

Tratamento da tuberculose bovina com isoniazida¹

Jerome Langenegger², Charlotte Hubinger Langenegger² e João de Oliveira³

ABSTRACT.- Langenegger J., Langenegger C.H. & Oliveira J. 1981. [Treatment of bovine tuberculosis with isoniazide.] Tratamento da tuberculose bovina com isoniazida. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 1(1):1-6. Projeto de Patologia Animal, EMBRAPA, Km 47, Seropédica, RJ 23460 Brazil.

In a herd of 210 Holstein cattle, the intradermal tuberculin test revealed 149 positive reactors (70.9%). Tuberculosis was clinically evident in 21 animais (14.1%), the diagnosis being confirmed by both histology and the isolation of *Mycobacterium bovis*. The disease was treated with pure crystalized isoniazide, administered orally in doses of 25 mg/kg/day. The initial 60 doses were given on consecutive days and the remaining 60 doses three times a week on alternating days. During the medication, five clinically ill animals with advanced tuberculous lesions died, while the remaining sick animals recovered slowly. The efficacy of the therapeutic treatment was monitored for three years. Necropsy and bacteriological testing were done on 28 animais that died from other causes during the experimental period. Shrunken tuberculous lesions. Were found in eight of the animais necropsied, surrounded and invaded by an intense reaction of fibrous connective tissue. Direct culture and inoculation of suspect material into guinea pigs proved negative in all cases. Tuberculin testing, begun one month after the termination of the medication and continued at intervals of two, three and four month periods, permitted the accompaniment of the allergic desensitization over a period of 28 months. The mean of the increased thickness of the skin fold at the site of tuberculin inoculation of 149 animais was 7.5 mm before treatment with isoniazide and gradually fell to 1.4 mm by the end of the observations. At the termination of the experiment, only five animais showed reactions above 3 mm. Considering these animais and the five that died during medication as incured, the therapeutic efficacy of the treatment with isoniazide was 93.28%.

INDEX TERMS: Tuberculosis, cattle, therapy, therapeutic efficiency, isoniazide.

RESUMO.- Num rebanho de 210 bovinos de raça holandesa, a tuberculinização intradérmica revelou 149 reagentes positivos (70,9%). A tuberculose manifestou-se, por sintomas clínicos, em 21 animais (14,1%) e foi confirmada por exames anátomo-histopatológicos e pelo isolamento de *Mycobacterium bovis*. O tratamento da doença foi realizado com isoniazida pura cristalizada, administrada por via oral, em doses de 25 mg/kg/dia, sendo as primeiras 60 doses aplicadas em dias consecutivos e outras 60 em dias alternados, 3 vezes por semana. Durante a medicação morreram 5 bovinos dos clinicamente doentes e que eram portadores de lesões tuberculosas evoluídas; os demais recuperaram-se lentamente. A eficiência do tratamento terapêutico foi controlada durante 3 anos através de: a) exames necroscópicos e bacteriológicos de 28 animais que morreram por causas

intercorrentes; em 8 bovinos necropsiados foram encontradas lesões tuberculosas encarquilhadas, envoltas ou invadidas por intensa reação de tecido conjuntivo fibrótico; a cultura direta e a inoculação de material suspeito em cobaio foram negativas em todos os casos, b) tuberculinizações, a intervalos de 2, depois de 3 a 4 meses, iniciadas um mês após o término da medicação, que permitiram acompanhar a dessensibilização alérgica durante 2 anos e 4 meses. A média do aumento da espessura da dobra da pele no ponto de inoculação da tuberculina dos 149 animais, que antes da medicação com isoniazida era de 7,5 mm, caiu progressivamente até 1,4 mm. Na última havia apenas 5 bovinos com reações acima de 3 mm. Considerando estes e os 5 animais que morreram durante a medicação como não curados, a eficiência terapêutica da isoniazida foi de 93,28%.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Tuberculose bovina, terapia, eficiência terapêutica, isoniazida.

INTRODUÇÃO

O uso da isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico) no trata-

1 Aceito para publicação em 30 de julho de 1980.

² Pesquisador do Projeto de Patologia Animal, EMBRAPA, Km 47, Seropédica RJ 23460.

