

TUBERCULOSE BOVINA: SAÚDE ANIMAL E SAÚDE PÚBLICA

Patricia Sayuri Murakami¹
 Renata Benício Neves Fuverki²
 Sueli Massumi Nakatani³
 Ivan Roque de Barros Filho⁴
 Alexander Welker Biondo⁵

MURAKAMI¹, P. S.; FUVERKI², R. B. N.; NAKATANI³, S. M.; FILHO⁴, I. R. B.; BIONDO⁵, A. W. Tuberculose bovina: saúde animal e saúde pública. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar*, Umuarama, v. 12, n. 1, p. 67-74, jan./jun. 2009.

RESUMO: A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa, de abrangência mundial, que afeta seres humanos e outras diversas espécies animais. A principal espécie infectante para os bovinos é o *Mycobacterium bovis*, o qual é endêmico no Brasil e causa prejuízos econômicos, por redução da produtividade do rebanho e perdas de carcaças no frigorífico. Por se tratar de uma zoonose, nos seres humanos pode causar uma doença clínica e patologicamente indistinguível da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar da carência de informações sobre a relevância da tuberculose bovina para os seres humanos, o aumento do número de pacientes imunossuprimidos no país, principalmente pelo vírus da imunodeficiência humana, causa preocupação em relação a doenças causadas por espécies atípicas. A espécie *M. bovis* é transmitida principalmente através da via aerógena para bovinos e através do consumo de leite e derivados crus para pessoas. A imunidade do hospedeiro contra os bacilos da tuberculose envolve uma variedade de eventos celulares, podendo resultar em apresentações clínicas e patologia diferenciada, variando desde infecções autolimitantes até doença sistêmica grave. O diagnóstico em bovinos é realizado principalmente por tuberculinização. Entretanto, é importante realizar a identificação laboratorial da espécie causadora da doença. Embora programas de controle e erradicação tenham sido implantados apenas na última década no país, o controle da tuberculose é fundamental para saúde pública, saúde animal e produção animal.

PALAVRAS-CHAVE: Saúde Pública. Saúde Animal. *Mycobacterium bovis*. Tuberculose. Bovinos.

BOVINE TUBERCULOSIS: ANIMAL AND HUMAN HEALTH

ABSTRACT: Tuberculosis is a worldwide infectious disease that affects human beings and several other animal species. The main specie infecting bovine is *Mycobacterium bovis*, which is endemic in Brazil and causes economic losses due to productivity reduction and losses at the slaughterhouse. Since tuberculosis is a zoonosis, *M. bovis* may infect human beings, causing a clinically or pathologically disease indistinguishable from *M. tuberculosis* infection. Despite the lack of information about bovine tuberculosis relevance to human beings, immunosuppressed patients increasing in the country, mainly due to human immunodeficiency virus, causes concern about diseases caused by atypical species. *Mycobacterium bovis* specie is mainly transmitted by respiratory route to cattle and by raw milk and other products to human beings. The host immunity against tuberculosis bacillus includes a variety of cellular events, and may result in differentiated clinical and pathology results, ranging from self-limiting infection to severe systemic disease. Bovine diagnosis is mainly by tuberculin skin test, however, differentiate the infecting specie is important. Although control and eradication programs have been implanted only in the last decade in the country, tuberculosis control is essential for both public and animal health.

KEYWORDS: Public Health. Animal Health. *Mycobacterium bovis*. Tuberculosis. Cattle.

TUBERCULOSIS BOVINA: SALUD ANIMAL Y SALUD PÚBLICA

RESUMEN: La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa, de distribución mundial, que afecta seres humanos y otras diversas especies animales. La principal especie infecciosa para los bovinos es el *Mycobacterium bovis*, la cual es endémica en Brasil y causa pérdidas económicas, por reducción de la productividad del rebaño y pérdidas de carcasas en el frigorífico. Además, por ser una zoonosis, en los seres humanos puede causar una enfermedad clínica y patológicamente indistinguible de la infección por *M. tuberculosis*. A pesar de la falta de información sobre la importancia de la tuberculosis bovina para los seres humanos, el aumento del número de pacientes inmune suprimidos en el país, principalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana, causa preocupación en relación a enfermedades causadas por especies atípicas. La especie *M. bovis* es transmitida principalmente a través de la vía respiratoria para bovinos y a través del consumo de leche y derivados crudos para personas. La inmunidad del hospedador contra los bacilos de la tuberculosis incluye una variedad de eventos celulares, los cuales pueden resultar en presentaciones clínicas y patología diferenciada, variando desde infecciones autolimitantes hasta enfermedad sistémica grave. El diagnóstico en bovinos se realiza principalmente a través de prueba de

¹Médica veterinária, mestranda do curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba.

²Aluna de iniciação científica de Medicina Veterinária – UFPR – Curitiba.

³Farmacêutica Bioquímica, funcionária do Laboratório Central do Estado do Paraná – LACEN.

⁴Médico veterinário, professor adjunto do Departamento de Medicina Veterinária – UFPR – Curitiba.

