

LINFADENITE CASEOSA EM PEQUENOS RUMINANTES: UMA REVISÃO

CASEOUS LYMPHADENITIS IN SMALL RUMINANTS: A REVIEW

Robson Bahia Cerqueira¹  e Bruno Passos Fernandes² 

¹ Departamento de Medicina Veterinária, Centro Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas (CCAAB), Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), Cruz da Almas, BA, Brasil.

² Discente do Programa de Defesa Agropecuária (PPGDA), Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), Cruz da Almas, BA, Brasil.



Autor para correspondência:
robsonba@ufrb.edu.br

Revista Brasileira de Buiatria
Volume 2, Número 1, p. 18-39, 2024

Publicado em 08 de janeiro de 2026

ISSN 2763-955X

DOI: 10.70061/2763-955X.2025.011



Associação Brasileira
de Buiatria

RESUMO

Corynebacterium pseudotuberculosis é o agente etiológico causador da linfadenite ou pneumonia em humanos e da linfadenite caseosa em caprinos e ovinos. Os atuais diagnósticos sorológicos para animais apresentam protocolos de baixa especificidade e sensibilidade, e em humanos é inexistente qualquer kit de diagnóstico desta natureza. Esta doença, de curso crônico nos caprinos e ovinos, caracteriza-se pela formação de granulomas nos linfonodos e em órgãos internos, como forma de resposta do sistema imune do hospedeiro à penetração deste agente que resiste à ação bactericida das células fagocíticas. A presente revisão de literatura propõe uma abordagem dos aspectos da Linfadenite Caseosa em pequenos ruminantes desenvolvendo informações sobre características morfofuncionais do agente etiológico, suas interações e mecanismos e influência nos parâmetros clínico-epidemiológicos, etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico e controle.

Palavras-chave: *C. pseudotuberculosis*, caprino, diagnóstico, ovinocultura, zoonose.

ABSTRACT

Corynebacterium pseudotuberculosis is the etiological agent that causes lymphadenitis or pneumonia in humans and caseous lymphadenitis in goats and sheep. Current serological diagnostics for animals present protocols of low specificity and sensitivity, and there is no diagnostic kit of this nature for humans. This disease, which has a chronic course in goats and sheep, is characterized by the formation of granulomas in the lymph nodes and internal organs as a response of the host's immune system to the penetration of this agent that resists the bactericidal action of phagocytic cells. This literature review proposes an approach to the aspects of caseous lymphadenitis in small ruminants, developing information on the morphofunctional characteristics of the etiological agent, its interactions and mechanisms, and influence on clinical-epidemiological parameters, etiopathogenesis, clinical signs, diagnosis, and control.

Keywords: *C. pseudotuberculosis*, diagnosis, goat, sheep farming, zoonosis.



INTRODUÇÃO

A caprino-ovinocultura é uma das principais atividades econômicas de pequenos produtores, principalmente na região Nordeste, tendo como um grande problema a Linfadenite Caseosa (LC)^{1,2}. Também conhecida como “mal do carço”, é uma doença infectocontagiosa crônica, causada por *Corynebacterium pseudotuberculosis*, que afeta principalmente pequenos ruminantes. Pode acometer outros animais domésticos, causando, por exemplo, dermatite ulcerativa em equinos e linfangite ulcerativa em bovinos^{3,4}. Trata-se de um bacilo Gram-positivo, intracelular facultativo, cujo principal fator de virulência é uma exotoxina, que é uma fosfolipase D. Após penetrar no hospedeiro, o microrganismo é carregado pelas vias linfáticas aferentes aos linfonodos regionais, nos quais os granulomas característicos são formados. Os granulomas situam-se externamente, nos linfonodos periféricos, ou internamente, nos linfonodos profundos e em

outras vísceras. Os linfonodos mais acometidos são pré-escapular, parotídeo, submandibular, supra-mamário e poplíteo. O agente também está associado à mastite, pneumonia e orquite em caprinos e ovinos^{5,6} (Figura 1).

Esta enfermidade está presente em países com grande atividade de ovino e caprino, tais como Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos da América (EUA) e Brasil. No Nordeste do Brasil, existe uma alta prevalência da doença nos rebanhos de caprinos, o que resulta em graves prejuízos econômicos para esta região⁷⁻⁹. A enfermidade acarreta significativa redução na produção de carne e leite, desvalorização da pele e elevação dos custos relacionados ao tratamento de granulomas superficiais. Em ovinos deslançados abatidos, predominantemente da raça Santa Inês e seus cruzamentos, observou-se que 4,7% (70/1486) apresentaram lesões compatíveis com linfadenite caseosa durante a avaliação *ante mortem*. Na inspeção *post mortem*, lesões macroscópicas sugestivas da mesma

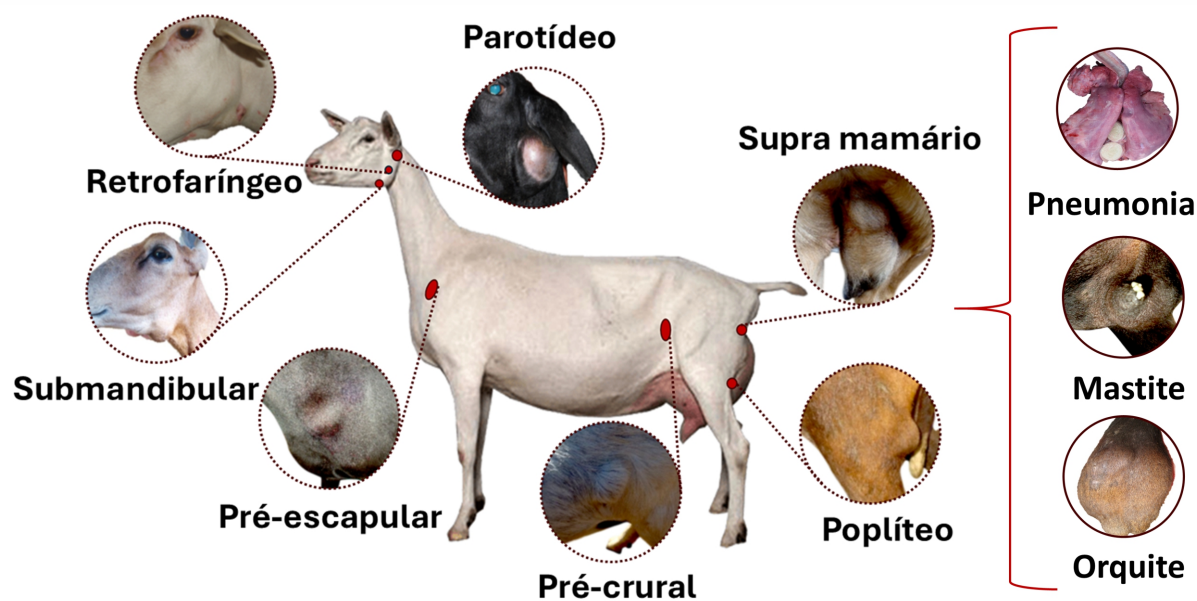


Figura 1. Linfonodos superficiais de pequenos ruminantes, com sinais de linfadenite caseosa, e exemplos de casos de linfadenite visceral (colchete). (Fonte: H. Rizzo).



enfermidade foram identificadas em 15,9% (236/1486) dos animais¹⁰. A infecção por *C. pseudotuberculosis* proporciona uma comprovada redução da produção de leite em rebanhos caprinos e ovinos, devido à alta prevalência de granulomas mamários¹¹. Estudos australianos mostraram que esta infecção também reduz significativamente a produção quantitativa e qualitativa de lã, provocando perdas avaliadas em US\$ 15 milhões por ano¹².

Abreu et al.¹³ descrevem as dificuldades no diagnóstico, controle e tratamento, o potencial zoonótico de *Corynebacterium pseudotuberculosis* e os prejuízos nos rebanhos acometidos, e apontam a necessidade de conhecer a ação de antimicrobianos como opção terapêutica. O controle deve ser realizado, sobretudo, por meio do diagnóstico precoce e da vacinação¹⁴. Há anos, busca-se desenvolver uma vacina capaz de induzir imunoproteção significativa em ovinos e caprinos^{15,16}. Resultados promissores têm sido alcançados com o uso de vacinas para o controle da enfermidade, o que reforça a adoção dessa medida como forma eficaz de profilaxia. A vacinação utilizando a exotoxina como antígeno tem demonstrado ser de utilidade para prevenir a infecção inicial em caprinos e ovinos².