³ Fazenda Campo Verde, Município de Barbacena, Minas Gerais.

mento quimioterápico da tuberculose bovina teve início na Itália com o trabalho de Moretti e Pedini, publicado em 1952.

O medicamento foi administrado a bovinos com tuberculose evoluída, na razão de 4 mg/kg/dia, por via i.m. e por períodos de 30 a 60 dias. O resultado revelou melhora clínica, no entanto, na necropsia dos animais tratados persistiam as lesões. Observações semelhantes foram feitas, nos anos imediatos, por Mucci (1953), Matus e Pacheco (1953) e Sandro (1954).

O emprego de doses maiores, em torno de 10 mg/kg/dia e durante períodos mais longos de aplicação da isoniazida, proporcionou resultados mais animadores. Nai e Crespi (1958), Kleeberg (1959), Nai e Perini (1960) e Cerruti et al. (1961, 1962) observaram, além da melhora clínica, gradual dessensibilização alérgica, durante e depois da medicação, de até 75% dos animais tratados. Alguns dos animais aparentemente curados voltaram a ser reagentes positivos. Kleeberg (1959) comprovou, por exames anátomo-histopatológicos e bacteriológicos, cura de cerca de 50% dos animais tratados.

Os resultados do tratamento terapêutico e profilático obtidos durante a primeira década foram analisados em 1964 por Langenegger que salientou apresentarem eles, nesta fase inicial, grandes restrições para aplicação prática no combate da tuberculose bovina.

Na África do Sul, no entanto, Kleeberg (1963, 1966, 1967a,b), Kleeberg e Weyland (1961), Kleeberg e Worthington (1963) e Kleeberg et al. (1966) ampliaram os estudos sobre vários aspectos da posologia da isoniazida em bovinos, aplicaram, em larga escala, o tratamento em rebanhos altamente infectados e desenvolveram metodologia prática para o combate da tuberculose em áreas de alta prevalência, de cujos resultados cumpre destacar:

Categorias a) obtenção de melhores resultados com doses diárias de 20 mg/kg durante os primeiros 4 meses e de 10 mg/kg nos 3 meses subsequentes do que doses menores e durante mais tempo; a administração da isoniazida pura, finamente cristalizada, por via oral, tornou-se mais prática e o nível terapêutico do sangue persiste por mais de 18 horas; b) a aplicação da isoniazida por períodos de 7 a 8 meses permitiu a cura bacteriológica de 75% dos casos; nos demais, as amostras de *Mycobacterium bovis* isoladas eram resistentes à isoniazida, com exceção de apenas 3%, consideradas patogênicas. Foi comprovado experimentalmente que as amostras resistentes são pouco patogênicas para bovinos, o que parece indicar que o organismo hospedeiro pode eliminar estas formas resistentes após o tratamento; c) a dessensibilização alérgica gradual observada nos animais após o período da administração da isoniazida traduz alto índice de correlação com a cura da tuberculose; d) os maiores índices de cura da tuberculose bovina (até 90%) foram obtidos em fazendas nas quais os proprietários colaboravam eficientemente na administração do medicamento, na eliminação dos animais com tuberculose clinicamente muito evoluída e dos casos com mastite e na observação de medidas higiênicas e sanitárias gerais; e) nas fazendas em que não há possibilidade de isolar os animais infectados, o tratamento profilático, com 10 mg/kg/dia, durante 90 dias, dos animais negativos, permite mantê-los em promiscuidade com os tuberculosos durante o tratamento da doença; O quimioterapia e a quimioprofilaxia com o uso da isoniazida, nas

condições acima estabelecidas, podem substituir com vantagem o combate da tuberculose pelo método da vacinação e pelo da separação com eliminação dos reagentes, em áreas de alta incidência.

O presente trabalho teve por objetivo avaliar a eficiência terapêutica da isoniazida, em rebanhos de alto valor zootécnico dos quais não seria permitido eliminar qualquer animal antes, durante e após a medicação.

