

TUBERCULOSE

Dra Cristina Corsi Dib, médica veterinária, Pesquisadora Científica III do Instituto Biológico

A tuberculose bovina é uma doença crônica dos animais, causada pela infecção pelo *Mycobacterium bovis*, uma bactéria de crescimento lento, intracelular obrigatória. Esta zoonose caracteriza-se pelo desenvolvimento progressivo de lesões nodulares denominadas tubérculos, que podem localizar-se em qualquer órgão ou tecido. Acomete principalmente bovinos e bubalinos, mas muitas outras espécies de animais domésticos e silvestres também são susceptíveis.

As perdas econômicas mundiais associadas com a tuberculose bovina já foram estimadas em mais de três bilhões de dólares anuais. E por ser uma zoonose, a importância atribuída à tuberculose bovina vai além da esfera econômica, causando impactos negativos significativos na saúde humana e animal. A infecção causada pelo *M. bovis* no homem é também chamada de tuberculose zoonótica.

Apesar de ser considerada como uma das doenças mais antigas da humanidade é considerada reemergente, tendo causado a morte de 1,5 milhões de pessoas das 9,6 milhões que desenvolveram a tuberculose ativa em 2014, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. O advento da síndrome de imunodeficiência adquirida-AIDS, em muito colaborou para o aumento no número de casos de tuberculose, e o risco de manifestação da doença em humanos, tanto por *M. tuberculosis*, como por *M. bovis*. Este fato reacendeu a discussão sobre a importância do *M. bovis* como agente causador, especialmente nos países em desenvolvimento onde os dados são escassos.

ETIOLOGIA

A tuberculose é causada por um bacilo álcool-ácido resistente, ou seja, que quando corado pela fucsina a quente, não se descora pelo álcool clorídrico (coloração de Ziehl-Neelsen). É uma bactéria de crescimento lento, aeróbica, imóvel, não encapsulada e não esporulada, que pertence à Ordem *Actinomycetales*, Família *Mycobacteriaceae* e ao gênero *Mycobacterium*. São bastonetes curtos, que apresentam aspecto granular quando corados e medem de 0,5 a 7,0 µm de comprimento por 0,3 µm largura.

As espécies causadores da tuberculose humana e animal estão agrupadas no Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, composto por *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. bovis*, *M. pinnipedii*, *M. microti*, *M. mungi*, *M. orygis*.

EPIDEMIOLOGIA

O *Mycobacterium bovis*, é considerado um patógeno altamente adaptável e “bem sucedido”. Tem distribuição mundial e uma ampla gama de hospedeiros domésticos e silvestres e pode participar da etiologia da tuberculose humana.

A tuberculose é uma doença primordialmente respiratória e de transmissão aerógena entre as espécies, via aerossóis infecciosos eliminados pela tosse ou secreção nasal de um animal com tuberculose ativa. Embora considerada de menor importância, a infecção pela via digestiva é também comum em ambientes contaminados, e não deve ser descartada. Em geral, a via oral é mais importante em bezerros amamentando-se em vacas tuberculosas. Outras possíveis vias de infecção por *M. bovis* são congênitas, cutâneas e venéreas, embora sejam raras.

A rota de infecção influencia aspectos importantes da patogênese incluindo a dose infectante requerida para o estabelecimento da infecção. Conseqüentemente, a susceptibilidade à infecção por *M. bovis* varia com a rota de infecção. A dose de *M. bovis* à qual os bovinos são expostos pode ser altamente variável, devido a diferenças individuais do animal, cepa bacteriana e porta de entrada da inoculação. A inalação de poucos bacilos é suficiente para o estabelecimento da infecção, enquanto milhões são requeridos em caso de infecção pela via oral.

Nos rebanhos, a principal fonte de *M. bovis* são bovinos infectados que residem no próprio rebanho, ou animais recentemente adquiridos. A disseminação dentro do rebanho é devida principalmente à transmissão por aerossol entre animais em contato próximo, mas pode ocorrer da fêmea lactante à sua cria, pelo leite contaminado, ou simplesmente pelo contato próximo entre a mãe e o bezerro.

A infecção pelo *M. bovis* se propaga nos animais independentemente do sexo, da raça ou da idade. A introdução e a manutenção da doença em um rebanho dependem do tipo de exploração, manejo zootécnico e sanitário, tamanho do rebanho e densidade populacional. A doença ocorre com mais frequência em rebanhos leiteiros do que em rebanhos de corte. A reunião de animais nas ordenhas, o sistema intensivo de criação e a maior longevidade das vacas em rebanhos leiteiros, facilitam a sua transmissão e a manutenção. Contudo, bovinos de corte e bubalinos mantidos em confinamento e condições naturais de aglomeração estão sujeitos às mesmas condições de risco.

O *M. tuberculosis*, principal agente causador da tuberculose humana, é menos patogênico para o bovino, sendo que nesta espécie, a doença tem caráter auto-limitante e ocasional, geralmente não excedendo a 1% na maioria dos casos.

