

# *Mycobacterium Bovis* Como Agente Causal da Tuberculose Humana

## ***Mycobacterium Bovis* as causal agent of human tuberculosis**

### **Resumo**

O *Mycobacterium bovis* incluído no complexo *Mycobacterium tuberculosis* pode infectar várias espécies de animais domésticos e silvestres. Embora acometa principalmente animais da espécie bovina também pode infectar outros mamíferos e inclusive os seres humanos, nos quais determina um quadro clínico indistinguível do causado pelo *M. tuberculosis*. Em diversos países desenvolvidos, devido à aplicação de rigorosas medidas de controle e consequente redução da prevalência da tuberculose bovina, bem como de infecções em outras espécies de animais pelo *M. bovis* houve em decréscimo dos níveis de ocorrência desta patologia e o tema passou a ser considerado de menor importância. No entanto, nos países em desenvolvimento, a infecção por *M. bovis* ainda representa um importante risco para a saúde pública, pois tem sido observada nos animais domésticos, silvestres e em seres humanos. O presente trabalho analisa a importância da infecção pelo *Mycobacterium bovis* em termos de saúde pública.

### **Summary**

*Mycobacterium bovis* included in the *Mycobacterium tuberculosis* complex infects a range of domestic and wild animals. Although primarily infecting the bovine species it may also be isolated from other mammals, including human beings in which it promotes a disease that's indistinguishable from the one due to *M. tuberculosis*. In many industrialized countries due to the application of strict control measures and the consequent reduction in the prevalence of bovine tuberculosis, and infections of other animal species by *M. bovis*, this subject has been considered of minor importance. However in developing countries, there is still a significant public health risk of infection with this microorganism. Indeed in these countries *M. bovis* is, has been found in domestic animals, wildlife and humans. This paper analyzes the importance of *Mycobacterium bovis* infection for the human health.

Vivianne Cambuí Figueiredo Rocha<sup>1</sup>

Salomão Cambuí de Figueiredo<sup>2</sup>

Acácia Orieth Elias<sup>4</sup>

Douglas Alexandre Saraiva Leão<sup>3</sup>

José Soares Ferreira Neto<sup>1</sup>

Avenida Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87  
Cidade Universitária  
05508-270 – São Paulo, SP  
✉ vivianecambui@hotmail.com



#### Palavras-chave

Tuberculose. Zoonose. Saúde humana.  
*Mycobacterium bovis*.

#### Keywords

Tuberculosis. Zoonoses. Human health.  
*Mycobacterium bovis*.

A tuberculose é uma doença antiga de importância mundial que acomete os seres humanos e os animais. Estima-se que o bacilo infecte 2,0 bilhões de pessoas ou aproximadamente um terço da população mundial, e que anualmente 1,5 a 2,0 milhões de seres humanos morram devido a tuberculose (WHO, 2009). Da estimativa citada, 95,0% dos casos ocorrem em pessoas procedentes de países em desenvolvimento. Dentre as doenças infecciosas registradas ao redor do globo, a tuberculose é uma das principais causas de óbito. O gênero *Mycobacterium* inclui várias espécies de microrganismos causadores da tuberculose tanto nos seres humanos como nos animais. O complexo *Mycobacterium tuberculosis* inclui *M. tuberculosis*, *M. africanum* (ainda não isolado no Brasil), *M. bovis*, *M. cannetti* (não patogênico para o homem), *M. pinnipedii* (isolado em focas e leões marinhos), *M. caprae* e *M. microti* (patogênico apenas para ratazana – *Microtis agrestis*) (BIER, 1978; CORNER, 1994; BROSCHE et al., 2002; COUSINS et al., 2003).

Nos países desenvolvidos, já foi alcançado um avanço significativo na erradicação da tuberculose humana, causada pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* (ENARSON; RIEDER, 1995). No

1 Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ). Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP – Brasil.  
2 Faculdade de Medicina Veterinária. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba (IFPB). Sousa, PB – Brasil.  
3 Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Campina Grande, PB, Brasil.  
4 Curso de Medicina Veterinária. Universidade de Santo Amaro (UNISA). São Paulo, SP – Brasil.

entanto, nos países, em que os programas de controle da tuberculose somente foram estabelecidos há pouco tempo, o progresso no combate da doença é ainda insatisfatório. O desenvolvimento de estirpes de micobactérias resistentes às drogas (multidroga-resistentes e amplamente resistentes às drogas) tem comprometido a eficácia do tratamento da tuberculose em humanos e tem aumentado marcadamente o custo das terapias associadas ao uso de múltiplas drogas (ZIGNOL; HOSSEINI; WRIGHT, 2006). Além disso, a suscetibilidade dos humanos imunodeficientes ao complexo *M. tuberculosis*, como ocorre nos indivíduos infectados pelo vírus HIV, é a principal preocupação dos serviços oficiais de saúde pública nos países em desenvolvimento, onde a síndrome de imunodeficiência adquirida é endêmica (TIRUVILUAMALA; REICHMAN, 2002).

O *Mycobacterium bovis* é responsável por um pequeno, mas relevante, percentual dos casos de tuberculose registrados em seres humanos; configura-se também como um patógeno de importância econômica significativa nos animais domésticos e silvestres ao redor do mundo, especialmente nos países onde a informação sobre a prevalência da infecção pelo *M. bovis* nos humanos é reduzida. Em especial nos animais de produção, a infecção influencia de forma negativa a produtividade e interfere no comércio de produtos de origem animal desses países (THOEN; LOBUE; KANTOR, 2006; KANTOR; RITACCO, 2006; THOEN et al., 2009; TAYLOR et al., 2007).

Embora nos países desenvolvidos os programas que preconizam o diagnóstico e sacrifício de animais positivos tenham reduzido substancialmente a prevalência da tuberculose bovina, tais programas são dispendiosos e tem sido cada vez mais questionados quanto ao peso econômico que representam para os produtores rurais (TORGERSON; TORGERSON, 2009). Além disso, apesar dos casos ocasionais de infecções pelo *M. bovis* nos humanos, é sabido que a identificação da transmissão zoonótica é negligenciada na maioria dos países desenvolvidos. A Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization* – WHO) juntamente com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (*Food and Agriculture Organization* – FAO) e a Organização Internacional de Epizootias (*World Organisation for Animal Health* – OIE) recentemente classificaram a tuberculose causada pelo *M. bovis* como uma zoonose negligenciada, notadamente nos países desenvolvidos (MICHEL; MÜLLER; VAN HELDEN, 2010).

