

TRATAMENTO INTERMITENTE DA TUBERCULOSE BOVINA COM ISONIAZIDA¹

JEROME LANGENEGGER², GILMAR OLIVEIRA LEITE³ e JARBAS OLIVEIRA JR.⁴

ABSTRACT.- Langenegger J., Leite G.O. & Oliveira Jr, J. 1991. [Intermittent treatment of bovine tuberculosis with isoniazid.] Tratamento intermitente da tuberculose bovina com isoniazida. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 11(3/4):55-59. Embrapa-NPSA, Km 47, Seropédica, Rio de Janeiro 23851, Brazil.

An intermittent treatment regimen for bovine tuberculosis with isoniazid was used. Fifty five positive and 13 suspect reactors were treated orally with cristalized isoniazid (25 mg/kg bw) mixed in a concentrated ration given 3 times a week, during 6 months. The cure of the tuberculosis was evaluated after the treatment by allergic desensitization with comparative tuberculinizations performed in 3 months intervals, during a year. The monitoring showed progressive reduction of the allergic sensitivity until definitive disappearance. At 90 days pos-treatment there were 31 negative, 19 suspect and 18 positive reactors; at 180 days, 47 were negative, 10 suspect and 11 positive; at 270 days, 51 were negative, 12 suspect and 5 weakly positive, and at 360 days, 63 were negative, 5 suspect and no one anymore positive. As it was demonstrated experimentally, the pos-treatment suspect reactors may be considered infection-free and so the cure rate was 100 percent. This experiment showed that the intermittent 3 week dosages were as good as the continuous regimen with the advantage of about 40 percent cost reduction.

INDEX TERMS: Tuberculosis, bovine, intermittent treatment, isoniazid.

SINOPSE.- Foi adotado um regime de tratamento intermitente da tuberculose com isoniazida em 55 bovinos reagentes positivos e 13 suspeitos. A isoniazida em forma de sal cristalizado foi fornecida aos animais misturada em ração concentrada, em doses de 25 mg/kg p.v., nas 2.^{as}, 4.^{as} e 6.^{as} feiras, durante 6 meses. A cura da tuberculose foi avaliada pela dessensibilização alérgica, após o término do tratamento através de tuberculinizações comparativas realizadas de 3 em 3 meses, durante um ano. Este monitoramento revelou progressiva redução da sensibilidade alérgica até o desaparecimento definitivo. Aos 90 dias pós-tratamento já havia 31 (45,5%) bovinos negativos, 19 (27,9%) suspeitos e 18 (26,4%) positivos; aos 180 dias, 47 (69,1%) negativos, 10 (14,7%) suspeitos e 11 (15,1%) positivos; aos 270 dias, 51 (75,0%) negativos, 12 (17,6%) suspeitos e 5 (7,3%) positivos e aos 360 dias, 63 (92,6%) negativos, 5 (7,3%) suspeitos e nenhum mais positivo. Como os reagentes suspeitos, no final do tratamento podem ser considerados livres da infecção, o percentual de curas foi de 100%, mostrando que o tratamento intermitente com 3 dosagens de isoniazida semanais foi tão eficiente quanto o regime contínuo. O regime intermitente reduziu de 120 para 80 o número de doses administradas e reduziu o custo em 40%.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Tuberculose, bovinos, tratamento intermitente, isoniazida.

INTRODUÇÃO

A hidrazida do ácido isonicotínico (isoniazida) reúne um conjunto de propriedades que a torna um quimioterápico eficaz e prático para o combate da tuberculose bovina em países que não podem adotar o abate e a indenização dos reagentes. Em doses altas a isoniazida exerce ação bactericida sobre o *Mycobacterium bovis* e em doses menores atua como bacteriostático, levando a micobactéria a um estado de latência com progressiva perda de patogenicidade e morte quando a administração é prolongada (Kleeberg 1967). Em culturas de *M. bovis* (amostra BCG) foi demonstrado que a isoniazida inibe a síntese do DNA, RNA e proteína. A inibição do DNA provoca perda da viabilidade da cultura (McClatchy 1970).

A isoniazida pura, em forma de sal cristalizado, quando fornecida ao bovino, por via oral, misturado na ração ou dissolvido na água ou no leite, em doses adequadas, alcança níveis terapêuticos no soro-sangüíneo, nos tecidos e se difunde rapidamente nas lesões causadas pela tuberculose, mantendo-os durante 18 a 24 horas (Kleeberg & Weyland 1961, Cerruti et al. 1961, Straka 1968).

