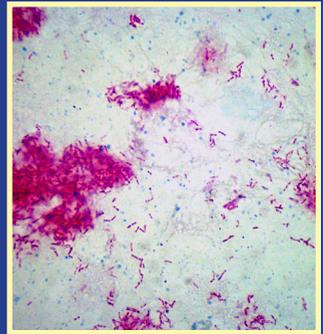


# PARATUBERCULOSE

## PERGUNTAS E RESPOSTAS



Marilene de Farias Brito  
Rinaldo Aparecido Mota  
Elise Miyuki Yamasaki



# PARATUBERCULOSE

---

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

Marilene de Farias Brito  
Rinaldo Aparecido Mota  
Elise Miyuki Yamasaki



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

Prof.<sup>a</sup> Maria José de Sena — Reitora

Prof. Marcelo Brito Carneiro Leão — Vice-Reitor

Copyright © 2014

Diagramação e impressão:  
Editora da Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

B862p Brito, Marilene Farias

Paratuberculose / Marilene de Farias Brito, Rinaldo Aparecido Mota,  
Elise Miyuki Yamasaki. – Recife: EDUFRPE, 2014.

80 f. : il.

Bibliografia.

1. Paratuberculose
  2. Bovino
  3. Búfalo
  4. Ovino
  5. Caprino
  6. Patologia Veterinária
  7. Doenças Infecciosas
- I. Mota, Rinaldo Aparecido II. Yamasaki, Elise Miyuki III. Título.

CDD 636.089607 (19. ed.)

---

*Figuras da capa:*

À esquerda: bovino magro e com diarreia, positivo para paratuberculose.

Ao centro: intestino delgado de vaca com paratuberculose; mucosa espessada e com áreas avermelhadas.

À direita: colônias de *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis coradas pelo Ziehl-Neelsen.

*Figura da quarta de capa:*

Búfalos em aguada, em fazenda no estado do Pará.

# PARATUBERCULOSE

---

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

**Marilene de Farias Brito**

Docente da Disciplina de Anatomia Patológica,  
Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública,  
Instituto de Veterinária,  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)

**Rinaldo Aparecido Mota**

Docente da Disciplina de Doenças Infecciosas,  
Departamento de Medicina Veterinária  
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)  
Bolsista de Produtividade em Pesquisa, CNPq

**Elise Miyuki Yamasaki**

Pós-Doutoranda do Curso de Pós-Graduação  
Departamento de Medicina Veterinária,  
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)



Editora da Universidade Federal  
Rural de Pernambuco

Recife  
2014

## **Endereços dos Autores**

**Marilene de Farias Brito**, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Instituto de Veterinária, Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, Setor de Anatomia Patológica, Seropédica RJ, Brasil, 23890-000, Tel./fax: 0055 (21) 2682-1081, <marilene@ufrjr.br>

**Rinaldo Aparecido Mota**, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Departamento de Medicina Veterinária, Avenida Dom Manoel de Medeiros, S/N, Dois Irmãos, Recife PE, Brasil, 52171-900, Tel.: 0055 (81) 3320-6425, <rinaldo.mota@pq.cnpq.br>

**Elise Miyuki Yamasaki**, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Pós-Doutoranda do Departamento de Medicina Veterinária, Avenida Dom Manoel de Medeiros, S/N, Dois Irmãos, Recife PE, Brasil, 52171-900, Tel.: 0055 (81) 3320-6427, <elise\_my@yahoo.com.br>

# Agradecimentos

Agradecemos a todos que, de alguma forma, contribuíram para que pudéssemos elaborar esse trabalho. Deixamos expressamente consignados os nossos agradecimentos aos pecuaristas que nos apoiaram e deixaram à nossa disposição seus animais em suas propriedades.

Gostaríamos de registrar nossa estima e reconhecimento à equipe de apoio à pesquisa que nos deu subsídios e logística para a efetivação desse trabalho, sobretudo à Profa. Dra. Elizabeth Sampaio de Medeiros (UFRPE), ao Dr. Mauro José Gonçalves Bezerra (SUDENE), ao Prof. Dr. José Diomedes Barbosa (UFPA) e à Dra. Alessandra Belo-Reis (UFPA), pelo empenho em todos os níveis, desde o acompanhamento nas fazendas até o trabalho laboratorial. Também ficam aqui consignados os nossos agradecimentos à laboratorista Letícia Baptista Pinto, ao colega Alexandre Galvão (Médico Veterinário Autônomo), ao Prof. Pedro Malafaia (UFRRJ) e à mestranda Ana Paula Castro Pires (UFRRJ).

Durante esse período recebemos apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), através de uma bolsa de Pós-Doutorado Sênior, que nos proporcionou a oportunidade de visitar os maiores bubalinocultores da região Nordeste do país.

Meu muito obrigado ao amigo, colega e colaborador desse trabalho, professor Rinaldo Aparecido Mota (UFRPR); nossa parceria representa muito, pois vai desde a pesquisa e extensão até a supervisão do meu Pós-Doutoramento.

Nossa admiração e nosso reconhecimento aos Professores Carlos Hubinger Tokarnia (UFRRJ) e Jürgen Döbereiner (Embrapa), mestres que, pelos seus exemplos de vida dedicada à veterinária desse país, sempre nos incentivaram, e nos ensinaram que a disciplina, e sobretudo o amor à profissão, nos levam a um caminho verdadeiramente útil.



## Prefácio

Reconhecemos que a paratuberculose merece mais atenção, não só da comunidade científica e acadêmica, mas também por parte dos criadores; assim, resolvemos abordar o assunto de maneira simples, objetiva e prática, sob forma de perguntas e respostas, para que estudantes e clínicos veterinários possam fazer o diagnóstico dessa doença com exatidão e para que os criadores de ruminantes possam conhecer melhor essa enfermidade.

O que existe publicado na literatura sobre paratuberculose no Brasil e no mundo são informações muito técnicas, extensas e por vezes complexas, e que não chegam eficientemente a todos aqueles que estão diretamente envolvidos com o problema no campo. Desejamos que essas informações cheguem até os veterinários que atuam no campo e criadores, os quais têm interesse na sanidade dos rebanhos e que, em sua maioria, desconhecem a doença e não sabem como manejar os animais para controlar a infecção.

A falta de acesso à informação por parte dos criadores, e algumas vezes até dos próprios alunos e colegas, nos permitiu concluir que o problema da paratuberculose precisa ser encarado com mais seriedade em nosso país, visto tratar-se de uma enfermidade de interesse pecuário, especialmente para bovinos, bubalinos, caprinos e ovinos, e que apesar de ser uma doença caquetizante e incurável, os maiores prejuízos estão relacionados principalmente aos animais na fase subclínica da infecção, os quais se apresentam em maior número nas propriedades afetadas.

Em nosso país, tem prevalecido a ideia equivocada de que

essa é uma doença exótica, e por isso o assunto tem sido relegado ao segundo plano, sem que um programa oficial de controle tenha sido elaborado. Esse modo de pensar tem atrasado a evolução do conhecimento sobre a doença, e possibilitado a dispersão do agente infeccioso nos rebanhos através da compra e venda de animais assintomáticos, sem barreiras de fiscalização.

Acreditamos que as informações aqui compiladas possam ser úteis para diagnosticar a paratuberculose, pois fornecem subsídios para o esclarecimento dos aspectos mais práticos do manejo dessa enfermidade, de como o criador pode conviver melhor com a doença, e de como caminhar em direção ao controle e erradicação.

Antes de enfocar e direcionar as principais informações sobre a paratuberculose, serão apresentados alguns aspectos conceituais e históricos que consideramos de fundamental importância para a compreensão do assunto, para então apresentar dados específicos, abordar os aspectos epidemiológicos, a patogênese, o quadro clínico-patológico, os métodos de diagnóstico e o controle da enfermidade nas espécies mais afetadas. Com essa publicação, buscamos alertar colegas e criadores de que a melhor forma de controlar a paratuberculose é através de métodos de diagnóstico eficientes e confiáveis, que evitam que as criações atingidas não se tornem economicamente inviáveis.

*Recife, outubro de 2014.*

*Os Autores*

# Conteúdo

Agradecimentos	5
Prefácio	7
1. Conceitos da paratuberculose	11
2. Aspectos históricos, importância e distribuição	11
3. Aspectos econômicos	17
4. Aspectos epidemiológicos	17
5. Patogenia	22
6. Sinais clínicos	23
7. Diagnóstico e diagnóstico diferencial	25
8. Diagnóstico imunológico	27
9. Exame bacteriológico	29
10. Achados de necropsia	31
11. Lesões histológicas	32
12. Imunohistoquímica	35
13. Reação em cadeia da polimerase (PCR)	35
14. Tratamento	37
15. Controle	37
16. Doença de Crohn	40
17. Considerações finais	41
18. Referências bibliográficas	43
19. Glossário	50
20. Imagens	54



# 1. Conceitos da paratuberculose

## O que é a paratuberculose?

É uma doença infecto-contagiosa e incurável, que causa uma inflamação severa e crônica da parede do intestino (enterite granulomatosa crônica).

A paratuberculose também é conhecida como doença de Johne.

## Qual o agente etiológico dessa enfermidade?

A doença é causada por uma bactéria denominada *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (conhecida pela abreviatura *Map*). A bactéria é semelhante, mas não a mesma que causa a tuberculose.

# 2. Aspectos históricos, importância e distribuição

## Por que essa doença é importante?

A paratuberculose tem importância sócio-econômica e possível envolvimento em saúde-pública; afeta principalmente ruminantes domésticos, e pode ser considerada como uma das doenças infecciosas de maior impacto para ruminantes em vários países.

## Qual a distribuição dessa doença no mundo?

A paratuberculose é cosmopolita, ou seja, já foi relatada nos quatro continentes onde são criados os ruminantes e é endêmica em algumas regiões do mundo. Há estimativas de que 30 a 50% do rebanho mundial estejam infectados.

## **Desde quando essa doença é conhecida?**

A primeira descrição da paratuberculose foi feita por John & Fronthingan na Alemanha em 1895. Os autores, de forma equivocada, atribuíram o quadro de perda de peso e diarreia crônica, em uma vaca de seis anos de idade, a uma forma atípica da tuberculose. À necropsia, havia uma enterite diferente da tuberculose intestinal, apesar de a histopatologia revelar infiltração granulomatosa e bacilos álcool-ácido resistentes (BAARs), por isso a denominaram enterite pseudotuberculosa, nome que posteriormente foi mudado para paratuberculose. Anos depois a doença ganhou a sinonímia de doença de John.

## **Como essa doença chegou ao Brasil?**

A paratuberculose foi relatada pela primeira vez no Brasil em uma vaca holandesa, importada da Bélgica para o estado do Rio de Janeiro. O caso foi divulgado pelo professor Octávio Dupont em uma nota no Jornal do Comércio, em 5 de novembro de 1915, e só em 1960 foi publicado em revista científica pelo professor Paulo Dacorso. A segunda ocorrência foi relatada por Santos e Silva, em 1956, também no Rio de Janeiro, em um bovino da raça Flamengo (importada), fato que reafirma a introdução da doença no país através da importação de animais.

## **Por que a paratuberculose está de disseminando no Brasil?**

Desde o primeiro relato feito pelo professor Octávio Dupont, a doença está se dispersando por vários estados brasileiros por dois motivos: primeiro, pelo grande número de bovinos infectados no Brasil devido à importação de animais infectados, oriundos de países nos quais há registros da ocorrência da doença; segundo, em virtude do amplo comércio de animais entre as diversas regiões do país.

## Em quais estados brasileiros essa doença já foi diagnosticada?

Há relatos da doença em todas as cinco regiões do país e em 12 estados brasileiros, não só em bovinos, mas também em bubalinos, em caprinos e em ovinos. No Quadro 1 encontra-se um resumo cronológico da distribuição da doença nas diferentes regiões do país e nas diferentes espécies de animais domésticos.

**Quadro 1. Histórico da paratuberculose no Brasil**  
(Fonte: Yamasaki et al. 2010 modificado)

Ano	Autores	Cidade/ Estado	Espécie	Observações
1915	Dupont	Rio de Janeiro	Bovino	Animal importado da Bélgica, Posto Zootécnico Federal em Pinheiral
1956	Santos & Silva	Barra Mansa, Rio de Janeiro	Bovino	Touro importado da Holanda, exames clínicos e anátomo-histopatológicos
1960	Darcorso Filho et al.	Petrópolis e Bangu, Rio de Janeiro	Bovino	Exames clínicos e anátomo-histopatológico
1961	Silva & Pizzelli	Petrópolis, Rio de Janeiro	Bovino	Exames necroscópico e bacteriológico de esfregaços de fezes, mucosa intestinal e linfonodos mesentéricos
1961	Silva	Não informado		Cultivo bacteriano em meio Hohn. Primeiro isolamento da micobactéria no Brasil, a partir de suspensões de gânglios linfáticos mesentéricos

Ano	Autores	Cidade/ Estado	Espécie	Observações
1968	Silva	Não informado	Ovino	Teste intradérmico com jonina. Reprodução da doença em ovinos através da inoculação via oral de <i>Map</i> proveniente de bovino infectado
1979	Portugal et al.	Brusque e Florianópolis, Santa Catarina	Bovino	Teste intradérmico PPD mamífera e aviária. Exames clínico, anátomo-histopatológicos e cultivo bacteriano. Touro nacional e vaca importada da Holanda.
1986	Ramos et al.	Rio Grande do Sul	Bovino	Teste intradérmico com jonina. Isolamento em HEYM com micobactina e exames clínicos, anátomo-histopatológicos
1991	Nakajima et al.	Juiz de Fora, Minas Gerais	Bovino	Vaca do estado do Paraná que tinha sido importada dos EUA
1994	Poester & Ramos	Rio Grande do Sul	Caprino	Teste intradérmico com jonina, exames anátomo-histopatológicos. Reprodução da doença através de inoculação oral de emulsão de mucosa intestinal de bovino com paratuberculose
1996	Riveira	Mato Grosso do Sul e São Paulo	Bovino	ELISA indireto
1999	Driemeier et al.	Capela de Santana, Rio Grande do Sul	Bovino	Exames clínicos e anátomo-histopatológicos e isolamento em HEYM com micobactina
2000	Fonseca et al.	São Paulo	Bovino	ELISA
2001	Ferreira et al.	Rio de Janeiro	Bovino	ELISA