MATERIAL E MÉTODOS

O tratamento da tuberculose bovina com isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico) foi realizado num rebanho bovino da raça holandesa, de alto valor zootécnico, mantido em semi-estabulação, na "região da mata", no sul do Estado de Minas Gerais.

No início do tratamento, em 15.1.73, o rebanho contava com 210 animais, sendo 6 reprodutores, 118 vacas, 29 novilhas e 57 bezerros, dos quais 70,9% estavam contaminados pela tuberculose. A incidência da doença sobre as várias categorias pode ser vista no Quadro 1.

Quadro 1. Prevalência de tuberculose no rebanho antes do tratamento

Categorias	Nº de bovinos	Nº de positivos	%	Nº de negativos	%
Reprodutores	6	4	66,6	2	33,3
Vacas	118	111	94,0	7	6,0
Novilhas	29	15	51,7	14	48,2
Bezerros	57	19	33,3	38	66,6
	210	149	70,9	61	29,0

O diagnóstico da tuberculose no rebanho foi firmado com base nos sintomas clínicos, necropsia de animais doentes, isolamento e identificação do *Mycobacterium bovis* e, individualmente, pela tuberculinização intradérmica, na região da omoplata, anterior e posteriormente à espinha acromiana, com tuberculina bovina PPD contendo 50.000 UI/ml (5.000 UI/dose) e tuberculina aviária PPD com a concentração de 25.000 UI/ml (2.500 UI/dose) para excluir reações inespecíficas.

A espessura da dobra da pele antes da tuberculinização e as reações alérgicas após 72 horas eram mensuradas com paquímetro da marca Hauptner⁴. A inoculação da tuberculina foi feita com seringa automática da marca McIntock⁵.

Na interpretação das reações era avaliada a sensibilidade dolorosa do local da inoculação, registrando o aspecto da tumefação edematosa e mensurando o aumento da espessura da dobra da pele. Respeitadas as características mencionadas, as reações eram consideradas negativas quando o aumento não atingia a 1,5 mm, suspeito entre 1,5 e 2,9 mm e positivo quando era igual ou superior a 3,0 mm. A reação à tuberculina aviária, quando igual ou maior do que a da bovina, era interpretada como sensibilização alérgica inespecífica.

Foi utilizada isoniazida pura, finamente cristalizada, adquirida em barricas de 50 kg⁶, administrada aos bovinos por via oral na razão de aproximadamente 25 mg/kg de peso vivo, sendo 60 doses iniciais em dias consecutivos e mais 60 doses, em dias alternados, durante 20 semanas. Para facilitar a dosificação (medicação), os animais foram

⁴ H. Hauptner, Solingen, Alemanha Ocidental.

⁵ C.J. Hewlett & Son LTD, Watford, Herts, Inglaterra.

⁶ Farbenfabriken Bayer-Leverkusen, Alemanha Ocidental.

Quadro 2. Variação da dose de isoniazida para os animais de cada lote tratado

Limite de peso para agrupamento dos animais em lotes	Dose diária de isoniazida (g)	Variação da dose de isoniazida (mg/kg peso)
301-340	8	23,3-26,6
341-380	9	23,6-26,4
381-420	10	23,8-26,4
421-460	11	23,9-26,1
461-500	12	24,0-26,0
501-540	13	24,0-26,0
541-580	14	24,1-25,9
581-620	15	24,2-25,8

pesados e agrupados em lotes com variação de peso corporal de 40 kg. Em cada lote, todos os animais recebiam a mesma quantidade de isoniazida. Isto fazia variar de 23 a 26 mg/kg de peso vivo a dose, conforme exemplifica o Quadro 2.

A dose diária de isoniazida era misturada em cerca de 1 kg de ração concentrada e assim fornecida a cada animal. Observou-se que 8% dos animais recusaram ingerir espontaneamente a mistura do medicamento com a ração, alguns apenas temporariamente. Nestes casos, a dose de isoniazida era fornecida diretamente na boca do animal, que a deglutia enquanto era mantida elevada sua cabeça.

Mensalmente os animais eram repesados e redistribuídos em lotes para corrigir a posologia.

