

# Paratuberculose

Doença de Johne

**Última Atualização:** Outubro de 2017



**INSTITUTO FEDERAL  
Catarinense**

Concórdia - Santa Catarina - Brazil  
labpatologia.concordia@ifc.edu.br  
patologiaifc.wixsite.com/concordia



The Center for  
Food Security  
& Public Health



INSTITUTE FOR  
INTERNATIONAL  
COOPERATION IN  
ANIMAL BIOLOGICS

**IOWA STATE UNIVERSITY**  
College of Veterinary Medicine

## Importância

A paratuberculose é uma doença intestinal crônica, causada por *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*, que afeta principalmente ruminantes e camelídeos. Quando esse estiver presente no rebanho e medidas de controle não são empregadas, os animais são geralmente infectados no início da vida, muitos tornam-se portadores crônicos assintomáticos, e alguns portadores desenvolvem a doença evidente, normalmente após vários anos. Animais sintomáticos geralmente morrem de caquexia ou são abatidos devido a doença. Nenhuma das drogas disponíveis atualmente parece ser capaz de eliminar *M. avium* ssp. *paratuberculosis* de um animal infectado. A menos que seja realizado testes, a paratuberculose pode permanecer indetectável no rebanho por anos. Casos clínicos podem ser particularmente difíceis de reconhecer em ovinos, que muitas vezes apresentam sinais clínicos mais sutis do que bovinos. Em rebanhos ou manadas com paratuberculose não controlada, a prevalência da infecção tende a crescer gradualmente, e um maior número de animais pode vir a adoecer. Essa doença também pode causar perdas na produção, como diminuição da produção de leite.

O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode infectar outros animais além dos hospedeiros habituais, mas o significado dessas infecções é ainda incerto. Esse organismo foi indicado como tendo um papel causal na doença de Crohn, uma doença entérica crônica de humanos. Enquanto isso ainda é controverso e não comprovado, preocupações sobre um potencial papel zoonótico ajudou a incentivar o desenvolvimento de programas de controle para a paratuberculose. Até o momento, esses programas têm sido geralmente mais bem-sucedidos na redução da prevalência das infecções e casos clínicos do que na eliminação do organismo de um rebanho.

## Etiologia

A paratuberculose resulta de infecção por *Mycobacterium avium* subespécie *paratuberculosis*, um bastonete álcool-ácido resistente do complexo *M. avium* de organismos, dentro da família Mycobacteriaceae, ordem Actinomycetales. Seu nome é frequentemente abreviado como MAP. Os nomes anteriores para esse organismo incluem *Mycobacterium paratuberculosis* e *M. johnei*.

Cepas de *M. avium* ssp. *paratuberculosis* foram divididas em pelo menos dois grupos, que parecem ter algum grau de preferência de hospedeiro. Cepas tipo II (que são também conhecidas como tipo C) foram inicialmente identificados em bovinos, mas apresentam uma ampla gama de hospedeiros, incluindo ovinos, caprinos e animais silvestres, tanto ruminantes quanto não ruminantes. Cepas do tipo I (tipo S) são encontradas com maior frequência em pequenos ruminantes; no entanto, têm sido cada vez mais relatado em outras espécies incluindo cervídeos, camelos e camelídeos do Sul da América, assim como em alguns bovinos em contato próximo com ovinos. Cepas do tipo III eram um grupo “intermediário” separado, mas agora são considerados um subtipo do tipo I. Existem também duas diferentes cepas do tipo bisão (B), uma na América do Norte e outra na Ásia. A última é uma sublinhagem do tipo II, e é conhecido como “Indian Bison type”. Foram encontradas em bovinos, búfalos aquáticos, ovelhas, cabras, cervos, bisões, coelhos, javalis silvestres e outros animais, e é a cepa predominante em algumas partes da Ásia. Foi sugerida a existência de uma cepa específica para caprinos na Noruega, onde a paratuberculose parece afetar principalmente esses animais, e somente infecções esporádicas têm sido relatadas em bovinos e ovinos. Uma análise genética encontrou evidências de uma cepa distinta em cabras, porém outros estudos foram incapazes de confirmar isso, e fatores de manejo ou de resistência relacionada à raça em bovinos também poderiam explicar a situação na Noruega.

## Espécies afetadas

A paratuberculose afeta principalmente ruminantes e camelídeos. Alguns animais relatados que desenvolveram sinais clínicos incluem bovinos, ovinos, caprinos, búfalos aquáticos, camelídeos da América do Sul, dromedários (*Camelus*

*dromedarius*), camelos-bactrianos (*Camelus bactrianus*), camelos, alces, renas (*Rangifer tarandus*), bisões (*Bison bison*), parentes silvestres de pequenos ruminantes (e.g., carneiro-selvagem, *Ovis canadensis*; cabras das montanhas rochosas, *Oreamnos americanus*), e várias espécies de cervos, antílopes e alces. Infecções por *M. avium* ssp. *paratuberculosis* foram relatadas em ruminantes silvestres ou em cativeiro e camélídeos não apresentaram (ainda) sinais clínicos. Ruminantes domesticados são considerados reservatórios primários para esse organismo. Animais silvestres parecem tornar-se infectados principalmente por rebanhos domésticos, embora algumas populações de cervídeos silvestres possam manter esse organismo localmente.

O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* também foi encontrado em diversos outros hospedeiros, ou seja, membros de famílias que não as Ruminantia e Camelidae. Algumas espécies relatadas como suscetíveis incluem o coelho europeu (*Oryctolagus cuniculus*), lebre silvestre (*Lepus europaeus*), cães, gatos, equinos, suínos, javali silvestre (*Sus scrofa*), raposa-vermelha (*Vulpes vulpes*), arminho (*Mustela erminea*), lontra eurasiática (*Lutra lutra*), doninhas (*Mustela nivalis*), fuinha (*Martes foina*), mangusto egípcio (*Herpestes ichneumon*), texugos (*Meles meles*), cangambás (*Mephetis mephetis*), urso-pardo (*Ursus arctos*), guaxinins (*Procyon lotor*), tatus, coiotes (*Canis latrans*), gambá-da-virgínia (*Didelphis virginiana*), e várias espécies de primatas não humanos, marsupiais australianos, roedores e musaranhos. Coelho foram sugeridos como possíveis hospedeiro reservatórios em algumas áreas. Doenças e/ou lesões macroscópicas consistentes com paratuberculose foram relatadas em coelhos silvestres, primatas, suínos e cães, assim como em equinos infectados experimentalmente e inoculados por via intravenosa, porém a causa nem sempre foi comprovada (veja a seção Sinais Clínicos para mais detalhes). O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* também foi encontrado em alguns pássaros, incluindo membros da família Corvidae (gralhas, corvos), estorninhos, pardais domésticos (*Passer domesticus*) e gaiotas.