A transmissão do *M. bovis* entre espécies animais é relativamente comum. Entre os animais domésticos, os caprinos e ovinos foram considerados naturalmente resistentes à infecção causada por *Mycobacterium bovis* durante muito tempo, até o aparecimento de casos da enfermidade em alguns países. A presença da enfermidade nestes animais encontra-se estreitamente relacionada à proximidade com rebanhos bovinos infectados, compartilhamento de pastagens e a prática de produtores em realizar a aleitamento das crias com leite de vacas.

Os suínos podem se infectar com o *M. bovis*, pela ingestão de leite ou produtos lácteos contaminados, resíduos de cozinha e matadouros e bovinos tuberculosos.

Nos cavalos a tuberculose é pouco frequente, sendo a via de infecção predominantemente digestiva.

Cães costumam ser considerados relativamente resistentes à tuberculose, sendo requerida uma exposição massiva e repetida ao homem ou animal infectado, ou ao consumo de produtos contaminados. Cerca de 75% dos casos de tuberculose em cães devem-se ao *M. tuberculosis* e o resto ao bacilo bovino. A infecção pode ocorrer por via aerógena ou por ingestão de escarro, leite e vísceras. Embora sejam poucos casos de transmissão do cão para o homem, um cão tuberculoso representa um risco potencial, principalmente para pessoas imunossuprimidas. Em casos de infecção por *M. bovis*, os cães podem ser uma fonte de reinfecção para rebanhos bovinos.

Os gatos também tem uma resistência natural à tuberculose, mas ao contrário dos cães, 90% dos casos diagnosticados são causados por *M. bovis*. A via de infecção é digestiva, pelo consumo de leite e vísceras contaminados. Os gatos infectados também podem contribuir para a reintrodução da doença nos rebanhos bovinos.

A infecção dos animais silvestres pelo *M. bovis* já foi descrita em muitas espécies e se tornou endêmica em algumas populações, dificultando o controle e a erradicação da doença nos rebanhos. Em países desenvolvidos, onde a tuberculose bovina encontra-se em fase de erradicação ou já erradicada, espécies silvestres assumem importância como reservatório do *M. bovis* para bovinos, podendo introduzir ou reintroduzir a doença nos rebanhos. Alguns exemplos são o texugo na Europa, um pequeno marsupial silvestre na Nova Zelândia e os cervídeos nos Estados Unidos.

No homem, a infecção é comumente adquirida pelo consumo de leite e derivados crus, levando ao desenvolvimento da doença extrapulmonar. No entanto, alguns casos de infecção em humanos podem ocorrer pela inalação de aerossóis,

quando em contato frequente com animais doentes, principalmente em grupos ocupacionais como trabalhadores rurais, ordenhadores, magarefes e veterinários.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tuberculose pode causar uma grande diversidade de sinais clínicos, uma vez que qualquer tecido pode ser afetado. Porém, sendo uma doença de evolução crônica, os sinais clínicos são pouco frequentes nos bovinos e bubalinos. Na maioria dos rebanhos infectados por *M. bovis*, a doença é subclínica, inaparente, sendo detectada somente pelo teste tuberculínico. Em casos em que a doença evolui, dependendo da localização, os animais podem apresentar caquexia progressiva, hiperplasia de linfonodos superficiais e ou profundos, dispneia, tosse, mastite, endometrite, infertilidade entre outros.

Apesar de ser uma doença crônica debilitante, também pode assumir caráter agudo e progressivo. Em casos de tuberculose congênita, a doença pode se desenvolver rapidamente e se tornar disseminada, o que leva à morte dos animais jovens em algumas semanas ou meses.

No homem assim como no bovino, a aparência e o curso da doença dependem do órgão ou tecido acometido. A tuberculose zoonótica em sua forma respiratória causa uma doença clinicamente indistinguível da tuberculose clássica causada pelo *M. tuberculosis*.

DIAGNÓSTICO

A tuberculose bovina é diagnosticada *in vivo* pelo exame clínico e o teste tuberculínico, e após a morte pelo exame histopatológico, bacteriológico, e técnicas moleculares.

O exame clínico tem valor relativo já que a maior parte dos animais infectados não apresentam sintomas aparentes. Porém, pode ser de grande valia em animais com tuberculose avançada ou generalizada que não reagem ao teste tuberculínico. Nestes casos os principais sintomas observados são tosse seca e repetitiva, cansaço, dificuldade respiratória e linfadenomegalia.