⁵Médico veterinário, professor adjunto do Departamento de Medicina Veterinária – UFPR, Rua dos Funcionários 1540, Juvevê, 80035-050, Curitiba – PR – Brasil. abiondo@illinois.edu

la tuberculina. Sin embargo, es importante realizar la identificación en laboratorio de la especie causante de la enfermedad. Aunque programas de control y erradicación hayan sido implementados en la última década en el país, el control de tuberculosis es fundamental para la salud pública, salud animal y producción animal.

PALABRAS CLAVE: Public Health. Animal Health. *Mycobacterium bovis*. Tuberculosis. Cattle.

Introdução

A tuberculose é uma doença de abrangência mundial, causada por microrganismos pertencentes ao gênero *Mycobacterium*, ordem Actinomycetales e família Mycobacteriaceae, apresentando aproximadamente 100 espécies descritas (MATTHIAS, 1988). Embora vários microrganismos sejam saprófitas, muitas dessas micobactérias são patogênicas, tanto para os seres humano, como para os animais (JONES et al., 1997). A espécie *M. bovis*, juntamente com *M. tuberculosis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. canettii* e *M. microti*, formam o “Complexo *M. tuberculosis*” (HUARD et al., 2003), grupo responsável pela maioria dos casos de tuberculose humana e animal. A infecção causada por *Mycobacterium bovis* ou tuberculose bovina, afeta uma ampla variedade de hospedeiros, causando prejuízos econômicos para a pecuária, além de infecções atípicas em seres humanos com sistema imune comprometido (O'REILLY; DABORN, 1995). A doença em pessoas causada por *M. bovis* é também denominada de tuberculose zoonótica. Já *M. tuberculosis* possui um espectro mais restrito de hospedeiros (NEILL et al., 2005), podendo ser o agente ocasional em bovinos que vivem em contato próximo com seres humanos.

Recentemente, avanços no campo da biologia molecular e nos estudos experimentais trouxeram novos esclarecimentos em relação à tuberculose. O objetivo deste texto é oferecer uma descrição da infecção por *Mycobacterium bovis* em bovinos e suas implicações zoonóticas para seres humanos, além da possível, mas rara, infecção em bovinos por *M. tuberculosis*. Para tanto, serão abordados epidemiologia, modo de transmissão e vias de infecção, imunidade do hospedeiro, progressão da doença, lesões clínico-patológicas, diagnóstico e controle da tuberculose nessas espécies.

Epidemiologia

Inicialmente, acreditava-se que a domesticação do gado bovino, a qual ocorreu entre 10 mil e 25 mil anos atrás, teria permitido a passagem de um patógeno micobacteriano de animais domésticos para seres humanos. Em sua adaptação a um novo hospedeiro, a bactéria teria evoluído para uma espécie mais próxima de *M. tuberculosis* (NEILL et al., 2005). Entretanto, estudos genéticos atuais de distribuição de deleções e inserções nos genomas do Complexo *M. tuberculosis* fornecem fortes evidências para uma evolução independente tanto de *M. bovis* como de *M. tuberculosis*, partindo de uma outra espécie precursora comum, possivelmente *M. canetti* (BROSCH et al., 2002).

Atualmente, a infecção apresenta consequências significativas para a pecuária local, nacional e mundial (NEILL et al., 1994). A importância econômica atribuída à doença bovina está baseada nas perdas diretas e indiretas resultantes da morte de animais, da queda no ganho de peso, da diminuição da produção de leite, do descarte precoce, da eliminação de animais de alto valor zootécnico e da condenação de carcaças no abate. Estima-se que os animais infectados percam

de 10% a 25% de sua eficiência produtiva. Existe ainda a perda de prestígio e credibilidade da unidade de criação onde a doença é constatada (BRASIL, 2006).

No Brasil, estima-se a existência de 200 mil bovinos infectados entre uma população total de aproximadamente 170 milhões (LEITE et al., 2003). Dados de notificações oficiais indicam uma prevalência média nacional de 1,3% de animais reagentes à tuberculina no período de 1989 a 1998 (BRASIL, 2006).

A tuberculose bovina é importante não apenas devido aos prejuízos econômicos, mas também pelo fato de ser uma fonte de infecção para seres humanos (ACHA; SZYFRES, 2003). Como zoonose, suspeita-se que a infecção pelo patógeno seja responsável por mais de 4 mil de aproximadamente 100 mil casos de tuberculose humana descritos anualmente no Brasil (LEITE et al., 2003). Os seres humanos parecem ser tão susceptíveis a *M. bovis* quanto a *M. tuberculosis* (HUCHZERMEYER et al., 1994). Atualmente, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e outros tipos de imunossupressão ocasionados por fatores como quimioterapia ou transplante de órgãos (MATTOS et al., 2006) são associados ao grande aumento no risco de doença observável em seres humanos infectados por *M. tuberculosis*. Acredita-se que esse aumento no risco ocorre também no caso das infecções por *M. bovis* em seres humanos (O'REILLY; DABORN, 1995).

De acordo com alguns estudos, a infecção ocasional causada por *M. tuberculosis* em bovinos pode ocorrer acidentalmente e a prevalência não excede a 1% na maioria dos casos (OCEPEK et al., 2005).

