



Mycobacterium bovis e
Mycobacterium tuberculosis

UFF – Niterói

Histórico

- Peste Branca
- Principal causa de mortes no final século XIX e início século XX
- Egito
- Sítios Neolíticos
- Hipócrates, Aristóteles e Galeno
- Brasil: vinda de Portugueses e missionários jesuítas a partir de 1500.
- 1940/50 – Redução drástica da mortalidade Estreptomina
- 1980 – aumento do número de casos - AIDS



Mycobacterium sp.



- 1882 – Robert Koch (1843-1902)

“Para provar que a tuberculose é causada pela invasão do bacilo e condicionada pelo crescimento e multiplicação, é necessário: isolar o bacilo do corpo; crescê-lo em cultura pura, e, através da sua administração em animais, reproduzir a mesma condição de morbidez...”

“Postulados de Koch”

Mycobacterium sp.

- Compartilha características comuns com os gêneros *Corynebacterium* e *Actinomyces* – produção de ácidos graxos de cadeia longa, os ácidos micólicos, além do conteúdo genômico semelhante de bases Guanina - Citosina

- *Mycobacterium tuberculosis* X *Mycobacterium bovis*

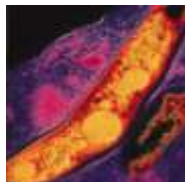
- Complexo *Mycobacterium tuberculosis*: inclui os patógenos humanos e animais *M. africanum*, *M. microti*, e *M. canetti*, assim como o *M. tuberculosis* e *M. bovis*.

99,9% de
similaridade
genética



Micobactérias

- 100 membros no gênero
- Aeróbicas estritas
- Bacilos de 0,5 a 7,0 μm
- Sem flagelos - imóveis
- Não formam esporos
- Não possuem cápsula
- Não produzem toxinas
- Intracelulares – Macrófagos



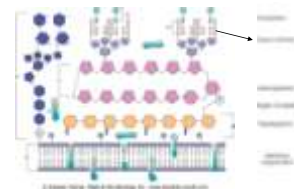
Micobactérias

- Diferem das demais bactérias em muitos aspectos: parede celular e retenção de fucsina

Parede Lipídica (60%)

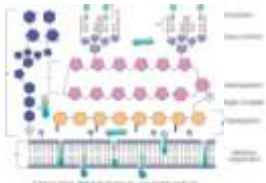
BAAR

- ↑
- Ácido resistência
- Propriedades patogênicas e imunológicas



Parede Celular Lipídica

- Ácidos Micólicos complexados com polissacarídeos e peptídeos;
- Peptídeoglicano com ácido N-glicolilmurânico ao invés de ácido N-acetilmurâmico;



- Micosídeos de superfície: glicolípídeos e peptídeoglicolípídeos;

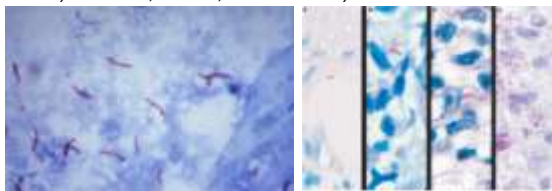
Parede Celular Lipídica

- Gradiente de fluidez com orientação contrária à de bactérias Gram negativas: regiões externas mais fluídas que as internas;
- Porinas: controlam a difusão de moléculas hidrofílicas (baixa permeabilidade);
- Permite a sobrevivência em macrófagos e a aderência entre bactérias;
- Resistência à corrosivos e ácidos ou álcalis fortes;
- Resistência ao ressecamento;
- Não resistentes ao calor ou irradiação UV.

BAAR – Bacilos álcool-ácido resistentes

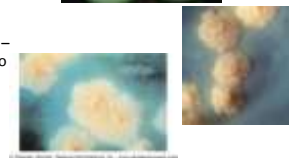
Método de coloração de ZIEHL-NEELEN:

- Fucsina
- Álcool (97%) e ácido clorídrico (3%)
- Lavagem com água
- Azul de Metileno
- *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus* e *Mycobacterium*



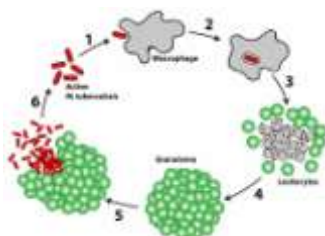
Características de crescimento

- Aeróbicos estritos;
- Meios orgânicos complexos Lowenstein-Jensen (ovos inteiros) e Stonebrink-Lesslie.
- Glicerol favorece o crescimento de *M. tuberculosis* e *M. avium*;
- Piruvato favorece o crescimento do *M. bovis*;
- Tempo de geração > 12 horas (semanas até visualização de colônias);
- Espécies mamíferas: 33 a 39°C – colônias secas e aspecto rugoso (esfarelado);
- Aviária e outras: 25 a 45°C – colônias côncavas.