A principal manifestação clínica causada por *C. pseudotuberculosis* no homem é a linfadenite (inflamação dos gânglios linfáticos), comprometendo frequentemente linfonodo inguinal ou axilar. Nas biópsias desses órgãos linfáticos em pacientes com esta infecção observa-se inflamação granulomatosa necrotizante não específica, sem sinais de malignidade, além de vasculite não específica, inflamação linfoplasmacelular com histiócitos, células grandes de Langhans e granulomas epitelioides. Algumas áreas mostram infiltrados de granulócitos eosinofílicos e necroses focais. O linfonodo é geralmente excisado para promover a cura do paciente; caso contrário, a inflamação pode recidivar¹⁷. O seu caráter ocupacional acomete médicos veterinários, criadores, tratadores e açougueiros, tornando a doença ainda mais relevante não somente pelas perdas

econômicas a nível de produção, mas também pelo seu potencial zoonótico^{17,18}.

A presente revisão de literatura propõe uma abordagem dos aspectos da LC em pequenos ruminantes desenvolvendo informações sobre características morfofuncionais do agente etiológico, suas interações e mecanismos e influência nos parâmetros clínico-epidemiológicos, etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico e controle.

HISTÓRICO

O *C. pseudotuberculosis* foi isolado de um caso de linfangite bovina pelo veterinário francês Edmond Nocard, em 1888. Preisz e Guinard isolaram um germe similar a um granuloma renal de ovino e inicialmente o denominaram de bacilo de Preiszw-Nocard em 1891. Dois anos depois, Nocard, ao estudar um caso de mormo equino, isolou uma segunda linhagem, com as mesmas características. Preisz, em 1894, relatou melhor esse agente, comparando-o ao bacilo diftérico, denominando-o de *Bacillus pseudotuberculosis ovis*. Em 1918 Eberson o classificou como difteróide, passando a adotar o nome de *C. pseudotuberculosis*^{19,20}. A Sociedade Americana de Bacteriologia, no ano de 1923, passou a adotar a expressão *Corynebacterium* como nome do gênero, sendo o microrganismo então renomeado *C. ovis*. A partir da sexta edição do Manual Berguey, em 1948, passou-se a adotar a denominação atual de *C. pseudotuberculosis*^{19,21,22} (Figura 2). O termo “*pseudotuberculosis*” tem origem no prefixo pseudo que significa falso e “tubérculo” que exprime a ideia de granuloma, manifestação patológica de infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Desta forma, o *C. pseudotuberculosis* é um pequeno bacilo que produz lesões semelhantes às da tuberculose⁷.

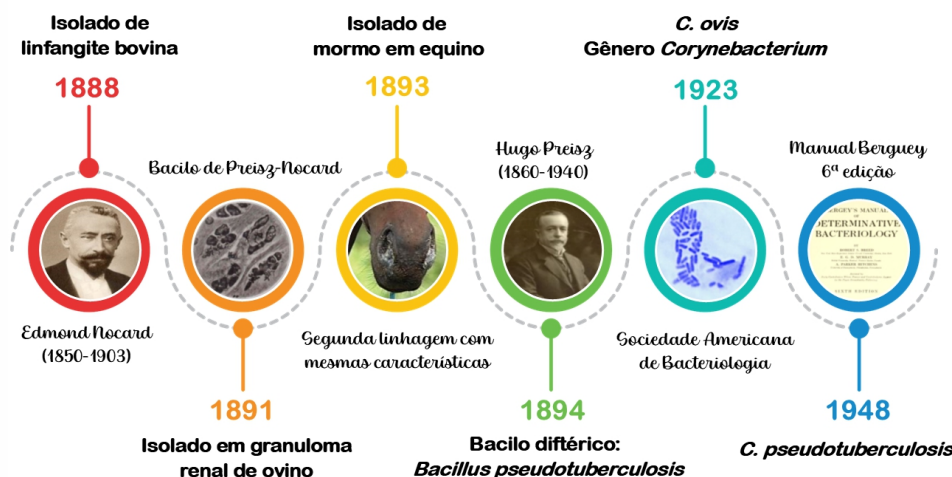


Figura 2. Linha do tempo das nomenclaturas utilizadas pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis*.

AGENTE ETIOLÓGICO

O gênero *Corynebacterium* pertence à família *Actinomycetae*, assim como os gêneros *Mycobacterium*, *Nocardia* e *Rhodococcus*. Os resultados de hibridização DNA-DNA, assim como o estudo da sequência do RNA ribossômico, mostram que *C. pseudotuberculosis* pertence ao mesmo grupo que *C. diphtheriae* e *C. ulcerans*²³.

Corynebacterium pseudotuberculosis inclui microrganismos de morfologia corineforme, que se apresentam cocoides e pleomórficos. São pequenos e imóveis, fermentativos de carboidratos, não formadores de esporos e anaeróbicos facultativos. Em sua parede celular, apresentam ácido micólico, arabinogalactona e ácido mesodiaminopimélico, constituintes típicos de microrganismos corineformes. Como características tintoriais, se apresentam como bactérias Gram-positivas, podem aparecer isoladas ou agrupadas em formas irregulares, formando paliçadas ou mimetizando letras chinesas e ocasionalmente podem apresentar grânulos^{24,25}. Apresentam dimensões que variam entre 0,5 a 0,6 µm de diâmetro e 1 a 3 µm de comprimento. Algumas espécies possuem grânulos metacro-

máticos que são reservas de fosfatos ricos em energia^{24,26,27} (Figura 3).

São identificados por provas bioquímicas como: fermentação de carboidratos sem produção de gás, como glicose, ribose, trealose, produção de catalase, produção de urease e redução de nitrato a nitrito, e apresentam-se variáveis quanto à fermentação da maltose e lactose^{9,28}. Não hidrolisam a gelatina nem digerem a caseína por não terem atividade proteolítica^{25,29}. As diferenças entre os resultados em algumas provas bioquímicas, principalmente naquelas de fermentação de carboidratos, são atribuídas aos diferentes métodos usados por diversos pesquisadores, bem como à existência de pequenas variações entre as linhagens existentes²⁸. Trabalhos sugerem a existência de dois biovars isolados em diferentes espécies: uma linhagem isolada em equinos, a qual reduz nitrato a nitrito, e linhagens isoladas de caprinos e ovinos, que não possuem esta característica.

Corynebacterium pseudotuberculosis possui lipídios integrados à parede celular, à semelhança do ácido micólico presente em *M. tuberculosis*, muito embora não seja álcool-ácido resistente. À presença destes lipídios é atribuída ao crescimento padrão em meio líquido, sob a forma de flocos característicos³⁰. Esta

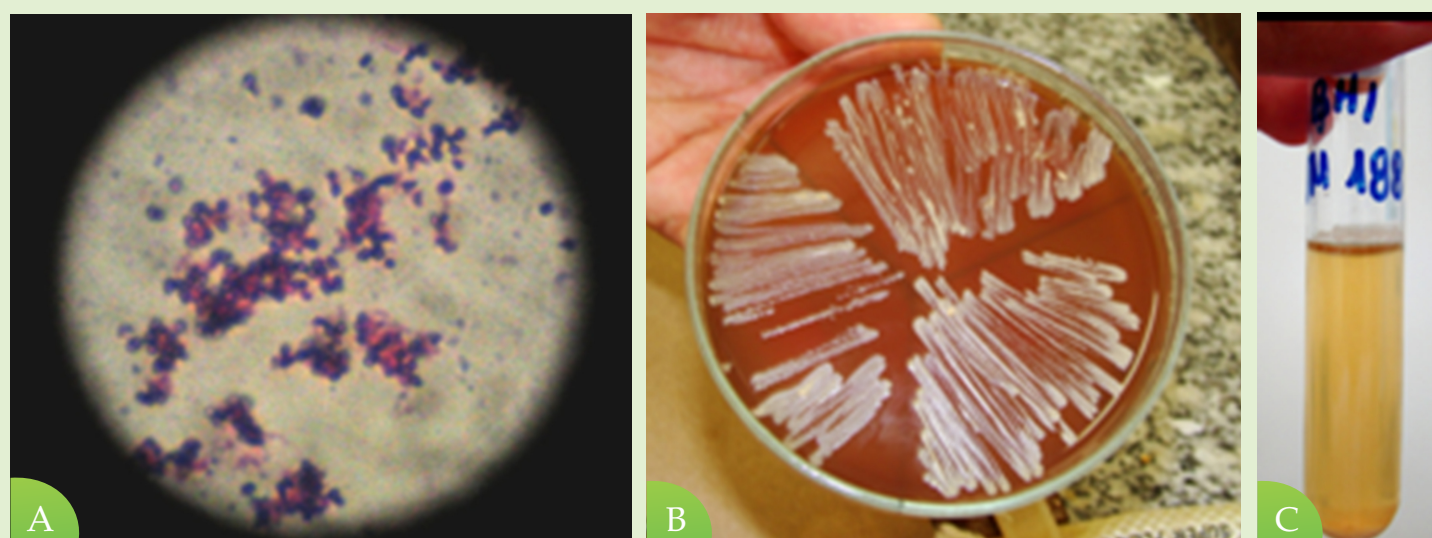


Figura 3. Imagens do *Corynebacterium pseudotuberculosis* em técnicas microbiológicas. (A) Coloração pelo Gram: aspecto de coccobacilos Gram-positivos, (B) crescimento em meio agar-sangue e (C) crescimento em caldo BHI.