Transmissão

A dose de *M. bovis* à qual bovinos são expostos pode ser altamente variável, devido a diferenças individuais do animal, cepa bacteriana e porta de entrada de inoculação (PALMER; WATERS, 2006). Possíveis vias de entrada para a infecção por *M. bovis* são respiratórias, alimentares, congênitas, cutâneas e venéreas. Na prática, a infecção nos bovinos em geral é adquirida quase exclusivamente pela via aerógena, pela inalação de gotículas infectadas de tosse ou secreção nasal de um animal com tuberculose pulmonar ativa (NEILL et al., 1994). A via oral é geralmente mais importante em bezerros amamentando-se em vacas tuberculosas (PALMER; WATERS, 2006). Em casos de infecção congênita, a transmissão acontece via vasos sanguíneos umbilicais para o feto, a partir da infecção presente no útero da fêmea (NEILL et al., 1994); mais raramente, também pode ocorrer adquirida como resultado, tanto de deglutição do líquido amniótico infectado, que leva ao desenvolvimento de lesões nos intestinos ou nos linfonodos mesentéricos, como por inalação, que resulta em doença pulmonar (HUCHZERMEYER et al., 1994). Em raras ocasiões, a transmissão genital da tuberculose pode ocorrer nos bovinos se houver lesões da infecção no pênis ou na mucosa prepucial dos machos ou ainda da vulva e ou mucosa vaginal das fêmeas (NEILL et al., 1994).

Infecções por *M. bovis* em seres humanos podem

ser adquiridas mais comumente por consumo de leite e derivados crus (ACHA; SZYFRES, 2003), levando ao desenvolvimento de doença extrapulmonar (GRANGE et al., 2001). Estudos de virulência em ratos sugerem que o *M. bovis* seja mais virulento que *M. tuberculosis* e isso pode se manifestar como maior habilidade para causar doença extrapulmonar (MEDINA et al., 2006). O risco é maior para crianças, idosos e pessoas com deficiência imunológica (BRASIL, 2006). No entanto, grupos ocupacionais que trabalham com bovinos infectados com *M. bovis*, em fazendas ou abatedouros, também podem desenvolver a doença, mais provavelmente na forma pulmonar (O'REILLY; DABORN, 1995; ARAÚJO et al., 2005). Formas pulmonares e extrapulmonares de tuberculose humana de origem animal continuam a ser um problema em áreas onde a prevalência da infecção nos bovinos é alta, porque nem todo leite consumido é fervido, muitos derivados são produzidos com leite não pasteurizado, e alguns casos de infecção são adquiridos via aerossol nos seres humanos em contato frequente com os animais doentes (PARDO et al., 2001; ACHA; SZYFRES, 2003). No entanto, bovinos não são a única fonte de *M. bovis*. Seres humanos têm sido infectados por contato com outros animais como alces, mamíferos marinhos e rinocerontes. Ainda, seres humanos com tuberculose ativa, devida à *M. bovis*, podem infectar novamente os bovinos, principalmente em contato próximo pela via respiratória (GRANGE et al., 2001). A transmissão entre pessoas de *M. bovis* é possível, mas poucos casos têm sido confirmados, pois geralmente são hospedeiros acidentais e dependem de uma fonte animal (ACHA; SZYFRES, 2003). Além disso, comprovar tal transmissão é muito difícil, pois podem demorar muitos anos desde a infecção até o desenvolvimento da doença (GRANGE et al., 2001).

A infecção por *M. tuberculosis* em bovinos é rara, mas pode haver transmissão aerógena para bovinos em contato próximo com seres humanos infectados que estejam disseminando o agente (OCEPEK et al., 2005).

Doenças de disseminação aerógena, como a tuberculose, são particularmente infectantes, tanto para bovinos, como para seres humanos, pois as pequenas gotículas geradas pela tosse não apenas transpassam as defesas do sistema respiratório superior, como permanecem no ar muito mais tempo que partículas maiores (SALYERS; DIXIE, 2002). Em infecções por via aerógena, bactérias são inaladas no núcleo do aerossol. Apenas gotículas de 2-5 micrômetros de diâmetro têm a habilidade de alcançar os espaços alveolares dos pulmões, onde são depositadas e as bactérias existentes são fagocitadas pelos macrófagos. Partículas maiores são contidas no trato respiratório superior (PALMER; WATERS, 2006) e removidas pelo sistema mucociliar, sendo eliminadas posteriormente pelo trato gastrointestinal (HUCHZERMAYER et al., 1994). Outro aspecto comprovado é que a infecção pela via oral exige doses muito maiores (cerca de 10-20 milhões de bacilos), do que a requerida para via aerossol, na qual são necessários apenas 1 a 5 bacilos para causar a infecção (PALMER; WATERS, 2006).

Imunidade do Hospedeiro

A patogênese da tuberculose bovina não é tão bem entendida quanto a da doença humana. Avanços no campo da tuberculose têm sido feitos utilizando-se vários modelos de

pequenos animais com infecção por *M. tuberculosis* (CASSIDY, 2006). A extrapolação dos achados nesses modelos tem sido feita para a tuberculose bovina. Tais extrapolações nem sempre podem ser apropriadas, já que existem profundas diferenças na suscetibilidade, ambiente, ecologia e comportamento do hospedeiro (PALMER; WATERS, 2006). Para solucionar isso, bovinos e outros animais de grande porte têm sido utilizados como modelos experimentais para reproduzir com maior fidelidade a infecção (NEILL et al., 2001). Em relação à doença causada por *M. bovis* em seres humanos, ela é clínica e patologicamente indistinguível da doença causada por *M. tuberculosis* (RUA-DOMENECH, 2006). Na presente revisão, foi priorizada a infecção pulmonar em bovinos por *M. bovis* com particularidades da infecção em seres humanos.