A posologia utilizada no tratamento da tuberculose bovina variou muito nos últimos três decênios. A dosagem inicialmente utilizada foi de apenas 4 mg/kg p.v. e passou a ser até de 30 mg; as vias subcutânea e intramuscular foram substituídas pela via oral; a duração da medicação contínua variou de 30 dias até 30 meses e as per-

¹ Aceito para publicação em 7 de maio de 1990.

² Núcleo de Pesquisa de Saúde Animal (NPSA), Embrapa, Km 47, Seropédica, Rio de Janeiro 23851.

³ Laboratório Nacional de Referência Animal (Lanara), Av. Rômulo Joviano s/n, Pedro Leopoldo, Minas Gerais 33600.

⁴ Clínica Veterinária (Cliveti), Rua Oscar Guedes nº 4, Itanhandu, Minas Gerais 37464.

Quadro 1. Retrospecto resumido sobre a posologia usada no tratamento da tuberculose bovina com isoniazida

Referência	Ano	Número de bovinos tratados	Via	Dosagem da isoniazida	Regime de medicação	Resultados
Moretti & Pedini Pedini Mucci Sandro	1952 1953 1953 1954	Alguns animais clinicamente doentes	im	4 mg/kg	Durante períodos de 30 a 60 dias consecutivos	Os bovinos tratados apresentaram apenas alguma melhora clínica
Avellini & Figorelli	1954	4 bezerros (inf. exp.)	sc	10 mg/kg	Durante 60 dias consecutivos	49 dias após os animais não mais reagiram ao teste da tuberculina. Nas lesões ainda havia <i>M. bovis</i> .
Rosatti & Tini	1955	7 bovinos		4 mg/kg e 8 mg/kg	Durante 2 períodos de 60 dias consecutivos; no 2º, dose dobrada	Em um animal desapareceu a reação alérgica e não havia mais lesões
Avellini	1957	4 bezerros (inf. exp.)	sc	6 mg/kg associado com estreptomicina	Durante 48 dias consecutivos	Após 45 dias encontraram lesões discretas; em 2 casos ainda isolaram <i>M. bovis</i>
Nai & Crespi	1958	77 50 (em várias propriedades)	im ou oral	4 a 5 mg/kg 10 mg/kg	Séries de 15 dias consecutivos alternados por 15 dias de descanso, durante períodos de até 18 meses	54,5% de curas; 19,4% após aparente cura voltaram a reagir e 25,9% sempre continuaram reagindo à tuberculina
Nai & Perini	1960	413 (em várias propriedades)	sc ou oral	5 mg/kg 10 mg/kg	Durante períodos de 2 a 12 meses, em parte intercalado com pausa de 15 dias	Após período de 3 anos 73,3% de curas
D'Ascanti & Micozzi	1961	29	sc ou oral	4 a 5 mg/kg	Durante períodos de 50 a 70 dias consecutivos; em 8 animais foi repetido o mesmo regime	41,37% de curas; 41,37% após aparente cura voltaram a reagir; 17,26% sempre continuaram reagindo à tuberculina
Cerutti et al.	1961	165	oral	5 a 10 mg/kg	Durante períodos de 1 a 4 meses em dias consecutivos	70% dos animais deixaram de reagir durante ou após o tratamento
Cerutti et al.	1962	145	oral	10 mg/kg	Durante 250 dias consecutivos	80,7% de curas; 17,9% reação suspeita; 1,4% reagentes positivos
Penha & Amaral	1963	16 (recém infectados)	sc	10 mg/kg	Diariamente até tornarem-se negativos ($\pm$ 5 meses)	93,7% de curas
Dormer et al.	1961	85	oral	5 a 20 mg/kg	Durante 30 meses consecutivos	36% de curas; 37% reagentes suspeitos; 27% reagentes positivos
Kleeberg	1959	330 (em várias propriedades)	oral	10 mg/kg	Durante períodos de 2 a 10 meses em dias consecutivos	50% de cura estéril; após 3 meses, 12% não mais reagiu à tuberculina, aos 6 meses 29%; 16% tiveram cura aparente
Kleeberg & Worthington	1963	913 (vários rebanhos)	oral	10 mg/kg e 15 mg/kg	Durante períodos de 7 a 11 meses em dias consecutivos	75% de curas, comprovadas bacteriologicamente em 158 animais necropsiados
Kleeberg et al.	1966	1323 209 464 170 254 18 171 84 170 65 19	oral oral oral oral oral oral oral oral oral	10 mg/kg 15 mg/kg 20 mg/kg 25 mg/kg 30 mg/kg 10 mg/kg e 20 mg/kg 20 mg/kg e 30 mg/kg 20 mg/kg e 10 mg/kg 25 mg/kg e 10 mg/kg 30 mg/kg e 10 mg/kg 30 mg/kg e 10 mg/kg	Doses diárias por 6 a 11 meses Durante 2 meses, depois durante 5 meses Durante 4 meses, depois durante 3 meses Durante 4 meses, depois durante 4 meses Durante 4 meses, depois durante 3 meses Durante 3 meses, depois durante 6 meses Durante 3 meses, depois durante 3 meses	78% de curas, comprovadas bacteriologicamente em 2/3 bovinos necropsiados
Castagnino et al.	1973	50	oral	20 mg/kg e 10 mg/kg	Durante 3 meses, depois durante 4 meses	Um ano após, não foram encontradas lesões ativas de tuberculose no abate
Langenegger et al.	1981	149	oral	25 mg/kg	Durante 2 meses em dias consecutivos e depois, intermitentemente 3 x por semana, durante 20 semanas	93,28% de curas
Langenegger et al.	1988	409	oral	25 mg/kg	Idem, porém o medicamento foi fornecido em cochos coletivos (tratamento massal)	96,40% de curas