camada dificulta a fagocitose da bactéria, aumentando sua virulência, bem como está relacionada à citotoxicidade^{28,31}

A fosfolipase D (PLD) de *C. pseudotuberculosis*, é uma proteína catiônica de 31 kDa capaz de hidrolisar a esfingomielina, um componente importante de membrana citoplasmática, em colina e fosfato de ceramida^{32,33}. A colina é liberada, enquanto o fosfato de ceramida fica associado à membrana. Essa proteína é capaz de lisar eritrócitos de carneiro em sinergismo com as enzimas colesterol oxidase e a fosfolipase C, produzidas por *Rhodococcus equi*. Esta ação sinérgica decorre da ação da fosfolipase D sobre a esfingomielina produzindo colina e fosfato de ceramida. Este, por sua vez, sofre ação da fosfolipase C de *R. equi*, produzindo ceramida. A degradação de esfingomielina a ceramida resulta em lise celular⁵.

Um aspecto relevante que vem sendo investigado como possível característica de virulência é a capacidade de produzir biofilme³⁴. O biofilme é um agregado de microcolônias envolto por uma matriz de polissacarídeos, um complexo de aglomerados moleculares que constitui proteção à bactéria. Um melhor conhecimento dos genes responsáveis pela sua produção será essencial para a compreensão dos mecanismos

que envolvem essa proteção¹.

EPIDEMIOLOGIA

Corynebacterium pseudotuberculosis está muito difundido pelo mundo, principalmente em alguns países como Austrália, Argentina, Brasil, Nova Zelândia, África do Sul e regiões ocidentais dos EUA, nos quais existe uma grande criação de ovinos²². Foi descrita também em outros países que possuem significativa população de caprinos e ovinos como Grã-Bretanha, Noruega, Holanda³⁵, Egito, Índia, Turquia, Sudão, França e Canadá³¹.

No Paquistão, relatou-se o *C. pseudotuberculosis* como agente etiológico da LC em camelos³⁶. O caráter insidioso da manifestação clínica da doença, associado à forma essencialmente crônica da patogenia e à sintomatologia pouco específica, bom como a presença de outros agentes etiológicos, responsáveis também pela formação de granulomas, como *Actinomyces pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Trueperella pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp* têm contribuído para disseminação da enfermidade na localidade^{6,37,38}.

No Brasil, a doença é particularmente



frequente no Nordeste, principalmente pela intensa criação de caprinos. O Nordeste brasileiro concentra aproximadamente 90% do rebanho caprino e 60% do rebanho ovino nacional. Estima-se que a maioria dos rebanhos está infectada e que a prevalência clínica atinge até 30% dos animais¹. Levantamento realizado em rebanho caprino no Ceará relatou que a LC era responsável por 27,7% dos granulomas encontrados em 41,6% dos animais⁶.

Moura-Costa et al.⁹, estudaram a distribuição geográfica da LC nos rebanhos caprinos no estado da Bahia e relataram que a doença estava presente particularmente no norte do estado. Estudo sorológico

no mesmo estado demonstrou a presença de anticorpos séricos contra *C. pseudotuberculosis* em 46,6% dos caprinos⁸.

TRANSMISSÃO

O modo de transmissão da LC é bastante discutido. A inoculação mecânica através da pele foi associada à forma superficial da doença. Essa inoculação pode ocorrer pelo contato direto do material drenado de um granuloma com outro animal³⁹ (Figura 4). A contaminação de cochos de alimentação e canzins de contenção foi relacionada à incidência de granulo-



Figura 4. Linfonodos infectados por *Corynebacterium pseudotuberculosis* com potencial para contaminação de instalações e fômites. Linfonodos (A) pré-crural e (B) parotídeo em ovinos e (C) supramamário em caprino próximo ao rompimento espontâneo, apresentando queda dos pelos, parede fina e conteúdo macio. (D e E) Linfonodo pré-crural de ovino rompido, eliminando material caseoso a leve pressão digital. (F) Abscesso em linfonodo submandibular esquerdo rompido com consequente eliminação de secreção. (Fonte: H. Rizzo).



mas na cabeça e pescoço (Figura 5). Em ovinos criados para produção de lã a disseminação da bactéria nos plantéis pode ocorrer devido à contaminação do equipamento de tosquia^{2,40}. Também são fontes de infecção o contato do animal com elementos contaminados do ambiente, como instrumentos ou soluções de banho ectoparasiticidas contaminados, o solo, a vegetação ou as fezes de animais infectados^{41,42}.

Nos caprinos e ovinos criados nas condições extensivas do Nordeste brasileiro, supõe-se que grande parte da transmissão deve ocorrer pelo contato ou consumo da vegetação nativa contaminada, cuja característica espinhosa é altamente traumática para a mucosa oral e a pele. Os artrópodes e as moscas, apesar

dos poucos relatos na literatura, também podem ser considerados como vetores passivos deste microrganismo^{43,44}.

PATOGENIA

A patogenia da LC não está completamente definida, no entanto, dois fatores são repetidamente descritos como sendo responsáveis pela virulência do *C. pseudotuberculosis*, ambos mencionados anteriormente (Figura 6). Um deles é a camada lipídica localizada na face externa da parede, cuja composição se assemelha ao ácido micólico encontrado no gênero *Mycobacterium*. Estes lipídeos teriam uma ação letal



Figura 5. Situações de risco para a transmissão de *Corynebacterium pseudotuberculosis* em rebanhos caprinos. (A) Contato direto entre animais com lesões rompidas, (B) aglomeração em baias coletivas, favorecendo a disseminação na presença de animais lesionados, (C) contaminação de instalações, cochos e alimentos e (D) sala de ordenha, com possibilidade de contaminação de tronco de contenção, piso e ordenhadeira, bem como infecção de outros animais e até do ordenhador, a partir do rompimento de abscesso em linfonodo poplíteo do membro posterior esquerdo. (Fonte: M.F.A. Balara).

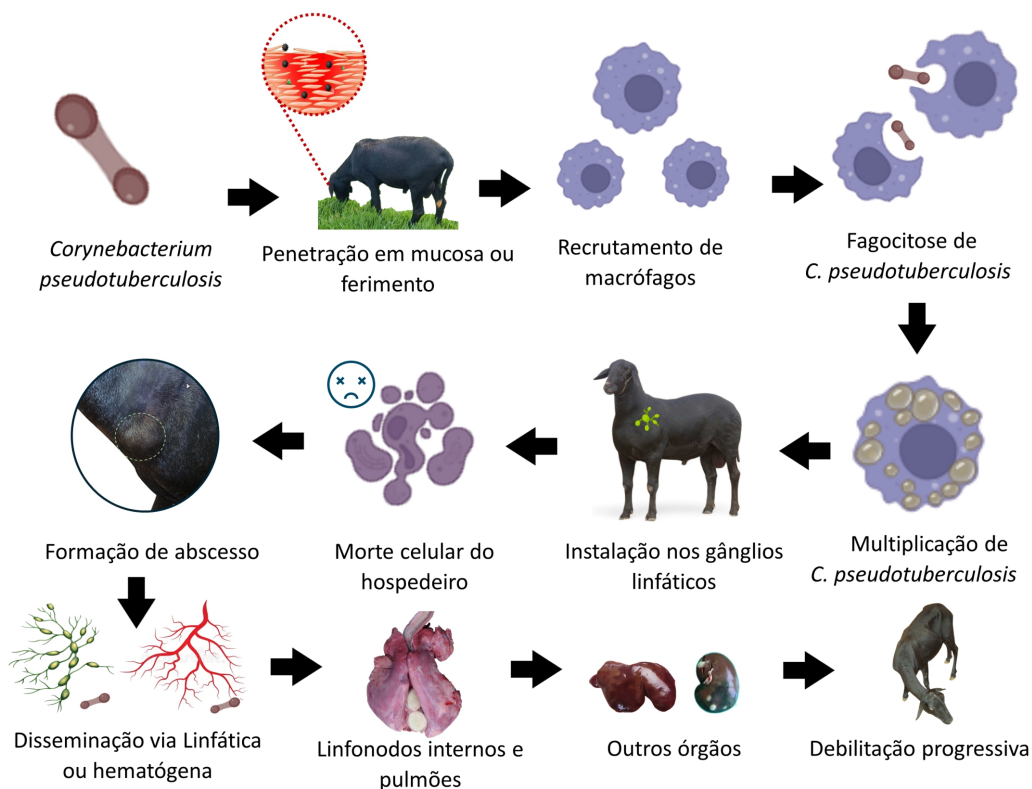


Figura 6. Esquema da patogenia da linfadenite caseosa em pequenos ruminantes causada por *Corynebacterium pseudotuberculosis*. (Fonte: Alves et al.⁵⁴ e adaptado de Batey³¹).