A resposta imune dos bovinos durante a infecção por *M. bovis* é extremamente complexa e dinâmica, envolvendo uma variedade de eventos celulares, resultando em apresentações clínicas e patológicas marcadamente diferenciadas de forma individual nos animais (NEILL et al., 2001). Os efeitos de uma resposta imune altamente específica resultam em um espectro de lesões variando desde infecções autolimitantes até doença sistêmica grave (HUCHZERMAYER et al., 1994).

Nos pulmões, a presença dos bacilos estimula a resposta imune inespecífica do organismo, que é caracterizada pela fagocitose dos microrganismos pelos macrófagos pulmonares não ativados (ADEREM; UNDERHILL, 1999). Reconhecidamente, o macrófago representa um papel vital nos estágios iniciais da reação típica do hospedeiro em resposta ao bacilo da tuberculose (NEILL et al., 2001). O sucesso inicial da eliminação das micobactérias depende das atividades bactericidas dos macrófagos infectados. Quando os macrófagos infectados morrem, os bacilos liberados são novamente fagocitados por macrófagos adjacentes. A habilidade dos macrófagos em inativar as micobactérias é melhorada apenas após o desenvolvimento de uma hipersensibilidade do tipo tardia, acionada pelos antígenos bacterianos (HUCHZERMAYER et al., 1994). A estrutura da parede celular das micobactérias, que é um fator importante de antigenicidade, é extremamente complexa, contendo muitas proteínas, lipídios e carboidratos, sendo muitos deles exclusivos dessas bactérias (BRENNAN; NIKAIDO, 1995; DAFPE; DRAPER, 1998).

A apresentação de antígenos estabelece o início da ativação da resposta imune específica, que pode ser mediada por anticorpos ou por células (NEILL et al., 2005). Após a sensibilização, que pode ocorrer a partir de duas semanas após a infecção inicial, linfócitos liberam linfocinas que atraem, ativam e aumentam o número de células mononucleares no local da infecção (HUCHZERMAYER et al., 1994). Os macrófagos ativados alteram sua conformação e passam a secretar grandes quantidades de citocinas, enzimas e óxido nítrico, tornando-se mais eficazes no combate dos microrganismos (TIZARD, 2002). Está evidente que respostas mediadas por imunidade celular são normalmente dominantes após a infecção (POLLOCK; NEILL, 2002). A ativação da resposta imune específica por células é de grande importância, uma vez que linfócitos T-helper (CD4+) e linfócitos T citotóxicos (CD8+) são estimulados e participam ativamente da resposta imunológica contra os bacilos infectantes (NEILL et al., 1994). A principal contribuição dos linfócitos

T-helper (CD4+) para controlar uma infecção parece ser pela produção de Interferon-gama (IFN-gama), que estimula a ativação dos macrófagos; esta ligação das células endoteliais nas células T promove seu movimento da corrente sanguínea para os tecidos adjacentes, migrando para a área infectada (SALYERS; DIXIE, 2002). No homem, o exemplo mais claro do papel fundamental destas células é a infecção humana pelo HIV, em que há uma diminuição dos linfócitos T CD4+, provocando uma grande susceptibilidade à primo-infecção ou à reativação de uma tuberculose prévia (CREVEL et al., 2002). Os linfócitos T citotóxicos (CD8+), fazem parte igualmente dos mecanismos celulares que intervêm na resposta imune à infecção, funcionando como células citotóxicas efetoras. O principal papel atribuído a esta subpopulação é a lise das células infectadas nas lesões que ainda contêm algumas bactérias, para que possam ser ingeridas e mortas por macrófagos ativados (SALYERS; DIXIE, 2002). Os linfócitos T CD8+ também secretam grande quantidade de IFN-gama, que ajuda a manter ativados os vários sistemas responsáveis pela eliminação dos microrganismos da célula hospedeira (POLLOCK; NEILL, 2002).

Progressão da Doença

Como discutido anteriormente, o núcleo do aerossol inspirado se aloja no trato respiratório e quando os bacilos alcançam os alvéolos pulmonares, são fagocitados pelos macrófagos e começam a se dividir e aumentar em número no foco de inoculação. Embora a fagocitose ocorra sem maiores problemas e parte dos bacilos seja destruída, um maior contingente permanece vivo e se multiplica dentro dos fagossomos do macrófago, pois glicolípídeos micobacterianos impedem sua fusão aos lisossomos, que contêm enzimas capazes de destruir o bacilo (JONES et al., 1997). Alguns extratos de glicolípídeos das bactérias inibem a quimiotaxia e são leucotóxicos, enquanto outros promovem a sobrevivência intracelular das bactérias nos macrófagos pela inibição da formação do fagolisossomo (CASSIDY, 2006). A multiplicação bacilar provoca a morte do macrófago com liberação de lisossomos e destruição tecidual (NEILL et al., 2001).