## Potencial zoonótico

O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode ser encontrado no trato intestinal de pessoas saudáveis. Esse organismo é também sugerido a ter um papel causal na doença de Crohn, uma doença intestinal crônica de etiologia desconhecida. Há evidências a favor e contra essa hipótese, a causa não é comprovado atualmente (ver em Saúde Pública). Alguns investigadores têm sugerido que *M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode desempenhar um papel no início ou na progressão de uma variedade de outras doenças (e.g., sarcoidose, diabetes mellitus tipo 1 e 2, esclerose múltipla, infecção por HIV, tireoidite de Hashimoto), baseado principalmente na presença de anticorpos para esse organismo. Uma revisão descreveu evidências fracas, mas consistentes para uma possível

associação com diabetes mellitus tipo 1 em alguns estudos, mas não todos. Para outras doenças, qualquer papel parece ser especulativo neste momento.

## Distribuição Geográfica

Acredita-se que o *M. avium* ssp. *paratuberculosis* ocorra mundialmente. Alguns países relatam nunca ter detectado esse organismo. No entanto, somente a Suécia e alguns estados na Austrália são atualmente comprovados como livres da paratuberculose. Existe na Noruega situações incomuns, onde essa doença afeta caprinos, porém infecções em outras espécies parecem ser raras.

## Transmissão

*M. avium* ssp. *paratuberculosis* é transmitido principalmente pela via oral-fecal. Alguns animais doentes e assintomáticos eliminam grandes quantidades de organismos nas fezes. Outros podem eliminar a bactéria de forma intermitente, temporária ou não, durante todo estágio subclínico. Ácidos nucleicos foram detectados na saliva de bovinos, mas a significância deste achado ainda não é clara. Em várias espécies, incluindo bovinos, ovinos, cervos e camurças, as crias podem nascer infectadas. Em bovinos e ovinos, isso é mais provável se a mãe está em um estágio avançado da paratuberculose. No entanto, a transmissão pré-natal é relatada como sendo muito alta tanto em cervos-vermelhos sintomáticos, quanto nos assintomáticos. Animais também podem eliminar *M. avium* ssp. *paratuberculosis* em diversos graus no colostro e no leite. A eliminação parece ser mais comum em animais infectados clinicamente do que os assintomáticos, e o número de bactérias parece ser mais elevado durante os dois primeiros meses de lactação. *M. avium* ssp. *paratuberculosis* foi detectado no sêmen.

Embora animais jovens possam nascer infectados, acredita-se que a maioria dos bovinos e ovinos adquira o *M. avium* ssp. *paratuberculosis* durante os primeiros meses após o nascimento, provavelmente quando amamentados (via colostro, leite ou contaminação fecal do úbere) ou quando alojados em compartimentos contaminados. Os animais podem também tornar-se infectados tardiamente, inclusive os adultos, porém a suscetibilidade (e/ou a capacidade para controlar a infecção) parece reduzir com o aumento da idade. Em bovinos, a suscetibilidade parece ser maior em bezerros menores de 6 meses de idade, e menor em animais de sobreano. Os bezerros são considerados em maior risco quando expostos a fezes de adultos infectados, porém bezerros infectados podem eliminar o organismo e transmiti-lo uns aos outros.

O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode ser disseminado por fômites, e alguns animais podem ser infectados por meio de aerossóis contaminados presentes na poeira. Esse organismo é comum no meio ambiente,

especialmente em fazendas contaminadas. No entanto, não se multiplica fora de um hospedeiro vivo. Ele pode sobreviver por um ano ou mais em algumas pastagens, embora a infectividade diminua significativamente dentro de alguns meses. A sobrevivência é maior em áreas completamente sombreadas e menor em áreas ensolaradas. Foi relatada a persistência do *M. avium* ssp. *paratuberculosis* em fontes de água por um período máximo variando de 9 meses a quase 2 anos; em pó de celeiro por no mínimo algumas semanas; e em fezes bovinas de entre 8 a 11 meses. A absorção em plantas foi demonstrada, embora um estudo de campo sugere que esse organismo é mais propenso a persistir no solo do que na cultura colhida. Alguns dados sugerem que ela poderia permanecer inativa no ambiente por um tempo limitado. Relatou-se que o *M. avium* ssp. *paratuberculosis* é capaz de formar uma estrutura esporádica que pode ajudá-lo a sobreviver a condições adversas. Pode também sobreviver (e possivelmente multiplicar-se) em amebas de vida livre, mas ainda é incerto se isso ocorre de forma significativa na natureza. Insetos foram sugeridos como possíveis vetores mecânicos.

Pouco se sabe acerca da transmissão do *M. avium* ssp. *paratuberculosis* em hospedeiros não ruminantes, mas a disseminação pela via oral-fecal é provavelmente importante. Em coelhos, esse organismo foi isolado das fezes e do leite, dos fetos e dos testículos. Tanto a transmissão horizontal quanto a vertical parecem ocorrer em populações de coelhos silvestres. A predação pode ser uma via de transmissão para carnívoros ou herbívoros.

## Desinfecção

O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* é resistente a maioria dos desinfetantes, devendo ser empregados agentes tumoricidas. Alguns desinfetantes relatados como eficazes contra membros do complexo *M. avium* incluem hidróxido de sódio, dióxido de cloro, óxido de etileno, ácido peracético a 0,35% e ortoftalaldeído. O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode sobreviver ao tratamento da água, incluindo a cloração.

Enquanto a pasteurização do leite elimina um grande número de *M. avium* ssp. *paratuberculosis*, alguns relatos indicam que uma pequena porcentagem do organismos possa sobreviver, dependendo do seu número inicial e da combinação específica de calor e tempo. Outros relatos sugerem que a pasteurização é efetiva, e concentrações de patógenos extremamente altas ou defeitos nas condições de pasteurização, poderiam explicar a maioria dos estudos que relatam falhas no processo.

O tratamento térmico padrão para o colostro, de entre 56 a 59°C (133-138°F) por 60 minutos, pode reduzir significativamente o número de *M. avium* ssp. *paratuberculosis*, mas não necessariamente elimina todos os organismos. A eliminação completa pode não ser possível, pois os anticorpos colostrais devem ser

[www.cfsph.iastate.edu](http://www.cfsph.iastate.edu)

e-mail: [cfsph@iastate.edu](mailto:cfsph@iastate.edu)

preservados e o colostro não deve tornar-se viscoso demais para alimentação.

## Período de incubação

O período de incubação para a paratuberculose varia de meses a anos. Períodos de incubação de dois a cinco anos são comuns em bovinos, que raramente apresentam sinais clínicos antes dos dois anos de idade. Em casos raros, o período de incubação pode ser de até 15 anos. A paratuberculose pode aparecer mais cedo em pequenos ruminantes, cervídeos e alguns camelídeos. Nessas espécies, não é incomum observar casos clínicos em animais com menos de um ano de idade. Alguns cervídeos podem adoecer entre os cinco e oito meses de idade.