A eficiência do tratamento da tuberculose com a isoniazida foi acompanhada e controlada por:

a) observações clínicas dos animais doentes: foram registrados a frequência da tosse, o aumento ponderal, o apetite, o aspecto do pêlo e a regressão de lesão ganglionar;

b) exame bacteriológico do leite⁷: após o período da medicação foi coletada uma amostra composta de leite dos 4 quartos de cada vaca em lactação e posteriormente das outras, à medida que entravam em nova lactação; o sedimento do centrifugado foi submetido a exame microscópico em esfregaços corados pelo Ziehl-Neelsen, semeado em meio de Löwenstein sem glicerina e sem aeração e inoculado por via i.m. em cobaios, após descontaminação com solução de ácido sulfúrico a 6%;

c) controle da sensibilidade alérgica: a partir de um mês após o término da administração da isoniazida, foram feitas 11 tuberculizações durante o período de 28 meses de controle, inicialmente com espaços de 2 meses, depois com intervalos maiores, como mostra o Quadro 4;

d) necropsia de bovinos tratados: de julho de 1973 até dezembro de 1975, isto é, após o término da medicação, foram necropsiados 28

bovinos que morreram por várias causas intercorrentes; lesões suspeitas de tuberculose foram submetidas aos exames histopatológicos, bacteriológico e biológico com o intuito de comprovar ou excluir a infecção por *Mycobacterium bovis*.

RESULTADOS

O rebanho bovino, no início do tratamento, contara com 149 animais reagentes positivos ao teste da tuberculinização, com maior frequência nas vacas, como mostra o Quadro 1.

Dos 149 bovinos reagentes, 21 (14,1%) apresentavam sintomas clínicos denunciando a infecção tuberculosa. Mais frequentemente foi observada a tosse crônica seca em animais ainda em bom estado de nutrição, mas também em outros, em que se evidenciava a progressiva emaciação, com pêlos mal acamados, ásperos e sem brilho. Neste grupo de animais se encontraram as 5 vacas que apresentavam dificuldade respiratória, linfadenomegalia, inapetência e apatia geral, uma delas com mastite crônica fibrosa, que morreram durante o período da medicação. A necropsia destas confirmou lesões pulmonares extensas, em uma com pleuriz e em duas com metástases em vários órgãos, inclusive no úbere. O Quadro 3 mostra os resultados dos exames laboratoriais.

A eficácia do tratamento da tuberculose dos 149 bovinos com isoniazida foi avaliada pelos critérios indicados em seguida, na impossibilidade de serem os animais sacrificados no final do tratamento:

a) Resposta clínica. Excetuando-se dos 21 bovinos clinicamente doentes, os 5 que morreram durante o tratamento por causa dos processos tuberculosos muito evoluídos, os outros apresentaram nítida recuperação física e progressiva diminuição da tosse nos primeiros 60 dias de tratamento. No final da medicação não foram encontrados animais clinicamente doentes.

b) Controle bacteriológico do leite. Após o término do tratamento, o exame bacteriológico, complementado pela inoculação do sedimento da amostra composta de leite de cada vaca em cobaios, não possibilitou isolar nenhuma amostra de *Mycobacterium bovis*, nem reproduzir a tuberculose nos cobaios.

c) Controle de sensibilidade alérgica. Antes do tratamento, a tuberculinização dos 149 animais reagentes revelou reações alérgicas com aumento médio de 7,5 mm na espessura da dobra da pele no ponto de inoculação da tuberculina.

Trinta dias após o término da série de 120 aplicações de isoniazida, a tuberculinização revelou que em 15,4% dos animais o aumento da espessura da dobra da pele era inferior a 3 mm, limite da reação positiva, e que 84,5% ainda apresentaram reações positivas. O aumento médio era de 5,4 mm.