Após a multiplicação dos bacilos uma lesão primária ou foco de infecção se estabelece devido à interação do hospedeiro e do patógeno. Essa lesão primária, juntamente com a lesão no linfonodo regional é denominada de “complexo primário” (NEILL et al., 1994). O envolvimento do bacilo resulta na formação de uma lesão chamada de granuloma. Neutrófilos inicialmente entram no desenvolvimento do granuloma, mas são rapidamente substituídos por macrófagos mononucleares (HUCHZERMEYER et al., 1994). Os macrófagos circunjacentes assumem um aspecto diferente, com um citoplasma eosinofílico abundante, quando então são denominadas de células epitelióides. A coalescência das células epitelióides leva à presença de células gigantes multinucleadas, denominadas de células gigantes de Langhans (JONES, 1997), que são envoltas por uma zona de linfócitos e outras células mononucleares. Frequentemente há proliferação de tecido conectivo na periferia, que tende a encapsular a lesão (CASSIDY, 2006).

Com o aumento do tamanho do granuloma, as células centrais sofrem necrose caseosa, rica em lipídios degradados da parede celular das micobactérias. Pode ocorrer calci-

ificação no centro caseoso do tubérculo (JONES et al., 1997). Nestas condições, os bacilos podem sobreviver por anos em estado de latência e o indivíduo infectado pode não manifestar a doença, pois a multiplicação dos bacilos tende a ser inibida nas lesões que contêm exsudato caseoso. No entanto, se este vier a tornar-se liquefeito, sua multiplicação pode ser profusa. Isso pode ocorrer por causa dos efeitos de enzimas hidrolíticas dos macrófagos e neutrófilos. Esse material liquefeito é um excelente meio de cultura para os bacilos e contém um grande número deles (CASSIDY, 2006). Como um líquido é muito mais facilmente passado para os aerossóis que o material caseoso, um indivíduo com lesões liquefeitas é muito mais contagioso que um indivíduo cuja lesão esteja no estágio de necrose caseosa. Ainda, a consistência fina de uma lesão caseosa previne o movimento da bactéria para fora da área. As bactérias em uma lesão liquefeita podem escapar mais prontamente das lesões e se disseminar por via hematogênica para outras partes do corpo, causando a forma disseminada da doença ou tuberculose miliar. Essa é a forma mais grave, que ocorre em indivíduos imunologicamente deficientes, caracterizada por doença aguda e muitas vezes fatal (SALYERS; DIXIE, 2002).

Macrófagos vivos e infectados também podem entrar no sangue e veias linfáticas, ductos ou cavidades e então podem disseminar a infecção para outros órgãos (NEILL et al., 2005). À medida que a lesão envelhece, o tecido conjuntivo colagenoso que circunda a lesão aumenta em quantidade e maturidade. Se as bactérias forem eliminadas, o tubérculo será reduzido a uma pequena massa de tecido cicatricial hialino. Contudo, mesmo com a cura, os microrganismos podem não ter sido completamente eliminados, e persistem na forma de infecção latente (POLLOCK; NEILL, 2002). Posteriormente, após a infecção primária, pode ocorrer a reativação da doença. O indivíduo já apresenta memória imunológica para os antígenos dos bacilos da tuberculose e, em geral, desenvolve lesão mais circunscrita, de evolução mais lenta (MATTHIAS, 1988).

Em relação à infecção por *M. tuberculosis*, os bovinos são muito resistentes. O agente não causa uma doença progressiva nesses animais, mas os bacilos podem sobreviver por algum tempo em seus tecidos, principalmente nos linfonodos, sensibilizando o animal e podendo gerar reação cruzada no teste de tuberculinização para tuberculose bovina (ACHA; SZYFRES, 2003).

Lesões Clínico-Patológicas

A tuberculose pode causar uma grande diversidade de sinais clínicos, tanto em bovinos, como em seres humanos. Muitas infecções causam muito pouco, se algum, sinal clínico, enquanto outras demonstram sintomatologia amplamente diferenciada por causa da variação da localização das lesões (HUCHZERMEYER et al., 1994).

Na maioria dos rebanhos infectados por *M. bovis* a doença é inaparente, e a sua presença somente é detectada pelo teste tuberculínico. A maior parte das lesões nos bovinos está nos pulmões, linfonodos pulmonares e linfonodos craniais (PALMER; WATERS, 2006), onde frequentemente a calcificação é importante (JONES et al., 1997). As lesões primárias podem ser únicas ou múltiplas, podem envolver o pulmão direito ou esquerdo e podem ser uni ou bilaterais

(NEILL et al., 1994). As lesões pela tuberculose são encontradas principalmente no topo da região dorsocaudal dos pulmões, próximas à superfície pleural (PALMER; WATERS, 2006). A dispnéia pode ser aparente em casos avançados, nos quais extensas lesões pulmonares levam ao enfraquecimento das funções respiratórias, ou linfonodos bronquiais aumentados causam obstrução das vias aéreas. Na pleura ou no mesentério, a disseminação é causada, tanto por via hematogênica, como pela liberação da bactéria dos locais próximos, por movimentos pulmonares ou peristálticos intestinais, causando lesões nodulares difusas, caseosas, em placas ou agrupadas (MATTHIAS, 1988).