O teste tuberculínico é uma resposta de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T sensibilizados, deflagrada em indivíduos previamente expostos ao bacilo da tuberculose. É considerada como técnica de referência pela Organização Mundial de Epizootias (OIE) e foi utilizada como base para os programas de controle e erradicação da tuberculose bovina em todo o mundo, com boa sensibilidade e

especificidade. Pode detectar infecções recentes, a partir de três a oito semanas da exposição ao bacilo, porém, alguns animais infectados não reagem à tuberculinização, devido a uma deficiência do sistema imune que pode ocorrer por vários motivos. A dessensibilização acontece por uma deficiência temporária do sistema imune induzida por inoculações sucessivas de tuberculina, ou aplicação de alta concentração do antígeno. No entanto, este efeito cessa com o reestabelecimento da população de linfócitos T. Reações falso-negativas podem acontecer por tuberculinizações feitas próximas ao parto ou em animais com deficiências de alimentação. Em alguns casos pode haver um fenômeno conhecido como anergia, que ocorre em animais com tuberculose generalizada, ou nos estágios finais da doença, quando o excesso de antígenos circulantes induz à imunossupressão, e a consequente falta de reação do animal ao teste tuberculínico.



Figura 1 - Aplicação da tuberculina no terço médio da tábua do pescoço. Teste Cervical Comparativo.

A coloração de Ziehl-Neelsen para a detecção de bacilos álcool ácido resistentes pode ser utilizada em amostras frescas de lesões, fixadas em lâminas, e em colônias isoladas no meio de cultura. Porém, apresenta baixa sensibilidade de detecção nos fragmentos de lesões frescas e não é capaz de diferenciar a espécie de micobactéria.

O diagnóstico anatomopatológico é também rotineiramente utilizado por meio da necropsia e inspeção de carcaça. A inspeção em abatedouros é uma ferramenta fundamental em todas as etapas do programa de controle e erradicação, porque permite rastrear a origem e detectar novos focos. Alguns animais não apresentam lesões visíveis a olho nu, por estarem no início da infecção. Algumas lesões iniciais

também podem não ser detectadas se não for realizada uma necropsia detalhada. Fragmentos de órgãos ou tecidos contendo lesões sugestivas devem ser encaminhados para exame histopatológico.



Figura 2 – Linfonodo bovino com granuloma de aspecto caseoso.

O diagnóstico definitivo é realizado por meio do isolamento e identificação das colônias por métodos bioquímicos ou moleculares. Os meios de cultura tradicionalmente recomendados para o primo-isolamento das micobactérias são meios à base de ovos. O meio de Stonebrink, utilizado para o isolamento do *M. bovis*, contém piruvato de sódio como fonte de carbono no lugar da glicerina utilizada no meio de Löwenstein-Jensen, utilizado para o cultivo do *M. tuberculosis*. O isolamento neste meio pode demorar até mais de doze semanas, e tornar o diagnóstico muito lento e fastidioso, pois a identificação bioquímica das colônias isoladas também é demorada.



Figura 3 – Cultura de *Mycobacterium bovis* em Meio de Stonebrink.

Métodos moleculares como a Reação em Cadeia da Polimerase oferecem uma alternativa interessante para a classificação e identificação dessas bactérias de forma rápida e precisa. Os passos mais limitantes são as extrações de DNA genômico amplificável de qualidade e a disponibilidade de oligonucleotídeos com alta especificidade para diferenciar as espécies. Esta diferenciação é importante no monitoramento de áreas endêmicas onde a tuberculose bovina e humana coexistem, e suas limitações tornam difíceis estimar com precisão a proporção de casos de tuberculose humana causada por *M. bovis*.

CONTROLE

O controle da tuberculose bovina baseia-se principalmente nos testes tuberculínicos do rebanho e sacrifício ou abate sanitário dos reagentes. Controle de tráfego de animais, inspeção de carcaças, exigência de exames prévios à aquisição de novos animais para o rebanho, compra de animais de rebanhos certificados como livre de tuberculose, quarentena dos animais recém-introduzidos no rebanho são outras medidas essenciais ao controle desta enfermidade. Além disto, por se tratar de uma doença crônica, com período de incubação prolongado, a realização do exame de tuberculina deve ser frequente e regular, respeitando-se o intervalo estabelecido entre os exames, de acordo com o regulamento do Programa de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT). Manejo sanitário e zootécnico, como alimentação e suplementação adequadas, instalações adequadas, higiene das instalações, entre outros contribuem para a saúde como um todo, diminuindo os fatores de risco para a

presença da enfermidade no plantel. É ainda importante que se faça um monitoramento da saúde do trabalhador rural, e o controle de acesso de reservatórios domésticos, silvestres e sinantrópicos.

A pasteurização do leite e a inspeção dos produtos de origem animal são medidas que visam diminuir o risco de transmissão do *M. bovis* para a população humana.

O tratamento da tuberculose bovina não é recomendado como forma de controle da enfermidade nos programas adotados para sua erradicação devido a fatores como: incerteza do resultado, alto custo com medicamentos, e os problemas que podem ser gerados com resistência a drogas, complicando o tratamento da doença no homem. A vacinação pode ser uma alternativa futura, mas no momento ainda não existem dados que justifiquem sua adoção.