Quadro 3. Resultado do exame de vacas doentes que morreram durante o tratamento

Nome das vacas	Dias após início da medicação	Localização da tuberculose	Resultado dos exames		
			Microscópico	Bacteriológico	Biológico (cobaia)
Toby	2	Tbc generalizada	+	+	+
Mimi	22	Tbc pulmonar bilateral	+	+	+
Meka	43	Tbc generalizada	+	+R	-
Sal	51	Tbc pulmonar	+	+R	-
Fräulein	90	Tbc pulmonar, pleuriz	-	-	-

+ R = Culturas de *M. bovis* resistentes à isoniazida, não patogênicas para cobaios.

Quadro 4. Resultados do tratamento dos bovinos com isoniazida

Número de bovinos	Data da tuberculinização	Período após início da medicação	Média de aumento de espessura da dobra da pele (mm)	% de bovinos com reações negativas
149	15.01.73	0,0 ^(a)	7,5	0,0
136 ^(b)	5.08.73	7,5 (meses)	5,4	15,4
138	8.10.73	9,5 (meses)	4,4	32,6
138	10.12.73	11,5 (meses)	3,3	52,9
135	11.02.74	13,5 (meses)	2,5	68,8
131	29.04.74	15,5 (meses)	2,2	74,0
129	15.07.74	18,0 (meses)	1,9	79,0
128	4.10.74	21,0 (meses)	1,8	89,0
124	17.01.75	24,0 (meses)	1,8	84,0
114	24.05.75	27,0 (meses)	2,0	79,9
110	19.07.75	30,0 (meses)	2,0	82,8
107	28.11.75	34,0 (meses)	1,4	95,4

(a) Início do tratamento com isoniazida.

(b) Sete vacas não puderam ser tuberculinizadas nesta oportunidade.

Dentre os regentes positivos, 18,3% dos animais revelaram reações maiores que as demonstradas na tuberculinização inicial, antes do tratamento.

Nas tuberculinizações subseqüentes verificou-se gradual dessensibilização como se verifica no Quadro 4 e Fig.1. A dessensibilização não era uniforme, observando-se, de quando em vez, em cerca de 20% dos animais, fases em que as reações eram temporariamente maiores do que as anteriores ou passavam de negativas para positivas. A curva da Fig. 2 reflete em conjunto esta oscilação. Em alguns animais as reações diminuíam rapidamente enquanto que em outros a dessensibilização foi muito lenta.

Na última tuberculinização, realizada 34 meses após o início do tratamento, verificou-se que a média do aumento da espessura da dobra da pele acusou apenas 1,4 mm e que apenas 5 (4,5%) animais ainda apresentaram reações iguais ou superiores a 3 mm.

d) Exames necroscópicos. Dado o valor zootécnico do rebanho, não foi possível sacrificar *ad libitum* os bovinos tratados

para a comprovação da eficiência da isoniazida logo após o término do tratamento. No entanto, puderam ser examinados anátomo-patologicamente e bacteriologicamente 28 (18,7%) animais que morreram por causas intercorrentes durante o período de julho de 1973, após o término da medicação, a dezembro de 1975.

Em apenas 8 destes bovinos foram encontrados macroscopicamente restos de lesões tuberculosas encarquilhadas, envoltas ou invadidas por intensa reação do tecido conjuntivo fibrótico, formando cápsulas, traves ou trabéculas. A cultura em meios adequados e a inoculação do material suspeito em cobaias não permitiram obter crescimento de *Mycobacterium bovis* nem a produção de lesões tuberculosas nos animais de experimentação.

Nos demais bovinos necropsiados não puderam ser evidenciadas mais lesões ou vestígios que lembrassem as da tuberculose.

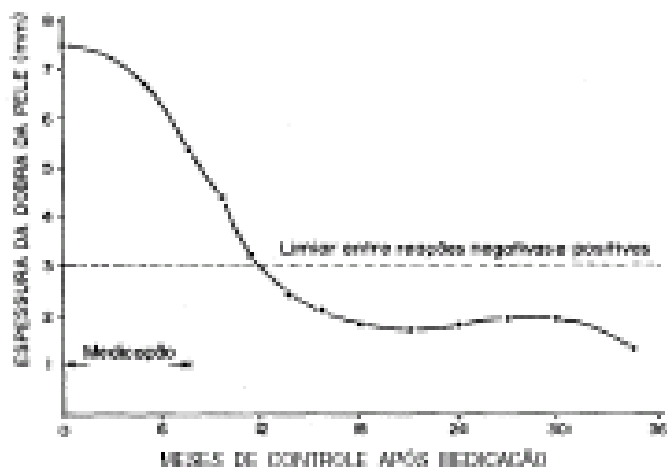


Fig.1. Declínio médio da sensibilidade alérgica nos bovinos após o tratamento da tuberculose com isoniazida.