Ano	Autores	Cidade/ Estado	Espécie	Observações
2002	Gomes et al.	Capela de Santana, Rio Grande de Sul	Bovino	ELISA, IDGA, isolamento do agente em HEYM com micobactina
2002	Dias et al.	Paraíba	Bovino	Isolamento do agente em HEYM com micobactina
2003	Cunha et al.	Goiás	Bovino	Exames clínicos e anátomo-histopatológicos
2003	Ferreira et al.	Resende, Rio de Janeiro	Bovino	ELISA, isolamento do agente em HEYM com micobactina, histopatologia
2005	Silva	Pará	Bovino	Bovinos de corte, ELISA
2005	Acypreste et al.	Goiânia, Goiás	Bovino	ELISA
2005	Rodrigues	Resende, Rio de Janeiro	Bovino	Exames clínicos, anátomo-histopatológicos, imunohistoquímica, isolamento em HEYM com micobactina e, ELISA e PCR F57
2007	Ristow et al.	Rio de Janeiro	Bovino	ELISA, Isolamento microbiano em HEYM com micobactina e exames clínicos e anátomo-histopatológicos
2007	Mota et al.	Região da Zona da Mata, Pernambuco	Bovino	ELISA, isolamento do agente, exames clínicos e anátomo-histopatológicos
2008	Oliveira et al.	Paraíba	Bovino	Exames clínicos e anátomo-histopatológicos
2008	Carvalho	Viçosa, Minas Gerais	Bovino	Isolamento em HEYM com micobactina, ELISA, PCR IS900 e ISMav2, sequenciamento do <i>Map</i>
2009	Mota et al.	Paraíba	Bovino	Exames clínicos e anátomo-histopatológicos e isolamento em HEYM com micobactina

Ano	Autores	Cidade/ Estado	Espécie	Observações
2009	Jacinto et al.	Espírito Santo do Pinhal, São Paulo	Caprino	Exames clínicos e anátomo-histopatológicos. Animal procedente de Farroupilha, RS
2010	Oliveira et al.	Paraíba	Caprino e ovino	Teste intradérmico PPD mamífera e aviária. Exames clínicos e anátomo-histopatológicos e imunohistoquímica
2010	Mota et al.	Pernambuco	Bubalino	Isolamento do agente, exames clínicos e anátomo-histopatológicos, PCR IS900
2010	Yamasaki et al.	Rio Claro, Rio de Janeiro	Bovino	Teste intradérmico PPD mamífera e aviária. ELISA, exames clínicos e anátomo-histopatológicos, isolamento do agente em HEYM com micobactina, PCR IS900
2010	Barbosa et al.	Maranhão	Bubalino	Exames clínicos e anátomo-histopatológicos
2010	Costa et al.	Espírito Santo	Bovino	ELISA
2012a	Medeiros et al.	Paraíba	Caprino e ovino	ELISA, isolamento em HEYM com micobactina
2012b	Medeiros et al.	Paraíba	Bovino	ELISA
2012	Carvalho et al.	Viçosa, Minas Gerais	Bovino	PCR IS900, clonagem e sequenciamento genético
2012	Dalto et al.	Eldorado do Sul, Rio Grande do Sul	Bubalino	ELISA, isolamento do agente em HEYM com micobactina, exames clínicos e anátomo-histopatológicos, imunohistoquímica, PCR IS900
2013	Yamasaki et al.	Rio de Janeiro	Bovino	Diagnóstico imuno-histopatológico da paratuberculose subclínica em animais de abate, oriundos de propriedade positiva

### **3. Aspectos econômicos**

#### **Qual a importância econômica da paratuberculose?**

As perdas econômicas pela morte dos animais doentes, que ocorrem principalmente em rebanhos leiteiros, não são tão altas, no entanto, tornam-se significativas quando associadas ao longo período de emagrecimento e queda na produtividade dos animais, relacionadas com a diminuição da produção de leite, baixa eficiência reprodutiva, descarte prematuro e redução do valor da carcaça ao abate.

### **4. Aspectos epidemiológicos**

#### **Que espécies animais são afetadas?**

São afetados ruminantes domésticos (bovinos, bubalinos, caprinos e ovinos), e raramente equinos, suínos, carnívoros e aves. Há várias espécies de animais selvagens, incluindo veados, doninhas, alpacas, lhamas, lebres, raposas, roedores e primatas mantidos em cativeiro, que são naturalmente infectados, embora sem manifestação clínica. Esporadicamente ocorrem surtos da doença em coelhos selvagens e a transmissão da bactéria destes animais para os ruminantes domésticos está sendo pesquisada. Ainda não se sabe se os não ruminantes são reservatórios naturais do *Map* e se atuam na disseminação da bactéria. Suínos que convivem com bovinos infectados podem desenvolver aumento de linfonodos mesentéricos, dos quais se pode isolar o agente e, se infectados experimentalmente, desenvolvem uma enterite granulomatosa.

#### **A paratuberculose pode ser transmitida entre animais de espécies diferentes?**

A transmissão da bactéria entre animais de espécies di-

ferentes está comprovada experimentalmente; a doença foi reproduzida em ovinos através de cepas isoladas de bovinos e cervídeos, assim como cepas de ovinos infectaram bovinos e de bovinos infectaram caprinos.

### **Que categoria animal é mais suscetível?**

Os animais jovens são mais suscetíveis à infecção; essa maior susceptibilidade é atribuída à imaturidade do sistema imunológico.

### **Animais adultos oriundos de rebanhos livres podem se infectar?**

A transmissão da bactéria para animais adultos é pouco comum, pois estes são mais resistentes; porém, alguns pesquisadores reproduziram a doença em indivíduos desta faixa etária através da administração de diversas doses de *Map*.

### **Qual a principal via de infecção?**

A infecção ocorre principalmente através da via oro-fecal, ou seja, pela ingestão de colostro, leite ou água contaminados por fezes de animais infectados, com ou sem sinais clínicos aparentes. Os bezerros se infectam principalmente no momento da amamentação, pelo contato com o úbere contaminado com fezes que contém a bactéria.

### **Quando a infecção ocorre?**

Em geral os animais se infectam nos primeiros meses de vida. Até dois anos de idade para os bovinos e bubalinos, e de até um ano (em geral nos primeiros 30 dias) para os pequenos ruminantes, sem que os mesmos apresentem quaisquer sinais clínicos. À medida que amadurecem diminuem as possibilidades de infecção.

### **Todo animal que se infecta adoecer?**

Não. Muitos animais se infectam, no entanto, a maioria permanece sem sinais clínicos e pode permanecer neste estado durante anos, apenas eliminando a bactéria através das fezes, como portadores sãos. Há animais que nunca adoecerão porque são resistentes ou porque não se infectaram quando jovens. De acordo com a literatura, em um rebanho bovino infectado, em média 5 a 10% dos animais desenvolvem a doença. Estima-se que para cada animal doente existam de 15 a 25 animais nos diferentes estágios de infecção, sem que necessariamente estejam visivelmente doentes.

### **Todo animal que tem contato com animal doente se infecta?**

Não. No entanto quando animais jovens convivem com animais adultos que estão na fase de eliminação do *Map* nas fezes, a chance de se infectar e adoecer (quando adultos) é grande.

### **Quais são os animais que eliminam maior quantidade de bactérias nas fezes?**

Animais com diarreia eliminam maior quantidade de *Map* em comparação com indivíduos assintomáticos. Raramente a bactéria é detectada nas fezes de animais com menos de dois anos de idade.

### **A doença pode ser transmitida da mãe para o feto?**

Sim. A bactéria também pode ser transmitida durante a gestação, através da placenta, embora os fetos não apresentem lesões. Há relato do isolamento do *Map* a partir do baço de um feto ovino, cuja mãe foi inoculada com o *Map*.

### **Os animais podem se infectar através do leite sem contaminação fecal?**

A transmissão transmamária está comprovada em bovinos,

dos quais o *Map* foi isolado do colostro e do leite de vacas com infecção clínica e subclínica. Porém, persiste a dúvida se a bactéria encontrada no leite provém da contaminação do úbere e dos tetos pelas fezes de animais infectados, pelas mãos do ordenhador e pela contaminação da ordenhadeira, ou se a contaminação do leite ocorre através do sangue (via hematogênica).

### **Os animais podem se infectar através do sêmen?**

O trato reprodutor masculino e o sêmen de bovinos podem estar contaminados, mas não há comprovação da transmissão sexual.

### **O sistema de criação interfere na infecção?**

O confinamento por si já é um fator de alto risco, especialmente se há superlotação, pois oferece condições para a propagação da infecção entre os animais e torna os rebanhos mais suscetíveis. Por isso o gado leiteiro é mais afetado.

### **Há algum outro fator de manejo que favorece a disseminação da bactéria?**

Em propriedades foco-positivas onde os animais são mantidos em condições precárias, com manejo nutricional deficiente, e criação dos recém-nascidos junto com os adultos, especialmente no pós-parto, a prevalência da doença é mais alta.

### **Há algum fator comportamental que favorece a disseminação da bactéria?**

O fato dos animais beberem água diretamente em açudes e não em bebedouros, a manutenção de bovinos em áreas alagadiças, o hábito de permanecerem aglomerados por longos períodos, especialmente dentro de açudes, comportamento especial-

mente típico dos búfalos, e a amamentação de vários bezerros em uma só mãe (ama de leite) podem contribuir para acelerar a disseminação da bactéria no rebanho.

### **Há alguma característica ambiental que favorece o aumento dos casos nos rebanhos?**

Solos ácidos e o compartilhamento de estradas por fazendas vizinhas, também podem favorecer a alta prevalência da infecção.

### **Por quanto tempo o *Map* pode resistir no ambiente?**

O *Map* sobrevive no ambiente por aproximadamente 12 meses. Há um maior período de sobrevivência da bactéria nos ambientes onde o grau de contaminação pelas fezes é maior, como nas áreas de convivência das criações intensivas.

### **Os pastos e a água são importantes fontes de infecção?**

Pastos com fezes de animais infectados permanecem contaminados, mesmo estando exposto a fatores aos quais a bactéria é sensível, tais como luz solar, ressecamento, alto teor de cálcio e pH elevado; na água permanece viável por mais tempo.

### **Qual o índice de morbidade, mortalidade e letalidade nos rebanhos?**

O índice de morbidade é alto, a mortalidade em geral é baixa (em torno de 1% ao ano) e o índice de letalidade é alto (100%), visto que a doença é incurável.

### **Essa doença pode ser transmitida ao homem?**

Há indícios da participação do *Map* como agente que causa, ou pelo menos que participa de uma enfermidade do intestino de humanos, chamada ileocolite granulomatosa, conhecida como doença de Crohn.

## **A ingestão de produtos oriundos de animais com paratuberculose (clínica ou subclínica) pode ser um risco para a saúde humana?**

Independente da fase da infecção, tem sido relatada a presença dessa bactéria no leite cru e pasteurizado, bem como em outros produtos de origem animal. No entanto, a OIE não considera a paratuberculose uma zoonose, ou seja, ela não reconhece que o homem pode se infectar pelo *Map*.

## **5. Patogenia**

### **Por que a paratuberculose é uma doença definhante?**

A intensa reação inflamatória granulomatosa na mucosa intestinal causada pelo *Map* promove o “colapamento” das vilosidades intestinais, o que leva à diminuição da absorção de nutrientes (síndrome de má absorção), à diarreia, e consequente emagrecimento progressivo.

### **Por que o intestino torna-se espessado?**

O espessamento da parede intestinal é o resultado do acúmulo de células inflamatórias como parte da reação de hipersensibilidade tardia, o que pode comprometer a absorção de nutrientes, a vascularização e a drenagem linfática.

### **Há algum aspecto relativo a essa bactéria que a faz mais resistente ao tratamento e ao controle?**

O *Map* não produz toxinas e não causa danos celulares; sua virulência está associada ao fato de a bactéria sobreviver ao processo de destruição intracelular pelas células de defesa do intestino. Os bacilos proliferam dentro dos macrófagos, e assim, dentro dessas células, ficam “protegidos” da resposta imune do hospedeiro e dos tratamentos com antimicrobianos convencionais.

## **Como o organismo se comporta imunologicamente frente à infecção?**

A resposta imunológica ainda não é bem conhecida, porém sabe-se que no início da infecção há uma resposta celular, que fica confinada à parede intestinal. Após a progressão da infecção, já na fase clínica, observa-se predominantemente uma resposta humoral desencadeada pela liberação de bacilos presentes no citoplasma de macrófagos que se rompem. À medida que a doença clínica progride, aumenta a produção de anticorpos que podem ser detectados através dos testes de diagnóstico sorológico.

## **6. Sinais clínicos**

### **Que fatores determinam a manifestação dos sinais clínicos?**

A manifestação dos sinais clínicos depende de vários fatores como o número de *Map* ingerido (dose infectante), ingestão de repetidas doses, idade em que o animal teve o primeiro contato com a bactéria, resistência ou suscetibilidade individual à infecção e a cepa de *Map*.

### **Quanto tempo persistem os sinais clínicos?**

O curso da doença geralmente varia de três a seis meses, podendo durar apenas duas semanas em bovinos, mas em ovinos e caprinos a evolução, na maioria das vezes, é menor.

### **Com que idade aparecem os primeiros sinais clínicos?**

Em bovinos e bubalinos os primeiros sinais clínicos aparecem a partir de dois anos de idade, porém é mais frequente em animais adultos e idosos. Em ovinos e caprinos a doença geralmente aparece em animais acima de um ano de idade.

## **Que alterações, enfermidades ou situações podem estar associadas à paratuberculose ou podem precipitar o aparecimento dos sinais clínicos? E porque isso ocorre?**

Doenças intercorrentes ou concomitantes como deficiência nutricional, mastites recidivantes, alterações da esfera reprodutiva, situações de estresse como partos distócicos e alta produção de leite, podem antecipar o aparecimento ou agravar os sinais clínicos. O emagrecimento progressivo conduz à caquexia, à debilidade imunológica e aumenta a suscetibilidade às infecções.

## **Quais os principais sinais clínicos da paratuberculose em bovinos e bubalinos?**

Em bovinos e bubalinos, a doença clássica caracteriza-se por perda progressiva de peso, apesar do apetite normal ou até exacerbado, desidratação, diarreia crônica intermitente, semi-fluida e homogênea, não responsiva a tratamentos e que, progressivamente torna-se profusa e líquida eliminada sob forma de jatos. A temperatura corporal é normal e há edema submandibular. Com declínio da condição corporal esse quadro progride para a redução da eficiência produtiva; a fase terminal culmina com caquexia e morte.