Nos países em desenvolvimento, as comunidades enfrentam um maior risco de infecção pelo *M. bovis*, devido ao maior grau de exposição dos seres humanos

aos animais, particularmente no que concerne ao consumo frequente de leite não pasteurizado e de produtos lácteos derivados de rebanhos que não possuem controle da tuberculose bovina. Ao mesmo tempo, essas populações estão inclusas no grupo onde as taxas de infecção HIV/AIDS são as mais altas do mundo e estão associadas ao aumento de suscetibilidade à co-infecção com o *M. tuberculosis*, principal causador de tuberculose nos humanos (BERG et al., 2011).

### Histórico

O complexo *M. tuberculosis* é considerado uma família de ecótipos de micobactérias muito semelhantes, com cada ecótipo adaptado para causar tuberculose em uma espécie ou grupo de hospedeiros específicos, embora possa ocorrer a transmissão entre espécies (SMITH et al., 2006). Em contraste com as hipóteses mais antigas de que a tuberculose tenha evoluído de uma doença originariamente animal para uma doença humana (DIAMOND, 2002), novos achados indicam que de fato a tuberculose primeiramente emergiu nos humanos e foi subsequentemente transmitida para os animais (WIRTH et al., 2008). Estudos recentes sugerem que há cerca de 40.000 anos o ancestral comum do complexo *M. tuberculosis* emergiu na África Oriental. Mais tarde, após 10.000-20.000 anos, duas ramificações evoluíram, uma resultou nas linhagens humanas do *M. tuberculosis* e a outra disseminou-se dos humanos para os animais, resultando na diversificação dos seus hospedeiros e dando origem aos componentes do complexo *M. tuberculosis* que inclui o *M. bovis* (GUTIERREZ et al., 2005; WIRTH et al., 2008). Esta adaptação aos hospedeiros animais provavelmente coincide com a domesticação do bovino, há aproximadamente 13.000 anos (MICHEL; MÜLLER; VAN HELDEN, 2010).

Evidências nas formas das lesões encontradas em esqueletos, compatíveis com a doença de Pott, e especialmente o uso das técnicas de PCR, identificaram a ocorrência dos casos mais antigos de tuberculose tanto em humanos quanto em animais há pelo menos 3.000 a.C. (TAYLOR; YOUNG; MAYS, 2005; THOEN, 1994). Lesões patognomônicas em ossos, indicativas de tuberculose foram encontradas em esqueletos de bovídeos da idade do gelo (ROTHSCHILD; MARTIN, 2006).

Na história moderna, o bovino é a principal espécie hospedeira do *M. bovis*, na qual determina a doença denominada de tuberculose bovina. Este termo é também normalmente usado para descrever a infecção pelo *M. bovis* em outras espécies, incluindo os animais silvestres e os humanos, para demonstrar o bovino como fonte de infecção. A movimentação dos bovinos



Rotina laboratorial:  
isolamento de micobactérias

dentro e entre os países ou continentes certamente facilitou a distribuição mundial da tuberculose bovina. Os modernos métodos de tipificação, com base na estrutura genética, têm determinado progressos no conhecimento da distribuição geográfica do *M. bovis* e permitido a identificação de complexos clonais dominantes em áreas geográficas mais abrangentes (MICHEL; MÜLLER; VAN HELDEN, 2010).

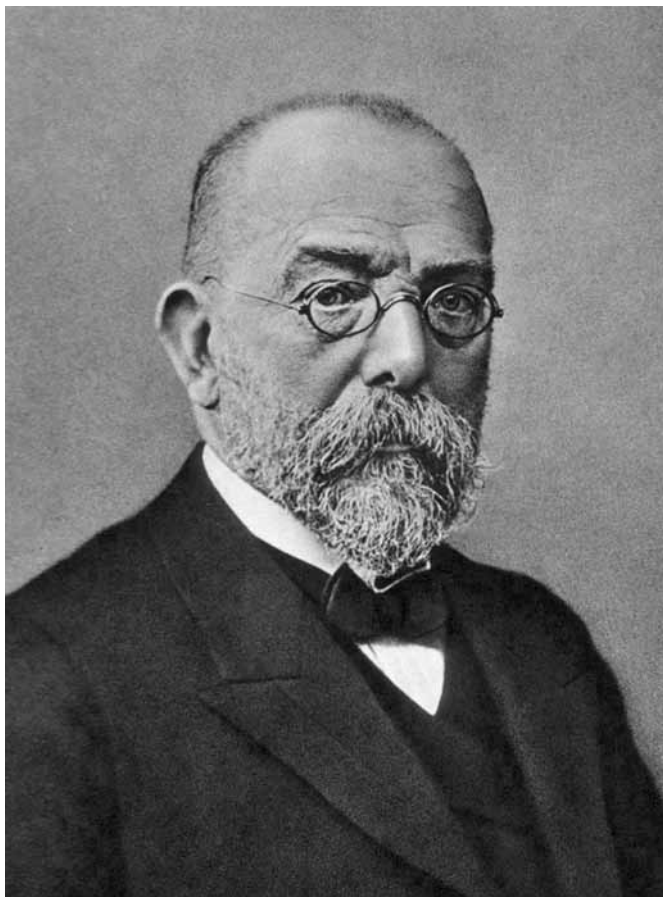
Os dados históricos disponíveis indicam que a tuberculose bovina teve a sua origem na Europa e, principalmente durante o período colonial, de tal continente, foi distribuída para o resto do mundo. Adicionalmente, Myers e Steele (1969) sugeriram que, em sua jornada de dispersão, o *M. bovis* alcançou o norte da Itália e de lá avançou para a Europa ocidental e Reino Unido. Webb (1936) ponderou ainda, que a propagação pelo mundo foi favorecida pela exportação de bovinos infectados oriundos do Reino Unido (principalmente) e dos Países Baixos para suas respectivas colônias (RENWICK; WHITE; BENGIS, 2007).