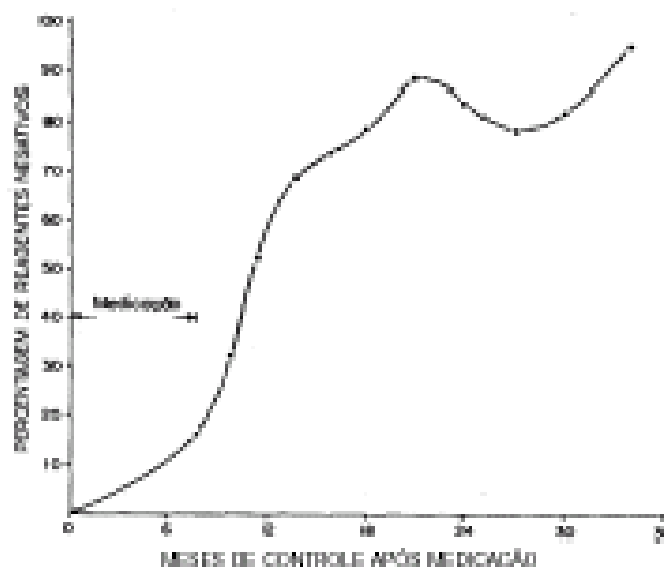


Fig.2. Percentual de bovinos que se tornaram reagentes negativos após a medicação com isoniazida.

Considerando os 5 reagentes positivos do último controle pela tuberculinização e os 5 animais que morreram no início do tratamento como casos não curados, a eficiência terapêutica da isoniazida foi de 93,28%.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A posologia preconizada previu medicação inicial mais intensa, com doses em torno de 25 mg/kg/dia, com duração de apenas 60 dias. Esta modificação em relação à posologia indicada por Kleeberg (1967b) se justifica considerando-se que:

a) o limiar da toxicidade da isoniazida pura cristalizada, administrada por via oral, está em torno de 30 mg/kg/dia; sintomas neurotóxicos e ataxias locomotoras se tornam regulares com doses de 60 a 70 mg, como demonstraram Kleeberg et al. (1966) e Kleeberg (1967b); com 25 mg ficou assegurada boa margem de tolerância; o aumento da dose permitiu também reduzir o período de aplicação; o limite de 60 dias foi adotado arbitrariamente, embora haja evidências de que a dose de 25 mg permite obter níveis sanguíneos e tissulares (Kleeberg & Weyland 1961), de ação bacteriostática, inibindo a síntese do ADN do *M. bovis* e consequentemente sua vitalidade (McClatchy, 1971) no período de 60 dias. Kleeberg (1967b) demonstrou que, em animais tratados com doses de 10 a 20 mg/kg/dia, durante 2 a 3 meses, apenas em 30% dos casos conseguiu isolar germes patogênicos (não resistentes à isoniazida); com doses de 25 mg é de se supor que haja maior índice de inativação das micobactérias durante os 60 dias;

b) o rescaldo com doses de 25 mg/kg/dia, administradas em dias alternados, 3 vezes por semana, durante 20 semanas, ao invés de 10 mg em dias consecutivos, faz com que as micobactérias ainda viáveis sofram a ação intermitente de taxas altas seguidas de curtos períodos de baixa concentração da isoniazida; os resultados do presente trabalho mostram que o tratamento mais intensivo inicial complementado pelo rescaldo assim aplicado revelou bom efeito;

c) a modificação da posologia ainda se justifica por ser mais econômica; uma vaca com 500 kg necessita de 1.500 g, ao passo que pelo esquema utilizado por Kleeberg (1967b) seriam necessários 1.700g para obter resultados não superiores.