Imunidade

- Imunidade aos membros do gênero *Mycobacterium* – hipersensibilidade tardia
- IL-12 e INF- γ



Mycobacterium tuberculosis

- 1/3 da população mundial está infectada;
- 2 milhões de óbitos a cada ano;
- 22 países representam 80% dos doentes;
- Brasil: 53,4 casos/100.000 hab (> América Latina e 6° mundo)
- Rio de Janeiro



Mycobacterium tuberculosis

- Eliminação de bacilos pela tosse;
- Bacilos viáveis por longos períodos no ambiente;
- Transmissão pessoa-pessoa: contato repetido ou prolongado aglomerações



Infecção depende do **tipo de ambiente** no qual a exposição ocorreu e da **duração** da exposição.

Mycobacterium tuberculosis

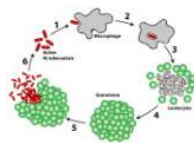
- Países em desenvolvimento: 5 – 10% Tb extrapulmonar;
- EUA: 20 % Tb extrapulmonar
- Ossos, articulações, linfonodos, aparelho genito-urinário
- Epidemia de AIDS
- Reservatório: humanos
- Diversas espécies podem ser acometidas

M. tuberculosis e M. bovis

Patogenia:

- Inalação → multiplicação nos alvéolos ou macrófagos 2 a 4 semanas → bacilos são destruídos, porém muitos permanecem na circulação.
- Destinos dos bacilos depende: virulência do microorganismo, carga infectante e resistência do hospedeiro.
- Não há produção toxinas

Inibição da fusão das vesículas fagocíticas com os lisossomos



M. tuberculosis e M. bovis

Doença indistinguível clinicamente ou patologicamente

Imunidade:

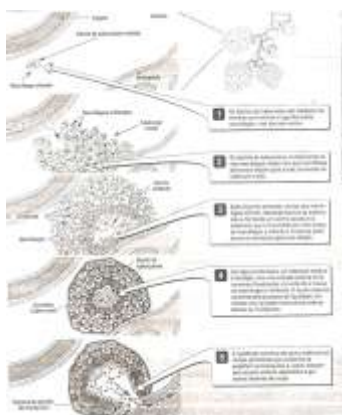
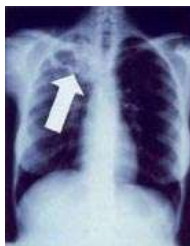
- Celular e humoral;
- Anticorpos circulantes não conferem resistência;
- Imunidade celular + Hipersensibilidade tardia (retardada) são responsáveis tanto pela **patologia** quanto pela **imunidade**.

M. tuberculosis

Doença Primária

- Fase Inicial
- Formação do tubérculo
- Duas possibilidades de progressão:
 - 1) Fibrose e calcificação
 - 2) Rompimento da lesão

Doença Secundária - Reativação



← Lesão produtiva ou proliferativa

← Processo exsudativo agudo

Table 1
Relative susceptibility, susceptibility and spread

Group	Species 1	No. of hosts in lesion*	Species 2	Susceptibility to infection with these species of tubercle bacilli?			Spread					
				Human	Human	Animal						
1	Human	1		5	3	3	1					
	Monkey	2	Guinea pig	3	2	3						
			Rhesus monkey	3	3	2						
			Asian monkey	4	4	2						
2	Human	1		2	2	1	1					
	Monkey	1		3	3	1						
	Guinea pig	1		5	4	3						
	Rhesus	1		3	4	1						
3	Human	1		1	1	1	1					
	Monkey	1		4	1	3						
	Rhesus	1		3	3	1						
4	Human	1		1	1	1	1					
	Monkey	1		1	1	1						
SA	Guinea pig	2		2	2	0	0					
	Chick	1		4	2	1						
SC	Human	1		2	2	0	0					
	Human	4		5	1	0						

The maximum value for each column in this table is 1. The values for spread represent the degree of spread which tubercle bacilli spread naturally between members of any one species. (S) = strong and (SC) = contemporary sources.