sobre os macrófagos⁴⁵ e estudos de microscopia eletrônica, utilizando macrófagos de caprinos, estabeleceram que, apesar de haver fusão entre lisossomas e fagossomas, *C. pseudotuberculosis* sobrevive dentro do macrófago⁴⁶. Uma relação entre virulência e quantidade de lipídeos na parede de *C. pseudotuberculosis* foi evidenciada por infecções experimentais tanto em camundongos como em ovinos^{47,48}. Nos dois casos, houve alta correlação entre o conteúdo lipídico das linhagens testadas e suas capacidades de formar granulomas.

O segundo fator reconhecido como importante para os mecanismos de patogenia de *C. pseudotuberculosis* é constituído pela exotoxina fosfatidilcolina fosfatidohidrolase⁴⁹, a já referida PLD, que compromete as células do epitélio vascular, aumentando a permeabilidade capilar e favorecendo a disseminação do germe a partir do local inicial da infecção^{32,48}.

A fosfolipase D é um fator crítico de virulência do *C. pseudotuberculosis* que atua na disseminação bacteriana e na sobrevivência no hospedeiro. A antitoxina tem a capacidade em abolir o aumento da permeabilidade vascular induzida pela PLD e reduzir a transferência da bactéria para os linfonodos e órgãos internos^{33,50}.

Novos candidatos a fatores de virulência têm sido referidos mais recentemente, dentre os quais se destacam proteínas relacionadas com a aquisição de ferro por estes microrganismos, expressadas por genes *fag*, bem como participantes de outras vias metabólicas⁵¹. Poucos genes de virulência caracterizados para *C. pseudotuberculosis* estão descritos na literatura apesar dos avanços nos estudos de suas características antigênicas. Vários estudos já foram desenvolvidos e algumas moléculas já foram descobertas, como serina-proteases,



transportadoras de ferro, chaperonas, permeases de oligopeptídeo, proteínas ligadas à resposta ao estresse oxidativo e moléculas associadas à adesão, invasão celular, sobrevivência e proliferação na célula hospedeira⁵².

A participação dos dois fatores de patogenicidade, descritos anteriormente, foi confirmada em experimentos realizados com camundongos, que demonstraram que a exotoxina não era o fator piogênico e que anticorpos antitoxina não impediam a formação de granulomas, mas sim a disseminação do agente infeccioso no hospedeiro. O fator piogênico foi associado a uma substância estável ao calor e associada à parede da bactéria⁵³.

SINAIS CLÍNICOS

Corynebacterium pseudotuberculosis é responsável pela formação de granuloma contendo material caseoso tanto nos linfonodos superficiais (mandibulares, parotídeos, retrofaríngeos, pré-escapulares, pré-crurais, poplíteos e supra mamários) (Figuras 1, 4, 5 e 7), como em vísceras (pulmões, fígado e rins) e em linfonodos internos (mediastinais e lombares). Outros sítios menos comuns, como úbere, escroto e articulações, foram descritos⁴². Essas manifestações viscerais podem levar à “síndrome da ovelha/cabra magra”,

caracterizada por caquexia crônica (Figura 8).

Na forma visceral da doença frequentemente observam-se lesões em pulmões e linfonodos mediastinais de caprinos e ovinos. As lesões também podem ser encontradas em rins, fígado, úbere e, mais raramente, em coração, intestinos, útero, articulações (Figura 9), encéfalo, medula espinhal, testículos e epidídimos (Figura 10)^{55,56}. Nos ovinos, o animal hospedeiro mais comum, pode-se desenvolver abscessos na pele, linfadenite supurativa e broncopneumonia ocasionalmente caseosa. Em cavalos, infecção no membro posterior e abscessos da musculatura do tronco são apresentações mais frequentes⁵⁷.

O uso consorciado de reprodutores expõe os animais a diferentes tipos de manejo sanitário, aumentando o risco de infecção e disseminação de enfermidades entre os rebanhos, em especial a linfadenite caseosa, devido à sua rápida e fácil propagação. Essa condição acarreta significativos prejuízos econômicos e genéticos, sobretudo quando há formação de abscessos em vísceras. Em situações mais graves, a presença de abscessos na coluna pode resultar em *impotência coeundi* e consequente descarte ou abate do reprodutor (Figura 11)⁵⁸.

A localização dos granulomas está diretamente relacionada à via de entrada do microrganismo, fator que sofre influência do sistema de manejo



Figura 7. Granulomas característicos da lesão provocada pelo *C. pseudotuberculosis* em caprinos. (A) Granuloma no linfonodo parotídeo esquerdo e ramificação do granuloma, (B) abscesso dissecado e tricotomizado na região do pescoço, (C) abscesso na região frontal do tórax. (Fonte Figura C: J.F. Alcindo).



Figura 8. Cabra apresentando caquexia crônica progressiva associada à linfadenite caseosa visceral (Fonte: M.F.A. Balaro).

adotado. Em sistemas de confinamento, por exemplo, a transmissão ocorre predominantemente pelas vias aéreas, resultando principalmente na formação de granulomas internos torácicos³⁷. Alguns autores defendem a ideia de que existem diferenças na localização dos granulomas entre caprinos e ovinos. Nos caprinos, os granulomas são encontrados, habitualmente, nos linfonodos superficiais da região da cabeça e do pescoço e, raramente, na metade posterior do corpo⁵⁹. Nos ovinos, as lesões da cabeça e do pescoço são raras, sendo estes animais mais susceptíveis à forma visceral da doença⁴.

As lesões granulomatosas são formadas por um centro necrótico contendo um pus de cor verde-



Figura 9. Granulomas viscerais característicos da lesão provocada pelo *C. pseudotuberculosis* em caprinos. (A) Granuloma no parênquima pulmonar, (B) em linfonodo mediastínico, (C) em glândula mamária e (D) em articulação do carpo. (Fonte Figura B: M.F.A. Balaro).



Figura 10. Granulomas viscerais característicos da lesão provocada pelo *C. pseudotuberculosis* em caprinos. (A) Granuloma no parênquima pulmonar, (B) em linfonodo mediastínico, (C) em glândula mamária e (D) em articulação do carpo. (Fonte Figura B: M.F.A. Balara).



Figura 11. Paralisia de membros pélvicos em reprodutor caprino causada por linfadenite caseosa. (A) Animal em decúbito permanente e (B) animal suspenso e sem apoio dos cascos ao solo, apresentando flacidez de musculatura. (C) Radiografia demonstrando diferença entre os espaços intervertebrais, sendo maior em T12-T13 (seta verde) que em T13-L1 (seta vermelha). (D) Região do abscesso, apresentando depressão das cristas das vértebras e sensibilidade à palpação (seta amarela) e, à necrópsia, (E) vista dorsal e (F) ventral do abscesso (estrelas e círculo pontilhado). (Fonte: H. Rizzo).



claro a amarelo, cercado por camadas concêntricas de células do sistema imunitário (macrófagos e, principalmente, linfócitos), e delimitadas por uma cápsula de tecido conjuntivo. A consistência do pus evolui de líquida, no início da formação do granuloma, a pastosa, chegando a caseosa nas lesões antigas⁶⁰ (Figura 12).