A análise do declínio da sensibilidade alérgica obtida por 11 tuberculinizações após o término da medicação (Quadro 4 e Fig. 1) mostra que durante o primeiro ano houve acentuada queda das reações e que, no segundo ano, esta continuava porém muito mais lentamente. No início do terceiro ano pós-tratamento surgiu ligeira elevação da média das reações, por razões desconhecidas.

Durante o período da medicação não foi traçada a curva pois as tuberculinizações nesta fase podem revelar falsas reações negativas e ocasionalmente também provocar respostas hiperalérgicas (Cerruti & Quesada 1964, Gianinni & Dotta 1970). Neste período, a sensibilidade alérgica caiu de 7,5mm para 5,4 mm, mas apenas 15,4% dos animais apresentaram reações inferiores a 3 rum, limiar da positividade em relação à tuberculina usada. Por outro lado, verificou-se que no final do período da medicação (7,5 meses após o início do tratamento) 18,3% dos animais apresentavam reações maiores do que as registradas na tuberculinização inicial.

Parecia, à primeira vista, que estes animais não estariam curados, no entanto, nos meses seguintes houve rápido declínio.

Este fenômeno pode estar relacionado com a descoberta e remoção por fagocitose de germes mortos ou resistentes à isoniazida, encontrados na lesão tuberculosa, na fase de reabsorção das massas caseo-calcárias pelo organismo animal, e cujo contato reestimularia a sensibilidade alérgica.

O controle do declínio da sensibilidade alérgica demonstrou que somente no período entre 12 e 18 meses após o início do tratamento, as reações se tornaram inferiores a 3,0 mm na maioria dos animais. Se dois exames negativos consecutivos, com intervalo de 6 meses, asseguram a cura (Kleeberg 1967b), conclui-se que o tratamento da tuberculose requer um período mínimo de 18 a 24 meses, incluindo a medicação propriamente dita e o controle da sensibilidade alérgica pela tuberculinização de 6 em 6 meses.

Os animais que ao cabo de 2 anos ainda apresentam reações positivas fracas, até o aumento de 5 mm, devem ser mantidos isolados e sob observação durante mais um ano. Os reagentes fortes deveriam ser eliminados.

Como medidas complementares no tratamento da tuberculose recomenda-se a separação dos animais doentes, de preferência em local afastado. Na fazenda em que foi realizado o presente trabalho foram afastados da sede os animais negativos. Os bezerros foram alimentados com leite pasteurizado aproveitando-se o laticínio da fazenda. A isoniazida eliminada no leite não atinge concentração terapêuticas e além disso é inativada pela pasteurização (Kleeberg et al. 1961). Os bezerros nascidos das vacas infectadas, durante o tratamento e depois dele, permanecem com a mãe durante os primeiros três dias de vida para melhor aproveitamento do colostro e depois eram transferidos para o rebanho indene que crescia rapidamente sem registrar nenhum caso de tuberculose durante os três anos de controle. Este consistia em tuberculinizações de todos os animais incluindo os recém-nascidos, inicialmente de dois em dois meses e depois a intervalos maiores. As pesquisas de Kleeberg (1966) mostraram que, na impossibilidade de haver condições para a separação dos doentes, estes poderão permanecer no estábulo, desde que os animais negativos recebam tratamento profilático de 10 mg/kg/dia de isoniazida durante um período de 90 dias, a partir do início do tratamento dos animais infectados.

Recomenda-se ainda que durante o tratamento sejam adotadas medidas higiênicas mais rigorosas tais como, particularmente, efetuar desinfecções semanais dos comedouros, evitar o uso dos bebedouros coletivos comunicantes, manter os animais nos mesmos lugares no estábulo; examinar cães e gatos que tiverem acesso ou foram alimentados com leite antes do início do tratamento, evitar a entrada e saída de animais do rebanho durante o tratamento da tuberculose.

Seria de interesse para as autoridades sanitárias que a venda da isoniazida fosse condicionada à prescrição do médico veterinário e que o tratamento de animais tuberculosos em fazendas fosse acompanhado por sanitaristas dos serviços oficiais.