*The coding code is as follows: 1, not likely; 2, rare; 3, occasional; 4, common; 5, always (1,0)

Mycobacterium bovis

- Bovinos e Bubalinos
- Causa tuberculose em humanos (transmissão alimentar, principalmente pelo leite cru e também transmissão aerógena – grupos de risco);
- “Tuberculose zoonótica”
- Infecção intra-uterina dos bezerras;
- Aquisição de animais infectados;
- Eliminação dos bacilos pelo ar expirado, fezes, urina, leite e outros fluidos;
- Transmissão em 90% dos casos por inalação de aerossóis;
- Leite, forragens e água contaminada

Padrões da Doença - Bovinos

- Doença debilitante: emagrecimento progressivo, apetite alterado, febre baixa e irregular, diminuição da produção de leite e aumento de linfonodos, tosse e diarreia (citocinas).
- Trato respiratório e linfonodos adjacentes e cavidades serosas.



Padrões da Doença - Bovinos

- Disseminação hematogena: rins e fígado;
- Lesões: pulmão, fígado e linfonodos;
- Útero: porta para infecção fetal (só em bovinos);
- Infecção úbere: raro (< 2% dos casos);
- *M. avium*: subclínico, não progressiva (PPD)
- *M. tuberculosis*: não progressiva



Padrões da Doença - Bovinos



Padrões da Doença – Ovinos e Caprinos

- São susceptíveis ao *M. bovis* e pouco susceptíveis ao *M. avium*;
- Resistentes ao *M. tuberculosis*;
- Padrão da doença semelhante ao observado em bovinos



Padrões da Doença – Equinos

- Raramente infectados;
- *M. avium* > *M. bovis*;
- Geralmente trato alimentar – faringe e intestino;
- Lesões secundárias: pulmão, fígado, baço, rins e membranas serosas;
- Periosteíte hipertrófica na coluna cervical;
- Lesões semelhantes a tumores.



Padrões da Doença – Suínos

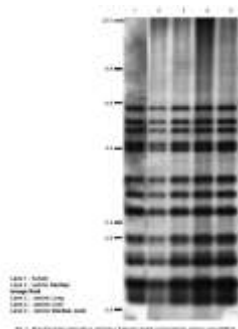
- Rota alimentar;
- *M. bovis* pode causar doença progressiva;
- *M. tuberculosis* não avança além dos linfonodos regionais;
- *M. avium* pode disseminar-se para vísceras, ossos e meninges;
- Tecnificação
- Lesões não tuberculosas, com caráter granulomatoso – pouca caseificação, calcificação ou liquefação;
- Análise genética – *M. avium* subsp. *hominisuis*



Padrões da Doença – Cães de Gatos

- Susceptível ao *M. bovis* e *M. tuberculosis*
- *M. avium*: raro
- Gatos: mais frequente localização abdominal ou intestinal, úlceras de pele e coroidite;
- Cães: osteoartropatia pulmonar hipertrófica – periostite não-específica de ossos longos. Reações do tipo corpo estranho.
- Transmissão a partir de reservatório humano





Relato em 2003 no Japão

Epidemiologia

- Raças zebuínas mais resistentes
- Criações leiteiras – **confinamento**
- Erradicada ou controlada em muitos países desenvolvidos
- Inglaterra: texugos (*Meles meles*)
- Nova Zelândia: marsupial (*Trichosurus vulpecula*)
- Austrália: porco selvagem
- EUA: cervídeos



PNCEBT – Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose

- MAPA – 2001
- 1989 – 1998: 1,3%
- 5% reagentes gado de corte
- 15% reagentes gado de leite



PNCEBT – Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose

Objetivos específicos:

- Reduzir a prevalência e a incidência de novos focos de brucelose e de tuberculose;
- Criar um número significativo de propriedades certificadas como **livres** de brucelose e tuberculose ou **monitoradas** para brucelose e tuberculose, e que ofereçam ao consumidor produtos de baixo risco sanitário.

➡ Tuberculização com sacrifício dos animais reativos





Diagnóstico



Direto – pesquisa do agente

- isolamento é “padrão ouro”, porém difícil isolamento do animal vivo (30 a 90 dias);
- Baciloscopia (80% dos casos de tb pulmonar);
- Identificação agente em anatomopatologia ou histopatologia;
- Sondas genéticas e PCR.