centagens de curas cresceram progressivamente como mostra resumidamente o Quadro 1.

Predominantemente o regime de medicação da isoniazida, tanto na medicina humana quanto na da veterinária, consistia na administração contínua, diária, por períodos longos. Em tratamentos mais recentes foram usadas dosagens maiores nos primeiros meses do tratamento e a duração foi sendo reduzida até 6 meses.

No tratamento da tuberculose bovina a medicação intermitente se limitou a alguns ensaios, em que períodos de administração contínua por 15 ou 60 dias eram interrompidos por 15 dias de descanso (Rosati & Tini 1955, Nai & Crespi 1958, Nai & Perini 1960, D'Ascani & Micozzi 1961).

Langenegger et al. (1981a) vinham utilizando um regime misto em que nos primeiros 60 dias a isoniazida era administrada diariamente e depois num período de 4 meses e 21 dias o medicamento era fornecido em dias alternados, ou mais precisamente, nas 2.^{as}, 4.^{as} e 6.^{as} feiras, em doses de 25 mg/kg p.v., obtendo-se com esta posologia, em média, 95% de curas estéreis dos animais tratados nos últimos 15 anos.

No decurso destes trabalhos anteriores foram necropsiados animais no final do período intensivo de tratamento, isto é, no final dos 60 dias de aplicação contínua, verificando-se que nas lesões grandes com mais de 2 cm de diâmetro encontravam-se ainda, no interior da lesão, *M. bovis* vivos e patogênicos. Como ocorria a cura com o prosseguimento do tratamento em dias alternados, optou-se por utilizar a medicação intermitente desde o início do tratamento. O resultado desta experimentação será apresentado a seguir.

MATERIAL E MÉTODOS

A experimentação foi realizada numa fazenda em Itanhandu-MG, cujo rebanho leiteiro da raça holandesa preto-e-branca, com 254 animais, acusou a presença de 55 reagentes positivos e 13 suspeitos para tuberculose. O diagnóstico alérgico da tuberculose foi feito com tuberculina PPD bovina, contendo 5.000 UI por dose e tuberculina PPD aviária com 2.500 UI. Os critérios de interpretação das reações obedeceram às normas oficiais adotadas pelo Ministério da Agricultura (Langenegger et al. 1981b) nas quais, a tuberculinização comparativa simultânea prevê o uso da chave esquematizada no Quadro 2.

Os bovinos reagentes foram submetidos à inspeção clínica em que foi dada atenção especial à alterações dos linfonodos externos e verificada a incidência de tosse. A anamnese indicou a existência da tuberculose em anos anteriores.

Os bovinos reagentes positivos e suspeitos foram isolados dos demais animais da fazenda em pasto e abrigo próprios e o peso corporal de cada animal foi avaliado por estimativa.

O tratamento da tuberculose foi feito com a hidrazida do ácido isonicotínico (isoniazida), sob forma de sal cristalizado, fornecida por via oral aos bovinos misturada na ração concentrada, individualmente, quando estes estavam presos nos cochos. A dose de 25 mg/kg p.v. correspondia a 10 g de isoniazida para um animal de 400 kg de peso vivo ou um grama a mais ou a menos para cada 40 kg de peso do animal. Esta dose de isoniazida era misturada, na hora, em 1 kg de ração concentrada de boa palatabilidade.