REFERÊNCIAS

- Cerruti C.G., Quesada A. & Corcione B. 1961. Sull'attività dell'idrazide dell'acido isonicotinico (I.N.I.) nella infezione tubercolare bovina. Atti Soc. Ital. Sci. Vet. 15:775-786.
- Cerruti C.G., Quesada A. & Corcione B. 1962. Ulteriori indagini sull'attività

- dell'idrazide dell'acido isonicotinico (I.N.I.) nella infezione tubercolare bovina in campo pratico. Atti Soc. Ital. Sci. Vet. 16:513-522.
- Cerruti C.G. & Quesada A. 1964. Reazioni precocissime alla tubercolina in bovini sottoposti a trattamento con idrazide dell'acido isonicotinico (I.N.I.). Zooprofilassi 19:605-620.
- Gianini C. & Dotta U. 1970. [Influence of isoniazid used as a loading test upon the allergic reaction of cattle to tuberculin.] Atti Soc. Ital. Buiatria 2:588-595. (Vet. Bull. 41, Abstr. n° 2776)
- Kleeberg H.H. 1959. The treatment of tuberculosis in man and animals with isoniazid. Preliminary report. J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 30:69-73.
- Kleeberg H.H. 1963. Eradication of bovine tuberculosis. J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 34:393-398.
- Kleeberg H.H. 1966. Chemotherapy and chemoprophylaxis of tuberculosis in cattle. Adv. Tuberc. Res. 15:189-269.
- Kleeberg H.H. 1967a. The use of chemotherapeutic agents in animals tuberculosis. Veterinarian, Oxford, 4:197-211.
- Kleeberg H.H. 1967b. La quimioterapia, nuevo recurso para la erradicación de la tuberculosis bovina. Noticias Medico Veterinarias, Bayer Leverkusen, 2/3:128-145.
- Kleeberg H.H., Gericke J.J. & Weyland H. 1961. The excretion and stability of isoniazid in cows milk. J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 32:77-83.
- Kleeberg H.H. & Weyland H. 1961. Isoniazid administration and blood level in cattle. J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 32:349-353.
- Kleeberg H.H. & Worthington R. W. 1963. A modern approach to the control of bovine tuberculosis. J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 34:383-391.
- Kleeberg H.H., Nixon R.C. & Worthington R.W. 1966. Evaluation of isoniazid in the field control of bovine tuberculosis. J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 37:219-228.
- Langenegger J. 1964. Considerações sobre o emprego da isoniazida no tratamento da tuberculose bovina. Biológico, S. Paulo, 30:251-261.
- Matus M.P. & Pacheco E.P. 1953. La hidrazida del acido isonicotinico en los bovinos reaccionantes a la tuberculina. Proc. VIth Congr. Int. Microbiol., Rome, vol 1, p. 297-298.
- McClatchy J.K. 1971. Mechanism of action of isoniazid on *Mycobacterium bovis* strain BCG. Infection & Immunity 3:530-534.
- Moretti B. & Pedini B. 1952. Primi rilievi sul trattamento, con idrazide dell'acido isonicotinico, de forme acute di tuberculosi bovina. Nuova Vet. 28:345-351,390-396.
- Mucci G. 1953. Considerazioni i rilievi clinici sull'applicazione dell'idrazide iso-nicotinico nella tuberculosi bovina. Zootec. Vet. 8:278-283.
- Nai D.D. & Crespi A. 1958. Sulla negativizzazione della reazione tubercolinica nei bovini trattati con isoniazide. Atti. Soc. Ital. Sci. Vet. 12:640-643.
- Nai D.D. & Perini G. 1960. Ulteriori osservazione sulla negativizzazione allergica dei bovini tubercolino-positivi trattati con isoniazide. Atti Soc. Ital. Sci. Vet. 14:612-616.
- Sandro C. 1954. La cura dei bovini tuberculotici con la idrazide dell'acido iso-nicotinico, unita a sali di calcio e di magnesio. Clin. Vet., Milano, 77:79-89.