.; RIBEIRO, D.; FIAUX, K. K.; DINIZ, C. A. A.; BARBOSA, E. G. V.; PEREIRA, U. P.; HASSAN, S. S.; ALI, A.; BAKHTIAR, S. M.; DORELLA, F. A.; CARNEIRO, A. R.; RAMOS, R. T. J.; ROCHA, F. S.; SCHNEIDER, M. P. C.; MIYOSHI, A.; AZEVEDO, V.; FONTAINEA, M. C. Complete genome sequences of *Corynebacterium pseudotuberculosis* strains 3/99-5 and 42/02-A, isolated from sheep in Scotland and Australia, respectively. **Journal of Bacteriology**, v. 194, n. 17, p. 4736 – 4737, 2012.

PINHEIRO, D. N. S.; COSTA, J. N.; SOUZA, T. S. D.; SANTOS, V. W. S.; AZEVEDO, D. A.; COSTA NETO, A. O.; PINHEIRO, R. R. Serum epidemiological survey and risk factors investigation for lentivirus in goats from Sisal Region, Bahia, Brazil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 85, 2018.

PINHEIRO, R. R.; GOUVEIA, A. M. G.; ALVES, F. S. F.; HADDAD, J. P. A. Aspectos epidemiológicos da caprinocultura cearense. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, p. 534-543, 2000.

PINHEIRO, S. R.; ROXO, E.; ALMEIDA, C. A. S.; VASCONCELLOS, S. A.; SILVANTOS, M. C.; MAIORKA, P. C.; MELVILLE, A. M. P.; BENITES, N. R.; PAES, A. C. Surto de tuberculose em caprinos (*Capra hircus*): relato de caso. **Anais [...]**. XIII Encontro Nacional de Patologia Veterinária, Campo Grande-MS, p. 34, 2007.

PLUDEMANN, A.; MUKHOPADHYAY, S.; GORDON, S. The interaction of macrophages receptors with bacterial ligands. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 8, n. 28, p. 1-25, 2006.

PRESCOTT, J. F. MENZIES, P. I.; HWANG, Y.-T. An interferon-gamma assay for diagnosis of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in adult sheep from a research flock. **Veterinary Microbiology**. v. 88, n. 3, p. 287-297, 2002.

PUGH, D.G. **Clínica de Ovinos e Caprinos**. São Paulo: Roca, p. 228-229, 2004. 514p.

QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W. J.; LEONARD, F. C. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infeciosas**. Porto Alegre: Artemed, 2007. 513p.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. **A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. Veterinary medicine, v. 10, 2006. 9319p.

REZENDE, A. F. **Identificação de antígenos de *Corynebacterium pseudotuberculosis* e sua aplicação em imunodiagnóstico e vacinas recombinantes para linfadenite caseosa**. 2016. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS, 2016.

RIBEIRO, D. **Análise comparativa de métodos de diagnóstico para linfadenite caseosa em ovinos sintomáticos e assintomáticos**. 2009.

RIBEIRO, M. G.; DIAS JUNIOR, J. G.; PAES, A. C.; BARBOSA, P. G.; NARDI JÚNIOR, G.; LISTONI, F. J. P. Punção aspirativa com agulha fina no diagnóstico do *Corynebacterium pseudotuberculosis* na linfadenite caseosa caprina. **Arquivo Instituto Biológico**, São Paulo, v. 68, n. 1, p. 23-28, 2001.

RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. D. C.; LEMOS, R. A. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. São Paulo: Varela, 2001. [998] p.

RIET-CORREA, F.; SOUZA, M. D. F.; CARVALHO, A. Q. D.; GARINO JR, F. Linfadenite caseosa em ovinos deslançados abatidos em um frigorífico da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, p. 224-230, 2011.

RIZZO, H.; CARVALHO, J. S.; JÚNIOR, N. S. S.; JESUS, T. K. S.; JÚNIOR, C. M. M. T.; REIS, D. D.; ALMEIDA, F. F.; MAGALHÃES, M. V. F.; FARIAS, C. E.; COELHO, R. A.; SILVA, T. R. Avaliação clínica de linfonodos superficiais de pequenos

ruminantes criados no estado de Sergipe, Brasil. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Patos-PB, v. 11, n. 1, p. 18-28, 2017.

SÁ, M. C. A.; SILVA, W. M.; RODRIGUES, C. C. S.; REZENDE, C. P.; MARCHIORO, S. B.; ROCHA FILHO, J. T. R.; SOUSA, T. J.; OLIVEIRA, H. P.; COSTA, M. M.; FIGUEIREDO, H. C. P.; PORTELA, R. D.; CASTRO, T. L. P.; AZEVEDO, V.; SEYFFERT, N.; MEYER, R. Análises proteômicas comparativas entre cepas formadoras de biofilme e não formadoras de biofilme de *Corynebacterium pseudotuberculosis* isoladas de cabras. **Frontiers in Veterinary Science**. v. 8, 2021c.

SÁ, M. C. A.; OLIVEIRA, S. A.; DANTAS JR, E. M.; GOUVEIA, G. V.; GOUVEIA, J. J.; VESCHI, J. L.; COSTA, M. M. Resistance of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in the Brazilian semiarid environment. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 6, p. 1770-1776, 2018b.

SÁ, M. C. A. **Incidência de linfadenite caseosa em caprinos e ovinos vivos e abatidos no Vale do São Francisco**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciência animal) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina-PE, 2012a.