Ao contrário do regime anteriormente usado (Langenegger et al. 1981a), desde o início, o medicamento foi administrado intermitentemente, 3 vezes por semana, ou mais precisamente nas 2.^{as}, 4.^{as} e 6.^{as} feiras, durante 6 meses perfazendo um total de 80 doses.

Quadro 2. Chave de interpretação da tuberculinização comparativa simultânea

Testes simultâneos	Diferença mm	Resultado em relação à tuberculose
TB(a) menor que TA(b)	—	Negativo
TB maior que TA	0,1 a 1,9	Negativo
TB maior que TA	2,0 a 2,9	Suspeito
TB maior que TA	3,0	Positivo

(a) Tuberculina bovina.

(b) Tuberculina aviária.

Durante o período de aplicação da medicação não foi feito nenhum teste alérgico.

Passados 90 dias após o término da medicação, foram realizadas 4 tuberculinizações com intervalos de 3 meses para avaliar o índice de cura através da dessensibilização alérgica.

RESULTADOS

A inspeção clínica dos 55 bovinos reagentes positivos e dos 13 suspeitos ao teste da tuberculina revelou que duas vacas tossiam com certa frequência. Não foram encontrados linfonodos com alterações palpáveis que lembrassem lesões da tuberculose. Como no rebanho não houve reagentes entre os bezerros e novilhas pôde ser excluída a existência da lesão tuberculosa do úbere.

O tratamento intermitente com 25 mg/kg p.v. de isoniazida, durante 6 meses, seguido do monitoramento alérgico de 3 em 3 meses, revelou progressiva dessensibilização dos animais conforme mostra o Quadro 3. A

Quadro 3. Resultado da dessensibilização alérgica após a medicação com isoniazida

Dias após a medicação	Animais reagentes					AEDP ^(a) médio das reações	
	Negativos Nº %	Suspeitos Nº %	Positivos Nº %			Suspeitas mm	Positivas mm
0(b)	0 0	18 (19,2)	55 (80,8)			2,6	6,0
90	31 (45,5)	19 (27,9)	18 (26,4)			2,3	4,7
180	47 (69,1)	10 (14,7)	11 (16,1)			2,4	4,7
270	51 (75,0)	12 (17,6)	5 (7,3)			2,1	4,3
360	63 (92,6)	05 (7,3)	0			2,1	

(a) Aumento da espessura da dobra da pele.

(b) Situação antes do início do tratamento.

julgar pelas reações negativas nos testes de tuberculinização, verificou-se maior índice de cura (31 casos), até os 90 dias após o término da medicação e que aos 360 chegou a 63. Paralelamente diminuíram os reagentes positivos que aos 360 dias pós-tratamento passou a zero. As reações suspeitas permaneceram numa faixa intermediária como ilustra a Fig. 1. A persistência de apenas 5% de animais com reação suspeita, equivale a 100% de cura, pois a experiência já demonstrou que estas reações suspeitas tendem a regredir com o tempo.

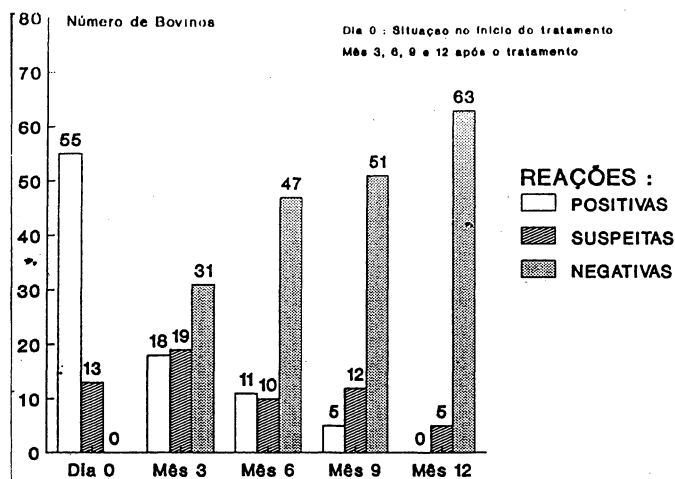


Fig. 1. Monitoramento da cura da tuberculose bovina através da dessensibilização alérgica.