A intensificação da indústria leiteira em combinação com a movimentação da espécie bovina tem contribuído para a transmissão do *M. bovis*, especialmente na ausência de medidas apropriadas de controle (GILBERT et al., 2005). O comércio de gado entre países vizinhos e parceiros leva à dispersão do *M. bovis* e à dominância de complexos clonais em amplas áreas (MÜLLER et al., 2008). A análise da filogeografia dos complexos clonais do *M. bovis* constatou a existência de quatro grandes complexos de *M. bovis*: *African 1*, *African 2*, *European 1* e *European 2* (MÜLLER et al., 2008; BERG et al., 2011; SMITH et al., 2011b; RODRIGUEZ-CAMPOS et al., 2011). O complexo clonal *European 1* está

mundialmente distribuído e já foi identificado nas Ilhas Britânicas, nas ex-colônias britânicas, nas Américas, bem como no Cazaquistão e na Coreia, sugerindo que as raças bovinas recentes, como a Hereford, criada no Reino Unido no século 18, possam ter sido um bom veículo para a distribuição mundial desse grupo de estirpes (SMITH, 2011a).

### Patogenia, Sinais Clínicos e Tratamento

O bacilo da tuberculose foi identificado há mais de 120 anos, no entanto, ainda hoje não existe uma compreensão definitiva da patogenia da doença causada pelo complexo *M. tuberculosis* (COLE; BROSCHE; PARKHILL, 1998; BROSCHE et al., 2002). O bacilo penetra no macrófago ligando-se às moléculas de superfície da célula do fagócito. A captura do bacilo pelo fagócito no fagossomo ou pelo vacúolo intracitoplasmático protege a micobactéria das defesas naturais do organismo do hospedeiro. Após a fagocitose do bacilo, o lisossomo se funde com o fagossomo formando o fagolisossomo e assim o fagócito tenta destruir o agente (OLSEN; BARLETTA; THOEN, 2010). No entanto, o bacilo virulento tem a habilidade de resistir a inativação. A micobactéria virulenta sobrevive dentro do fagócito mononuclear inibindo a fusão com o lisossomo pré-formado e assim limita a sua acidificação. Essa constatação sugere que a patogenicidade do complexo *M. tuberculosis* é um fenômeno multifatorial. No entanto, nos casos em que a resposta do hospedeiro é deficitária e incapaz de destruir os bacilos, como nas imunossupressões causadas pela quimioterapia, estresse ou infecção pelo HIV, que resultam em baixo número de células T CD4+, pode haver a reativação, liberação da micobactéria e continuidade da infecção (BIER, 1978).



Robert Koch  
Médico, patologista e bacteriologista  
alemão descobridor do Bacilo de Koch,  
agente causador da tuberculose

A suscetibilidade das diferentes espécies de hospedeiros para o complexo *M. tuberculosis*, depende da exposição, dose de organismos e virulência da estirpe (THOEN, 1994). Os humanos, os primatas não humanos e as cobaias (porcos da índia) são muito susceptíveis ao *M. tuberculosis*. Os bovinos, os coelhos e os gatos são susceptíveis ao *M. bovis* e bastante resistentes ao *M. tuberculosis* (FRANCIS, 1958; LOMME et al., 1976; SCHMITT et al., 2002). Os suínos e os cães são susceptíveis a ambos (THOEN, 2006).

Nos humanos, a tuberculose pulmonar e sistêmica causada pelas espécies do complexo *M. tuberculosis* ocorre predominantemente pelo *M. tuberculosis*. A infecção ocorre quando indivíduos suscetíveis inalam núcleos ou gotículas contendo o bacilo e estes alcançam os alvéolos pulmonares. Os bacilos que atingem o alvéolo são fagocitados pelos macrófagos alveolares e a maioria é destruída ou inibida. Um pequeno número se multiplica intracelularmente e são libertados quando da lise dos macrófagos. Se sobreviverem caem na corrente sanguínea ou linfática e disseminam-se para tecidos e órgãos mais distantes, incluindo áreas nas quais a tuberculose tem maior probabilidade de se desenvolver:

ápices dos pulmões, rins, cérebro, e os respectivos linfonodos regionais. Este processo de disseminação prepara o sistema imune para as respostas sistêmicas. Os bacilos extracelulares atraem os macrófagos e outras células imunologicamente ativas. A resposta imune elimina muitos bacilos e os remanescentes são confinados pela formação de granulomas. Neste ponto, a infecção latente está estabelecida, e pode ser detectada com o emprego do teste de tuberculina de Mantoux ou por ensaios de liberação de interferon-gamma. Em algumas semanas após a infecção, o sistema imune é capaz de parar a multiplicação do bacilo, o que previne novas progressões (BIER, 1978).

Em alguns casos o bacilo da tuberculose supera as defesas do sistema imune e começa a se multiplicar, resultando na progressão da infecção latente para a doença. Este processo pode ocorrer logo ou muitos anos após a primo-infecção. Quando a infecção não é tratada, aproximadamente 3,0-5,0% das pessoas desenvolvem a tuberculose nos dois primeiros anos da infecção e outras 2,0-5,0% irão desenvolver a doença em algum momento de suas vidas. Assim, aproximadamente 5,0-10,0% das pessoas imunocompetentes que são infectadas pelo *M.*

*tuberculosis* irão desenvolver a tuberculose doença. Pessoas imuno-comprometidas tem maior chance de progressão da infecção para a doença, pessoas infectadas com o HIV que não recebam terapia antiretroviral tem 8,0% de risco anual de progressão, enquanto os indivíduos imunocompetentes tem 1,0% de risco anual (SELWYN et al., 1989).

O *M. bovis* é transmitido entre os animais domésticos e silvestres, assim como dos animais para o ser humano e vice versa. Os alimentos contaminados (especialmente o leite) ou o estreito convívio com os animais infectados são as principais vias de transmissão do *M. bovis* para os seres humanos (O'REILLY; DABORN, 1995; ASHFORD; WHITNEY; RAGHUNATHAN, 2001).