## **Quais os principais sinais clínicos da paratuberculose em ovinos e caprinos?**

Em ovinos e caprinos há maior dificuldade de se identificar a doença, pois a sintomatologia, quando presente, é inespecífica, e caracteriza-se por emagrecimento progressivo e emaciação, que se estende de semanas a meses. Os animais não apresentam a diarreia profusa e intermitente característica da paratuberculose bovina. As fezes apresentam-se no máximo amolecidas, sem seu formato característico, talvez devido à maior eficiência do cólon dessas espécies em reabsorver eletrólitos e fluidos. Há

relatos de abortos e nascimento de neonatos fracos. Ainda são descritos tosse e dificuldade respiratória, desidratação, edema submandibular, arritmia cardíaca, áreas de alopecia com formação de crostas, e pelos ásperos e quebradiços. O apetite permanece inalterado a exacerbado. Ovinos podem apresentar falhas na pelagem e despigmentação. Os caprinos tendem a ficar mais deprimidos e letárgicos que os ovinos. No hemograma, pode aparecer moderada anemia e hipoproteinemia.

## **7. Diagnóstico e diagnóstico diferencial**

### **Como é feito o diagnóstico da paratuberculose em bovinos e bubalinos?**

O diagnóstico é feito através dos sinais clínicos de emagrecimento progressivo e diarreia profusa intermitente não responsiva aos tratamentos convencionais, sem febre e com apetite normal. Para a confirmação do diagnóstico é necessária a realização de necropsia e de exames laboratoriais.

### **Como é feito o diagnóstico da paratuberculose em pequenos ruminantes?**

O diagnóstico clínico da paratuberculose em pequenos ruminantes é difícil, visto que a sintomatologia é inespecífica. A necropsia consiste em um importante método de diagnóstico, contudo, as lesões macroscópicas são mais variáveis e menos evidentes do que no bovino e no búfalo, de modo que é fundamental a avaliação das lesões histológicas e dos exames laboratoriais complementares.

### **Como é feito o diagnóstico diferencial da paratuberculose em bovinos e búfalos?**

As doenças caquetizantes como a tuberculose e outras en-

fermidades que cursam com diarreia crônica como a deficiência de cobre condicionada ou secundária ao excesso de enxofre e molibdênio, a disenteria de inverno causada por coronavírus, a diarreia viral bovina (BVD) causada por um pestivirus, a acidose ruminal lática, e outras enfermidades que provocam inflamação granulomatosa como a intoxicação por polpa cítrica ou por *Vicia* sp., são as principais enfermidades que poderiam ser confundidas com a paratuberculose, nos aspectos clínico ou patológico.

### **Nos pequenos ruminantes há algum aspecto importante para o diagnóstico diferencial?**

Os quadros de emagrecimento progressivo e fezes amolecidas, associados com verminose, linfadenite caseosa e tuberculose podem mascarar uma suspeita de paratuberculose.

### **Como se faz o diagnóstico laboratorial da paratuberculose em ruminantes?**

Não há um único teste laboratorial sensível e específico o suficiente para diagnosticar todos os casos de paratuberculose. Animais nos estágios iniciais da infecção ainda não eliminam o bacilo nas fezes e nem produzem anticorpos contra o agente, de modo que o teste sorológico imunoenzimático (ELISA) e a cultura bacteriológica não são seguros em identificar um animal positivo; um resultado negativo pode ser duvidoso. É importante considerar o histórico dos animais e fazer a associação de três ou mais métodos de diagnóstico, incluindo a fixação de complemento, ELISA, imunodifusão em gel de ágar (AGID), ensaio com gama interferon ( $\gamma$ -IFN), cultivo bacteriológico, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a imunohistoquímica (IHQ). Mas, para muitos casos clínicos, a necropsia e a demonstração dos bacilos álcool-ácido resistentes (BAARs), em lesões típicas ao exame histopatológico são suficientes para a confirmação do diagnóstico. Os testes diagnósticos utilizados em bovinos são

eficientes para pequenos ruminantes, embora o diagnóstico em ovinos seja mais difícil, especialmente se for um animal isolado.

## 8. Diagnóstico imunológico

### Quais os métodos diagnósticos disponíveis, suas funções e utilidades?

Existem duas metodologias disponíveis para a detecção da imunidade mediada por células na infecção pelo *Map*: o teste de tuberculina intradérmico com o uso de jonina ou PPD (derivado protéico purificado) aviário, e o teste  $\gamma$ -IFN.

No teste intradérmico avalia-se a reação de hipersensibilidade causada pela resposta imune celular; foi o teste mais utilizado no passado para detecção da infecção precoce pelo *Map*, no entanto, o seu uso é limitado devido à inespecificidade.

Testes cervicais comparativos (TCC) com PPD de origem mamífera e aviária foram avaliados por alguns pesquisadores brasileiros, os quais observaram acentuada reação edematosa no local de inoculação da PPD aviária e ausência de reação à PPD mamífera em bovinos e ovinos com paratuberculose. Porém os resultados do TCC devem ser interpretados com cautela, pois, a reação à PPD aviária está associada à exposição ou infecções causadas por diversos agentes do complexo *Mycobacterium* (*M. avium* e *Map*) e por *Nocardia* spp.

Intradermorreação positiva à Jonina, teste no qual se utiliza PPD de *Map*, também foi relatada por alguns pesquisadores brasileiros, em ovinos e caprinos experimentalmente infectados, e em infecção natural na espécie bovina.

Outro teste baseado na atividade da imunidade celular do hospedeiro é o  $\gamma$ -IFN, um método imunoenzimático que mensura a produção de  $\gamma$ -IFN pelas células T sensibilizadas por meio do teste ELISA.

## **Quais os métodos sorológicos disponíveis?**

Os testes sorológicos comumente utilizados para detecção da imunidade humoral contra a paratuberculose em ruminantes são fixação de complemento, ELISA e imunodifusão em gel de ágar (AGID), no entanto, nenhum deles é considerado sensível o suficiente para detectar a infecção subclínica. Os estudos sorológicos da paratuberculose realizados nos rebanhos nacionais demonstraram variação significativa dos resultados, o que evidencia a necessidade de padronizações dos testes para otimizar a sensibilidade e a especificidade dos testes; desta forma, a confirmação do diagnóstico deve ser realizada em associação com outras técnicas laboratoriais.

## **Quais as funções e vantagens do ELISA e até que ponto é um teste utilizado na prática?**

A sensibilidade do ELISA é altamente dependente do estágio da infecção; o teste apresenta alta sensibilidade (aproximadamente 75%) quando a infecção está na fase clínica ou terminal. Em contraste, nos estágios iniciais ou latentes da infecção, a sensibilidade é baixa (aproximadamente 15%). No Brasil, a partir de 1996, estudos sorológicos da enfermidade foram realizados em rebanhos de grandes e pequenos ruminantes; os dados obtidos apresentaram variação entre 4,7 e 72,22% de soropositivos ao teste ELISA. É importante salientar que os testes sorológicos para diagnóstico da paratuberculose bovina podem revelar resultado falso positivo, especialmente na presença de tuberculose bovina e aviária. Também se devem considerar as possibilidades de reações cruzadas com outras bactérias como *Mycobacterium* spp., *Corynebacterium pseudotuberculosis* e *Nocardia* spp., devido à presença de determinantes antigênicos comuns entre os gêneros. Outras pesquisas avaliaram a interferência da tuberculose no diagnóstico da paratuberculose bovina, no tes-

te ELISA, e concluiu-se que a tuberculose pode prejudicar a especificidade dos testes diagnósticos para detecção da infecção pelo *Map*.

### **Quais as vantagens de se usar o ELISA e/ou a imunodifusão em gel de ágar (AGID)?**

O ELISA é o teste mais utilizado para o monitoramento da infecção nos rebanhos, e também é considerado sensível para infecções subclínicas, mas há possibilidade de reações cruzadas com outras bactérias. Também existem variações quanto à sensibilidade e à especificidade do teste dependendo da forma de apresentação da doença (clínica ou subclínica). Porém, há controvérsias entre os pesquisadores, em relação à sensibilidade e especificidade do ELISA quando comparado com o AGID; há quem considere que a eficiência de detecção de anticorpos desses dois testes seja a mesma.

## **9. Exame bacteriológico**

### **Quais as vantagens e desvantagens de se fazer exame bacteriológico?**

A cultura fecal é uma técnica de difícil execução, baixa sensibilidade, e consome muito tempo (de 8 até 16 semanas para se formarem colônias visíveis). Recomenda-se esperar pelo menos 20 semanas antes de se declarar um resultado negativo, pois na fase inicial da infecção a bactéria ainda não está sendo eliminada nas fezes, o que gera resultado falso-negativo. Esse teste contribui para o diagnóstico da doença *in vivo*, e serve como método de triagem para diagnóstico no rebanho e tem a vantagem de detectar animais infectados em torno de 6 meses ou mais antes que eles desenvolvam os primeiros sinais clínicos. Apesar de ser considerado pela OIE o método “*gold*

*standard*” para o diagnóstico definitivo da paratuberculose ou para a validação de novos testes, sua sensibilidade varia entre 50% e 70%, quando o isolamento é feito a partir de amostras fecais de bovinos; desta forma, as taxas de prevalência podem estar subestimadas quando determinadas por esta técnica. Tem sido observado que há um aumento da sensibilidade do cultivo bacteriano de acordo com a evolução dos sinais clínicos e com aumento na intensidade das lesões.

Estudos demonstraram que o cultivo bacteriano é um método pouco prático para fins de diagnóstico devido, principalmente, ao prolongado período de tempo necessário para isolamento do agente quando comparado às modernas técnicas imunológicas e moleculares que conferem maior rapidez, sensibilidade e especificidade nos resultados para confirmação da infecção no rebanho.

### **Recomenda-se o cultivo das fezes de pequenos ruminantes?**

Devido às desvantagens acima citadas, não se recomenda o cultivo bacteriano a partir das fezes de pequenos ruminantes para se fazer triagem, pois o custo do teste é elevado em relação ao valor individual dos animais, a menos que se trate de animais de alto valor zootécnico.

### **Quais os fatores influenciam no sucesso do isolamento do *Map*?**

O sucesso do isolamento e identificação do *Map* depende da composição do meio de cultura, da natureza da amostra clínica (sangue, fezes, leite, tecidos), do uso ou não de um protocolo de descontaminação, do estágio (recente ou avançado) da doença, ou seja, da forma clínica ou subclínica da infecção.

## **10. Achados de necropsia**

### **Quais os achados de necropsia em bovinos e búfalos com paratuberculose?**

Nessas espécies, as lesões macroscópicas mais características estão presentes na fase adiantada da doença, ou seja, quando os sinais clínicos estão bem evidentes. Observam-se, à necropsia, vasos linfáticos subserosos intestinais e mesentéricos proeminentes, esbranquiçados e com aspecto varicoso. A linfangite é um achado importante e é específico o suficiente para justificar o diagnóstico da paratuberculose. Embora as lesões mais importantes ocorram no intestino delgado, nos casos mais graves se estendem desde o duodeno até o reto, e consiste no espessamento da parede intestinal, que adquire aspecto cerebroide e/ou anelado devido à formação de rugas e pregas transversais na mucosa, com aspecto microgranular em sua superfície. Os linfonodos mesentéricos encontram-se aumentados de tamanho, e ao corte, edematosos, protraídos, e flui grande quantidade de líquido leitoso. Eventualmente se observa mineralização da íntima das grandes artérias, sob forma de placas ou áreas enrugadas, o que lhes confere um aspecto esbranquiçado e opaco.

### **Há alguma particularidade importante na necropsia de pequenos ruminantes com paratuberculose?**

Nos pequenos ruminantes, o acentuado espessamento da mucosa intestinal com aspecto cerebroide, típico de bovinos, se presente, ocorre com menor intensidade. Em geral os animais são muito magros, até caquéticos, e com achados macroscópicos mínimos, que se caracterizam por parede intestinal espessada e enrugada, mucosa intestinal com aspecto granular, com ou sem ulcerações multifocais e au-

mento dos linfonodos mesentéricos. Em geral espessamento e edema ocorrem do íleo ao cólon, mas nos ovinos pode se estender do duodeno ao ceco. A cor da mucosa intestinal e dos linfonodos adjacentes pode estar alaranjada a amarelada, devido a uma cepa pigmentada da micobactéria. Em ambas as espécies observam-se granulomas caseificados e, eventualmente, calcificados na mucosa, submucosa, serosa, e nos linfonodos mesentéricos. Lesões extraintestinais incluem carcaça com emaciação e edematosa, hidropericárdio, atrofia e necrose da gordura. Linfonodos de outras regiões do organismo, fígado, baço, pulmões e outros órgãos podem conter lesões granulomatosas focais, mineralizadas ou não, lesões essas que podem ser confundidas com as da linfadenite caseosa ou tuberculose.

## 11. Lesões histológicas

### **Quais as vantagens e desvantagens de se realizar necropsia e exames histopatológicos para o diagnóstico da paratuberculose?**

As vantagens da necropsia e dos exames histopatológicos dizem respeito à facilidade de execução e ao baixo custo, porém é um exame de diagnóstico *pós-mortem*. Além de tecidos coletados à necropsia, há possibilidade de retirada de fragmentos de mucosa retal no animal vivo (biópsia retal); este, porém, ainda não é um teste comprovadamente viável para diagnóstico de rebanho, e como desvantagem tem baixa sensibilidade, mas como ainda é motivo de pesquisa, pode vir a ser mais uma ferramenta para identificação de animais com paratuberculose subclínica nos rebanhos. A biópsia de íleo e de linfonodo mesentérico pode ser usada em animais de alto valor zootécnico.

## **Quais as principais lesões histológicas da paratuberculose em bovinos e búfalos?**

Há duas classificações da doença de Johne em animais com sinais clínicos da enfermidade:

A forma tuberculoide ou “paucibacilar”, na qual o infiltrado inflamatório da mucosa e submucosa do intestino delgado é composto de linfócitos e alguns macrófagos contendo poucas micobactérias; esta forma está relacionada à marcada resposta imune celular e corresponde ao início ou à fase latente da infecção.