DISCUSSÃO

O resultado do presente trabalho trouxe um aspecto novo, contestando a posologia clássica da tuberculose na qual era imperativo o tratamento diário, continuado por período longo. Era tido como fundamental manter constante o nível terapêutico da isoniazida no sangue para que o medicamento se difundisse e alcançasse a micobactéria nas grandes massas necróticas causadas pela tuberculose; a presença contínua da droga suprimisse a multiplicação do *Mycobacterium bovis* e, ainda, para que a presença do medicamento vencesse a longa persistência e sobrevivência do germe (até 6 meses) em seu estado de latência determinado pelo efeito da isoniazida em subdoses (Kleeberg 1967). A eficácia do tratamento intermitente, com apenas 3 aplicações semanais durante seis meses e na dosagem de 25 g/kg p.v., pode ser atribuída à alta concentração utilizada que certamente favoreceu a terapia através da ação bactericida conforme pôde ser demonstrado por Kleeberg (1967a,b), independentemente de ter sido administrada em regime contínuo ou intermitente.

A eficácia da medicação intermitente poderá estar ligada ao possível acúmulo de isoniazida no material caseoso da lesão tuberculosa. Neste material inerte, a isoniazida permaneceria ativa por mais tempo como acontece quando a droga é incorporada ao meio de cultura em teste de sensibilidade (Kleeberg & Weyland 1961).

Kleeberg (1967a) afirma que a concentração de isoniazida no material caseoso da lesão tuberculosa se iguala amplamente com a do soro sanguíneo. Não foram encontradas referências sobre acúmulo ou período de persistência da isoniazida nas lesões.

Outra hipótese admissível para a eficácia do tratamento intermitente, nas condições testadas, seria o efeito terapêutico tindalizante sobre o *M. bovis*, provocado pela alternância de fases de redução e ativação do metabolismo do germe e conseqüente exaustão das atividades fisiológicas mesmo com menor quantidade do medicamento.

O regime intermitente do tratamento da tuberculose bovina, empregado na presente experimentação, representou um grande benefício econômico ao produtor pois permitiu reduzir em um terço o gasto com a isoniazida. Com a posologia ora proposta, necessita-se apenas 800 g de isoniazida para uma vaca de 400 kg, enquanto para o mesmo animal eram gastos 1200 g no regime misto anteriormente por nós usado. Atualmente o custo do tratamento de uma vaca de leite representa entre 10 e 15% do valor comercial do animal, dependendo da sua produção de leite. Como não há condições de obter indenização para os reagentes, a opção do abate representaria uma perda média de 50% do valor comercial. Este é um argumento forte que leva o produtor a optar pelo tratamento.

A duração de 6 meses no tratamento da tuberculose não pode ser reduzida por causa da lenta absorção das grandes massas caseosas das lesões tuberculosas. Em experimento anterior verificou-se que em lesões com mais de 2 cm de diâmetro, após 2 meses de medicação contínua, ainda havia *M. bovis* vivos e patogênicos no centro da lesão, ao passo que lesões menores estavam estéreis. Isto mostrou que a difusão da isoniazida, em dose terapêutica, ocorre somente até uma certa profundidade da massa caseosa. Para que o tratamento tenha êxito, é necessário que o organismo animal absorva o material caseoso da periferia da lesão e desta forma a droga possa difundir-se mais para o interior desta.

A absorção da massa caseosa sendo lenta, são necessários, pelo menos, 6 meses para a remoção do material necrótico das lesões maiores. Esta circunstância também é responsável pelo retardamento da dessensibilização alérgica de boa parte dos animais após o tratamento, pois o animal ao absorver material caseoso da lesão, depara-se também com micobactérias mortas e diante disso mantém armado o sistema imunológico, cuja sensibilização alérgica pode manter-se até 12 ou mais meses depois de findo o tratamento, em animais curados.

No presente trabalho, aos 9 meses após o final do tratamento, apenas havia 5 reagentes positivos com AEDP médio de 4,3 mm e aos 12 nenhum mais, totalizando 100% de curas.

A dessensibilização alérgica é uma maneira prática de avaliar a cura da tuberculose em bovinos embora seja demorado. Kleeberg & Worthington (1963), Kleeberg et al. (1966) comprovaram que há estreita correlação entre a dessensibilização alérgica pós-tratamento com a cura estéril da tuberculose. Esta conclusão baseou-se em grande número de necropsias e exames bacteriológicos e longa convivência de grande número de bovinos curados em rebanhos indenes. Levado pelo monitoramento de muitos rebanhos já tratados aqui no Brasil nos últimos 15 anos, foi possível confirmar os resultados de Kleeberg e sua equipe. Verificou-se que podem ser considerados curados os bovinos quando o grau de dessensibilização decresce até atingir um AEDP inferior a 3 mm, que é alcançado na grande maioria dos casos aos 12 meses após o término do tratamento. Baseado neste critério, considerou-se que no

presente experimento houve 100% de curas dentre os 55 bovinos reagentes positivos e 13 suspeitos. Kleeberg (1961) usando doses de 10 mg/kg/dia durante 8 meses obteve 92% de cura monitorando os animais durante 36 meses.