A apresentação clínica da tuberculose pelo *M. bovis* depende da rota de infecção. A infecção oral, adquirida pela ingestão de leite não pasteurizado, normalmente resulta em nódulos cervicais e mesentéricos e outras formas de doença não pulmonar. A infecção aerógena do bovino para os humanos desencadeia a tuberculose pulmonar. A tuberculose pulmonar, em seres humanos, causada pelo *M. bovis* é clinicamente, radiologicamente e patologicamente indistinguível da provocada pelo *M. tuberculosis*. De fato, a tuberculose humana por *M. bovis* pode certamente ser tão severa quanto à causada pelo *M. tuberculosis* (BILAL et al., 2010). Dados de San Diego, Califórnia (EUA), revelaram que pessoas infectadas pelo *M. bovis* tinham 2,55 vezes mais chances de morrer durante o tratamento que as infectadas pelo *M. tuberculosis* (RODWELL et al., 2008).

As estirpes do *M. bovis* são naturalmente mais resistentes a pirazinamida. No entanto, a suscetibilidade à outras drogas anti-tuberculose é normalmente similar ao *M. tuberculosis*. O Manual da Organização Mundial de Saúde, publicado em 2003 não apresenta recomendações específicas para a terapia da tuberculose bovina. Na prática, os pacientes são tratados com o sistema padronizado para anti-tuberculose. A Pirazinamida é omitida do tratamento. A *American Thoracic Society* recomenda um sistema inicial de dois meses de isoniazida, rifampicina e etambutol, seguidos de sete meses de isoniazida e rifampicina. A resistência à droga e à multidrogas pode ser desenvolvida e tem sido descrita. Foi constatado que a resistência é determinada por mutações cromossômicas nos genes que codificam o alvo das drogas. O acúmulo sequencial de mutações nos genes alvos leva ao desenvolvimento de estirpes multidroga-resistentes (BILAL et al., 2010).

### Diagnóstico

Os métodos que atualmente são utilizados para o diagnóstico da tuberculose em seres humanos, especialmente os empregados nos países com poucos recursos, são inadequados para identificação do *M. bovis* (AYELE

et al., 2004; ASHFORD; WHITNEY; RAGHUNATHAN, 2001). Este é o maior obstáculo enfrentado para a determinação da ocorrência da infecção de seres humanos pelo *M. bovis*. Em muitos casos de tuberculose humana, o diagnóstico laboratorial é firmado pela identificação de bacilos álcool-ácido-resistentes no exame microscópico do escarro. Quando é efetuado o cultivo para isolamento do microrganismo, o meio de cultura a base de ovo contendo glicerol inibe o crescimento do *M. bovis* (THOEN et al., 2009). Até mesmo nos países desenvolvidos que utilizam meios de cultivo líquidos, as técnicas de identificação adotadas não estabelecem a diferenciação dos microrganismos além do nível do complexo *M. tuberculosis* (HLAVSA et al., 2008). As técnicas moleculares mais avançadas são dispendiosas e os laboratórios normalmente não possuem técnicos capacitados para a condução de tais ensaios. Além do mais, como o tratamento para a tuberculose causada pelo *M. tuberculosis* e pelo *M. bovis* são similares, alguns sinais clínicos não são considerados importantes para que se efetue a diferenciação da infecção provocada pelas duas espécies de microrganismos (THOEN; LOBUE; KANTOR, 2010).

### Epidemiologia

A tuberculose continua a ser uma doença importante, tanto para os seres humanos quanto para os animais, com coeficientes de morbidade e mortalidade elevados e consequentemente é responsável por vultosas perdas econômicas. Há uma expressiva variação nas interações parasita/hospedeiro entre os diferentes componentes do complexo *M. tuberculosis* e os diversos grupos de animais e inclusive os seres humanos. No entanto, também há importantes intersecções entre os animais e os humanos em relação a esta zoonose. De fato, a ocorrência da doença provocada pelo *M. bovis* tanto nos humanos, quanto nos animais domésticos e silvestres, é referida como tuberculose zoonótica (LOBUE; ENARSON; THOEN, 2010).

O *M. bovis* continua a causar doença pulmonar e extra-pulmonar nos humanos. Ao contrário do que ocorre na transmissão do *M. bovis* de bovinos para os humanos, o papel da transmissão aérea do *M. bovis* entre seres humanos tem sido um tema controverso (LOBUE, 2006). A visão predominante é que a transmissão de humano-para-humano é um evento raro e que provavelmente só ocorra em populações particularmente susceptíveis à tuberculose como, por exemplo, as pessoas infectadas pelo HIV. No entanto, há relatos de casos de pacientes com infecção pulmonar pelo *M. bovis* em que foram evidenciadas relações epidemiológicas sociais, confirmadas por técnicas moleculares, indicando que a transmissão entre humanos realmente possa ocorrer,

mesmo em pessoas não imunossuprimidas (EVANS; SONNENBERG; GRACE SMITH, 2007).

Uma das maiores questões da epidemiologia do *M. bovis* no cenário da erradicação da tuberculose bovina é a definição da(s) fonte(s) de infecção e da(s) rota(s) de transmissão para os humanos. Na teoria, a comparação de perfis moleculares de amostras específicas entre isolados de animais e humanos poderia fornecer informações úteis para a elucidação desta questão. Nos últimos anos, a tipificação molecular dos isolados tem se tornado um valioso instrumento para o estudo da epidemiologia da infecção pelo *M. bovis*, assim como para determinação das relações filogenéticas entre as espécies (LARI et al., 2010).

Existem relatos de transmissão do *M. bovis* do animal para o humano, do humano para o humano e do humano para o animal. Assim como vários relatos de trabalhadores de fazendas com tuberculose bovina que transmitiram a infecção para os bovinos. A via de eliminação do agente dos trabalhadores para os bovinos e vice versa é o produto da tosse. Um caso de transmissão do bovino para o humano e de volta para o bovino foi descrito por Fritsche et al, em 2004. Também já foi descrita a transmissão do bovino para o humano e de humano para outro humano e para o animal de companhia dentro do mesmo domicílio (SHRIKRISHNA et al., 2009). Estes relatos ilustram a importância da identificação de todos os contactantes, dentre estes, todos os humanos do domicílio e qualquer animal de companhia deveriam ser investigados. A investigação dos humanos inclui exame clínico, radiografia de tórax e teste de Mantoux. O ensaio de liberação do interferon-gama também poderá ser utilizado em alguns casos (BILAL et al., 2010).