## Sinais clínicos

### Ruminantes e camelídeos

A paratuberculose apresenta-se habitualmente como casos clínicos esporádicos na maioria das espécies, incluindo bovinos e pequenos ruminantes. No entanto, pode ocorrer como surtos em cervídeos, afetando inclusive animais jovens.

Em bovinos, os principais sinais clínicos são diarreia, geralmente não sanguinolenta, muco ou restos do epitélio, e emagrecimento. Os sinais iniciais podem ser sutis, e estarem limitados à perda de peso, diminuição na produção de leite ou espessamento do pelo. A diarreia pode ser intermitente no início, mas tornar-se constante e severa ao longo das semanas ou meses. Não é observado tenesmo. Alguns bovinos podem também desenvolver edema subcutâneo, especialmente submandibular e/ou ventral, como resultado da diminuição das concentrações de proteína plasmática. A temperatura corporal e o apetite são geralmente normais, e os animais permanecem alertas. A paratuberculose é progressiva; animais afetados tornam-se cada vez mais emaciados e geralmente morrem com caquexia terminal e desidratação.

Embora os sinais clínicos sejam geralmente similares em outros ruminantes e camelídeos, podem haver algumas diferenças, particularmente na presença e extensão da diarreia. Perda de peso e intolerância a exercícios são sinais proeminentes em ovinos e caprinos, no entanto, os animais afetados são capazes de acompanhar o rebanho. A diarreia é menos comum do que em bovinos, e é mais provável aparecer com fezes moles do que diarreia evidente, podendo ser intermitente. Alguns pequenos ruminantes apresentam edema submandibular, mas sem outra evidência de edema, em outros locais, e a lã é geralmente danificada e facilmente perdida. A anemia é também relatada como sendo comum. Os camelídeos da América do Sul podem também não apresentar diarreia evidente, apesar de outros sinais clínicos de paratuberculose avançada. Entretanto, a diarreia é um sinal comum em alguns cervídeos, e é relatada como

severa em alguns camelos. O curso da doença pode ser extremamente rápido, tanto em cervídeos quanto em camelos.

## Outras espécies

Os efeitos do *M. avium* ssp. *paratuberculosis* em outros hospedeiros são ainda amplamente desconhecidos. Muitos animais infectados foram identificados durante programas de vigilância deste organismo, mas não apresentaram sinais clínicos ou não foram observados anterior à morte (e.g., levantamento de animais mortos por caçadores). Lesões intestinais compatíveis com paratuberculose, mas também outras doenças, foram relatadas em algumas espécies.

O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode causar diarreia e perda de peso em coelhos inoculados por via oral, porém, afetar animais espontaneamente infectados é controverso. Alguns estudos encontraram lesões macroscópicas em coelhos silvestres, mas outros, detectaram somente lesões microscópicas. Esse organismo também foi encontrado em um cão da África do Sul que apresentava febre, perda de peso progressiva e debilidade, associada com ileíte granulomatosa, esplenomegalia e linfadenopatia abdominal. Uma pesquisa encontrou ácidos nucleicos em biópsia intestinal de alguns cães com sinais gastrointestinais devido a alergias alimentares ou doença inflamatória intestinal, como também alguns cães que tiveram lesões leves ou ausência de lesões e podem ter sido afetados por causas não gastrintestinais de vômito e diarreia.

Relatos de paratuberculose em suínos e equinos são raros, e datam anteriores à chegada dos métodos de ácidos nucleicos (e.g., PCR) para identificação desse organismo. Um suíno com suspeita de paratuberculose apresentava lesão intestinal, descrita como “enterite hiperplásica” contendo bacilos álcool-ácido resistentes; no entanto, outro sorotipo de *M. avium* pode causar enterite granulomatosa em suínos, mas a identidade do organismo não foi confirmada. Em um relato posterior, foi encontrada uma micobactéria em um rebanho de suínos assintomáticos com lesões nos linfonodos, a identidade do organismo foi comprovada por inoculação experimental em bezerros. Em um estudo, suínos infectados experimentalmente pareciam não ser afetados, porém cresceram mais lentamente do que o grupo controle de suínos, sem sinais clínicos óbvios, em outro relato. Os suínos desenvolveram lesões nos linfonodos (nódulos caseosos) em ambos os estudos. Um dos estudos relatou que eles apresentavam também lesões intestinais constituídas por áreas de inflamação difusas no intestino delgado e frequentemente no intestino grosso.

Um relato do *M. avium* ssp. *paratuberculosis* em equinos descreveu o isolamento de uma micobactéria dos linfonodos mesentéricos, mas não mencionou nenhum sinal clínico. O organismo isolado produziu lesões de paratuberculose quando inoculado em

bezerros. Esse artigo também mencionou que organismos semelhantes ao MAP foram encontrados nos linfonodos mesentéricos de um equino com diarreia profusa e um intestino delgado pregueado, em 1913. Equinos infectados experimentalmente desenvolvem lesões intestinais (inflamação granulomatosa), lesões nos linfonodos e sinais clínicos (perda de peso, espessamento do pelo, diarreia) após inoculação intravenosa. Entretanto, equinos alimentados com a bactéria não apresentam lesões ou sinais da doença.

## Lesões post mortem [Clique para ver as imagens](#)

A carcaça dos animais com doença avançada é geralmente magra e emaciada. Pode haver edema e/ou fluido nas cavidades corpóreas. A lesão característica em bovinos é a parede intestinal espessa, com a mucosa geralmente pregueada, mais aparente no intestino delgado. Este enrugamento da mucosa pode ser tão severo a ponto de ser observado pela serosa. Em alguns casos avançados, as lesões podem se estender do jejuno ao cólon. Placas discretas podem estar presentes no início da doença, e às vezes podem ser detectadas segurando os intestinos até uma fonte de luz. A mucosa intestinal geralmente não é ulcerada. Os linfonodos mesentéricos e outros linfonodos regionais (e.g., linfonodos ileocecais) são frequentemente aumentados e edematosos, e os vasos linfáticos subserosos tendem a ser proeminentes (linfangiectasia). As lesões macroscópicas são geralmente sutis ou ausentes em portadores assintomáticos, e ocasionalmente mínimas ou ausentes em casos clínicos. As lesões em camelídeos da América do Sul são relatadas como similares às dos bovinos, mas também pode haver necrose e mineralização nos linfonodos. Frequentemente observa-se mineralização metastática na íntima de vasos sanguíneos e endocárdio, em especial na veia cava.