O tratamento intermitente se revelou tão eficaz quanto o regime misto que vinha sendo usado.

REFERÊNCIAS

- Avellini G. & Figorelli L. 1954. Comportamento della reazione allergica tubercolinica in vitelli sperimentalmente infettati con micobacteri tubercolare i trattati con idrazide dell'acido isonicotinico. Zooprofilassi 9:831-839.
- Avellini G. 1957. Attività antitubercolare nel vitelli dell'associazione streptomycin-diidroestreptomicina-metansulfonato sodico dell'idrazide dell'acido isonicotinico. Vet. Ital. 8:769-778.
- Castagnino R.D., Barsallo J. & Tobacchi L. 1973. Isoniacida y tuberculosis bovina. Revta Invest. Pecuarias, Perú, 2:161-167.
- 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. Vet. 16:513-522.
- D'Ascani E. & Micozzi G. 1961. L'idrazide dell'acido isonicotinico sola od associata alla diidroestreptomicina nella chemioprophylassi della tubercolosi. Zooprofilassi 16:724.
- Dormer B.A., Martinaglia G. & Hobbs W.B. 1961. INH prophylaxis and treatment in bovines. S. Afr. Med. J. 35:429-431.
- Kleeberg H.H. 1959. The treatment of tuberculosis in man and animals with isoniazid. J.S. Afr. Vet. Med. Ass. 30:69-73.
- Kleeberg H.H. 1961. The tuberculin test in cattle. J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 32:482-486.
- Kleeberg H.H. 1963. Eradication of bovine tuberculosis J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 34:393-398.
- Kleeberg H.H. 1967a. La quimioterapia, nuevo recurso para la erradicación de la tuberculosis bovina. Noticia Médico Veterinarias, Marburg/Lahn, 2/3:128-145.
- Kleeberg H.H. 1967b. The use of chemotherapeutic agents in animal tuberculosis. Veterinarian 4:197-211.
- 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., Langenegger C.H. & Oliveira J. 1981a. Tratamento da tuberculose com isoniazida. Pesq. Vet. Bras. 1:1-6.
- Langenegger J., Langenegger C.H., Mota P.M.P.C. & Leite R.C. 1981b. Reações inespecíficas no diagnóstico alérgico da tuberculose bovina. Pesq. Vet. Bras. 1:145-150.
- Langenegger J., Cavalcante M.J. & Lira A.D. 1991. Tratamento massal da tuberculose bovina com isoniazida. Pesq. Vet. Bras. 11(1/2):21-23.
- McClatchy J.K. 1971. Mechanism of action of isoniazid on *Mycobacterium bovis* strain BCG. Infection and Immunity 3:530-534.
- Moretti B. & Pedini B. 1952. Primi rilievi sul trattamento, con idrazide dell'acido isonicotinico, de forme acute di tubercolosi bovini. Nuova Vet. 28:345-351.
- Muci G. 1953. Considerazioni i relivi clinici sull'applicazione dell'idrazide nella tubercolosi bovina. Zoot. 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 osservazioni sulla negativizzazione allergica dei bovini tubercolino-positivi trattati con isoniazide. Atti Soc. Ital. Sci. Vet. 14:612-616.
- Pedini B. 1953. Ulteriori rilievi sul trattamento della TBC bovina con idrazide dell'acido isonicotinico. Clin. Vet. Milano 76:353-360.
- Penha A.M. & Amaral L.B.S. 1963. Método de erradicação da tuberculose bovina para países subdesenvolvidos. Biológico, S. Paulo, 29:41-45.
- Rosatti T. & Tini R. 1955. Sull'andamento della reazione tubercolinica in bovini naturalmente infettati con idrazide dell'acido isonicotinico. Vet. Ital. 6:895-905.
- Sandro C. 1954. La cura dei bovini tubercolotici con la idrazide dell'acido isonicotinico unita a sali di calcio e di magnesio. Clin. Vet., Milano, 77:79-89.
- Straka J. 1968. Isoniazid (INH) metabolism in cattle. Vet. Med. Praha, 13:457-462.