A forma lepromatosa ou “multibacilar”, na qual há intensa infiltração granulomatosa com formação de células gigantes de Langhans que contém inúmeros BAARs na mucosa e submucosa do intestino delgado e grosso; esta forma está associada à forte resposta humoral que ocorre nos estágios mais adiantados da enfermidade. Nessa forma as vilosidades apresentam-se espessadas e colapsadas. Observam-se ainda, proliferação fibroblástica e neurite linfocítica ao redor dos plexos nervosos mioentéricos de Meissner e de Auerbach, linfangiectasia e linfangite granulomatosa na subserosa.

As secções dos linfonodos mesentéricos apresentam, igualmente, lesões de natureza granulomatosa, na zona cortical, paracortical e medular, e presença de BAARs.

Granulomas no parênquima hepático também foram descritos nos bovinos e bubalinos.

## **Quais as principais lesões histológicas da paratuberculose em pequenos ruminantes?**

Em pequenos ruminantes que apresentam sinais clínicos, as lesões histológicas variam, e podem ocorrer de três formas:

- 1) o tipo **tuberculoide** (“paucibacilar”) no qual há presença de granulomas na mucosa intestinal, com células epitelioides e células gigantes, e com poucas micobactérias ou mesmo au-

sência delas (as lesões são semelhantes às da tuberculose); ocorre uma forte resposta imunológica celular.

- 2) o tipo **lepromatosa** (“multibacilar”) no qual se observa infiltrado inflamatório difuso composto por células epitelioides com numerosos bacilos no intestino e nos linfonodos mesentéricos, também com numerosas micobactérias intracelulares; há forte resposta imunológica humoral.
- 3) e a chamada de **forma limítrofe** (*border line form*), na qual ocorrem as duas formas lepromatosa e tuberculoide associadas, e os animais tendem a apresentar os sinais clínicos mais graves. Nessa última forma as lesões podem ser confundidas com linfadenite caseosa e também com tuberculose. Nesses casos também há granulomas no parênquima hepático, principalmente periportais, e granulomas peribronquiolares e nos pulmões. Contudo, nessas lesões extraintestinais não se observam os BAARs.

### **Até que ponto o exame microscópico das fezes para detecção dos bacilos e os raspados de mucosa são exames confiáveis?**

Os esfregaços de fezes e raspados de mucosa intestinal, submetidos à técnica de Ziehl-Neelsen para detecção dos bacilos através de exame microscópico, apesar de rápidos, fáceis e baratos, possuem baixa sensibilidade. São mais sensíveis nos estágios mais adiantados da doença, e de pouco valor nos casos subclínicos.

## 12. Imunohistoquímica

### **Por que se faz o diagnóstico laboratorial da paratuberculose baseando-se na imunohistoquímica?**

A técnica de imunohistoquímica (IHQ) é comumente utilizada para detectar e caracterizar os agentes patológicos no contexto da lesão histológica; tem vantagem em relação a outras técnicas de detecção da infecção, pois pode ser utilizada quando os animais ainda não apresentam sinais clínicos da doença. Outra vantagem da IHC é que a técnica é realizada em tecidos rotineiramente fixados em formalina e incluídas em parafina, isto permite a detecção de antígenos em situações em que não há disponibilidade de tecidos frescos ou microrganismos que não são comumente cultiváveis. Apesar disso, deve-se considerar ligações inespecíficas dos anticorpos que podem ser interpretadas como imunorreação falso positiva. Pode ser considerada uma técnica diagnóstica em casos de animais subclínicos em que a coloração pelo Ziehl-Neelsen resultou negativa.

Deve-se considerar que há possibilidades de reações cruzadas, na IHQ, entre *Mycobacterium* spp. e *Corynebacterium pseudotuberculosis* (linfadenite caseosa).

Pesquisas recentes realizadas com testes de IHQ em bovinos de abate, oriundos de áreas com presença comprovada da paratuberculose, resultaram positivos, mesmo na fase subclínica da doença.

## 13. Reação em cadeia da polimerase (PCR)

### **Como a PCR pode auxiliar no diagnóstico da paratuberculose?**

A reação em cadeia da polimerase (PCR) baseia-se na detec-

ção e amplificação de seguimentos específicos do DNA da bactéria. No caso do *Map*, existem vários seguimentos específicos detectáveis em seu DNA, que podem confirmar sua presença na amostra clínica.

De 15 a 20 cópias do elemento de inserção denominado IS900 estão presentes no *Map*, e é frequentemente utilizado na PCR para detecção da micobactéria. No entanto, o *Map* está intimamente relacionado com organismos ambientais do complexo *M. avium*, particularmente o *M. avium* subsp. *avium*. Há relatos de 97% de homologia do DNA de isolados de *Map* e *M. avium* subsp. *avium*. A sequência f57 é específica para o agente da doença de Johne e não há relatos da sua ocorrência em outras micobactérias ou no *M. avium* subsp. *avium*.

### **Quais as vantagens e desvantagens de se usar a PCR no diagnóstico laboratorial da paratuberculose?**

Esta técnica oferece vantagens em relação à identificação convencional por meio do exame bacteriológico. A PCR tem a vantagem de ser um teste rápido e específico, de sensibilidade elevada nos casos clínicos, mas ainda não sensível o suficiente para detecção de antígenos especialmente em casos contendo poucos BAARs. A sensibilidade do teste depende da eficiência da extração do DNA a partir de amostras clínicas, das condições de amplificação e do método de detecção dos produtos da PCR. Porém tem a desvantagem de ser laborioso, caro e exige técnicos especializados.

### **Quais os avanços que as técnicas de biologia molecular podem possibilitar para um futuro promissor na rotina laboratorial da paratuberculose?**

A possibilidade de caracterizar as cepas de *Map* e o desenvolvimento de pesquisas voltadas para a diferenciação entre as espécies de micobactérias potencialmente patogênicas, através de várias técnicas moleculares tais como imunoeletroforese

cruzada, eletroforese em gel de sódio dodecyl sulfato-poliacrilamida e “western blotting” têm sido eficiente na identificação de proteínas espécie-específica. Atualmente, testes baseados na PCR e “*real time*” PCR são ferramentas importantes na identificação de elementos genéticos, além de aumentar consideravelmente a sensibilidade dos testes para detecção de animais com a infecção subclínica.

No Brasil, a partir de 2005, iniciaram-se estudos moleculares com a utilização da PCR para detecção de alguns fragmentos genéticos de *Map*, o IS900, F57 e ISMav2 em bovinos e em búfalos. Até o momento, estudos com o uso da PCR têm sido realizados para a confirmação do diagnóstico, a partir da suspeita clínica e achados anatomo-histopatológicos.

## 14. Tratamento

### Os animais podem se recuperar com ou sem tratamento?

A paratuberculose não tem cura; os animais infectados e com os sinais clínicos aparentes, morrem. Não há tratamento eficaz contra a doença e as perspectivas são ruins, considerando que o *Map* apresenta maior resistência *in vitro* a agentes quimioterápicos do que o *M. tuberculosis*. Há relatos do uso da clofazimina para tratamento de ovinos, o que promove melhora clínica, sem, no entanto eliminar a infecção.

## 15. Controle

### Por que a paratuberculose é uma doença de difícil controle?

O grande problema do controle da paratuberculose provém

da dificuldade de se detectar animais infectados que não mostram sinais clínicos (longo período de incubação), da eliminação constante do agente pelas fezes, dos numerosos casos subclínicos da doença no rebanho, da baixa sensibilidade dos testes diagnósticos disponíveis e da prolongada resistência do *Map* no ambiente contaminado.

### **O que seria mais importante identificar no rebanho, casos clínicos ou subclínicos?**

Os animais na fase subclínica são os indivíduos mais importantes do rebanho, pois também são fonte de infecção. Porém ainda há a dificuldade de se identificar esses animais pelos testes laboratoriais disponíveis; ainda não há um método prático e econômico que possa ser usado como uma ferramenta para o controle.

### **Existe vacina contra a paratuberculose? E qual a sua eficácia?**

No Brasil não existem vacinas disponíveis para a profilaxia da paratuberculose, porém em outros países há algumas vacinas, mas elas só são usadas em situações muito bem definidas e sob rígido controle de vigilância. A vacina inativada ou atenuada usada em programas de controle da paratuberculose causa uma forte reação imune no local da aplicação, os animais permanecem eliminando as bactérias nas fezes e também não previne o aparecimento de novos casos no rebanho. O fato de provocar reação cruzada, a vacina contra paratuberculose interfere nos testes de diagnóstico da tuberculose, o que se torna inviável em programas de erradicação. Também foi relatada a ocorrência de diversas reações imunes em ovinos vacinados, tais como reação no local da aplicação da vacina e linfonodos e linfonodos palpáveis, nódulos caseosos de até 5,5cm de diâmetro, fístulas e feridas granulomatosas, com rara incidência de miíase, paralisia da musculatura cervical devido à injeção

no pescoço que resultou em morte. Em contrapartida há quem afirme que “a vacinação é um dos métodos de controle mais utilizados em ovinos, pois não é impedida pela reação cruzada no teste de tuberculina e, embora não impeça a infecção, evita a doença clínica. Trata-se de um método eficaz para erradicar a doença de um rebanho com baixa prevalência da infecção em 10 anos; no caso de prevalência alta, a vacinação deve ser associada ao descarte de animais com sintomatologia”.

### **Quais as medidas indicadas para prevenir ou controlar esta doença?**

Embora não exista um programa oficial de prevenção e controle da paratuberculose no Brasil, a Organização Mundial de Saúde Animal recomenda a adoção de boas práticas sanitárias e de manejo do rebanho, tais como:

- Deixar os animais recém-adquiridos em quarentena e realizar os testes de diagnóstico disponíveis
- Vigilância contínua de animais adultos através de testes sorológicos pelo menos semestralmente (por no mínimo 5 anos para pequenos ruminantes e 15 anos para bovinos e bubalinos) e eliminar os animais infectados
- Os nascimentos devem ocorrer em áreas com menor contaminação por fezes
- Fornecer colostro pasteurizado ou sucedâneos
- Separar os animais recém-nascidos dos adultos por pelo menos um ano
- Os animais jovens devem ser mantidos em áreas livres de esterco
- Reduzir a contaminação fecal dentro de áreas de alojamento dos animais (currais, salas de ordenha e outras dependências comunitárias) através do rigor na higiene das instalações

- Elevar os comedouros e bebedouros a fim de evitar a contaminação com as fezes
- Não comercializar animais doentes ou suspeitos para evitar a dispersão da doença

## **16. Doença de Crohn**

### **O que é Doença de Crohn?**

A doença de Crohn é uma enfermidade inflamatória crônica de seres humanos que afeta o trato intestinal, comumente o jejuno e o íleo. Normalmente, atinge adolescentes e adultos jovens. Os sinais clínicos dependem do local de inflamação, e incluem perda de peso progressiva, dor abdominal, diarreia e eventualmente melena. As lesões intestinais consistem em enterite granulomatosa não caseosa com ulceração e fistulação da mucosa.

### **Qual a relação entre a Doença de Crohn em humanos e a paratuberculose dos animais?**

A similaridade entre a paratuberculose e a doença de Crohn foi relatada por Crohn et al. em 1932, e antes por Dalziel em 1913. O estudo das lesões microscópicas da doença de Crohn identificou granulomas não caseosos, com a presença de agregados de células epitelioides, células gigantes de Langhans e linfócitos em todas as camadas intestinais, desde a mucosa até a serosa. Outro achado comum às duas enfermidades é o comprometimento de linfonodos intestinais e de vasos linfáticos. Mas, apesar das evidências, a etiologia da doença de Crohn ainda é controversa e acredita-se na associação de influências genéticas, ambientais, imunológicas e microbiológicas. E, na tentativa de se elucidar a etiologia, conseguiu-se o isolamento do *Map* em alguns pacientes através do método convencional

de cultura. Em um recente estudo, 86% dos pacientes apresentaram resultados positivos para a presença do microrganismo na PCR e métodos de cultivo líquido. Contudo, não foi possível determinar se o *Map* é o agente etiológico, apesar de presente. Há a possibilidade de o bacilo ser um mero invasor secundário. Para se desvendar a causa da doença de Crohn, são necessários estudos moleculares rigorosos. A Organização Mundial de Saúde Animal reconhece a paratuberculose como uma doença de comunicação obrigatória (pertencente à lista B de enfermidades notificáveis) e está inserida como “*Terrestrial Animal Health Code*”, que compreende as doenças transmissíveis de importância sócio-econômica e em saúde pública, mas não a reconhece como uma zoonose. A OIE julga necessário seu controle para o comércio internacional de animais e alimentos de origem animal, porém no Brasil não é reconhecida e ainda não há um programa oficial de controle para essa doença.

## 17. Considerações finais

A Paratuberculose, diagnosticada em bovinos no Brasil desde 1915, representa um desafio para produtores e veterinários, visto que está se disseminando pelo território (já existem relatos em 12 estados brasileiros). As maiores perdas econômicas são atribuídas aos animais na fase subclínica da enfermidade, durante a qual há maior dificuldade de diagnóstico, por isso, de maneira geral a doença é subestimada. A falta de medidas sanitárias oficiais facilita o transporte e a comercialização de animais portadores e enfermos e compromete a qualidade dos produtos de origem animal, pois a bactéria já foi isolada de derivados lácteos e de pacientes com a Doença de Crohn. Embora a paratuberculose ainda não tenha sido confirmada como uma

zoonose, a doença em seres humanos guarda muitas semelhanças com a enfermidade dos animais.

De maneira geral, ressalta-se a importância em se continuar com pesquisas nessa linha, no intuito de se investigar a situação dessa enfermidade no país, para que se possa identificar animais doentes e portadores da bactéria, no intuito de reduzir prejuízos econômicos e prevenir a exposição dos seres humanos ao *Map*.