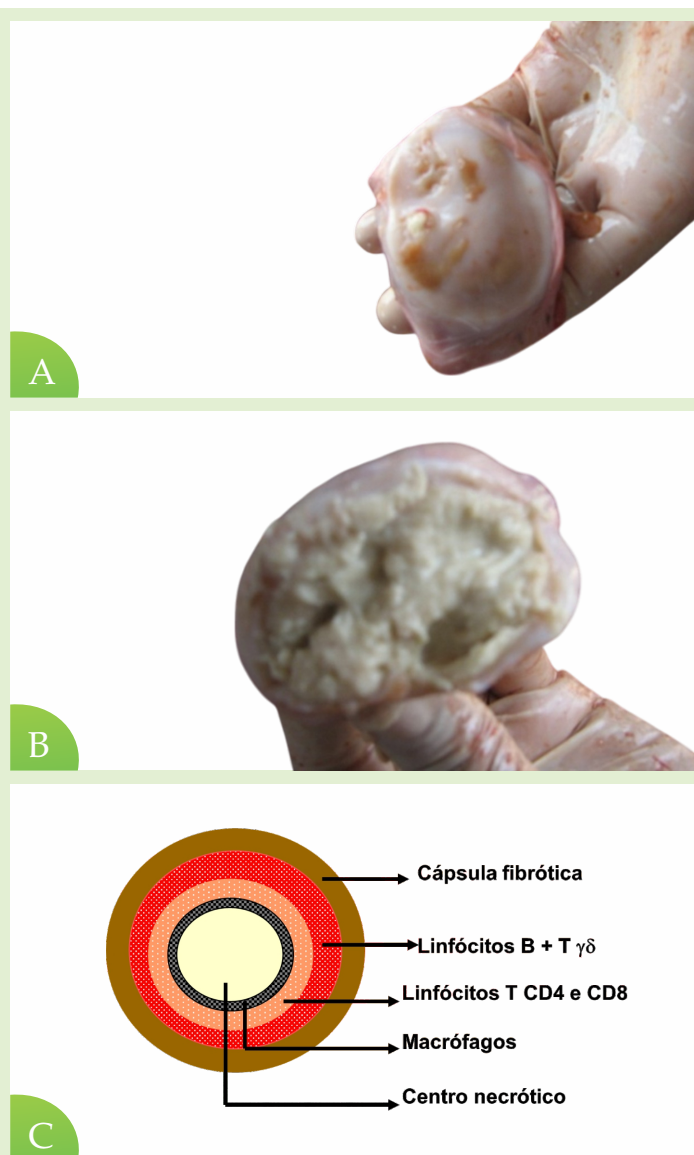


Figura 12. Granuloma com material caseoso encapsulado, aspecto caseoso estimulado pela infecção provocada pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Modelo esquemático das camadas estimuladas no processo de infecção pelo *C. pseudotuberculosis*. (A) Granuloma em linfonodo e (B) característica caseosa do granuloma. (C) Esquema da formação imunohistológica do granuloma. (Fonte Figura C: Pépin et al.⁶⁰ e Walker et al.⁶¹).

Na linfadenite caseosa, a evolução do abscesso é acompanhada por alterações cutâneas progressivas. Inicialmente, observa-se espessamento da pele sobre o linfonodo afetado, em decorrência da resposta inflamatória e do edema local. Com o crescimento do abscesso, a pele torna-se ainda mais espessa e tensa, adquirindo aspecto brilhante, enquanto os pelos da região começam a cair devido à isquemia provocada pela compressão dos tecidos adjacentes. Na fase pré-rompimento, a pele sobre a lesão apresenta-se atrófica e adelgada, com perda total de pelos e, frequentemente, alteração de coloração. Essa atrofia epidérmica é causada pela pressão exercida pelo conteúdo purulento interno, que leva à necrose tecidual. O abscesso, então, pode se romper espontaneamente, liberando um exsudato espesso e purulento, de coloração amarelo-esverdeada, característico da infecção por *C. pseudotuberculosis*⁶⁰.

DIAGNÓSTICO

Em rebanhos com expressiva prevalência de LC, a presença de granulomas superficiais é sugestiva da enfermidade. Por se tratar de uma doença crônica, o animal que não apresenta sinais clínicos evidentes pode se comportar como disseminador do *C. pseudotuberculosis*. O diagnóstico se torna, contudo, muito mais difícil no caso de animais portadores de lesões internas, o que conduziu ao desenvolvimento de testes sorológicos capazes de sugerir a presença do microrganismo nestes animais²⁹.

A maior parte destes testes visa a detectar a resposta imune humoral, em geral anticorpos dirigidos contra a exotoxina ou contra outros antígenos secretados. São exemplos: o da fixação do complemento⁶²; da capacidade de inibição de soros contra as atividades hemolíticas, como o teste de inibição da α -hemolisina estafilocócica (toxina alfa)⁶³ e o teste de inibição da hemólise sinérgica²⁵; da capacidade dermonecrotica, como o teste de inoculação intradérmica⁴¹ e o teste de neutralização dérmica em coelho⁶⁴; da letalidade em



camundongos, como teste de proteção em camundongo são atribuídas à presença da fosfolipase D⁶⁵.

Numerosos testes foram desenvolvidos, como o ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando antígenos somáticos ou extracelulares, obtidos por vários procedimentos^{3,66-72}, sendo o ELISA à base de antígenos somáticos mais sensível, porém menos específico, que o ELISA utilizando a fração exotoxina^{69,70}.

No entanto, a utilidade destes testes para o diagnóstico ou como ferramenta para o descarte de animais positivos é um ponto permanente de discordância entre cientistas, técnicos e produtores. Os limites dos métodos sorológicos decorrem da escassez de informação sobre os mecanismos imunitários e da natureza dos antígenos envolvidos durante a infecção por *C. pseudotuberculosis*⁷⁴. Portanto, os testes sorológicos até hoje oferecidos não permitem uma correta distinção entre animais portadores e curados, nem podem detectar animais com infecção subclínica, pois ainda não foi estabelecida correlação entre títulos de anticorpos e intensidade da infecção⁷⁴.

Medidas profiláticas foram adotadas com sucesso, depois de um monitoramento sorológico através do ELISA realizado na Holanda, país em que a prevalência era inicialmente baixa e sem vacinas comercialmente disponíveis^{68,72}. Meyer⁸, como já mencionado anteriormente, determinou a prevalência nas principais microrregiões do Semiárido baiano utilizando um teste ELISA tendo como antígeno o sobrenadante de cultura de *C. pseudotuberculosis* no meio BHI.

Estudo de prevalência para LC em ovinos e caprinos na Turquia, utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR), com iniciadores específicos para *C. pseudotuberculosis*, apresentou alta especificidade e concordância com amostras onde o agente foi isolado. Existe ainda uma alternativa, também por PCR (multiplex)⁷⁵.

A citometria de fluxo é um recurso de

utilização crescente na medicina veterinária que permite uma análise rápida, objetiva e quantitativa de células em suspensão²⁷. As células da amostra em suspensão são marcadas com anticorpos monoclonais específicos ligados a fluorocromos, que permitem a identificação e a quantificação de células pelo tamanho, granulosidade e intensidade de fluorescência. Apesar do alto custo e da necessidade de técnicos especializados para realização da avaliação citofluorométrica, esta técnica tem sido aplicada em diversos estudos relacionados à sanidade animal. Este método tem ampla aplicação na hematologia veterinária, incluindo a identificação de células-tronco hematopoiéticas, contagens diferenciais de tipos celulares da medula óssea, quantificação de reticulócitos, pesquisa de eritroparasitas, detecção de anticorpos anti-eritrocitários, contagem diferencial de leucócitos, imunofenotipagem de linfócitos e contagem de plaquetas⁷⁶.

O diagnóstico diferencial para LC são todas as doenças de caprinos e ovinos que cursam com formação de granulomas superficiais ou internos. O Quadro 1 apresenta as principais possibilidades de diferencial para enfermidade:

Quadro 1. Diagnóstico diferencial da linfadenite caseosa em pequenos ruminantes³⁸.

Forma superficial	Forma Interna (visceral)
<p><i>Abscessos: Actinomyces pyogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Trueperella pyogenes, Staphylococcus aureus, Streptococcus spp.</i></p>	<p>Adenomatose pulmonar Neoplasia Parasitismo</p>
<p>Edema submandibular: Fasciola hepática e haemoncose</p>	<p>Paratuberculose</p>
<p>Cisto salivar</p>	<p>Pasteurelose</p>
<p>Linfosarcoma e outros tumores</p>	<p>Subnutrição</p>
<p>Inoculação subcutânea de vacinas</p>	



TRATAMENTO

O tratamento eficiente para enfermidade tem sido discutido por conta do caráter crônico e custo-benefício, principalmente por se tratar de animais utilizados na linha de produção. Apesar da ação antimicrobiana descrita pelo uso de alguns antibióticos sistêmicos, tal medida não é recomendada devido à persistência de resíduos nos produtos e por questões relacionadas a mecanismos de resistência do *C. pseudotuberculosis* intracelularmente.