Quando a infecção ocorre através de membranas mucosas, como na faringe e intestino, a lesão inicial na membrana mucosa pode não ser visível, enquanto as lesões nos linfonodos são óbvias (DUNGWORTH, 1993; PALMER; WATERS, 2006). Lesões no trato gastrointestinal, quando aparentes, se manifestam como nódulos ou úlceras na mucosa do trato digestório superior, abomaso, ou intestino delgado ou grosso após uma infecção via oral, ou podem ser secundários à infecção pulmonar. O timpanismo pode ocorrer como resultado de pressão no esôfago pelo aumento dos linfonodos mediastinais. A tuberculose generalizada é caracterizada pela presença de lesões miliares em órgãos e linfonodos por todo o organismo, sendo pequenas e transparentes nos estágios iniciais, mas tornam-se caseosas e calcificadas com o tempo. O envolvimento hepático também pode ser seguido da bacteremia e os rins podem estar envolvidos de forma semelhante, no qual lesões miliares são limitadas ao córtex. Em alguns animais jovens ocorre osteomielite, particularmente nas vértebras, arcos costais e ossos chatos da pelve, podendo drenar através das fistulas no córtex do osso afetado, causando miosite e artrite na região (HUCHZERMEYER et al., 1994).

A endometrite, como resultado da tuberculose, pode causar infertilidade ou resultar em aborto nos estágios finais da prenhez (MATTHIAS, 1988). Também pode ocorrer tuberculose congênita, na qual o complexo primário está presente no fígado e nos linfonodos portais, embora lesões primárias nem sempre estejam aparentes. Como a doença se desenvolve rapidamente e se torna disseminada, os animais jovens morrem em algumas semanas ou meses (NEILL, et al., 1994).

Ainda, a infecção pelo bacilo da tuberculose nem sempre resulta na formação de tubérculos típicos, como no caso da tuberculose nas meninges, uma infecção rapidamente fatal, cujas alterações patológicas consistem de um exsudato fibrinoso ou fibrinopurulento escasso na superfície da pia-máter e presença de células epitelióides nas meninges, que pode ser consequente a uma disseminação hematogênica ou ocorrer por extensão das lesões vertebrais (JONES et al., 1997).

Da mesma forma, uma vez que a lesão da tuberculose se desenvolve em um determinado órgão, a aparência e o curso da doença são os mesmos em seres humanos, indiferentemente da espécie da micobactéria causadora ser *M. tuberculosis* ou *M. bovis* (HUCHZERMEYER et al., 1994). Em seres humanos imunocompetentes, *M. bovis* causa principalmente formas crônicas da tuberculose, linfadenite e lesões cutâneas e subcutâneas. No entanto, em pacientes imunodeficientes, a doença pode evoluir para um quadro grave e

disseminado (ACHA; SZYFRES, 2003).

Em relação à infecção por *M. tuberculosis*, geralmente causa doença autolimitante em bovinos, nos quais as lesões normalmente estão presentes nos linfonodos e não excedem 20 mm de diâmetro (ACHA; SZYFRES, 2003). Lesões ocasionais e pequenas podem ser encontradas nos pulmões e nos intestinos de bezerros. Doença observável e progressiva raramente é encontrada (GRANGE et al., 2001).

Diagnóstico

O diagnóstico da tuberculose em bovinos pela tuberculinização intradérmica como teste a campo, indicada pela resposta imune mediada por células, tem representado um papel fundamental em programas de erradicação, como o primeiro teste diagnóstico (NEILL et al., 2001). Métodos laboratoriais como baciloscopia e cultivo bacteriano também são rotineiramente utilizados (BRASIL, 2006).

No entanto, nenhum desses testes identificam a espécie de micobactéria infectante. Distinguir entre os vários membros do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* é essencial para investigação epidemiológica de casos humanos e bovinos e, em um menor grau, para quimioterapia mais adequada para pacientes humanos (OCEPEK et al., 2005; RUA-DOMENECH, 2006). Em áreas endêmicas, onde a tuberculose bovina e a humana coexistem, a diferenciação entre *M. bovis* e *M. tuberculosis* é importante no monitoramento da dispersão de *M. bovis* entre os bovinos e deles para os seres humanos (LEITE et al., 2003).

Realizar a diferenciação entre os organismos que causam a tuberculose bovina e humana não é uma tarefa simples. Dentre os principais problemas na diferenciação das micobactérias quanto à espécie causal, estão diversidade de técnicas e testes que são necessários, além do tempo necessário para identificação completa (TELENTI et al., 1993). Uma série de testes clássicos baseados em crescimento, propriedades fenotípicas e bioquímicas tem sido tradicionalmente utilizada para segregar os membros do Complexo *M. tuberculosis* (RUA-DOMENECH, 2006). Entretanto, conjuntamente, esses testes podem ser lentos, trabalhosos, imprecisos, não reproduzíveis, consomem tempo, podem dar um resultado ambíguo e não podem ser realizados em qualquer laboratório (HUARD et al., 2003).