## 18. Referências bibliográficas

- Acypreste C.S., Juliano R.S., Riveira F.E.B., Silva L.A.F., Fioravanti M.C.S. & Dias-Filho F.C. 2005. Uso da técnica do ELISA indireto na detecção de anticorpos anti-*Mycobacterium paratuberculosis* em vacas em lactação. Ciênc. Anim. Bras. 6(1):55-59.
- Autschbach F., Eisold S., Hinz U., Zinser S., Linnebacher M., Giese T., Loffer T., Buchler M.W. & Schmidt J. 2005. High prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease Gut 54:944-949.
- Ayele W.Y., Macháčková M. & Pavlík I. 2001. The transmission and impact of paratuberculosis infection in domestic and wild ruminants. Vet. Med. – Czech. 46(7–8): 205–224.
- Barbosa J.D., Oliveira C.M.C., Silveira J.A.S., Albernaz T.T., Silva N.S., Reis A.S.B., Oliveira C.H.S. & Yamasaki E.M. 2010. Paratuberculosis in water buffaloes (*Buballus bubalis*) in Maranhão State, Brazil. Anais XXVI World Buiatrics Congress. Santiago, Chile.
- Behr M.A. & Collins D.M. 2010. Paratuberculosis: Organism, disease, control. CAB international, Cambridge. 375p.
- Carvalho I.A., Silva V.O., Vidigal P.M.P., Silva-Junior A. & Moreira M.A.S. 2012. Genetic evaluation of IS900 partial sequence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* Brazilian isolates from bovine milk. Trop. Anim. Health Prod. S11250-012-0117-1. (Online)
- Clarke C.J. & Little D. 1996. The pathology of ovine paratuberculosis: Gross and histological changes in the intestine and other tissues. J. Comp. Pathol. 114(4):419-437.
- Clarke C.J. 1997. The pathology and patogenesis of paratuberculosis in ruminants and other species. J. Comp. Pathol. 116:217-261.
- Collins, M.T. 1996. Diagnosis of paratuberculosis. Vet. Clin. North Am. Food An. Practice. Philadelphia, 12(2):357-371.
- Crohn B., Ginzburg L. & Oppenheimer G. 1932. Regional ileitis, a

- pathological and clinical entity. J. Am. Med. Assoc. 99:1323-1329.
- Cunha P.H.J., Martins A.F., Fioravanti M.C.S., Brito L.A.B., Araújo E.G., Silva L.A.F., Rabelo R.E. & Jardim E.A.G.V. 2003. Avaliação microbiológica e anatomopatológica da paratuberculose bovina: relato de caso. Encontro Nacional de Patologia Veterinária, Botucatu, p.118.
- Dacorso-Filho P., Campos I.O.N., Faria J.F. & Langenegger J. 1960. Doença de Johne (paratuberculose) em bovinos nacionais. Arqs Inst. Biol. Anim., Rio de Janeiro, 3:129-139.
- Dalto A.C., Bandarra P.M., Pavarini S.P., Boabaid F.M., Bitencourt A.P.G., Gomes M.P., Chies J., Driemeier D. & Cruz C.E.F. 2012. Clinical and pathological insights into Johne's disease in buffaloes. Trop. Anim. Health Prod. 44:1-5.
- Dias L.D., Assis R.A., Dias G.C.D., Junior A.C.O., Carvalho A.V.A., Pinto F.F., Gonçalves L.A., Martins N.E., Parreiras P.M. & Nascimento R.P. 2002. Isolamento do *Mycobacterium paratuberculosis* a partir de fezes de bovinos suspeitos de paratuberculose. Semana de Iniciação Científica da Universidade Federal de Minas Gerais, Anais eletrônicos, Belo Horizonte, MG. Disponível em <<http://www.ufmg.br/prpq/xisic/sic2002/resumos/1w2w44.html>> Acesso em 13 mai. 2012.
- Dib C.C., DelFava E., Baldassi L., Arcaro J.R.P., Pozzi C.R. & Roxo E. 2008. Aplicação do teste de ELISA para pesquisa de anticorpo anti-*M. paratuberculosis* em um rebanho bovino leiteiro, do Estado de São Paulo, sob monitoramento sanitário. 35º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. Gramado, RS. Disponível em <<http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0774-1.pdf>> Acessado em 28 jun. 2012.
- Driemeier D., Cruz C.E.F., Gomes M.J.P., Corbellini L.G., Loretto A.P. & Colodel E.M. 1999. Aspectos clínicos e patológicos da paratuberculose em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 19(3/4):109-115.137
- Dupont, O. 1915. Jornal do Comércio do Rio de Janeiro de 05/11/1915.

- Ferreira R., Fonseca L.S. & Lilenbaum W. 2001. Detecção de anticorpos contra *Mycobacterium paratuberculosis* em rebanhos bovinos do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Revta Bras. Med. Vet.* 23(4):19-24.
- Ferreira R., Fonseca L.S. & Lilenbaum W. 2002. Agar gel immunodiffusion test (AGID) evaluation for detection of bovine paratuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Letters Appl. Microbiol.* 25:173-175.
- Ferreira R., Ristow P., Marassi C.D., Rocha F., Oelemann W.M.R., Rodrigues A.B.F., Santos A.S.O., Carvalho E.C.Q., Carvalho C.B., Fonseca L.S. & Lilenbaum W. 2003. Paratuberculose bovina em fazenda de produção leiteira em Resende, Rio de Janeiro, Brasil. 22º Congresso Brasileiro de Microbiologia, Florianópolis, SC. (CD-Rom)
- Fonseca L.F.L., Olival A.A., Pereira C.C., Heinemann M.B., Richtzenhain L.J. & Santos M.V. 2000. Identificação de anticorpos anti-*Mycobacterium paratuberculosis* em rebanhos bovinos leiteiros do Estado de São Paulo. *Arqs Faculd. Vet. UFRGS* 28:51-56.
- Gomes M.J.P., Driemeier D., Ribeiro V.R., Wunder Jr. E.A., Asanome W., Lanzon L.F. & Wald V.B. 2002. Doença de Johne: Isolamento do *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) em um rebanho leiteiro infectado na região Sul do Brasil. *Acta Scient. Vet.* 30(2):113-118.
- Grant I.R. 2005. Zoonotic potential of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*: The current position. *J. Appl. Microbiol.* 98:1282-1293.
- Hermon-Taylor J. 2001. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut* 49:755-756.
- Jacinto A.P.P., Simplício K.M.M.G., Garrido E., Magalhães G. & Vasconcelos R.O. 2009. Paratuberculose em caprino. *Anais XIV Encontro Nacional de Patologia Veterinária, São Paulo, SP.*
- Johnson-Ifearulundu, Y.J.; Kaneene, J.B. 1997. Epidemiology and economic impact of subclinical Johne's disease: a review. *Vet. Bull.*, 67(6):437-447.

- Larsen, A.B.; Kopecky, K.E. 1970. *Mycobacterium paratuberculosis* in reproductive organs and semen of bulls. Am. J. Vet. Res., 31:255-258.
- Lilenbaum W., Marassi C.D. & Oelemann W.M.R. 2007. Paratuberculosis: An update. Braz. J. Microbiol. 38:580-590.
- Lilenbaum W., Marassi C.D., Varges R., Medeiros L., Oelemann W.M.R. & Fonseca L.S. 2009. Occurrence of false-positive results in three paratuberculosis ELISAs performed in a tuberculous herd. Vet. Res. Commun. 33:693-699.
- Medeiros M.A., Garino-Junior F., Almeida A.P., Lucena E.A. & Riet-Correa F. 2012a. Paratuberculose em ovinos e caprinos no estado da Paraíba. Pesq. Vet. Bras. 32(2):111-115.
- Medeiros J.M.A., Garino-Júnior F., Matos R.A.T., Costa V.M.M. & Riet-Correa F. 2012b. Frequência de anticorpos para paratuberculose em bovinos no semiárido paraibano. Pesq. Vet. Bras. 32(8):697-700.
- Mota P.M.P.C., Pires P.S., Assis R.A., Salvarani F.M., Leite R.M.H., Dias L.D., Leite R.C., Lobato F.C.F., Guedes R.M.C & Lage A.P. 2009. Paratuberculosis in a dairy Gyr herd in a state of Paraíba, Brazil. Pesq. Vet. Bras. 29(9):703-706.
- Mota R.A., Peixoto P.V., Yamasaki E.M., Medeiros E.S., Costa M.M., Peixoto R.M. & Brito M.F. 2010. Ocorrência de paratuberculose em búfalos (*Buballus bubalis*) em Pernambuco. Pesq. Vet. Bras. 30(3):237-242.
- Mota R.A., Pinheiro-Junior J.W., Gomes M.J.P., Peixoto R.M., Maia C.L., Brito M.F., Chies J.A.B., Snel G.G.M., Bercht S. & Juffo G.D. 2007. Paratuberculose em um rebanho leiteiro no Estado de Pernambuco, PE. Arqs Inst. Biológico, São Paulo, 74(2):73-79.
- Nakajima M., Maia F.C.L. & Mota P.M.P.C. 1991. Diagnóstico da paratuberculose em Minas Gerais. Anais 4º Simpósio Brasileiro em Micobactérias, Bauru, SP, Resumo 67.
- Nielsen S.S. & Toft N. 2008. Ante mortem diagnosis of paratubercu-

- losis: A review of accuracies of ELISA, interferon g assay ad fecal culture techniques. *Vet. Microbiol.* 129:217-235.
- OIE 2012. World Organization for Animal Health. Disponível em [http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Media\\_Center/docs/pdf/Disease\\_cards/PARATUBERCULOSIS-EN.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Media_Center/docs/pdf/Disease_cards/PARATUBERCULOSIS-EN.pdf). Acessado em 13.11.13
- Oliveira D.M., Pimentel L.A., Rodrigues T.A., Dantas A.F.M., Miranda-Neto E.G., Simões S.V.D. & Riet-Correa F. 2008. Paratuberculose em bovinos no Estado da Paraíba. Anais Encontro Nacional do Diagnóstico Veterinário, Mato Grosso do Sul. (CD-Rom)
- Oliveira D.M., Riet-Correa F., Galiza G.J.N., Assis A.C.O., Dantas A.F.M., Bandarra P.M. & Garino F. 2010. Paratuberculose em caprinos e ovinos no Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 30(1):67-72.
- Portugal M.A.S.C., Pimentel J.N., Saliba A.M., Baldassi L. & Sandoval E.F.D. 1979. Ocorrência de paratuberculose no Estado de Santa Catarina. *Biológico, São Paulo*, 4:19-24.
- Ramos E.T., Poester F.P., Correa B.L., Oliveira S.J., Rodrigues N.C. & Canabarro C.E. 1986. Paratuberculose em bovinos no estado do Rio Grande do Sul. *Hora Vet.* 6(34):28-32.
- Ristow P., Marassi C.D., Rodrigues A.B.F., Oelemann W.M., Rocha F., Santos A.S.O., Carvalho E.C.Q., Carvalho C.B., Ferreira R., Fonseca L.S. & Lilenbaum W. 2007. Diagnosis of paratuberculosis in a dairy herd native to Brazil. *Vet. J.* 174(2):432-434.
- Ristow P., Rodrigues A.B.F., Fonseca L.S., Oelemann W.M.R., Souza G.N., Marassi C.D., Carvalho E.C.Q. & Lilenbaum W. 2008. Correlation between pathological findings and bacteriological culture on paratuberculous cattle. *Ciênc. Anim. Bras.* 9(3):700-704.
- Riveira F.E.B. 1996. Levantamento sorológico utilizando-se a técnica ELISA em rebanhos apresentando problemas reprodutivos. I. Enterite paratuberculose. Anais Encontro de Laboratórios de Diagnóstico Veterinário do Cone Sul. Campo Grande, MS, p.20-22.
- Robbe-Austerman S. 2011. Control of paratuberculosis in small ru-

- minants. Vet. Clin. North Am., Food Anim. Pract. 27(3):609-620.
- Rodrigues A.B.F. 2005. Paratuberculose em bovinos: análises anátomo-clínica, bacteriológica, imunohistoquímica e pela reação em cadeia da polimerase. Tese de Doutorado no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Campos dos Goytacazes, RJ. 93p.
- Santos J.A. & Silva N.I. 1956. Sobre a 1ª observação de paratuberculose no Brasil. Bolm Soc. Bras. Med. Vet. 24:5-14. 139
- Sherman, D.M. 1987. Unexplained weight loss in sheep and goats: a guide to differential diagnosis, therapy and management. Vet. Clin. N. A. Large Animal Practise 5:571-590.
- Silva E.B. 2005. Diagnóstico de paratuberculose em bovinos de corte do estado do Pará-Brasil. Dissertação de Mestrado em Ciência Animal, Universidade Federal do Pará, Castanhal. 60p.
- Silva N.M. & Pizelli G.N. 1961. Estudos sobre a paratuberculose. I. Diagnóstico de um caso da doença. Arqs Inst. Biol. Anim., Rio de J., 4:169-173.
- Silva N.M. 1961. Estudos sobre a paratuberculose. II. Isolamento da amostra de *Mycobacterium paratuberculosis* em meio de Hohn. Arqs Inst. Biol. Anim., Rio de J., 4:175-178.
- Silva N.M. 1968. Estudos sobre a paratuberculose. IV. Infecção experimental de ovino com *Mycobacterium paratuberculosis* de origem bovina. Pesq. Agropec. Bras. 3:285-289.
- Souza G.S., Rodrigues A.B., Gioffré A., Romano M.I., Carvalho E.C., Ventura T.L. & Lasunskiaia E.B. 2011. Apa antigen of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as a target for species-specific immunodetection of the bacteria in infected tissues of cattle with paratuberculosis. Vet. Immunol. Immunopathol. 143(1/2):75-82.
- Whittington R.J. & Windsor P.A. 2009. In utero infection of cattle with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*: A critical review and meta-analysis. Vet. J. 179(1):60-69.
- Yamasaki E.M., Tokarnia C.H., Galvão A., Gomes M.J.P., Chies J.A.B.,

- Veit T.D., Aragão A.P. & Brito M.F. 2010. Aspectos clínico-patológicos e controle da paratuberculose em rebanho bovino leiteiro. *Pesq. Vet. Bras.* 30(11):921-932.
- Yamasaki E.M., Brito M.F., Mota, R. A. & Tokarnia C.H. Paratuberculose em ruminantes no Brasil. 2013. *Pesq. Vet. Bras.* 33(2):127-140.
- Yamasaki E.M., Brito M.F., McIntosh, D., Galvão A., Peixoto T.C. & Tokarnia C.H. 2013. Diagnóstico imuno-histopatológico da paratuberculose subclínica em bovinos no estado do Rio de Janeiro. *Pesq. Vet. Bras.* 33(12):1427-1432.

## 19. Glossário

**AGID** - (imunodifusão em gel de ágar) – teste que consiste na migração simultânea do antígeno e do anticorpo em sentido convergente em ágar gel, e forma complexos antígeno-anticorpo insolúveis que precipitam e tornam-se visíveis sob a forma de linha de precipitação.