## Discussão

Durante o período de 2000-2004, nos EUA o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) identificou na cidade de Nova York, 35 casos de seres humanos infectados pelo *M. bovis*, o que correspondeu a 1,0% dos casos de tuberculose humana diagnosticados no período. Achados preliminares indicaram que o queijo fresco trazido do México foi a provável via de transmissão (WINTERS et al., 2005).

Na África Subsaariana, onde a tuberculose humana e a prevalência de HIV são altas e onde não foi possível a erradicação ou o controle da tuberculose bovina, metade ou mais da metade da população pode sofrer estreita exposição ao bovino, comparado com menos de 5,0% nos Estados Unidos (ZINSSTAG et al., 2006). Como a vigilância epidemiológica do *M. bovis* nos bovinos ou nos humanos não é executada nestes locais, que também apresentam altos níveis de ocorrência de HIV e

possuem poucos recursos, é esperado que a prevalência da infecção de seres humanos pelo *M. bovis* seja elevada, contudo, a informação acurada destes fatos não está disponível (THOEN; LOBUE; KANTOR, 2010).

Na Irlanda, em 2006, foram relatados 400 casos de tuberculose, dos quais cinco foram causados pelo *M. bovis*. Em 2007, novamente cinco foram identificados, de 465 casos relatados. O número anual de novos casos de tuberculose humana causados pelo *M. bovis*, no Reino Unido, no período de 1990-2003, varia de 17 a 50 – entre 0,5% e 1,5% dos casos de tuberculose confirmados pelo isolamento (DE LA RUA-DOMENECH, 2006).

Lari et al (2009) constataram que apesar da Itália (região da Toscana) ter alcançado o status de livre de tuberculose bovina, no período de 2002 a 2005, 1,7% de mais de mil casos de tuberculose humana foram causados pelo *M. bovis*, o que indica que o microrganismo ainda é um perigo em potencial para aquele país.

Na Holanda, no período de 1993 a 2007, 1,4% de todos os casos de tuberculose humana foram causados pelo *M. bovis*. Foram analisados dados de 231 pacientes, onde se pôde inferir que o diagnóstico da doença era acurado, no entanto, demorado, conduzindo ao tratamento inadequado em 26,0% dos casos. Este estudo também identificou que a proporção de mortes pela infecção causada por este patógeno foi maior do que a observada na tuberculose causada pelo *M. tuberculosis* (MAJOOR et al., 2011).

Na Espanha, foi constatado que de 110 isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, 89 foram caracterizados como de *M. bovis*, o que correspondeu a 1,9% dos isolados. Também foi demonstrado que os principais fatores de risco para a infecção pelo *M. bovis* incluíam atividade agropecuária e também a condição do paciente ter nascido em países com alta prevalência de tuberculose bovina. A conclusão final foi que, na Espanha, os casos de tuberculose humana por *M. bovis* representam uma pequena proporção de todos os casos de tuberculose, e uma alta porcentagem dos casos está ligada à exposição ocupacional e são registrados em pessoas provenientes de países onde a tuberculose bovina é endêmica (RODRÍGUEZ et al., 2009).

Diferentemente do que tem sido observado nos países desenvolvidos, no México, no período de 2006 a 2007, de 562 amostras (escarro e urina) colhidas de seres humanos (255 sintomáticos, 218 de trabalhadores de fazendas e 93 de trabalhadores de abatedouros), foram constatados 34 (6,0%) casos de tuberculose por *M. bovis*. Pelos métodos moleculares, foi observado que as estirpes que infectavam os humanos eram idênticas às que infectavam os bovinos o que confirmou a interação epidemiológica homem/animal (MILIAN-SUAZO et al., 2002).

Na Etiópia, de 210 seres humanos (fazendeiros) examinados foram encontrados 14,9% infectados pelo *M. bovis*. E a principal via de transmissão identificada foi o consumo de leite e os produtos lácteos (FETENE; KEBEDE; ALEM, 2011).

## Conclusão

Embora em alguns países em desenvolvimento o problema da tuberculose humana causada pelo *M. bovis* já tenha sido sanado, nos países de baixa e média renda a ocorrência dessa doença ainda é preocupante. Investigações são necessárias para a elucidação da importância de tal patógeno e para que se estime a ocorrência de tuberculose nos humanos, especialmente nestes países (WHO, 2009). Os esforços devem ser concentrados nos países em que a infecção pelo HIV está disseminada, pois os indivíduos infectados pelo HIV são mais susceptíveis à doença micobacteriana. Além disto, muitos relatos de infecção pelo *M. bovis* em humanos estão associados com a ingestão de leite não pasteurizado ou ingestão de queijos preparados com leite não pasteurizado (LOBUE et al., 2003; WINTERS et al., 2005). A erradicação do *M. bovis* nos bovinos e a pasteurização dos produtos lácteos são os alicerces para a prevenção da doença humana por esse microrganismo (ASHFORD; VOELKER; STEELE, 2006). Portanto, é necessário o incremento de esforços globais para a erradicação da infecção nos bovinos com ênfase na pasteurização dos produtos lácteos, bem como, intensificação nas ações de educação em saúde conscientizando a população não apenas sobre os riscos do consumo dos produtos lácteos não pasteurizados, mas também para as pessoas envolvidas em atividades pecuárias correlatas, diretas ou indiretamente expostas ao risco ocupacional. A identificação e eliminação dos rebanhos de bovinos infectados poderá resultar em economia substancial de esforços, especialmente nos países de baixa e média rendas que não possuam recursos para indenização dos fazendeiros pelas suas perdas (ZINSSTAG et al., 2006). Medidas de saúde pública padronizadas usadas para tratar os pacientes com *M. tuberculosis* poderão ser aplicadas para pacientes infectados com o *M. bovis*, com o intuito de cessar a possível disseminação pessoa a pessoa. Finalmente, estratégias específicas deverão ser desenvolvidas para a identificação e controle da infecção pelo *M. bovis* em animais silvestres, pois estes animais podem ser importantes fontes de infecção para os animais de produção (LOBUE; ENARSON; THOEN, 2010). Assim, serão necessárias lideranças internacionais e cooperações, junto com financiamentos contínuos para que se alcance a erradicação global da tuberculose zoonótica (MODA; VALPREDA, 1994; THOEN; LOBUE; KANTOR, 2010).