As áreas afetadas dos intestinos são na maioria das vezes apenas levemente espessadas em ovinos, e podem parecer normal, mesmo em animais doentes. Determinadas cepas do tipo I (S) de *M. avium* ssp. *paratuberculosis*, que são mais comuns em ovinos do que em bovinos, produzem um pigmento que tingem as lesões intestinais de amarelo ou amarelo-acastanhado. Focos de mineralização são às vezes encontrados nos intestinos e associados aos linfonodos de ovinos, caprinos e cervídeos. Algumas cabras apresentam lesões similares a de ovinos, com pouco ou nenhum espessamento da parede intestinal. No entanto, há também relatos de cabras infectadas espontaneamente, com lesões intestinais severas e difusas, que são sobretudo proeminentes no jejuno proximal. As lesões relatadas em alguns destes animais incluem o espessamento da parede intestinal, com hiperemia, ulcerações e exsudatos fibrinosos, aderências peritoneais fibrosas e estenose intestinal em alguns casos. Algumas cabras infectadas experimentalmente desenvolveram lesões típicas de paratuberculose (e.g., nódulos caseosos ou espessamento segmentar, mucosa do



intestino delgado pregueada). Outros apresentavam lesões ulceradas, que às vezes coalesciam, no intestino delgado. Lesões granulomatosas tem sido também observada ocasionalmente em outros órgãos, especialmente no fígado, de ovinos, pequenos ruminantes silvestres, cervídeos, camelídeos da América do Sul e antílopes saiga (*Saiga tatarica*).

Informações limitadas estão disponíveis para espécies não ruminantes. Parede intestinal espessada, geralmente pregueada; com lesão descrita como granulomatosa ou tuberculosa, aumentada, edematosa, semelhantes a abscessos nos linfonodos regionais foram relatadas em coelhos. Lesões intestinais são relatadas como sendo mais comuns no apêndice cecal, *sacculus rotundus* e no ceco nessa espécie. Lesões microscópicas foram algumas vezes relatadas em outras espécies incluindo raposas e arminhos; no entanto, lesões macroscópicas são geralmente leves ou ausentes. Pouca ou nenhuma lesões foi relatada em pássaros silvestres ou roedores.

## Diagnóstico

O melhor teste para identificar animais infectados pode variar dependendo do estágio da doença. Os animais nos estágios iniciais da infecção podem não ser reconhecíveis em nenhum dos testes atualmente disponíveis.

A coloração de Ziehl-Neelsen pode ser usada para um diagnóstico presuntivo em casos clínicos; aglomerados de bacilo álcool-ácido resistentes nas fezes sugerem que os sinais podem ser causados por *M. avium* ssp. *paratuberculosis*. Os organismos também podem ser encontrados em esfregaços da mucosa intestinal ou em fragmentos da superfície dos linfonodos. A bactéria pode ser escassa ou ausente em alguns animais infectados. A histopatologia também pode auxiliar no diagnóstico. Métodos de imunocoloração podem detectar organismos em amostras de tecido, porém os anticorpos podem fazer reações cruzadas com outras micobactérias. O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* ou seus ácidos nucléicos podem ser encontrados nas fezes, no trato intestinal e associado a linfonodos na necropsia. As amostras geralmente recomendadas para cultura incluem o íleo, os linfonodos mesentéricos e ileoceais e o fígado, embora o organismo também possa ser detectado em outros locais. O jejuno posterior e os linfonodos ileoceais são as amostras de necropsias mais importantes para detecção em lesões leves em casos subclínicos em cervos-vermelhos. Biópsias do íleo e dos linfonodos regionais podem ser úteis em animais domésticos valiosos. O leite também pode ser testado, e teste a partir do tanque de ordenha é usada às vezes para detectar rebanhos infectados.

*M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode crescer em diversos meios de cultura especializados, mas algumas cepas, como as que pertencem ao tipo I (S) são mais difíceis de isolar. Identificou-se que diversas cepas do

[www.cfsph.iastate.edu](http://www.cfsph.iastate.edu)

e-mail: [cfsph@iastate.edu](mailto:cfsph@iastate.edu)

tipo I e II crescem em meio Middlebrook 7H10 e 7H11 com mycobactin J, embora alguns não cresçam em outros meios comumente utilizados. Alguns autores sugerem a cultura de organismos em mais de um meio. O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* desenvolve-se lentamente, e dependendo da cepa e do meio de cultura, o resultado pode não estar disponível por semanas ou meses.

O teste por PCR é rápido, e frequentemente usado para diagnóstico. Os métodos de amplificação isotérmica medida por loop (LAMP) também foram publicados. Técnicas genéticas especializadas, como eletroforese em campo pulsado e polimorfismo de fragmento de restrição, são úteis para investigações epidemiológicas, e podem distinguir cepas do tipo I e II. A sorologia pode ser útil para identificação presuntiva de animais infectados, ou para ajudar a confirmar a paratuberculose em animais com sinais clínicos.

Os ELISAs são mais sensíveis e propensos a detectar bovinos infectados subclínicamente, mas CFT e AGID são também úteis em casos clínicos. Estão disponíveis ELISAs que detectam anticorpos no leite. Os títulos detectáveis desenvolvem-se lentamente em animais infectados: os títulos séricos geralmente aparecem de 10 a 17 meses após a infecção, mas podem levar mais tempo. Respostas sorológicas podem ser fracas em alguns animais infectados que não estão eliminando a bactéria. Em contrapartida, animais isentos da infecção podem ser soropositivos. Reações falso positivas podem ser causadas por outra micobactéria e alguns outros organismos.

O teste intradérmico com johnina ou tuberculina derivada proteica purificada aviária pode ser detectada em reações de hipersensibilidade do tipo tardia (DTH) para *M. avium* ssp. *paratuberculosis*; entretanto, esse teste não é sensível e reações não específicas são comuns. Avaliação do interferon gama, em teste *in vitro* que detecta a imunidade mediada por células para *M. avium* ssp. *paratuberculosis*, pode identificar alguns animais infectados subclínicamente, anterior a identificação dos anticorpos em testes sorológicos. A reação cruzada com outros organismos pode resultar em reações falso-positivas em ambos os testes. Tanto os níveis de anticorpos como a imunidade mediada por células podem diminuir ou tornar-se indetectáveis na doença avançada.

## Tratamento

Não há cura conhecida para a paratuberculose. Alguns animais foram tratados com vários medicamentos incluindo isoniazida, rifampicina, clofazimina, aminoglicosídeos e outros agentes. O uso de probióticos também têm sido explorado. O tratamento pode resultar em melhora clínica e prolongar a vida do animal, porém acredita-se que seja necessário o tratamento ao longo da vida, e alguns animais, no entanto, apresentam recaídas. O leite e a carne de animais tratados não devem ser utilizados para alimentação humana.