**BAARs** - (bacilos álcool-ácido ou ácido-álcool resistentes) - há bactérias que são resistentes à coloração, mas que uma vez coradas resistem fortemente à descoloração, mesmo por ácidos fortes diluídos e álcool absoluto, devido ao elevado teor de lípidos estruturais (ex. ácido micólico) na parede celular, que provoca hidrofobicidade e dificulta a ação dos mordentes e diferenciadores de corantes aquosos. Essas bactérias resistem à descoloração pela fucsina básica (vermelha) a qual penetra na célula por ação do fenol e do calor (demonstrada através da técnica de coloração de Ziehl-Neelsen). Às bactérias que possuem esta propriedade dizemos que são ácido-álcool resistentes (BAARs).

**Coloração de Ziehl-Neelsen** - é um método de coloração que evidencia a ácido-álcool resistência de algumas bactérias que possuem paredes celulares ricas em ácido micólico, capazes de resistir ao descoloramento pela mistura álcool-ácido, depois de coradas a quente pela fucsina, como as dos gêneros *Mycobacterium* e *Nocardia*.

**Cultivo bacteriológico** - é um método usado para favorecer o processo de multiplicação de bactérias e formação de colônias, no qual se prepara um meio ótimo que contém nutriente (ex. açúcares, sangue ou extrato de caldo de carne). O microorganismo é semeado em um meio líquido (que não contém agar-agar) ou na superfície de um meio sólido (que contém agar-agar).

**ELISA** - teste sorológico imunoenzimático que usa anticorpos específicos e se baseia na interação anticorpo-antígeno para o diagnóstico de várias doenças que induzem a produção de imunoglobulinas. A adição de substrato ao complexo enzima-anticorpo-antígeno re-

sulta num produto colorido.

**Ensaio  $\gamma$ -IFN** - (gama interferon) - um método imunoenzimático que mensura a produção de  $\gamma$ -IFN pelas células T sensibilizadas, por meio do teste ELISA.

**Fixação de complemento** – reação que serve para determinar a presença ou quantificar antígenos ou anticorpos, quando um dos elementos é conhecido.

**IHQ** (imunohistoquímica) - é o método de identificação de antígenos nos tecidos, utilizando o princípio da ligação específica de anticorpos (ex. proteínas) e antígenos em tecidos. O nome da técnica provém das raízes “imuno”, em referência aos anticorpos utilizados no procedimento, e “histo”, significando tecido. A visualização de uma interação antígeno-anticorpo pode ser obtida de diversas formas. Na situação mais comum, um anticorpo conjuga-se com uma enzima, como uma peroxidase, que pode catalisar uma reação que produzirá coloração. Alternativamente, o anticorpo pode ser marcado com um fluoróforo (Ex. fluoresceína, rodamina).

Os anticorpos também podem ser classificados como reagentes primários ou secundários. Os primários são sintetizados contra um antígeno determinado e são tipicamente não-conjugados (não-marcados). Já os anticorpos secundários são sintetizados contra anticorpos primários, responsáveis por reconhecerem imunoglobulinas de uma dada espécie e são conjugados à biotina ou a uma enzima fosfatase alcalina ou uma peroxidase.

Os anticorpos utilizados para a detecção específica podem ser de dois tipos: policlonais ou monoclonais (considerados mais específicos). Os anticorpos policlonais resultam de injeções de um antígeno peptídico em animais e, por conseguinte, a um estímulo de resposta imune secundária, os anticorpos são isolados a partir do soro. Deste modo, os anticorpos policlonais são uma mistura heterogênea de anticorpos capazes de reconhecer epítomos distintos.

**Intradermorreação positiva à Jonina** - teste no qual se utiliza PPD de *Map*.

***Nocardia* spp.** – bactéria aeróbia e saprófita presente na maioria dos ambientes. Produz processos inflamatórios supurativos e piogranulomatosos em indivíduos maciçamente expostos ou imunossuprimidos.

**PCR** (reação em cadeia da polimerase) – teste que se baseia na detecção e amplificação de seguimentos específicos do DNA do agente, como é o caso da bactéria *Map*.

**PPD** – derivado protéico purificado.

**Reação de hipersensibilidade** – são reações excessivas indesejáveis, danosas, desconfortáveis e às vezes fatais produzidas pelo sistema imune pré-sensibilizado. Nesse tipo de resposta há a participação de um componente genético do indivíduo o que o torna alérgico a um antígeno comum, ou então indivíduos normosensíveis podem se tornar hipersensibilizados por circunstâncias ligadas ao antígeno ou a condições imunológicas no momento do contato. Existem os tipos I, II, III e IV, que são baseados nos mecanismos envolvidos e no tempo em que ocorre a reação. Com frequência uma doença pode envolver mais de um tipo de reação.

**Sistema complemento** - é um dos mecanismos mais importantes da resposta imune inata, composto por um complexo sistema multiprotéico (mais de 30 componentes), na sua maioria proteínas plasmáticas que participam das defesas inatas (natural) e adquiridas (memória), frente às infecções por microorganismos, e eliminam da circulação os complexos antígeno-anticorpo. Essas proteínas reagem entre elas para opsonizar (facilitação para o processo de fagocitose) os patógenos e induzir uma série de respostas inflamatórias que auxiliam no combate à infecção. Inúmeras proteínas do complemento são proteases que se auto-ativam por clivagem proteolítica. Por exemplo: revestem um vírus ou bactéria e assim previnem a sua ligação e invasão a uma célula hospedeira, ou ligam-se a uma toxina, neutralizando-a, e assim impedindo a entrada da toxina na célula. Alguns dos seus fragmentos atuam como mediadores inflamatórios. Quando um microorganismo penetra no organismo, normalmente provoca a activação do complemento. Como resultado da sua activação e amplificação, alguns compo-

mentos do complemento depositam-se sobre a superfície do patógeno responsável pela activação, o que determina a sua destruição (lise) e/ou a sua eliminação por células do sistema fagocítico. Um soro que não contém anticorpos específicos para o antígeno em questão não fixa o complemento. E quando estamos procurando um antígeno com um soro conhecido, e este não está presente na amostra em questão, também não fixará complemento.

**TCC** (teste cervical comparativo) - é um teste intradérmico confirmatório para diagnóstico alérgico de tuberculose, regulamentado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, no qual se utiliza PPD de origem bovina e aviária.

**Zoonose** - doença que pode ser transmitida dos animais vertebrados para o homem.

**Confinamento, um fator de alto risco, especialmente se há alta taxa de lotação.**



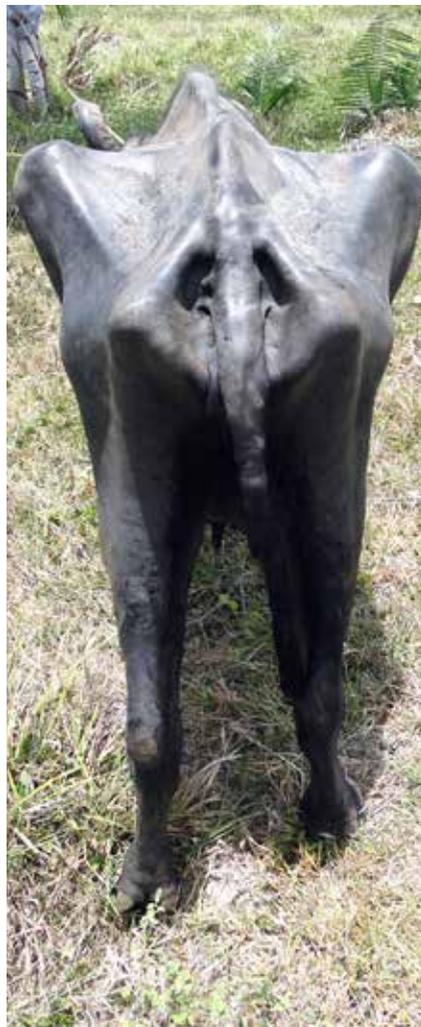
**O hábito dos búfalos permanecerem aglomerados por longos períodos dentro de áreas alagadas, pode contribuir para a dispersão da paratuberculose no rebanho.**



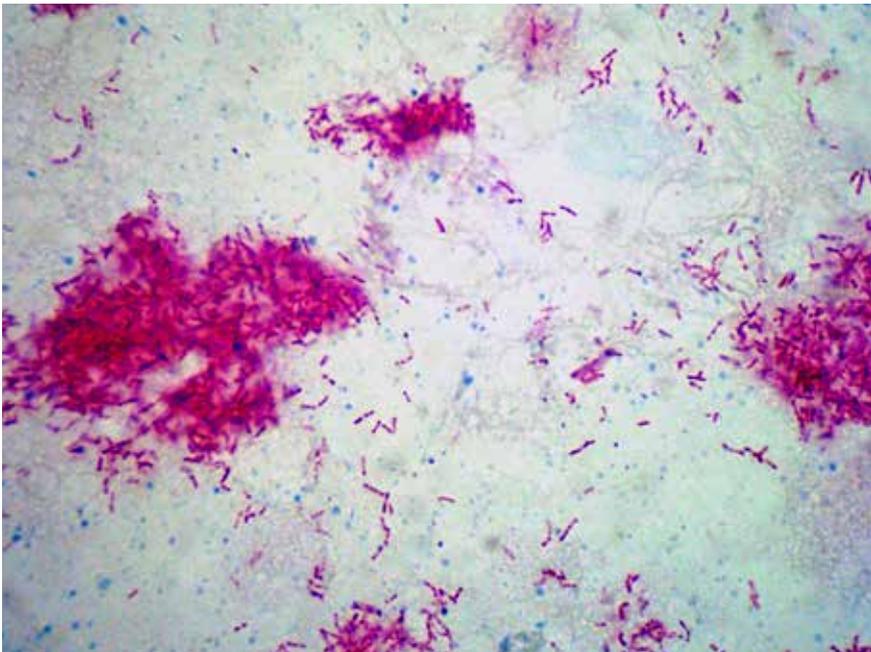
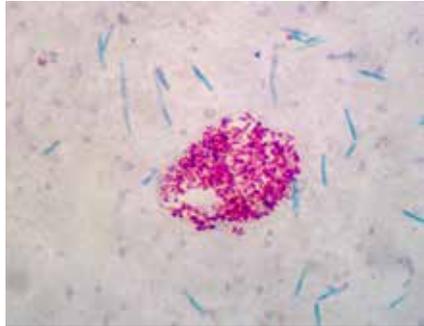
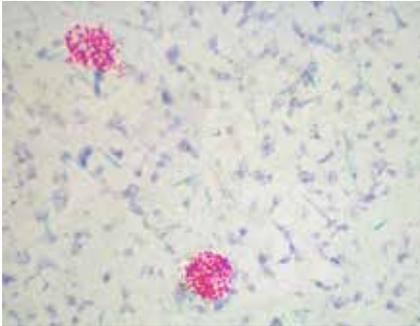
**O hábito de vários bezerros mamarem em uma só mãe (“ama de leite”) infectada pelo *Map* pode contribuir para a dispersão da paratuberculose no rebanho.**



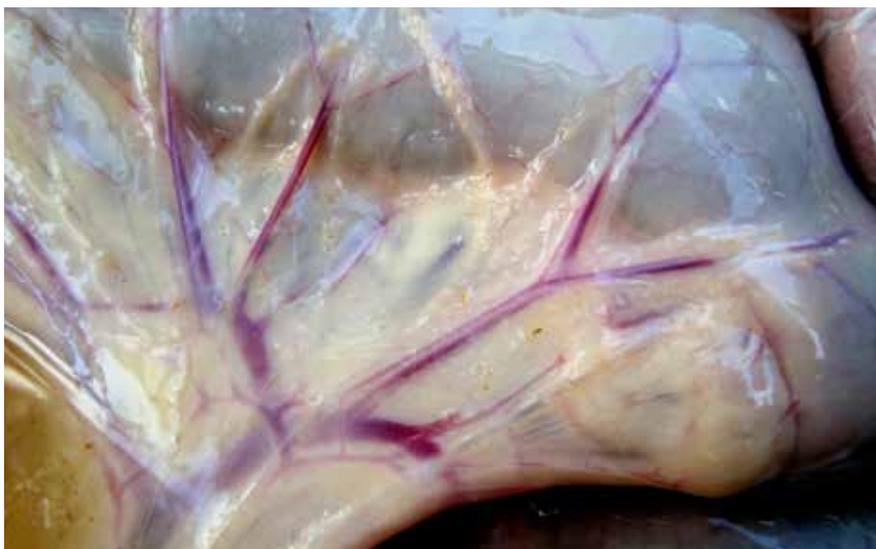
**Os principais sinais clínicos da paratuberculose em bovinos e búfalos são diarreia profusa eliminada em jatos, acentuado emagrecimento e edema submandibular.**



**Bacilos de Map, álcool-ácido resistentes, evidenciados pela coloração de Ziehl-Neelsen, em cultivo de fezes de vaca com paratuberculose.**



**À necropsia de bovinos e búfalos com paratuberculose, observam-se vasos linfáticos do intestino espessados e tortuosos.**



**À necropsia de bovinos e búfalos com paratuberculose, observam-se vasos linfáticos do intestino espessados e tortuosos.**