O tratamento utilizado é paliativo, visando a

diminuir a propagação do agente causador da enfermidade, e consiste em drenagem dos granulomas seguido pela limpeza e cauterização química, geralmente com iodo a 10%, após a remoção do linfonodo superficial afetado. Embora seja uma medida de controle importante, o procedimento não é tão eficaz, devido à não eliminação completa das bactérias e à presença de abscessos internos. A drenagem do granuloma deve ser feita de forma que evite a contaminação ambiental, com a desinfecção do material cirúrgico e incineração dos materiais descartáveis^{4,77} (Figuras 14 a 17).

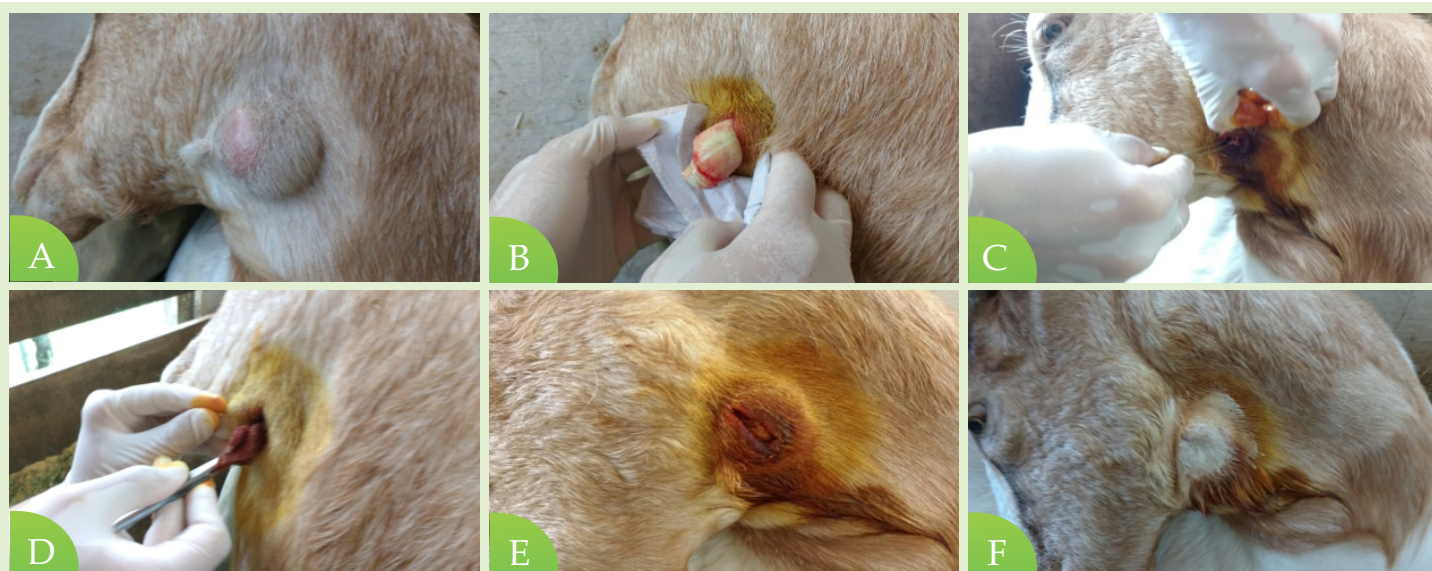


Figura 14. Sequência do tratamento cirúrgico de linfonodo submandibular acometido por linfadenite caseosa em caprino. (A) Aumento de volume no linfonodo, (B) drenagem do conteúdo caseoso após incisão cirúrgica, (C) curetagem da cavidade, (D) introdução de sedenho, (E) aspecto final após limpeza e (F) cicatrização inicial da ferida. (Fonte: M.F.A. Balara).



Figura 15. Tratamento de linfonodos acometidos por linfadenite caseosa em ovino. (A e B) Drenagem de abscesso em linfonodo superficial após incisão com lâmina de bisturi. (C) Abscesso após remoção de todo o conteúdo. (Fonte: A.A. Morgado).

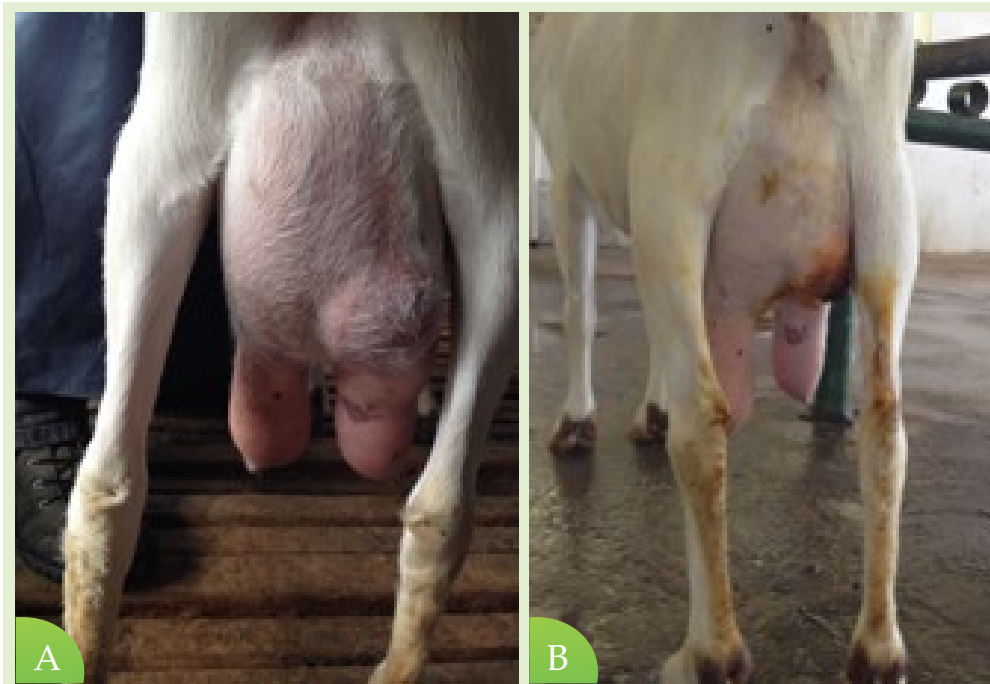


Figura 16. Glândula mamária direita de caprino (A) antes e (B) após drenagem do abscesso e introdução de sedenho com iodo com o animal em estação. (Fonte: H.Rizzo).



Figura 17. Ovino sob contenção química para drenagem de abscesso em linfonodo em região submandibular, devido à proximidade deste a artérias e veias importantes. (Fonte: CBG/UFRPE).

PROFILAXIA

As estratégias de prevenção e controle são as mais eficientes contra a disseminação da *C. pseudotuberculosis*. A principal medida profilática contra a LC é a identificação e remoção dos animais infectados. Medidas sanitárias como higienização de baias e equipamentos com os quais os animais doentes possam ter tido contato devem ser adotadas. Na rotina e manejo dos rebanhos, muitas dessas medidas se tornam difíceis de serem aplicadas, sendo a vacinação a forma ideal para a prevenção. Várias abordagens vêm sendo

estudadas no intuito de se alcançar o desenvolvimento de uma vacina com eficácia protetora. Entre essas abordagens, encontra-se o uso de bactérias vivas atenuadas, bactéria mortas, frações de parede celular, sobrenadante de culturas bacterianas, componentes celulares combinados a sobrenadante de culturas e vacinas de DNA^{63,78}.

O *Corynebacterium pseudotuberculosis* é sensível a diversos desinfetantes como mostrado no Quadro 2.



Quadro 2. Sensibilidade do *Corynebacterium pseudotuberculosis* a diferentes desinfetantes.

Desinfetante	Concentração recomendada	Tempo de contato	Observações práticas
Hipoclorito de sódio (cloro)	0,5% a 1% (5.000 a 10.000 ppm)	10 a 30 min.	Reduzido em presença de matéria orgânica. Barato e amplamente disponível ^{79,80} .
Compostos fenólicos	Conforme fabricante	≥ 10 min.	Eficaz mesmo com matéria orgânica. Ideal para superfícies rústicas ⁸¹ .
Iodóforos (povidona-iodo)	0,5% a 1%	10 a 20 min.	Boa penetração em tecidos. Moderada tolerância à matéria orgânica ^{80,82} .
Glutaraldeído + formaldeído	2% glutaraldeído + 0,2% formaldeído	≥ 30 min.	Alta toxicidade. Uso em instalações vazias e bem ventiladas ⁸³ .
Peróxido de hidrogênio ou Ácido peracético	0,3% a 0,5%	10 a 15 min.	Biodegradável. Ideal para equipamentos delicados e inoxidáveis ⁸⁰ .