SANTIAGO, L. B.; ALVES, F. S. F.; PINHEIRO, R. R., DOS SANTOS, V. W. S.; RODRIGUES, A. S.; CHAPAVAL, L. **Avaliação in vitro da sensibilidade da *Corynebacterium pseudotuberculosis* frente a diferentes tipos de antissépticos e desinfetantes e determinação de sua curva de crescimento**. Arquivos do Instituto Biológico, São Paulo, v. 77, n. 4, p. 593-600, 2010a.

SANTIAGO, L. B.; ALVES, F. S. F.; PINHEIRO, R. R.; DOS SANTOS, V. W. S.; RODRIGUES, A. S.; CHAPAVAL, L.; BRITO, I. F.; SOUSA, F. G. C. In vivo evaluation of antiseptics and disinfectants on control of caseous lymphadenitis: clinical, haematological, serological and microbiological monitoring. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 80, n. 3, p. 277-284, 2013b.

SANTOS, E. M. S.; SANTOS, H. O.; CANGUSSU, A. R.; COSTA, K. S.; SANTOS DIAS, I. Antigens of *Corynebacterium pseudotuberculosis* with promising potential for caseous lymphadenitis vaccine development: a literature review. **Caderno de Ciências Agrárias**, Montes Claros-MG, v. 8, n. 2, p.90-96, 2016a.

SANTOS, L. M.; SANTOS, H. O.; CANGUSSU, A. R.; COSTA, K. S.; DOS SANTOS DIAS, I. Activity of Ethanollic and Supercritical Propolis Extracts in *Corynebacterium pseudotuberculosis* and Its Associated Biofilm. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, 2021.

SEYFFERT, N.; GUIMARÃES, A. S.; PACHECO, L. G. C.; PORTELA, R. W.; BASTOS, B. L.; DORELLA, F. A. High seroprevalence of caseous lymphadenitis in Brazilian goat herds revealed by *Corynebacterium pseudotuberculosis* secreted proteins-based ELISA. **Research in Veterinary Science**, v.88, n.1, p.50-55, 2010.

SILVA, R. M. M.; CERQUEIRA, R. B., VIEIRA, V. P.; RIBAS, J. R.; NASCIMENTO, K. A.; PIMENTEL, L. A.; PEDROSO, P. M.; MACÊDO, J. T. S. A. Nem todo abscesso em pequenos ruminantes é causado por *Corynebacterium*

pseudotuberculosis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 10, p. 1902-1908, 2018b.

SILVA, W. M.; CARVALHO, R. D.; SOARES, S. C.; BASTOS, I. F.; FOLADOR, E. L.; SOUZA, G. H. Label-free proteomic analysis to confirm the predicted proteome of *Corynebacterium pseudotuberculosis* under nitrosative stress mediated by nitric oxide. **BMC genomics**, v. 15, n. 1, p. 1-15, 2014a.

SMITH, B. P. **Medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Manole, 2005. 1784p.

SOUZA, A. M. S.; DANTAS JUNIOR, E. D. M.; ZAFALON, L.; VESCHI, J. Ocorrência de cicatrizes e abscessos causados pela Linfadenite caseosa em caprinos do rebanho da Embrapa Semiárido. *In*: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA EMBRAPA SEMIÁRIDO, 9., 2014, Petrolina. **Anais [...]** Embrapa Semiárido, p. 325-330, 2014b.

SOUZA, H. D.; OLIVEIRA, E. L.; FACCIOLI-MARTINS, P. Y.; SANTIAGO, L.; PRIMO, A. A.; MELO, M. D.; PEREIRA, G. A. C. Características físicas e microbiológicas de compostagem de resíduos animais. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, p. 291-302, 2019.

SOUZA, M. F.; CARVALHO, A. Q. D.; GARINO JR, F.; RIET-CORREA, F. Linfadenite caseosa em ovinos deslanados abatidos em um frigorífico da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, p. 224-230, 2011a.

STEFANSKA, I.; GIERYNSKA, M.; RZEWUSKA, M.; BINEK, M. Survival of *Corynebacterium pseudotuberculosis* within macrophages and induction of phagocytes death. **Polish journal of veterinary sciences**, v. 13, n. 1, p. 143, 2010.

TAKAHASHI, T.; MORI, Y.; KOBAYASHI, H.; OCHI, M.; KIKUCHI, N.; HIRAMUNE, T. Phylogenetic positions and assignment of swine and ovine corynebacterial isolates based on the 16S rDNA sequence. **Microbiology and immunology**, v. 41, n. 9, p. 649-655, 1997.

TASHJIAN, J. J.; CAMPBELL, S. G. Interaction between caprine macrophages and *Corynebacterium pseudotuberculosis*: an electron microscopic study. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, n. 4, p. 690-693, 1983.

TROST, E.; OTT, L.; SCHNEIDER, J.; SCHRÖDER, J.; JAENICKE, S.; GOESMANN, A. The complete genome sequence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* FRC41 isolated from a 12-year-old girl with necrotizing lymphadenitis reveals insights into gene regulatory networks contributing to virulence. **BMC genomics**, v. 11, n. 1, p. 728, 2010.

VALE, V.; FREIRE, S.; RIBEIRO, M.; REGIS, L.; BAHIA, R.; CARMINATI, R. Conhecimento de antígenos por anticorpos de caprinos naturalmente infectados ou imunizados contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 2, n. 2, p. 192-200, 2003.

VESCHI, J. L. A.; RAMOS, E. M.; ZAFALON, L. F. Linfadenite caseosa: sinais clínicos, localização dos principais linfonodos acometidos, recomendações para prevenção e controle. **Instruções Técnicas da Embrapa Semiárido**, Petrolina-PE, 2015.

WILLIAMSON, L. H. Caseous lymphadenitis in small ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 17, n. 2, p. 359-371, 2001.