**Aspecto anelado das alças intestinais em bovino e búfalo com paratuberculose.**



**Aparência cerebroide das alças intestinais em bovino e búfalo com paratuberculose.**



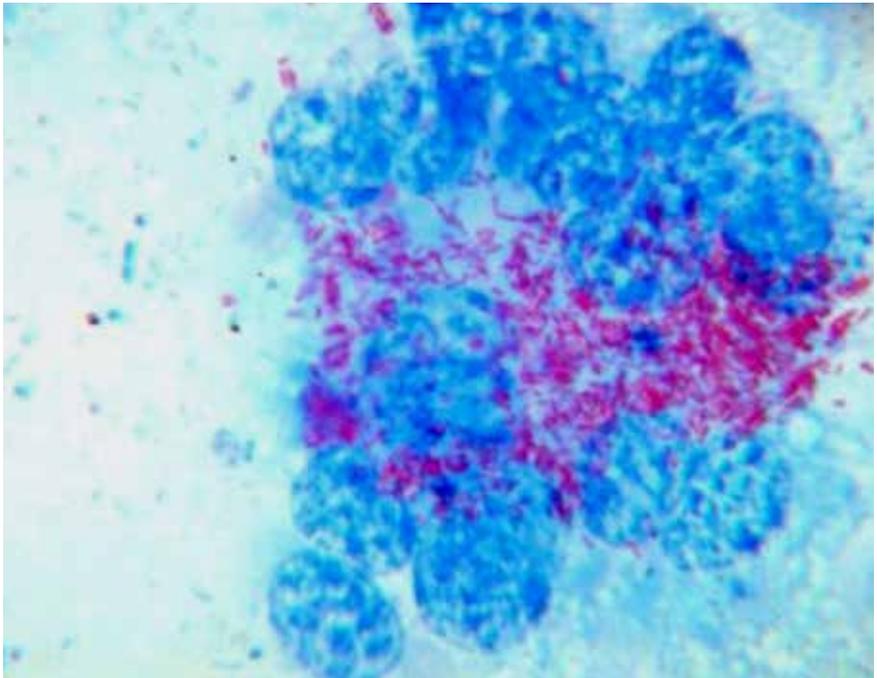
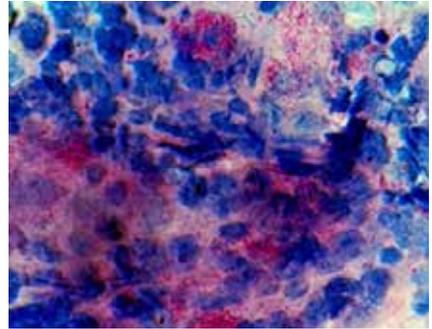
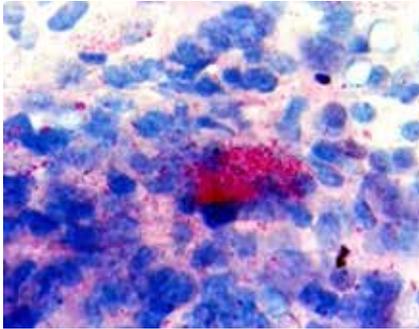
**Aspecto enrugado e avermelhado da mucosa do intestino delgado em bovinos e búfalos com paratuberculose.**



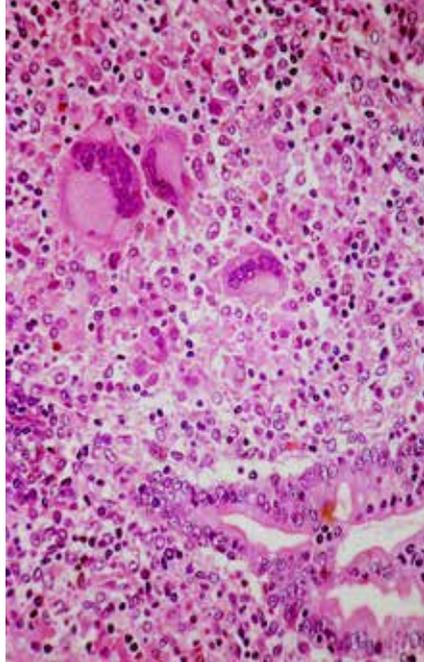
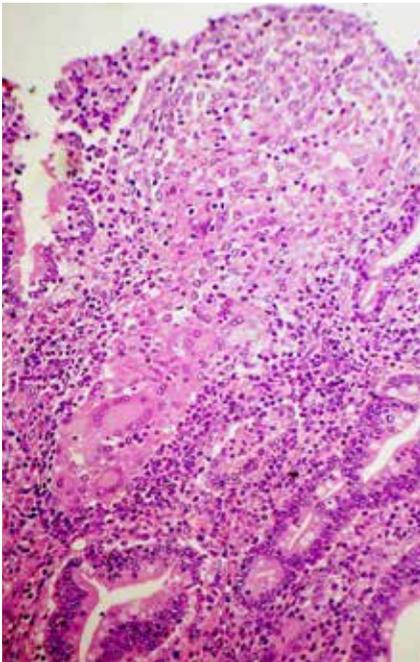
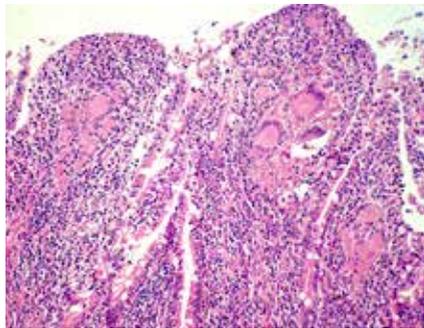
**Espessamento da mucosa da válvula íleocecal e do intestino grosso, por vezes avermelhada, em bovinos e búfalos com paratuberculose.**



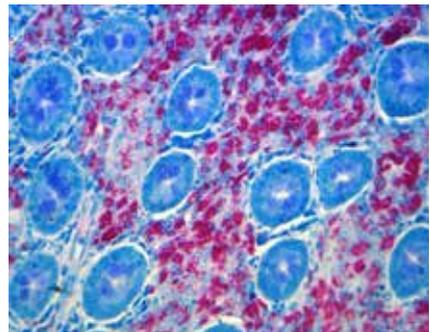
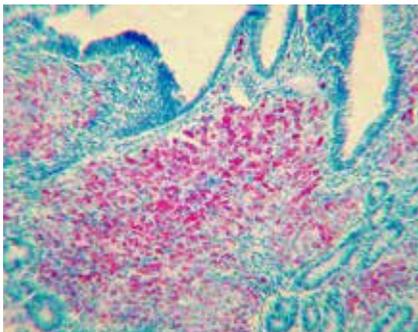
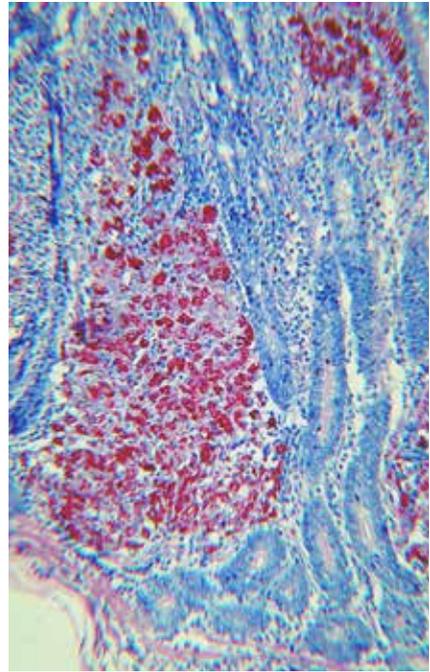
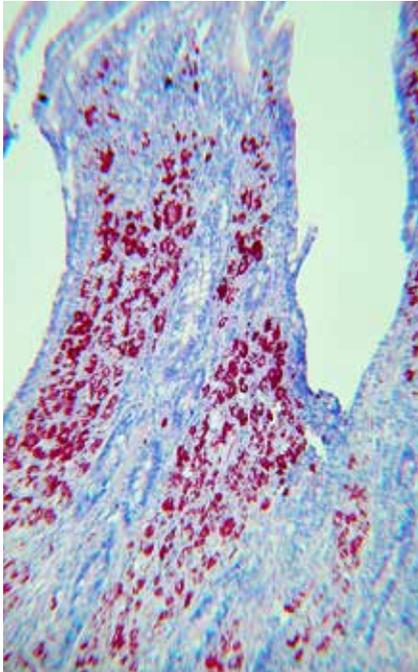
**Citologia de raspado da mucosa intestinal do íleo de bovino e búfalo com paratuberculose clínica. A coloração de Ziehl-Neelsen evidencia aglomerados de bacilos álcool-ácido resistentes.**



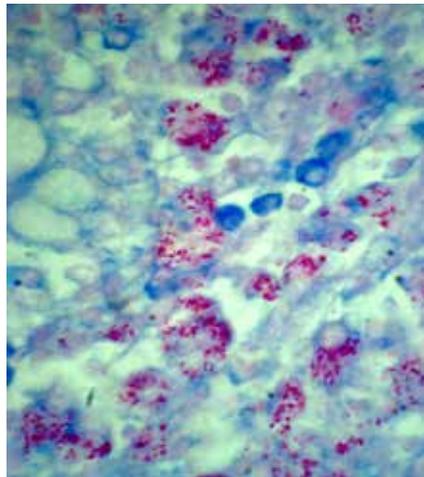
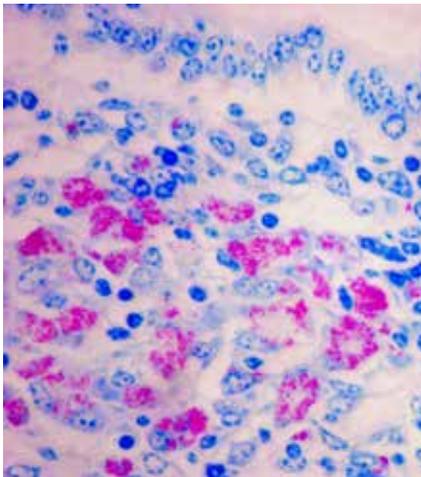
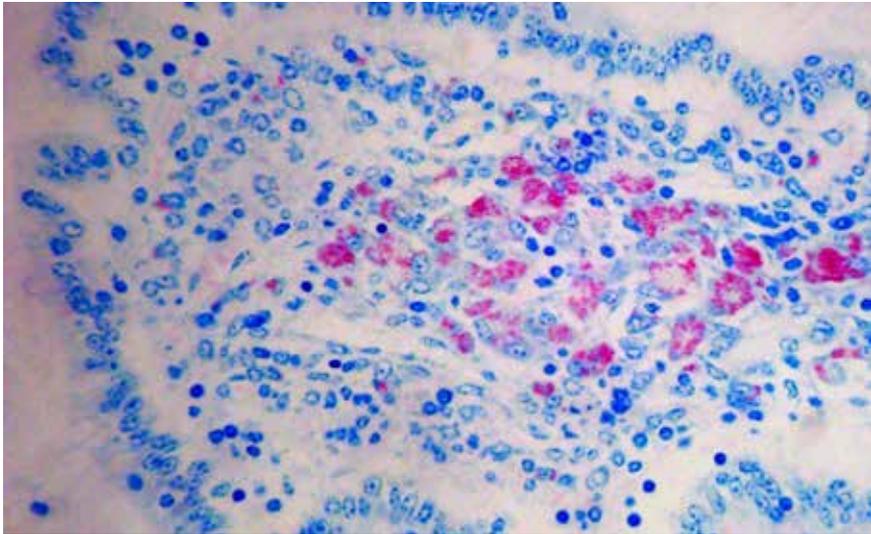
**Cortes histológicos do intestino delgado de bovino e búfalo com paratuberculose revelam espessamento da mucosa e inflamação granulomatosa, com presença de células gigantes.**



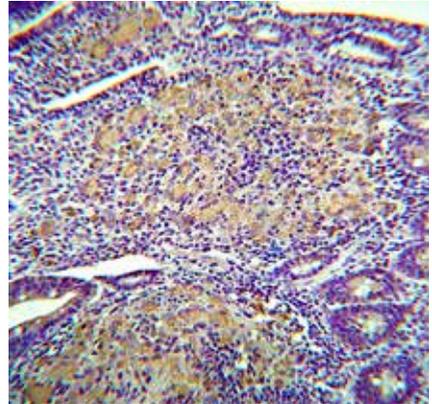
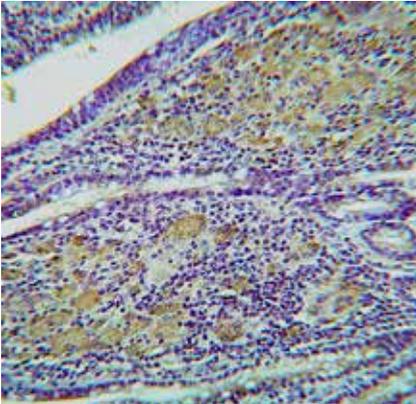
Bacilos de *Map*, álcool-ácido resistentes aparecem marcados, pela coloração de Ziehl-Neelsen, na mucosa intestinal de búfalo com paratuberculose.



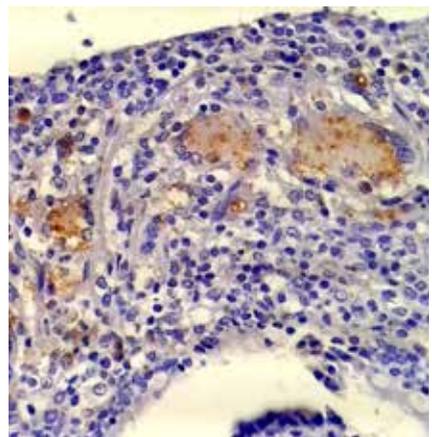
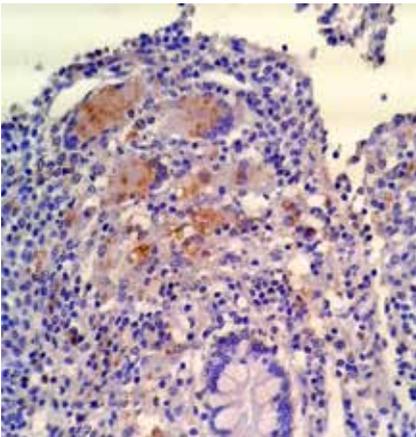
**Bacilos de *Map*, álcool-ácido resistentes, estão realçados pela coloração de Ziehl-Neelsen, na mucosa intestinal de vaca e linfonodo de búfalo com paratuberculose.**



**Fragmentos de mucosa de íleo de vacas com paratuberculose, com marcação positiva pela imuno-histoquímica LSAB peroxidase DAB.**