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LC é uma doença presente nos rebanhos ovinos e caprinos de cinco continentes. A sua prevalência é variável e suas consequências econômicas, apesar de reais, dificilmente são avaliadas, devido ao fato de ser uma doença que não proporciona significativa mortalidade. É uma doença com potencial zoonótico, com relato da manifestação em humanos em vários países que têm a ovino-caprinocultura como sua linha de produção.

A criação de pequenos ruminantes é uma atividade que vem se destacando no território nacional, especialmente nas regiões semiáridas dos estados nordestinos, sendo uma das principais fontes de renda de pequenos produtores rurais. Desta forma, esta enfermidade é um problema de grande relevância, uma vez que a sua ocorrência é um dos principais fatores limitantes para a criação destes animais, especialmente nas condições extensivas, típicas do manejo nestas regiões brasileiras. Os mecanismos imunitários e a forma de interação com os hospedeiros durante a infecção por *C. pseudotuberculosis* ainda estão sendo investigados. Esforços de pesquisa são necessários para o aprimoramento de testes laboratoriais mais sensíveis e específicos para o diagnóstico desta enfermidade e, sobretudo, para o desenvolvimento de vacinas mais eficientes, visando o seu melhor controle ou mesmo erradicação.



REFERÊNCIAS

1. COSTA FILHO, G.A. Particularidades da linfadenite caseosa dos caprinos em Pernambuco e no Nordeste. In: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO. *Anais da ESV*, n. 1, p. 9-23, 1974.
2. RIBEIRO, O.C. et al. Avaliação de vacina contra linfadenite caseosa em caprinos mantidos em regime extensivo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.8, n.1/2, p.27-29, 1988.
3. MOURA COSTA, L.F. Desenvolvimento de um teste de ELISA indireto para o diagnóstico de infecções por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em caprinos. 2002. Dissertação (Mestrado em Imunologia), Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.
4. PATON, M. W. Caseous lymphadenitis. In: FOURTH INTERNATIONAL CONGRESS FOR SHEEP VETERINARIANS, 1997, Armidale, NSW, Australia. *Proceedings of the Fourth International Congress for Sheep Veterinarians*, p.121, 1997.
5. BROWN, C.C.; OLANDER, H.J. Caseous lymphadenitis of goats and sheep: a review. *Veterinary Bulletin*, v.57, n.1, p.1-12, 1987.
6. UNANIAN, M.M. et al. Abscesses and caseous lymphadenitis in goats in tropical semi-arid Northeast Brazil. *Tropical Animal Health and Production*, v.17, n.1, p.57-62, 1985.
7. BROWN, C.C. et al. Synergistic hemolysis-inhibition titers associated with caseous lymphadenitis in a slaughterhouse survey of goats and sheep in Northeastern Brazil. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.51, n.1, p.46-49, 1987.
8. MEYER, R. *Corynebacterium pseudotuberculosis* e o hospedeiro caprino: aspectos da prevalência, da imunidade e do imunodiagnóstico. 2003. Tese (Doutorado em Imunologia) – Programa de Pós-graduação em Imunologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.
9. MOURA COSTA, M.D. et al. Linfadenite caseosa dos caprinos no Estado da Bahia – distribuição geográfica da doença. *Boletim do Instituto Biológico da Bahia*, v.12, n.1, p.1-7, 1973.
10. SOUZA, M.F. et al. Linfadenite caseosa em ovinos deslanados abatidos em um frigorífico da Paraíba. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.31, n.3, p.224-230, 2011.
11. BURRELL, D.H. Caseous lymphadenitis in goats. *Australian Veterinary Journal*, v.57, n.3, p.105-110, 1981.
12. PATON, M.W. et al. The spread of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection to unvaccinated and vaccinated sheep. *Australian Veterinary Journal*, v.72, n.7, p.266-269, 1995.
13. ABREU, S.R.O. et al. Comparação genotípica de isolados de *Corynebacterium pseudotuberculosis* de caprinos e ovinos do sertão de Pernambuco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.10, p.481-487, 2008.
14. ALVES, F.S.F.; OLANDER, H. Uso de vacina toxoide no controle da linfadenite caseosa em caprinos.



Veterinária Notícias, v.5, n.1, p.69-75, 1999.

15. CAMERON, C.M.; FULS, W.J.P. Studies on the enhancement of immunity to *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, v.40, n.3, p.105-113, 1973.

16. CAMERON, C.M.; FATTHJ, B. Improved *Corynebacterium pseudotuberculosis* vaccine for sheep. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, v.51, n.4, p.263-276, 1984.

17. PEEL, M.M. et al. Human lymphadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*: report of ten cases from Australia and review. *Clinical Infectious Diseases*, v.24, n.2, p.185-191, 1997.

18. HEGGELUND, L. et al. *Corynebacterium pseudotuberculosis* pneumonia in a veterinary student infected during laboratory work. *Open Forum Infectious Diseases*, v.2, n.2, ofv053, 2015.

19. CORRÊA, W.M. et al. Linfadenite caseosa. In: CORRÊA, W.M.; CORRÊA, C.N.M. *Enfermidades Infeciosas dos Mamíferos Domésticos*. cap.21, p.147-149, 1992.

20. PACHECO, L.G.C. et al. Multiplex PCR assay for identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* from pure cultures and for rapid detection of this pathogen in clinical samples. *Journal of Medical Microbiology*, v.56, n.4, p.480-486, 2007.

21. BENHAM, C.L. et al. *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its role in diseases of animals. *Commonwealth Bureau of Animal Health*, v.32, p.645-

657, 1962.

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

23. TAKAHASHI, T. et al. 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.

24. BIBERSTEIN, E.L. et al. Two biotypes of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Veterinary Record*, v.89, n.26, p.691-692, 1971.

25. KNIGHT, H.D. A serologic method for the detection of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections in horse. *Cornell Veterinarian*, v.68, n.2, p.220-237, 1978.

26. ELLIS, J.A. et al. Differential induction of tumor necrosis factor alpha in ovine pulmonary alveolar macrophages following infection with *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Pasteurella haemolytica*, or lentiviruses. *Infection and Immunity*, v.59, n.9, p.3254-3260, 1991.

27. FALDYNA, M. et al. Lymphocyte subsets in peripheral blood of dogs: a flow cytometric study. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.82, n.1-2, p.23-37, 2001.

28. SONGER, J.G. et al. Biochemical and genetic characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *American Journal of Veterinary Research*, v.49, n.2, p.223-226, 1988.



29. WILLIAMSON, L.H. Caseous lymphadenitis in small ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.17, n.2, p.359-371, 2001.
30. JOLLY, R.D. Some observations on surface lipids of virulent and attenuated strains of *Corynebacterium ovis*. *Journal of Applied Bacteriology*, v.29, n.1, p.189-196, 1966.
31. BATEY, R.G. et al. Prevalence and distribution of caseous lymphadenitis in feral goats. *Australian Veterinary Journal*, v.63, n.2, p.33-36, 1986.
32. CARNE, H.R.; ONON, E.O. Action of *Corynebacterium ovis* exotoxin on endothelial cells of blood vessels. *Nature*, v.271, n.5642, p.246-248, 1978.
33. JOLLY, R.D. The pathogenic action of the exotoxin of *Corynebacterium ovis*. *Journal of Comparative Pathology*, v.75, n.4, p.417-431, 1965a.
34. SÁ, M.C.A. et al. Distribution of *pld* and *fag* A, B, C and D genes in *Corynebacterium pseudotuberculosis* isolates from sheep and goats with caseous lymphadenitis. *Genetics and Molecular Biology*, v.36, n.2, p.265-268, 2013.
35. ANDERSON, M.; NAIRN, M.E. Control of caseous lymphadenitis in goats by vaccination. *Colloques de l'INRA*, v.28, p.605-609, 1984.
36. AFZAL, M. et al. *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection and caseous lymphadenitis in the camel. *Tropical Animal Health and Production*, v.28, n.2, p.158-162, 1996.
37. ARSENAULT, J. et al. Prevalence of and carcass condemnation from maedi-visna, paratuberculosis and caseous lymphadenitis in culled sheep from Quebec, Canada. *Preventive Veterinary Medicine*, v.59, n.1-2, p.67-81, 2003.
38. 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.
39. SIMMONS, C.P. et al. Vaccine potential of attenuated mutants of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in sheep. *Infection and Immunity*, v.66, n.2, p.474-479, 1998.
40. ELLIS, J.A. et al. Antigen specificity of antibody responses to *Corynebacterium pseudotuberculosis* in naturally infected sheep with caseous lymphadenitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.28, n.3-4, p.289-301, 1991.
41. CARNE, H.R. The diagnosis of caseous lymphadenitis by means of intradermal inoculation of allergic reagents. *Australian Veterinary Journal*, v.8, n.2, p.42-47, 1932.
42. MENZIES, P.I. et al. Caseous lymphadenitis of sheep and goats. In: AIELLO, S.; MAYS, A. (eds.). *The Merck Veterinary Manual*. 8^{ed}. Nova Jersey: Merck & Co., 1998. p.55-56.
43. ADDO, P.B. Role of common house fly (*Musca domestica*) in the spread of ulcerative lymphangitis. *Veterinary Record*, v.113, n.21, p.496-497, 1983.
44. BRAVERMAN, Y. et al. The role of houseflies (*Musca domestica*) in harbouring *Corynebacterium*