## Referências

- ASHFORD, D. A.; WHITNEY, E.; RAGHUNATHAN, C. Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. *Revue Scientifique Technique Office des International of Epizooties*, v. 20, n. 1, p. 325-337, 2001.
- ASHFORD, D. A.; VOELKER, L.; STEELE, J. H. Bovine tuberculosis: environmental public health preparedness considerations for the future. In: THOEN, C. O.; STEELE, J. H.; GILSDORF, M. J. (Ed.). *Mycobacterium bovis infection in animals and humans*. 4. ed. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing, 2006. p. 305-315.
- AYELE, W. Y.; NEILL, S. D.; ZINSSTAG, J.; WEISS, M. G.; PAVLIK, I. Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *International Journal Tuberculosis Lung Disease*, v. 8, p. 924-937, 2004.
- BERG, S.; GARCIA-PELAYO, M. C.; MÜLLER, B.; HAILU, E.; ASIIMWE, B.; KREMER, K.; DALE, J.; BONIOTTI, M. B.; RODRIGUEZ, S.; HILTY, M.; RIGOUTS, L.; FIRDESSA, R.; MACHADO, A.; MUCAVELE, C.; NGANDOLO, B. N.; BRUCHFELD, J.; BOSCHIROLI, L.; MÜLLER, A.; SAHRAOUI, N.; PACCIARINI, M.; CADMUS, S.; JOLOBA, M.; VAN SOOLINGEN, D.; MICHEL, A. L.; DJØNNE, B.; ARANAZ, A.; ZINSSTAG, J.; VAN HELDEN, P.; PORTAELS, F.; KAZWALA, R.; KÄLLENUS, G.; HEWINSON, R. G.; ASEFFA, A.; GORDON, S. V.; SMITH, N. H. African 2, a Clonal Complex of *Mycobacterium bovis* Epidemiologically Important in East Africa. *Journal Bacteriology*, v. 193, n. 3, p. 670-678, 2011.
- BIER, O. Micobactérias. In: *Bacteriologia e imunologia*. 19. ed. São Paulo: Melhoramentos, 1978. p. 585-610.
- BILAL, S.; IQBAL, M.; MURPHY, P.; POWER, J. Human bovine tuberculosis-remains in the differential. *Journal Medical Microbiology*, v. 59, p. 1379-1382, 2010. DOI:10.1099/jmm.0.020511-0.
- BROSCH, R.; GORDON, S. V.; MARMIESSE, M.; BRODIN, P.; BUCHRIESER, C.; EIGLMEIER, K.; GARNIER, T.; GUTIERREZ, C.; HEWINSON, G.; KREMER, K.; PARSONS, L. M.; PYM, A. S.; SAMPER, S.; VAN SOOLINGEN, D.; COLE, S. T. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proceedings National Academy Sciences of the United States America*, v. 99, n. 6, p. 3684-3689, 2002.
- WINTERS, A.; DRIVER, C.; MACARAIG, M.; CLARK, C.; MUNSIFF, S.S.; PICHARDO, C.; DRISCOLL, J.; SALFINGER, M.; KREISWIRTH, B.; JEREB, J.; LOBUE, P.; LYNCH, M. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*-New York City, 2001-2004. *MMWR Morbidity Mortality Weekly Report*, v. 54, p. 605-608, 2005.
- COLE, S. T.; BROSCH, R.; PARKHILL, J. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, v. 393, p. 537-544, 1998.
- CORNER, L. A. Post mortem diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Veterinary Microbiology*, v. 40, p. 53-63, 1994.
- COUSINS, D. V.; BASTIDA, R.; CATALDI, A.; QUSE, V.; REDROBE, S.; DOW, S.; DUGNAN, P.; MURRAY, A.; DUPONT, C.; AHMED, N.; COLLINS, D. M.; BUTLER, W. R.; DAWSON, D.; RODRÍGUEZ, D.; LOUREIRO, J.; ROMANO, M. I.; ALITO, A.; ZUMARRAGA, M.; BERNARDELLI, A. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology*, v. 53, p. 1305-1314, 2003.
- DE LA 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 (Edinb)*, v. 86, p. 77-109, 2006.
- DIAMOND, J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*, v. 418, p. 700-707, 2002.
- ENARSON, D. A.; RIEDER, H. L. The importance of *Mycobacterium bovis* to the tuberculosis epidemic in humans. In: THOEN, C. O.; STEELE, J. H. (Ed.). *Mycobacterium bovis infection in animals and humans*. Ames, IA, USA: Iowa State University Press, 1995.
- EVANS, J. T.; SONNENBERG, P.; GRACE SMITH, E. Bovine tuberculosis: multiple human-to-human transmission in the UK. *Lancet*, v. 14, p. 1270-1276, 2007.