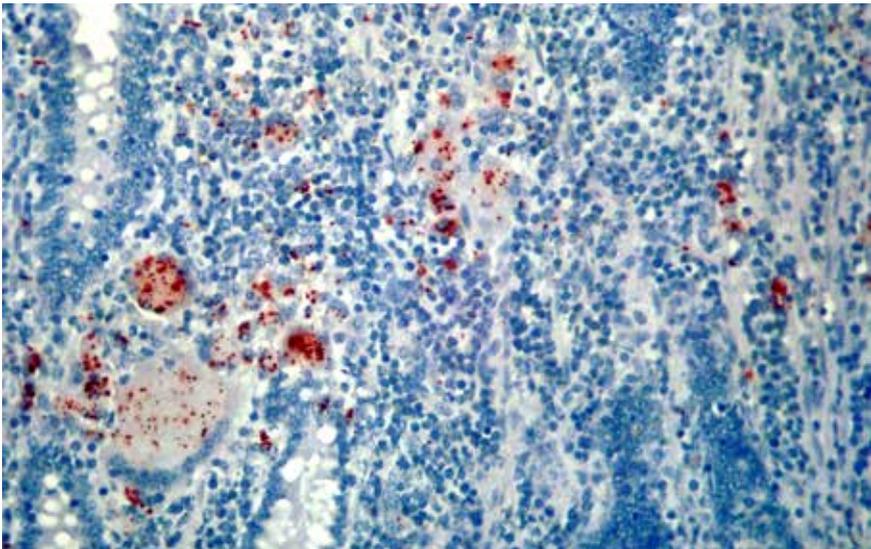
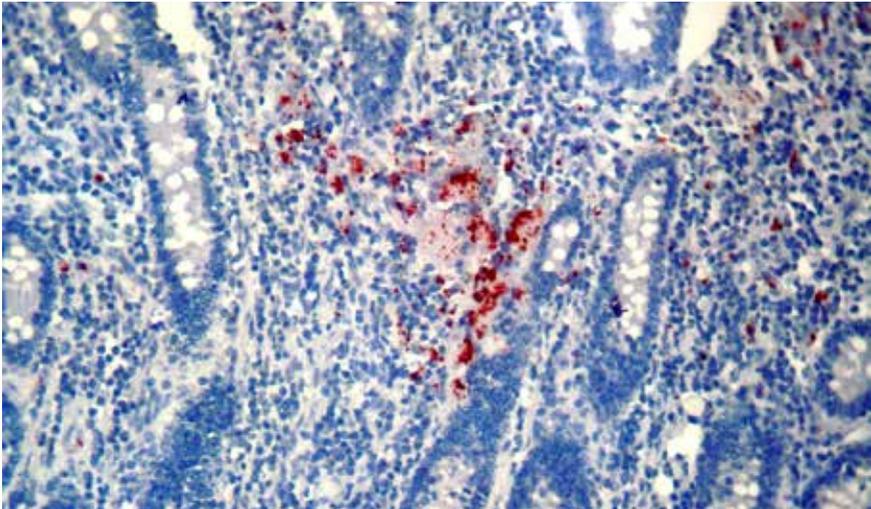


Marcação positiva para *Mycobacterium* spp.

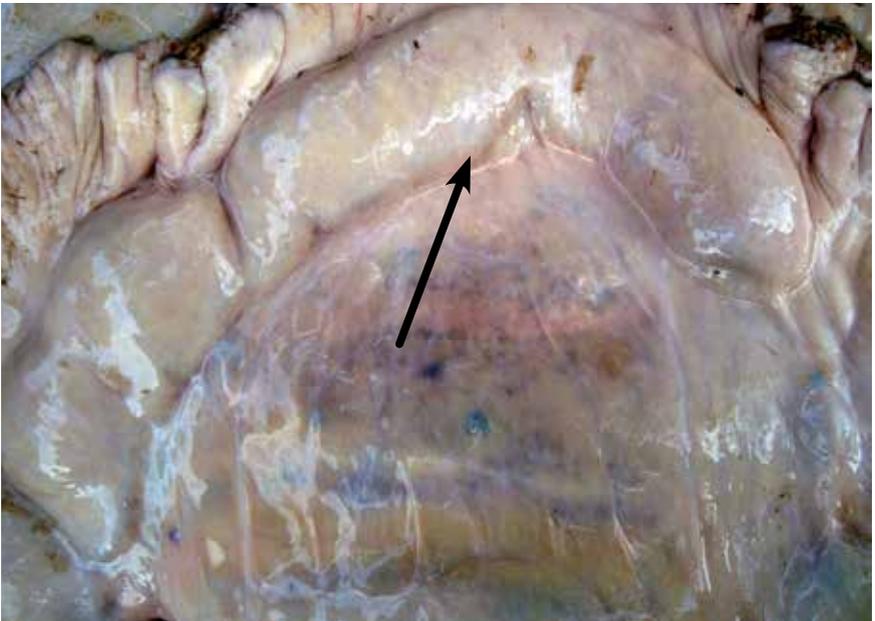
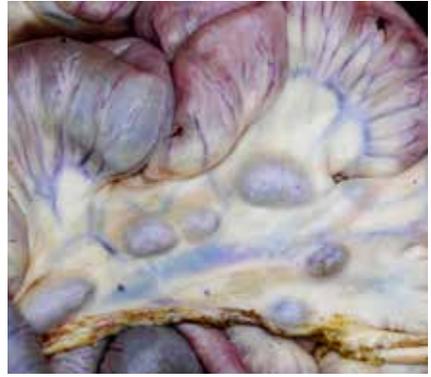


Marcação positiva para *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*

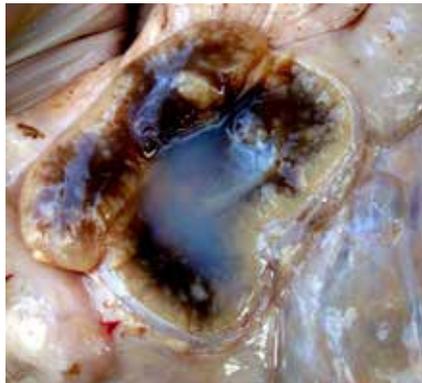
**Seções de mucosa intestinal do íleo de vaca com paratuberculose, com marcação positiva para *Mycobacterium* spp. na imunohistoquímica LSAB peroxidase AEC.**



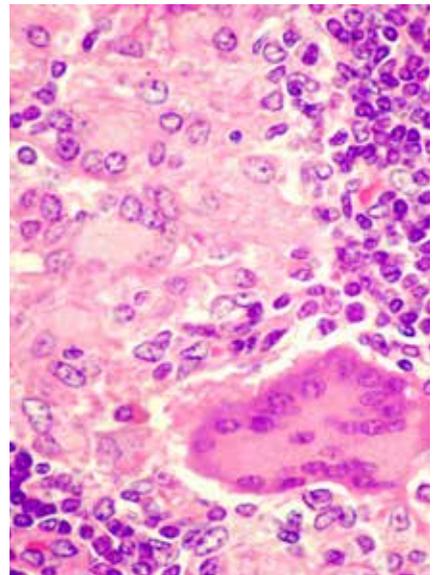
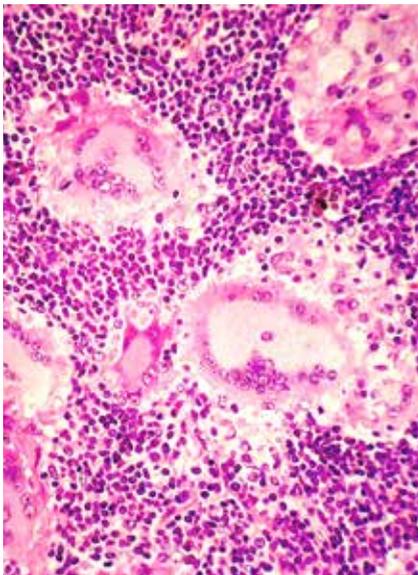
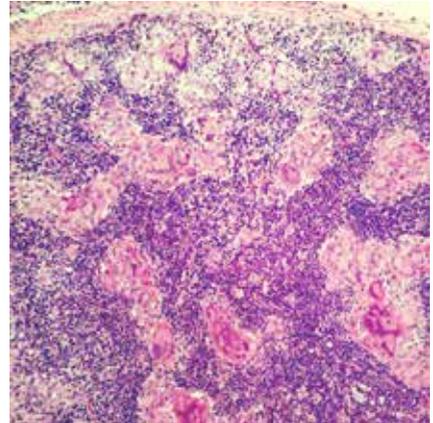
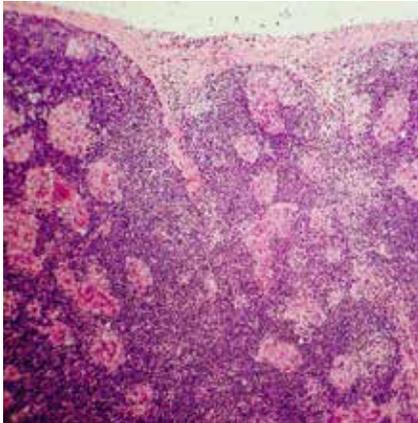
**Aumento dos linfonodos mesentéricos em bovino e búfalo com paratuberculose.**



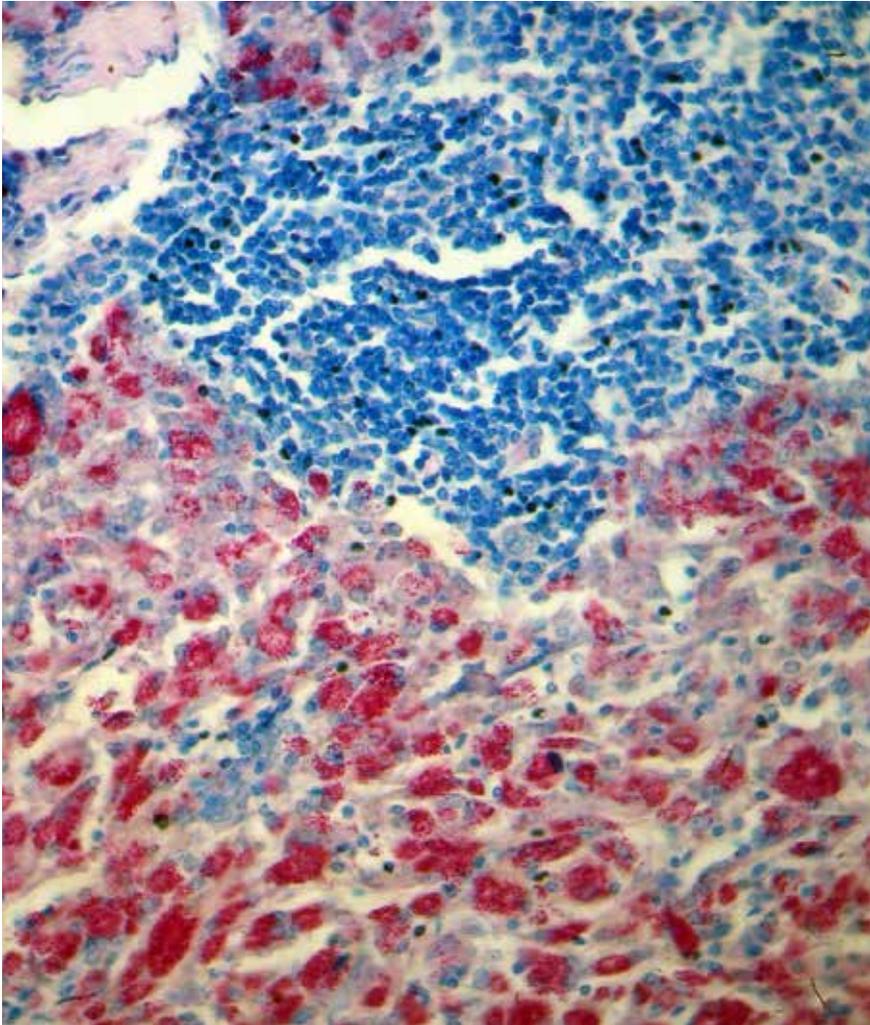
**O corte de linfonodos mesentéricos de bovino e búfalo com paratuberculose revela áreas claras e acúmulo de líquido leitoso.**



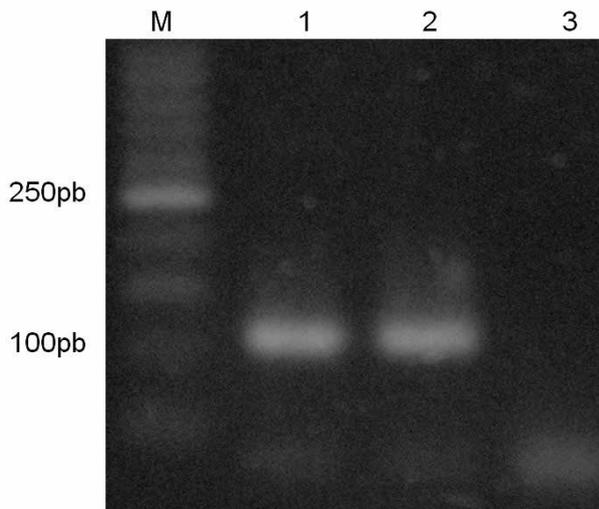
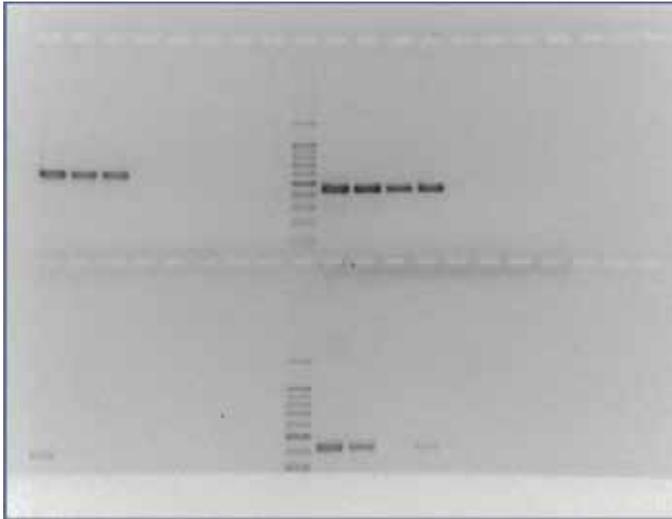
**Inflamação granulomatosa com células gigantes em linfonodos mesentéricos de bovino e búfalo com paratuberculose.**



**Bacilos de *Map*, álcool-ácido resistentes aparecem marcados pela coloração de Ziehl-Neelsen, em linfonodo mesentérico de búfalo com paratuberculose.**



**Amostras positivas no teste nested-PCR IS900 e F57, de intestino de vacas com paratuberculose.**







**Reconhecemos que a paratuberculose merece mais atenção, não só da comunidade científica e acadêmica, mas também por parte dos criadores; assim, resolvemos abordar o assunto de maneira simples, objetiva e prática, sob forma de perguntas e respostas, para que estudantes e clínicos veterinários possam fazer o diagnóstico dessa doença com exatidão e para que os criadores de ruminantes possam conhecer melhor essa enfermidade.**