## Controle

### Notificação da doença

Os veterinários que encontrarem ou suspeitarem da paratuberculose devem seguir as recomendações nacionais e/ou locais para notificar a doença. A paratuberculose é uma doença relatada em diversos estados dos Estados Unidos; os regulamentos estaduais devem ser consultados para informações mais específicas. No Brasil a enfermidade é de notificação imediata em qualquer caso confirmado.

### Prevenção

*M. avium* ssp. *paratuberculosis* é geralmente introduzida em um rebanho a partir de animais infectados persistindo então na propriedade. Embora possa ser útil testar os animais a serem introduzidos no rebanho, os testes diagnósticos individuais não são confiáveis para assegurar a ausência de infecção, especialmente em animais com menos de três anos de idade. Por essa razão, os produtores rurais devem adquirir animais de reposição de rebanhos negativos, com bons registros e práticas de manejo. Múltiplos testes, conduzidos durante períodos prolongados, são geralmente necessários para determinar se o *M. avium* ssp. *paratuberculosis* existe no rebanho. Programas de controle, como o “John's Disease Herd Status Program” nos Estados Unidos, pode identificar rebanhos com baixo risco de infecção. Minimizar o contato entre animais silvestres e de produção reduz o risco de um animal silvestre infectar rebanhos livres de MAP, ou (mais provável) que um rebanho infectado transmite paratuberculose para espécies silvestres.

Quando a paratuberculose entrar na propriedade, as técnicas básicas de controle são: i) proteger os animais da exposição ao leite, colostro e fezes contaminadas enquanto eles são jovens e mais suscetíveis a infecções, e ii) reduzir ao máximo total a exposição do rebanho ao *M. avium* ssp. *paratuberculosis*. Embora essas medidas possam não eliminar o organismo, podem reduzir a prevalência da infecção e resultar em um menor número de animais com sinais clínicos.

Programas de teste e remoção dos positivos reduzem o nível de exposição, testando periodicamente os rebanhos e separando e/ou abatendo os animais infectados, especialmente aqueles que eliminam uma elevada quantidade de organismos. Os descendentes de mães infectadas, particularmente aquelas que estão doentes, também podem ser considerados para remoção. Espera-se que o manejo e descarte adequado dos excrementos possa auxiliar na redução à exposição ambiental. Deve ser evitado o acúmulo de excrementos e as superfícies devem ser mantidas limpas. Bebedouros e comedouros podem ser elevados para reduzir a contaminação. Água canalizada é menos provável de ser contaminada do que lagoas. Ocasionalmente (e.g., em países livres da doença), rebanhos inteiros podem ser

abatidos e substituídos por animais não infectados. Um estudo descobriu que lavar com alta pressão, desinfetar e aguardar por um período de duas semanas, reduziu a contaminação ambiental abaixo dos níveis detectáveis. Em rebanhos de bovinos de leite infectados, práticas de manejo ajudam a proteger os bezerros durante o período em que eles estão mais suscetíveis ao *M. avium* ssp. *paratuberculosis*. O parto das matrizes bovinas deve ser em um local higienizado e destinado a maternidade, a fim de minimizar a exposição da prole às fezes contaminadas no nascimento. Um estudo sugeriu que partos em compartimentos individuais são mais efetivos do que em grupo. Os bezerros também são separados de suas mães ao nascer, alimentados com colostro de matrizes livres do *M. avium* ssp. *paratuberculosis* (ou produtos que substituem o colostro) e criados separadamente do rebanho adulto. O substituto do leite ou o leite pasteurizado, ao invés do leite cru, deve ser oferecido aos bezerros até o desmame. Como esse organismo pode ainda estar presente em algum leite pasteurizados, acredita-se que o substituto do leite é mais seguro. Os programas de controle da paratuberculose nos Estados Unidos recomendam que bezerros permaneçam separados de bovinos adultos pelo menos durante o primeiro ano. Alguns autores sugerem que seria ideal separar bezerros de diferentes estágios de infecção; entretanto, isso pode ser inviável ou impossível de realizar. A quimioprofilaxia com monensina foi investigada em alguns bezerros.

Práticas de manejo semelhantes podem ser úteis em animais jovens ou de outras espécies, na medida que sejam práticos. A prática de alimentar algumas alpacas com colostro bovino foi mencionado como um possível fator de risco nessa espécie. Em todas as espécies, a alimentação com leite ou colostro aumenta os riscos de animais jovens serem expostos a um adulto que elimine *M. avium* ssp. *paratuberculosis*.

As vacinas estão disponíveis em alguns países para bovinos, ovinos e caprinos, e também foram investigadas em cervídeos. As vacinas podem reduzir a incidência de sinais clínicos e também diminuir a disseminação do organismo e são componentes importantes de alguns programas de controle em ovinos. O uso coerente da vacina nessas espécies, geralmente em animais jovens de reposição, parece reduzir a prevalência da infecção dentro do rebanho. Alguns países restringem o uso da vacina, geralmente devido a preocupações com a interferência nos testes de tuberculose.

Programas de controle da paratuberculose foram estabelecidos em diversos países. Eles variam em tamanho e extensão, de pequenos programas independentes, a grandes iniciativas administradas pelo governo. A maioria dos programas auxilia os produtores a identificar e manter os rebanhos livres da paratuberculose e/ou ajudar fazendas infectadas a reduzirem a prevalência da infecção. A erradicação é o objetivo final de alguns

programas nacionais, como os da Dinamarca e da Holanda. Alguns países contêm programas rigorosos que mantêm os rebanhos em regiões livres da paratuberculose.

## Morbidade e Mortalidade

*M. avium* ssp. *paratuberculosis* é comum em muitos países produtores de leite, onde aproximadamente 20 a 50% ou mais dos bovinos de leite estão geralmente infectados. Esse organismo também pode ser um problema significativo em ovinos, caprinos e cervos criados em cativeiro. Sua prevalência total é geralmente muito menor em bovinos de corte; porém, a paratuberculose pode ser um problema sanitário em alguns rebanhos de corte. Diversos zoológicos relataram encontrar *M. avium* ssp. *paratuberculosis*, incluindo alguns em ruminantes exóticos. Esse organismo foi descrito em suínos, porém as infecções parecem ser raras nessa espécie. A prevalência também tende a ser menor na maioria das populações de animais silvestres, embora parece existir reservatórios em algumas regiões.