Indireto – pesquisa da resposta imunológica

- Tuberculinização
- Gama - Interferon

Pesquisa Bacteriológica



PNCEBT:

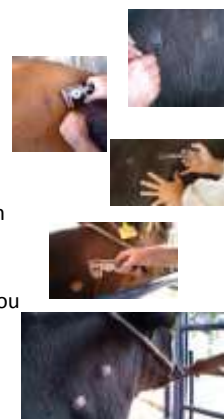
- Confirmação da presença de infecção tuberculosa em bovinos de um país ou região onde não foi comprovada anteriormente;
- Estudo de animais positivos ao teste tuberculínico, nos quais não se observaram lesões macroscópicas sugestivas de tuberculose. Nesses casos, a pesquisa bacteriológica será feita especialmente em amostras de linfonodos do trato respiratório e intestinal;
- Confirmação da presença de infecção em animais positivos ao teste tuberculínico, com ou sem lesões macroscópicas, de uma propriedade considerada livre de tuberculose;
- Pesquisa de micobactérias em lesões sugestivas de tuberculose, encontradas durante a inspeção sanitária *post-mortem* de animais provenientes de unidades de criação monitoradas para tuberculose;
- Pesquisa de micobactérias em amostras de leite e de outros produtos de origem animal;
- Necropsias de animais com reações inespecíficas, nos quais são encontradas lesões sugestivas de tuberculose.

Tuberculinização

- Instrumento básico para programas de controle e erradicação da tuberculose bovina em todo o mundo.
- Pode revelar infecções incipientes a partir de 3 a 8 semanas da exposição ao *Mycobacterium*;
- Boa sensibilidade e especificidade
- OIE: técnica de referência:
- Imunidade Celular – Hipersensibilidade tardia (Tipo IV)

Tuberculinização

- 1890 – Robert Koch;
- 1934 – Seibert – PPD (*Purified Protein Derivative*);
- Teste cervical comparativo com PPD bovina e PPD aviária;
- Teste da prega caudal: gado de corte, como prova de triagem ou monitoramento



Tuberculinização

A alergia tuberculínica indica que o organismo está infectado por bacilos virulentos, atenuados, inativados, vacinais ou ambientais, não significando que tenha imunidade contra a tuberculose, nem indicando o órgão ou local da infecção ou extensão das lesões.

- Leitura após 72h - > 4mm
- Animais anérgicos – doença recente terminal ou generalizada (excesso de antígeno ou imunossupressão), e alimentação deficiente, parto recente e stress.
- Falso-positivos: próximo ao parto ou com alimentação deficiente;

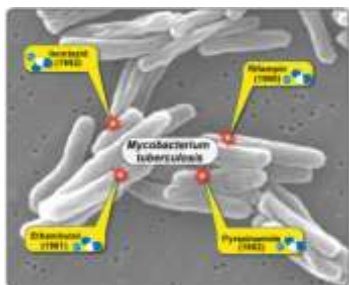


Tuberculinização



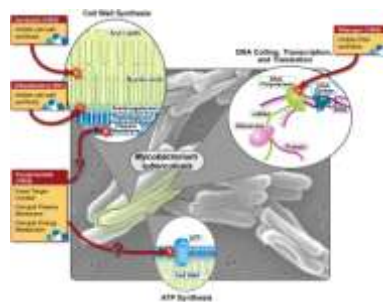
BCG também produz reatividade à tuberculinização

Tratamento - OMS



- **DOT'S** (*Directly Observed Treatment Short-course*).
- Efeitos Colaterais
- Controle dos desenvolvimento de **MDR-TB** (*Multidrug-Resistant Tuberculosis*)

Tratamento



Controle

- Tuberculose Bovina: abate sanitário
- Tuberculose humana: BCG – bacilo de Calmette-Guérin
Cepa viva atenuada de *M. bovis*
- 1927 – 1ª administração da BCG oral em recém natos
- 1948
- Eficácia 0 a 80%
- Proteção à tuberculose meningeal em crianças
- Não protege tuberculose em adultos



Perspectivas

- Novas Drogas
- Vacinas recombinantes *M.bovis* BCG com genes de *M. tuberculosis*
- Vacinas vivas atenuadas de *M. tuberculosis*
- Vacinas de DNA
- Brasil Livre de Tuberculose Bovina