- pseudotuberculosis* in dairy herds in Israel. *Revue Scientifique et Technique (OIE)*, v.18, n.3, p.681-690, 1999.
45. HARD, G.C. Comparative toxic effect of the surface lipid of *Corynebacterium ovis* on peritoneal macrophages. *Infection and Immunity*, v.12, n.6, p.1439-1449, 1975.
46. 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.
47. BURRELL, D.H. Experimental induction of caseous lymphadenitis in sheep by intralymphatic inoculation of *Corynebacterium ovis*. *Research in Veterinary Science*, v.24, n.3, p.269-276, 1978.
48. MUCKLE, C.A.; GYLES, C.L. Relation of lipid content and exotoxin production to virulence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in mice. *American Journal of Veterinary Research*, v.44, n.6, p.1149-1153, 1983.
49. CARNE, H.R. The toxin of *Corynebacterium ovis*. *Journal of Pathology and Bacteriology*, v.51, n.2, p.199-212, 1940.
50. MCNAMARA, P.J. et al. Targeted mutagenesis of the phospholipase D gene results in decreased virulence of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Molecular Microbiology*, v.12, n.6, p.921-930, 1994.
51. D'AFONSECA, V. et al. Description of genes *Corynebacterium pseudotuberculosis* useful in diagnostics and vaccine applications. *Genetics and Molecular Research*, v.7, n.1, p.252, 2008.
52. REES, M.A. et al. Proteomic characterization of a natural host-pathogen interaction: repertoire of in vivo expressed bacterial and host surface-associated proteins. *Journal of Proteome Research*, v.14, n.1, p.130-132, 2015.
53. ZAKI, M.M. Relation between the toxogenicity and pyogenicity of *Corynebacterium ovis* in experimentally infected mice. *Research in Veterinary Science*, v.20, n.2, p.197-200, 1976.
54. ALVES, F.S.F.; PINHEIRO, R.R. Linfadenite caseosa – recomendações e medidas profiláticas. *Embrapa – Comunicado Técnico*, n.33, p.1-4, 1997.
55. ROGOSA, M. et al. Coryneform group of bacteria. In: BUCHANAN, R.E.; GIBBONS, N.E. (eds.). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 8ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1974. p.599-632.
56. PINHEIRO, I.A.B. et al. Linfadenite caseosa intratesticular em ovino: relato de caso. *Revista Brasileira de Buiatria*, v.1, n.1-13, p.214, 2023. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 14., 2023, Recife. *Anais...* Recife: Associação Brasileira de Buiatria, 2023.
57. SEYFFERT, N. et al. Serological proteome analysis of *Corynebacterium pseudotuberculosis* isolated from different hosts reveals novel candidates for prophylactics to control caseous lymphadenitis. *Veterinary Microbiology*, v.174, n.1-2, p.255-260, 2014.
58. RIZZO, H. et al. Paralisia de membros pélvicos em



reprodutor caprino causada por linfadenite caseosa no Estado de Sergipe. *PUBVET*, v.8, n.22, ed.271, art.1812,2014.

59. AYERS, J.L. Caseous lymphadenitis in goats and sheep: a review of diagnosis, pathogenesis and immunity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.171, n.12, p.1251-1254, 1977.

60. PEPIN, M. et al. Cellular composition of *Corynebacterium pseudotuberculosis* pyogranulomas in sheep. *Journal of Leukocyte Biology*, v.56, n.5, p.666-670, 1994.

61. WALKER, J. et al. Lymphocyte subpopulations in pyogranulomas of caseous lymphadenitis. *Clinical and Experimental Immunology*, v.86, n.1, p.13-18, 1991.

62. SHIGIDI, T.A. A comparison of five serological tests for the diagnosis of experimental *Corynebacterium ovis* infection in sheep. *British Veterinary Journal*, v.135, n.2, p.172-177, 1979.

63. ZAKI, M.M. The application of a new technique for diagnosing *Corynebacterium ovis* infection. *Research in Veterinary Science*, v.9, n.6, p.489-493, 1968.

64. DOTY, R.B. et al. A comparison of toxins produced by various isolates of *Corynebacterium pseudotuberculosis* and the development of a diagnostic skin test for caseous lymphadenitis of sheep and goats. *American Journal of Veterinary Research*, v.25, p.1679-1685, 1964.

65. ABDEL HAMID, Y.M. The use of mouse protection tests in the diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep. *Research in Veterinary Science*, v.18, n.2,

p.223-224, 1975.

66. CERQUEIRA, R.B. Avaliação da resposta humoral de caprinos infectados com duas linhagens de *Corynebacterium pseudotuberculosis* através de diferentes testes ELISA indiretos. Salvador: Universidade Federal da Bahia. 2016. 82f. Dissertação (Mestrado em Imunologia) - Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

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

68. DERCKSEN, D.P. et al. A comparison of four serological tests for the diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Veterinary Microbiology*, v.75, n.2, p.167-175, 2000.

69. MAKI, L.R. et al. Diagnosis of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections in sheep using an enzyme-linked immunosorbent assay. *American Journal of Veterinary Research*, v.46, n.1, p.212-214, 1985.

70. STING, R. et al. Serological studies on *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections in goats using enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Veterinary Medicine*, v.45, n.4, p.209-216, 1998.

71. SUTHERLAND, S.S. et al. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection. *Australian Veterinary Journal*, v.64, n.9, p.263-266, 1987.



72. TER LAAK, E.A. et al. Double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot analysis used for control of caseous lymphadenitis in goats and sheep. *American Journal of Veterinary Research*, v.53, n.7, p.1125-1132, 1992.
73. PÉPIN, M. et al. La lymphadénite caséuse des ovins et des caprins. *Le Point Vétérinaire*, v.196, p.33-40, 1999.
74. ELLIS, J.A. et al. Antigen specificity and activity of ovine antibodies induced by immunization with *Corynebacterium pseudotuberculosis* culture filtrate. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.28, n.3-4, p.303-316, 1991.
75. PACHECO, L.G.C. et al. Multiplex PCR assay for identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* from pure cultures and for rapid detection of this pathogen in clinical samples. *Journal of Medical Microbiology*, v.56, n.4, p.480-486, 2007.
76. NAKAGE, A.P.M. et al. Flow cytometry methodology and application in the veterinary hematology. *Ciência Rural*, v.35, n.4, p.971-973, 2005.
77. GUIMARÃES, A.S. et al. Caseous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, and control. *IIOAB Journal*, v.2, n.2, p.33-43, 2011.
78. DORELLA, F.A. et al. *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Veterinary Research*, v.37, n.2, p.201-218, 2006.
79. DERCKSEN, D.P. et al. Caseous lymphadenitis in sheep and goats: observations on epidemiology, diagnosis and control. *Journal of Veterinary Medicine B*, v.48, p.713-722, 2001.
80. OIE – WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals: Caseous Lymphadenitis*. Paris: OIE, 2018.
81. QUINN, P.J.; et al. *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. Chichester: John Wiley & Sons, 2011.
82. WHEELER, B.C.; GLASS, R.S. Disinfection and control of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.10, n.3, p.545-561, 1994.
83. BRITO, M.F. et al. Linfonodite caseosa em caprinos e ovinos: etiologia, epidemiologia, diagnóstico e controle. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.56, n.5, p.575-586, 2004.