A maioria dos bovinos e ovinos expostos ao *M. avium* ssp. *paratuberculosis* ou eliminam o organismo ou tornam-se portadores subclínicos, enquanto a minoria desenvolve sinais clínicos. Animais afetados eventualmente progridem ao óbito. Casos clínicos tendem a ser esporádicos na maioria das espécies, e a taxa de mortalidade é de aproximadamente 1% na maioria dos rebanhos de bovinos de leite. No entanto, cervos em cativeiro podem desenvolver surtos da doença rapidamente progressiva, com taxa de morbidade de até 20%, relatadas em alguns rebanhos ou em cervos-vermelhos. Em rebanhos bovinos recém infectados *M. avium* ssp. *paratuberculosis* geralmente é disseminado por anos até que o primeiro caso clínico apareça. Se não forem tomadas medidas preventivas, o número de animais infectados tende a aumentar gradativamente, animais jovens serem expostos a doses crescentes da bactéria, e casos clínicos aparecerem com maior frequência – primeiro em animais mais velhos e mais tarde, à medida que os níveis de exposição aumentam, também em animais jovens. Em rebanhos onde o microrganismo está disseminado, sinais clínicos podem ser vistos em bovinos de primeira e segunda cria, gestantes ou novilhas. A paratuberculose também pode causar perdas na produção, incluindo a redução na produção de leite, em bovinos infectados subclínicamente. A extensão das perdas na produção de leite é controversa. Um estudo recente sugeriu que a produção de leite pode retornar ao normal em bovinos que são capazes de controlar a infecção, e as perdas mais significativas ocorrem em animais que irão progredir até desenvolver os sinais clínicos.

A proporção de portadores que desenvolverá os sinais clínicos ainda é incerta; contudo, alguns estudos sugerem que a maioria dos bovinos e ovinos infectados são capazes de controlar o microrganismo e não desenvolver a doença durante a vida. Em bezerras,

cordeiros e cervos-vermelhos, a progressão da doença parece ser mais provável se infectados quando ainda jovens. Enquanto bovinos experimentalmente infectados podem repetidamente iniciar e parar de eliminar elevadas quantidades de micobactérias, um estudo recente sugeriu que somente uma pequena porcentagem de bovinos naturalmente infectados (<10%) tornam-se disseminadores, e esses animais geralmente progridem ao óbito ou são abatidos dentro de um ano. Nesse estudo, os animais que eliminam continuamente o *M. avium* ssp. *paratuberculosis* provavelmente se tornem grandes disseminadores, mesmo se o número de organismos for inicialmente baixo. Animais que eliminam microrganismos intermitentemente e em baixas quantidades parecem menos propensos a progredir para o desenvolvimento de sinais clínicos. Há também algumas evidências que a base genética pode influenciar na progressão da doença em bovinos e cervos-vermelhos; no entanto os genes envolvidos não são bem compreendidos.

## Saúde Pública

### Possível associação com doença de Crohn

*M. avium* ssp. *paratuberculosis* foi indicado a ter um papel em algumas doenças humanas. Em particular, alguns estudos sugerem que esse organismo pode estar envolvido na doença de Crohn, uma enterite crônica de humanos. A doença de Crohn, é caracterizada por períodos de mal-estar, dor abdominal, perda de peso crônica e diarreia, com remissões e recaídas. Inicia geralmente em pacientes de entre 16 e 25 anos de idade, e persiste por toda vida. A causa da doença de Crohn é desconhecida; entretanto, pode resultar de diversos fatores de interação incluindo predisposição genética, resposta imune anormal, e fatores ambientais como respostas a microrganismos intestinais.

O *M. avium* ssp. *paratuberculosis* pode ser encontrado tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com a doença de Crohn. No entanto, alguns estudos sugerem que o próprio organismo, seus ácidos nucléicos e/ou evidências sorológicas pela exposição são mais comuns em pessoas com a doença de Crohn. Esses estudos variam em sua metodologia e qualidade, e nem todos apresentam uma conexão. Um problema com a hipótese MAP é que estudos recentes não puderam encontrar uma associação entre a doença de Crohn e viver em uma fazenda, o contato com animais domésticos infectados e o consumo de produtos lácteos. Todavia, deve ser ter em mente que as fontes ambientais ou alimentares podem não ser a origem da exposição. Estudos até o momento não foram capazes de demonstrar a causa direta ou indireta para *M. avium* ssp. *paratuberculosis* na patogênese da doença de Crohn. Mesmo que esse organismo seja comum em pacientes, pode ser simplesmente um “espectador inocente” que

provavelmente irá crescer nas paredes intestinais inflamadas. Portanto, atualmente é incerto o papel que o *M. avium* ssp. *paratuberculosis* desenvolve na doença de Crohn, mas a possibilidade não pode ser descartada.

## Segurança da vacina

As vacinas para a paratuberculose, que são a base de óleo, podem causar reações locais severas incluindo descamação do tecido, sinovite crônica e tendinite, se forem injetados acidentalmente em humanos. A severidade da reação dependerá da quantidade da vacina injetada ou a quantidade de tecido danificado. Alguns casos podem exigir cirurgia.

## Situação no Brasil

No Brasil, a paratuberculose em animais é de notificação imediata em qualquer caso confirmado. Os registros da OIE indicam que a enfermidade esteve ausente do Brasil entre os anos de 2005 e 2013, havendo registro da enfermidade entre 2014 e 2018.

A doença foi relatada pela primeira vez em 1915 no estado do Rio de Janeiro, em animais importados da Bélgica; posteriormente foi identificada em animais oriundos da Holanda e da Argentina. A primeira ocorrência em um rebanho autóctone em 1960 no município de Petrópolis. Na literatura, há a descrição da doença em 11 dos 27 estados da federação, em todas as cinco regiões do país.

## Recursos da internet

International Association for Paratuberculosis

<http://www.paratuberculosis.org/>

Mycobacterial Diseases of Animals

<http://mycobacterialdiseases.org/>

The Merck Veterinary Manual

<http://www.merckvetmanual.com/>

University of Wisconsin School of Veterinary Medicine  
John's Information Center

<http://www.johnes.org/>

World Organization for Animal Health (OIE)

<http://www.oie.int>

OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrialmanual/access-online/>

OIE Terrestrial Animal Health Code

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrialcode/access-online/>

## Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária Dra. Anna Rovid Spickler, PhD, especialista veterinária do

Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária Instituto Federal Catarinense - *Campus* Concórdia.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento. Spickler, Anna Rovid. 2017. *Paratuberculose*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes RE e Sareta L. 2019. Disponível em <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets-pt.php?lang=pt>.