Métodos moleculares como a Reação em Cadeia da Polimerase, oferecem uma alternativa interessante para a classificação e identificação dessas bactérias, sendo um método rápido e preciso (ARAÚJO et al., 2005; HUARD et al., 2006, MURAKAMI et al., 2007). Os passos mais limitantes são as extrações de DNA genômico amplificável de qualidade e a disponibilidade de oligonucleotídeos com alta especificidade para diferentes espécies (KHAN; YADAV, 2004). Isso torna difícil estimar com precisão a proporção de casos de tuberculose humana causada por infecção por *M. bovis*, particularmente em países em desenvolvimento, onde métodos de diagnóstico para diferenciação de espécies ainda não estão bem estabelecidos (RUA-DOMENECH, 2006) na maioria dos laboratórios.

Controle

A tuberculose bovina pode ser controlada em um país ou uma região através da implantação de uma política de teste e sacrifício, se não existirem outros hospedeiros reservatórios para manter a infecção no local (COSIVI et al., 1998). Apesar de diversos estudos sobre vacinação e tratamento da tuberculose bovina, até o presente, os resultados obtidos não justificam a adoção dessas medidas como forma de controle da enfermidade (BRASIL, 2006). Embora normalmente não considerada relevante para programas de eliminação nos animais de produção, a vacinação de animais contra tuberculose seria uma estratégia viável em animais domésticos e em animais silvestres que podem ser reservatórios da doença em países endêmicos (COSIVI et al., 1998). Além disso, recentes avanços na tecnologia das vacinas contra tuberculose podem tornar a medida viável para produções de bovinos em um futuro próximo (VORDERMEIER et al., 2006).

Como medida de controle da transmissão de *M. bovis* para seres humanos, a inspeção sanitária dos produtos de origem animal destinados ao consumo humano e a pasteurização ou esterilização do leite e derivados diminuem os riscos de transmissão de *M. bovis* ao homem (HUGH-JONES et al., 1995). Além disso, é importante que a saúde dos trabalhadores das propriedades rurais seja rotineiramente monitorada. Ações de restrição de contato com possíveis reservatórios domésticos, sinantrópicos ou silvestres também devem ser consideradas (BRASIL, 2006).

Embora em países desenvolvidos a pasteurização e programas de erradicação de rebanhos positivos para tuberculização tenham reduzido a incidência de doenças humanas e bovinas causadas pelo *Mycobacterium bovis*, o controle da tuberculose bovina e programas de erradicação foram implantados apenas recentemente no Brasil. O Programa Nacional de Controle da Tuberculose Humana foi implantado em 1996 no Brasil e tem por objetivo realizar o tratamento supervisionado dos pacientes, para diminuir a taxa de abandono, evitar o surgimento de bacilos resistentes e possibilitar um efetivo controle da tuberculose humana no país (BRASIL, 2002). Do mesmo modo, o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Animal (PNCEBT) foi instituído apenas em 2001 pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, com o objetivo de diminuir o impacto negativo dessas zoonoses na saúde comunitária, pela redução da prevalência e da incidência de novos casos. O PNCEBT definiu uma estratégia de diagnóstico para essas doenças e a certificação de propriedades livres, onde essas enfermidades serão controladas com grande rigor (BRASIL, 2006). O programa visa à redução da tuberculose bovina através da estratégia de identificação das fontes de infecção e abate dos animais reagentes, teste dos animais na origem antes da introdução no rebanho, controle de trânsito animal, certificação de propriedades livres de tuberculose, inspeção de carcaças e controle dos rebanhos testados em todo o território nacional. Além disso, o projeto visa promover também a competitividade da pecuária nacional, criando um número significativo de propriedades certificadas que oferecem ao consumidor produtos de baixo risco sanitário (BRASIL, 2006).

Considerações Finais

A tuberculose causada por *M. bovis* apresenta grande importância para saúde pública, saúde animal e produção animal. Mesmo com a necessidade de muitos estudos futuros, a renovação do interesse científico na tuberculose nos anos recentes, devida à necessidade de desenvolvimento de métodos mais eficazes de diagnóstico, prevenção, controle e erradicação da tuberculose bovina, tem esclarecido lacunas significativas na compreensão da patogenia e epidemiologia da doença. A implantação de programas de controle e erradicação eficazes é de extrema importância para reduzir a prevalência e a incidência da doença, em países onde a tuberculose é disseminada como no Brasil, e, ainda, para reduzir os riscos de transmissão de animais para seres humanos.

Referências

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonoses and communicable diseases common to man and animals**. Bacterioses and Mycoses. 3. ed. Washington: Pan American Health Organization, 2003. p. 107-297.

ADEREM, A.; UNDERHILL, D. M. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. **Annual Review of Immunology**, v. 17, p. 593-623, 1999.

ARAÚJO, C. P. et al. *Mycobacterium bovis* identification by a molecular method from *post-mortem* inspected cattle obtained in abattoirs of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 7, p. 749-752, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica**. Comitê técnico, científico de assessoramento à tuberculose e comitê assessor para co-infecção HIV-tuberculose. Brasília: MS/FUNASA, 2002. 100 p.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária - Departamento de Saúde Animal. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT)**. Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2006. 188 p.

BRENNAN, P. J.; NIKAIIDO, H. The envelope of mycobacteria. **Annual Review of Biochemistry**, v. 64, p. 29-63, 1995.