- FETENE, T.; KEBEDE, N.; ALEM, G. Tuberculosis infection in animal and human populations in three districts of Western Gojam, Ethiopia. *Zoonoses Public Health*, v. 58, n. 1, p. 47-53, 2011. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2009.01265.x.
- FRANCIS, J. *Tuberculosis in animals and man*. London, UK: Cassell, 1958. p. 357.
- FRITSCHÉ, A.; ENGEL, R.; BHUL, D.; ZELLWEGER, J. P. *Mycobacterium bovis* tuberculosis: from animal to man and back. *International Journal Tuberculosis Lung Disease*, v. 8, p. 903-904, 2004.
- GILBERT, M.; MITCHELL, A.; BOURN, D.; MAWDSLEY, J.; CLIFTON-HADLEY, R.; WINT, W. Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain Periodical. *Nature*, v. 435, p. 491-496, 2005.
- GUTIERREZ, M. C.; BRISSE, S.; BROSCHE, R.; FABRE, M.; OMAIS, B.; MARMIESSE, M.; SUPPLY, P.; VINCENT, V. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens*, v. 1, p. 55, 2005.
- HLAVSA, M.; MOONAN, P. M.; COWAN, L. S.; NAVIN, T. R.; KAMMERER, J. S.; MORLOCK, G. P.; CRAWFORD, J. T.; LOBUE, P. A. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*-United States, 1995-2005. *Clinical Infectious Diseases*, v. 47, n. 2, p. 168-175, 2008.
- KANTOR, I. N.; RITACCO, V. An update on bovine tuberculosis programmes in Latin American and Caribbean countries. *Veterinary Microbiology*, v. 112, p. 111-118, 2006.
- LARI, N.; RINDI, L.; CRISTOFANI, R.; RASTOGI, N.; TORTOLI, E.; GARZELLI, C. Association of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates of BOVIS and Central Asian (CAS) genotypic lineages with extrapulmonary disease. *Clinical Microbiology Infection*, v. 15, p. 538-543, 2009.
- LARI, N.; BIMBI, N.; RINDI, L.; TORTOLI, E.; GARZELLI, C. Genetic diversity of human isolates of *Mycobacterium bovis* assessed by spoligotyping and Variable Number Tandem Repeat genotyping. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 11, n. 1, p. 175-180, 2010. DOI:10.1016/j.meegid.2010.09.004.
- LOBUE, P. A.; BETACOURT, W.; PETER, C.; MOSER, K. S. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in San Diego County, 1994-2000. *International Journal Tuberculosis Lung Disease*, v. 7, p. 180-185, 2003.
- LOBUE, P. Public health significance of *M. bovis*. In: THOEN, C. O.; STEELE, J. H.; GILSDORF, M. J. (Ed.). *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans. 2. ed. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing, 2006. p. 6-12.
- LOBUE, P. A.; ENARSON, D. A.; THOEN, C. O. Tuberculosis in humans and animals: an overview. *International Journal Tuberculosis Lung Disease*, v. 14, n. 9, p. 1075-1078, 2010.
- LOMME, J. R.; THOEN, C. O.; HIMES, E. M.; VINCENT, J. W.; KING, R. E. *Mycobacterium tuberculosis*: infection in two East African Oryxes. *Journal American Veterinary Medical Association*, v. 169, n. 9, p. 912-914, 1976.
- MAJLOOR, C. J.; MAGIS-ESCURRA, C.; VAN INGEN, J.; BOEREE, M. J.; VAN SOOLINGEN, D. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* Disease in Humans, the Netherlands, 1993-2007. *Emerging Infectious Diseases*, v. 17, n. 3, p. 457-463, 2011.
- MICHEL, A. L.; MÜLLER, B.; VAN HELDEN, P. D. *Mycobacterium bovis* at the animal-human interface: A problem, or not? *Veterinary Microbiology*, v. 140, p. 371-381, 2010.
- MILIAN-SUAZO, F.; BANDA-RUIZ, V.; RAMIREZ-CASILLAS, C.; ARRIAGA-DÍAZ, C. Genotyping of *Mycobacterium bovis* by geographic location within Mexico. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 55, n. 4, p. 255-264, 2002.
- MODA, G.; VALPREDA, M. Bovine tuberculosis eradication: need of collaboration between physicians and veterinarians. *Alpe Adria Microbiology Journal*, v. 3, p. 296-297, 1994.
- MÜLLER, B.; STEINER, B.; BONFOH, B.; FANÉ, A.; SMITH, N. H.; ZINSSTAG, J. Molecular characterization of *Mycobacterium bovis* isolated from cattle slaughtered at the Bamako abattoir in Mali. *BMC Veterinary Research*, v. 4, p. 26, 2008. DOI:10.1186/1746-6148-4-26.
- MYERS, J. A.; STEELE, J. H. *Bovine tuberculosis control in man and animals*. St. Louis, Missouri, USA: Warren H. Green, Inc., 1969.
- OLSEN, I.; BARLETTA, R. G.; THOEN, C. O. *Mycobacterium*. In: GYLES, C. L.; PRESCOTT, J. F.; SONGER, J. G.; THOEN, C. O. *Pathogenesis of bacterial infections in animals*. 4. ed. Ames, IA, USA: Blackwell/Wiley, 2010. p. 113-139.
- O'REILLY, L. M.; DABORN, C. J. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuberculosis Lung Disease*, v. 76, p. 1-46, 1995. Supplement, 1.
- RENWICK, A. R.; WHITE, P. C.; BENGIS, R. G. Bovine tuberculosis in southern African wildlife: a multi-species host-pathogen system. *Epidemiology Infection*, v. 135, n. 4, p. 529-540, 2007.
- RODRÍGUEZ, E.; SÁNCHEZ, L. P.; PÉREZ, S.; HERRERA, L.; JIMÉNEZ, M. S.; SAMPER, S.; IGLESIAS, M. J. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *International Journal Tuberculosis Lung Disease*, v. 13, n. 12, p. 1536-1541, 2009.
- RODRIGUEZ-CAMPOS, S.; SCHÜRCH, A. C.; DALE, J.; LOHAN, A. J.; CUNHA, M. V.; BOTELHO, A.; CRUZ, K. D.; BOSCHIROLI, M. L.; BONIOTTI, M. B.; PACCIARINI, M.; GARCIA-PELAYO, M. C.; ROMERO, B.; DE JUAN, L.; DOMÍNGUEZ, L.; GORDON, S. V.; VAN SOOLINGEN, D.; LOFTUS, B.; BERG, S.; HEWINSON, R. G.; ARANAZ, A.; SMITH, N. H. European 2 – A clonal complex of *Mycobacterium bovis* dominant in the Iberian Peninsula. *Infection Genetics Evolution*, v. 12, n. 4, p. 866-872, 2011.
- RODWELL, T. C.; MOORE, M.; MOSER, K. S.; BRODINE, S. K.; STRATHDEE, S. A. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerging Infectious Diseases*, v. 14, p. 909-916, 2008.
- ROTHSCHILD, B. M.; MARTIN, L. D. Did ice-age bovids spread tuberculosis? *Naturwissenschaften*, v. 93, p. 565-569, 2006.
- SCHMITT, S. M.; O'BRIEN, D. J.; BRUNING-FANN, C. S.; FITZGERALD, S. D. Bovine tuberculosis in Michigan wildlife and livestock. *Annual New York Academy Science*, v. 969, p. 262-268, 2002.
- SELWYN, P. A.; HARTEL, D.; LEWIS, V. A.; SCHOENBAUM, E. E.; VERMUND, S. H.; KLEIN, R. S.; WALKER, A. T.; FRIEDLAND, G. H. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal Medicine*, v. 230, n. 9, p. 545-550, 1989.
- SHRIKRISHNA, D.; DE LA RUA-DOMENECH, R.; SMITH, N. H.; COLLOFF, A.; COUTTS, I. Human and Canine pulmonary *Mycobacterium bovis* infection in the same household: re-emergence of an old zoonotic threat? *Thorax*, v. 64, n. 1, p. 89-91, 2009.
- SMITH, N. H.; GORDON, S. V.; DE LA RUA-DOMENECH, R.; CLIFTON-HADLEY, R. S.; HEWINSON, R. G. Bottlenecks and broomsticks: the molecular evolution of *Mycobacterium bovis*. *Nature Reviews Microbiology*, v. 4, p. 670-681, 2006.
- SMITH, N. H. The global distribution and phylogeography of *Mycobacterium bovis* clonal complexes. *Infection Genetics and Evolution*, v. 12, n. 4, p. 857-865, 2011a.
- SMITH, N. H. B. S.; DALE, J.; ALLEN, A.; RODRIGUEZ, S.; ROMERO, B.; MATOS, F.; GHEBREMICHAEL, S.; KAROUI, C.; DONATI, C.; MACHADO, A. C.; MUCAVELE, C.; KAZWALA, R. R.; HILTY, M.; CADMUS, S.; NGANDOLO, B. N.; HABTAMU, M.; OLOYA, J.; MULLER, A.; MILIAN-SUAZO, F.; ANDRIEVSKAIA, O.; PROJAHN, M.; BARANDIARÁN, S.; MACÍAS, A.; MÜLLER, B.; ZANINI, M. S.; IKUTA, C. Y.; RODRIGUEZ, C. A.; PINHEIRO, S. R.; FIGUEROA, A.; CHO, S. N.; MOSAVARI, N.; CHUANG, P. C.; JOU, R.; ZINSSTAG, J.; VAN SOOLINGEN, D.; COSTELLO, E.; ASEFFA, A.; PROAÑO-PÉREZ, F.; PORTAELS, F.; RIGOUTS, L.; CATALDI, A. A.; COLLINS, D. M.; BOSCHIROLI, M. L.; HEWINSON, R. G.; FERREIRA NETO, J. S.; SURUJBALLI, O.; TADYON, K.; BOTELHO, A.; ZÁRRAGA, A. M.; BULLER, N.; SKUCE, R.; MICHEL, A.; ARANAZ, A.; GORDON, S. V.; JEON, B. Y.; KÄLLENIUS, G.; NIEMANN, S.; BONIOTTI, M. B.; VAN HELDEN, P. D.; HARRIS, B.; ZUMÁRRAGA, M. J.; KREMER, K. European 1: A globally important clonal complex of *Mycobacterium bovis*. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 11, n. 6, p. 1340-1351, 2011b.