## Referências

- Albini S, Zimmermann W, Neff F, Ehlers B, Häni H, Li H, Hüsey D, Engels M, Ackermann M. Identification and quantification of ovine gammaherpesvirus 2 DNA in fresh and stored tissues of pigs with symptoms of porcine malignant catarrhal fever. *J Clin Microbiol*. 2003;41:900-4.
- Alcaraz A, Warren A, Jackson C, Gold J, McCoy M, Cheong SH, Kimball S, Sells S, Taus NS, Divers T, Li H. Naturally occurring sheep-associated malignant catarrhal fever in North American pigs. *J Vet Diagn Invest*. 2009;21(2):250-3.
- Anderson IE, Buxton D, Campbell I, Russell G, Davis WC, Hamilton MJ, Haig DM. Immunohistochemical study of experimental malignant catarrhal fever in rabbits. *J Comp Pathol*. 2007;136:156-66.
- Azevedo Costa É, de Marco Viott A, de Souza Machado G, Quaresma Bomfim MR, Magalhães Coelho F, Portela Lobato ZI, Resende M, Carvalho Guedes RM. Transmission of ovine herpesvirus 2 from asymptomatic boars to sows. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(12):2011-2.
- Bedelian C, Nkedianye D, Herrero M. Masai perception of the impact and incidence of malignant catarrhal fever (MCF) in southern Kenya. *Prev Vet Med*. 2007;78:296-316.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n. 50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadedoencasanimaisdenotificacaoobligatoria.pdf>. Acesso 5 Ago 2019.
- Brenner J, David D. Sheep-associated malignant catarrhal fever in cattle (SA-MCF). Recent clinical and epidemiological aspects in Israel. *Isr J Vet Med*. 2005;60: 19-22.
- Cleaveland S, Kusiluka L, ole Kuway J, Bell C, Kazwala R. Assessing the impact of malignant catarrhal fever in Ngorongoro district, Tanzania. Community-based Animal Health and Participatory Epidemiology Unit (CAPE), OAU, Nairobi, Kenya. 2001.



- Cooley AJ, Taus NS, Li H. Development of a management program for a mixed species wildlife park following an occurrence of malignant catarrhal fever. *J Zoo Wildl Med.* 2008;39(3):380-5.
- Costa EA, Bomfim MR, da Fonseca FG, Drumond BP, Coelho FM, Vasconcelos AC, Furtini R, Paixão TA, Tsolis RM, Santos RL, Resende M. Ovine herpesvirus 2 infection in foal. *Brazil. Emerg Infect Dis.* 2009;15(5):844-5.
- Crawford TB, Li H, Rosenburg SR, Norhausen RW, Garner MM. Mural folliculitis and alopecia caused by infection with goat-associated malignant catarrhal fever virus in two sika deer. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 15;221:843-7, 801.
- Cunha CW, Traul DL, Taus NS, Oaks JL, O'Toole D, Davitt CM, Li H. Detection of ovine herpesvirus 2 major capsid gene transcripts as an indicator of virus replication in shedding sheep and clinically affected animals. *Virus Res.* 2008;132:69-75.
- Dacorso Filho P, Campos ION, Faria JF, langenegger J. Doença de John (paratuberculose) em bovinos nacionais. *Arq Inst Biol Animal.* 1960; 3:129-139.
- Dettwiler M, Stahel A, Krüger S, Gerspach C, Braun U, Engels M, Hilbe M. A possible case of caprine-associated malignant catarrhal fever in a domestic water buffalo (*Bubalus bubalis*) in Switzerland. *BMC Vet Res.* 2011 2;7:78.
- Driemeier D, Cruz CEF, Gomes MJP, Corbellini LG, Loretti AP, Colodel EM. Aspectos clínicos e patológicos da paratuberculose em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq Vet Bras.* 1999; 19(3/4):109-115.
- Dupont O. Nota do Jornal do Commercio de 5 de novembro p.8, 1915.
- Fraser HI, Heide BWJ, Hicks CD, Otto SJG. Malignant catarrhal fever [online]. 2000 Mar. Disponível em: <http://duke.usask.ca/~misra/virology/stud2000/mcf2/mcf.html>. \* Acesso 11 Set. 2001.
- Garner G, Saville P, Fediaevsky A. Manual for the recognition of exotic diseases of livestock: A reference guide for animal health staff [online]. Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO]; 2003. B114 – Malignant catarrhal fever. Disponível em: <http://www.spc.int/rahs/Manual/BOVINE/MCFE.htm>. \* Acesso 21 Abr 2008.
- Gasper D, Barr B, Li H, Taus N, Peterson R, Benjamin G, Hunt T, Pesavento PA. Ibex-associated malignant catarrhal fever-like disease in a group of bongo antelope (*Tragelaphus eurycerus*). *Vet Pathol.* 2012;49(3):492-7.
- Goerigk D, Merbach S. [Clinical and pathological findings in an alpaca suffering from malignant catarrhal fever]. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* 2012;40(2):112-8.
- Heuschele WP. Malignant catarrhal fever. In: Foreign animal diseases. Richmond, VA: United States Animal Health Association, 1998. Disponível em: [http://www.vet.uga.edu/vpp/gray\\_book02/fad/mcf.php](http://www.vet.uga.edu/vpp/gray_book02/fad/mcf.php). \* Acesso 22 Abr 2008.
- Himsworth CG, Harms NJ, Wobeser G, Hill J. Bilateral perirenal hemorrhage in two Stone's sheep (*Ovis dalli stonei*): a possible manifestation of malignant catarrhal fever. *J Vet Diagn Invest.* 2008;20(5):676-8.
- Hussy D, Janett F, Albini S, Stauber N, Thun R, Ackermann M. Analysis of the pathogenetic basis for shedding and transmission of ovine gamma herpesvirus 2. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4700-4.
- Jacobsen B, Thies K, von Altröck A, Förster C, König M, Baumgärtner W. Malignant catarrhal fever-like lesions associated with ovine herpesvirus-2 infection in three goats. *Vet Microbiol.* 2007;124:353-7.
- Kahn CM, Line S, Aiello SE. The Merck veterinary manual. 10th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2010. Malignant catarrhal fever; p.687-9.
- Keel MK, Patterson JG, Noon TH, Bradley GA, Collins JK. Caprine herpesvirus-2 in association with naturally occurring malignant catarrhal fever in captive sika deer (*Cervus nippon*). *J Vet Diagn Invest.* 2003;15:179-83.
- Kleiboeker SB, Miller MA, Schommer SK, Ramos-Vara JA, Boucher M, Turnquist SE. Detection and multigenic characterization of a herpesvirus associated with malignant catarrhal fever in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) from Missouri. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1311-8.
- Li H, Brooking A, Cunha CW, Highland MA, O'Toole D, Knowles DP, Taus NS. Experimental induction of malignant catarrhal fever in pigs with ovine herpesvirus 2 by intranasal nebulization. *Vet Microbiol.* 2012;159(3-4):485-9.
- Li H, Cunha CW, Davies CJ, Gailbreath KL, Knowles DP, Oaks JL, Taus NS. Ovine herpesvirus 2 replicates initially in the lung of experimentally infected sheep. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 7):1699-708.
- Li H, Cunha CW, Taus NS. Malignant catarrhal fever: understanding molecular diagnostics in context of epidemiology. *Int J Mol Sci.* 2011;12(10):6881-93.
- Li H, Dyer N, Keller J, Crawford TB. Newly recognized herpesvirus causing malignant catarrhal fever in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Clin Microbiol.* 2000;38:1313-8.
- Li H, Gailbreath K, Bender LC, West K, Keller J, Crawford TB. Evidence of three new members of malignant catarrhal fever virus group in muskox (*Ovibos moschatus*), Nubian ibex (*Capra nubiana*), and gemsbok (*Oryx gazella*). *J Wildl Dis.* 2003;39:875-80.
- Li H, Gailbreath K, Flach EJ, Taus NS, Cooley J, Keller J, Russell GC, Knowles DP, Haig DM, Oaks JL, Traul DL, Crawford TB. A novel subgroup of rhadinoviruses in ruminants. *J Gen Virol.* 2005;86:3021-6.
- Li H, Keller J, Knowles DP, Crawford TB. Recognition of another member of the malignant catarrhal fever virus group: an endemic gammaherpesvirus in domestic goats. *J Gen Virol.* 2001;82:227-32.
- Li H, Keller J, Knowles DP, Taus NS, Oaks JL, Crawford TB. Transmission of caprine herpesvirus 2 in domestic goats. *Vet Microbiol.* 2005;107(1-2):23-9.
- Li H, O'Toole D, Kim O, Oaks JL, Crawford TB. Malignant catarrhal fever-like disease in sheep after intranasal inoculation with ovine herpesvirus-2. *J Vet Diagn Invest.* 2005;17:171-5.
- Li H, Taus NS, Lewis GS, Kim O, Traul DL, Crawford TB. Shedding of ovine herpesvirus 2 in sheep nasal secretions: the predominant mode for transmission. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5558-64.