BROSCH, R. et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 6, p. 3684-3689, 2002.

CASSIDY, J. P. The pathogenesis and pathology of bovine tuberculosis with insights from studies of tuberculosis in humans and laboratory animal models. **Veterinary Microbiology**, v. 112, p. 151-161, 2006.

COSIVI, O. et al. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobac-*

terium bovis in developing countries. **Emerging Infectious Diseases**, v. 4, n. 1, p. 59-70, 1998.

CREVEL, R. V.; OTTENHOFF, T. H. M.; MEER, J. W. M. V. D. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 15, n. 2, p. 294-309, 2002.

DAFFE, M.; DRAPER, P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. **Advances in Microbial Physiology**, v. 39, p. 131-203, 1998.

DUNGWORTH, D. L. The respiratory system. In: JUBB, K. V. F. **Pathology of domestic animals**. London: Kennedy and N.C. Palmer, Academic Press, 1993. p. 641-652.

GRANGE, J. M. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. **Tuberculosis**, v. 81, p. 71-77, 2001.

HUARD, R. C. et al. PCR-based method to differentiate the subspecies of the *Mycobacterium tuberculosis* complex on the basis of genomic deletions. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 4, p. 1637-1650, 2003.

_____. Novel genetic polymorphisms that further delineate the phylogeny of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Journal of Bacteriology**, v. 188, n. 12, p. 4271-4287, 2006.

HUCHZERMEYER, H. F. K. A. et al. Tuberculosis. In: COETZER, J. A. W.; THOMSON, G. R.; TUSTIN, R. C. **Infectious diseases of Livestock**. United Kingdom: Oxford University Press, 1994. p. 1425-1444. v. 2.

JONES, M. E. H.; HUBBERT, W. T.; HAGSTAD, H. V. **Zoonosis: recognition, control, and prevention**. Ames, Iowa: Iowa State Press. A Blackwekk Publishing Company, 1995. 369 p.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Veterinary pathology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 1997. 1415 p.

KHAN, I. U. H.; YADAV, J. S. Development of a single-tube, cell lysis-based, genus-specific PCR method for rapid identification of Mycobacteria: optimization of cell lysis, PCR primers and conditions, and restriction pattern analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 424, p. 453-457, 2004.

LEITE, C. Q. F. et al. Isolation and identification of mycobacteria from livestock specimens and milk obtained in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 3, p. 319-323, 2003.

MATTHIAS, D. Infecções por microbactérias. In: BEER, J. **Doenças infecciosas em animais domésticos**. São Paulo: Roca, 1988. p. 261-289.

MATTOS, I. G. et al. Tuberculosis: a study of 111 cases in

an area of high prevalence in the extreme south of Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 3, p. 194-198, 2006.

MEDINA, E. et al. Superior virulence of *Mycobacterium bovis* over *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) for Mtb-resistant and Mtb-susceptible mice is manifest as an ability to cause extrapulmonary disease. **Tuberculosis**, v. 86, p. 20-27, 2006.

MURAKAMI, et al. Uso do PCR no Diagnóstico Post-mortem de *Mycobacterium spp* em Bovinos. **Revista Higiene Alimentar**. Edição Especial. II Encontro Nacional de Centros de Controle de Zoonoses. v. 21, n. 150, p. 396-397, 2007.

NEILL, S. D. et al. Pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. **Veterinary Microbiology**, v. 40, p. 41-52, 1994.

NEILL, S. D.; BRYSON, D. G.; POLLOCK, J. M. Pathogenesis of tuberculosis in cattle. **Tuberculosis**, v. 81, p. 79-86, 2001.

NEILL, S. D.; SKUCE, R. A. POLLOCK, J. M. Tuberculosis: new light from an old window. **Journal of Applied Microbiology**, v. 98, p. 1261-1269, 2005.

O'REILLY, L. M.; DABORN, C. J. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. **Tubercle and Lung Disease**, v. 76, suppl. 1, p. 1-46, 1995.

OCEPEK, M. et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from Human to Cattle. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 7, p. 3555-3557, 2005.

PALMER, M. V.; WATERS, W. R. Advances in bovine tuberculosis diagnosis and pathogenesis: what policy makers need to know. **Veterinary Microbiology**, v. 112, p. 181-190, 2006.

PARDO, R. B. et al. Isolation of *Mycobacterium spp.* in milk from cows suspected or positive to tuberculosis. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, n. 6, p. 284-287, 2001.

POLLOCK, J. M.; NEILL, S. D. *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. **Veterinary Journal**, v. 163, p. 115-127, 2002.

RUA-DOMENECH, R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. **Tuberculosis**, v. 86, p. 77-109, 2006.

SALYERS, A. A.; DIXIE, D. W. **Bacterial pathogenesis: a molecular approach**. 2. ed. Washington: ASM Press, 2002.

600 p.

TELENTI, A. et al. Rapid identification of Mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, p. 175-178, 1993.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária**: uma introdução. 6. ed. São Paulo: Roca, 2002. 532 p.

VORDERMEIER, H. M. et al. Progress in the development of vaccines and diagnostic reagents to control tuberculosis in cattle. **The Veterinary Journal**, v. 171, p. 229-244, 2006.

Recebido em: 09/08/2007

Aceito em: 23/03/2009