TAYLOR, G. M.; WORTH, D. R.; PALMER, S.; JAHANS, K.; HEWINSON, R. G. Rapid detection of *Mycobacterium bovis* DNA in cattle lymph nodes with visible lesions using PCR. **BMC Veterinary Research**, v. 3, p. 12, 2007.

TAYLOR, G. M.; YOUNG, D. B.; MAYS, S. A. Genotypic analysis of the earliest known prehistoric case of tuberculosis in Britain. **Journal Clinical Microbiology**, v. 43, p. 2236-2240, 2005.

THOEN, C. O. Tuberculosis in wild and domestic mammals. In: BLOOM, B. R. (Ed.). **Tuberculosis: pathogenesis, protection and control**. Washington DC, USA: American Society for Microbiology Press, 1994. p. 157-162.

THOEN, C. O. Tuberculosis. In: STRAW, B. E.; ZIMMERMAN, J. J.; D'ALLAIRE, S.; TAYLOR, D. J. (Ed.). **Diseases of swine**. 9th ed. Ames, IA, USA: Blackwell, 2006. p. 807-816.

THOEN, C. O.; LOBUE, P.; KANTOR, I. N. The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. **Veterinary Microbiology**, v. 112, p. 339-345, 2006.

THOEN, C. O.; LOBUE, P. A.; ENARSON, D. A.; KANEENE, J. B.; KANTOR, I. N. Tuberculosis: a re-emerging disease in animals and humans. **Veterinaria Italiana**, v. 45, n. 1, p. 135-181, 2009.

THOEN, C. O.; LOBUE, P. A.; DE KANTOR, I. Why has zoonotic tuberculosis not received much attention? **International Journal Tuberculosis and Lung Disease**, v. 14, n. 9, p. 1073-1074, 2010.

TIRUVILUAMALA, P.; REICHMAN, L. B. Tuberculosis. **Annual Review Public Health**, v. 23, p. 403-426, 2002.

TORGERSON, P.; TORGERSON, D. Benefits of stemming bovine TB need to be demonstrated. **Nature**, v. 457, p. 657, 2009.

WEBB, G. B. **Clio medical: tuberculosis**. New York: Paul B. Hoeber, 1936.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing**. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.

WIRTH, T.; HILDEBRAND, F.; ALLIX-BEGUEC, C.; WOLBELING, F.; KUBICA, T.; KREMER, K.; VAN SOOLINGEN, D.; RÜSCH-GERDES, S.; LOCHT, C.; BRISSE, S.; AXEL MEYER, A.; PHILIP SUPPLY, P.; NIEMANN, S. Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **PLoS Pathogens**, v. 4, n. 9, e1000160, 2008. DOI:10.1371/journal.ppat.1000160

ZIGNOL, M.; HOSSEINI, M. S.; WRIGHT, A. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. **Journal Infection Diseases**, v. 194, p. 479-485, 2006.

ZINSSTAG, J.; SCHELLING, E.; ROTH, F.; KAZWALA, R. Economics of bovine tuberculosis. In: THOEN, C. O.; STEELE, J. H.; GILSDORF, M. J. (Ed.). **Mycobacterium bovis infection in animals and humans**. 2. ed. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing, 2006. p. 68-83.