- Li H, Wunschmann A, Keller J, Hall DG, Crawford TB. Caprine herpesvirus-2-associated malignant catarrhal fever in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Vet Diagn Invest.* 2003;15:46-9.
- Løken T, Bosman AM, van Vuuren M. Infection with ovine herpesvirus 2 in Norwegian herds with a history of previous outbreaks of malignant catarrhal fever. *J Vet Diagn Invest.* 2009;21(2):257-61.
- Moore DA, Kohrs P, Baszler T, Faux C, Sathre P, Wenz JR, Eldridge L, Li H. Outbreak of malignant catarrhal fever among cattle associated with a state livestock exhibition. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;237(1):87-92.
- Munday JS, French AF, Smith A, Wang J, Squires RA. Probable malignant catarrhal fever presented as transient generalised crusting dermatitis in a cow. *N Z Vet J.* 2008;56:89-93.
- Okeson DM, Garner MM, Taus NS, Li H, Coke RL. Ibex-associated malignant catarrhal fever in a bongo antelope (*Tragelaphus euryceros*). *J Zoo Wildl Med.* 2007;38:460-4.
- O'Toole D, Li H. Malignant catarrhal fever. In: Foreign animal diseases. Richmond, VA: United States Animal Health Association, 2008. p. 325-34.
- O'Toole D, Li H, Sourk C, Montgomery DL, Crawford TB. Malignant catarrhal fever in a bison (*Bison bison*) feedlot, 1993-2000. *Vet Diagn Invest.* 2002;14:183-93.
- O'Toole D, Taus NS, Montgomery DL, Oaks JL, Crawford TB, Li H. Intra-nasal inoculation of American bison (*Bison bison*) with ovine herpesvirus-2 (OvHV-2) reliably reproduces malignant catarrhal fever. *Vet Pathol.* 2007;44:655-62.
- Powers JG, VanMetre DC, Collins JK, Dinsmore RP, Carman J, Patterson G, Brahmabhatt D, Callan RJ. Evaluation of ovine herpesvirus type 2 infections, as detected by competitive inhibition ELISA and polymerase chain reaction assay, in dairy cattle without clinical signs of malignant catarrhal fever. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227:606-11.
- Pretorius JA, Oosthuizen MC, van Vuuren M. Gammaherpesvirus carrier status of black wildebeest (*Connochaetes gnou*) in South Africa. *J S Afr Vet Assoc.* 2008;79(3):136-41.
- Russell GC, Stewart JP, Haig DM. Malignant catarrhal fever: a review. *Vet J.* 2009;179(3):324-35.
- Santos JA, Silva NL. Sobre a 1ª. observação da paratuberculose no Brasil. *Bol Soc Bras Med Vet.* 1956; 24:5-14
- Schultheiss PC, Collins JK, Spraker TR, DeMartini JC. Epizootic malignant catarrhal fever in three bison herds: differences from cattle and association with ovine herpesvirus-2. *J Vet Diagn Invest.* 2000;12:497-502.
- Schultheiss PC, Van Campen H, Spraker TR, Bishop C, Wolfe L, Podell B. Malignant catarrhal fever associated with ovine herpesvirus-2 in free-ranging mule deer in Colorado. *J Wildl Dis.* 2007;43:533-7.
- Syrjälä P, Saarinen H, Laine T, Kokkonen T, Veijalainen P. Malignant catarrhal fever in pigs and a genetic comparison of porcine and ruminant virus isolates in Finland. *Vet Rec.* 2006;159:406-9.
- Taus NS, Traul DL, Oaks JL, Crawford TB, Lewis GS, Li H. Experimental infection of sheep with ovine herpesvirus 2 via aerosolization of nasal secretions. *J Gen Virol.* 2005;86:575-9.
- Traul DL, Li H, Dasgupta N, O'Toole D, Eldridge JA, Besser TE, Davies CJ. Resistance to malignant catarrhal fever in American bison (*Bison bison*) is associated with MHC class IIa polymorphisms. *Anim Genet.* 2007;38(2):141-6.
- United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. Malignant catarrhal fever [online]. USDA; 2000. Disponível em: [http://aphisweb.aphis.usda.gov/vs/ep/fad\\_training/Malivol5/mal5index.htm](http://aphisweb.aphis.usda.gov/vs/ep/fad_training/Malivol5/mal5index.htm). \* Acesso 10 Set 2001.
- Van Wuijckhuise-Sjouke L, Knibbe GC. [Large outbreak of malignant catarrhal fever in cattle]. *Tijdschr Diergeneeskd.* 2007;132:732-4.
- Vikøren T, Li H, Lillehaug A, Jonassen CM, Böckerman I, Handeland K. Malignant catarrhal fever in free-ranging cervids associated with OvHV-2 and CpHV-2 DNA. *J Wildl Dis.* 2006;42:797-807.
- Whitaker KA, Wessels ME, Campbell I, Russell GC. Outbreak of wildebeest-associated malignant catarrhal fever in Ankole cattle. *Vet Rec.* 2007;161:692-5.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2008. Malignant catarrhal fever. Disponível em: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.04.15\\_MCF.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.04.15_MCF.pdf) Acesso 31 Out 2012.

\*Link extinto em 2012