

Patologia das Doenças 5

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)

 **Atena**
Editora

Ano 2018

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

5

Atena Editora
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 5 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 5)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-88-8

DOI 10.22533/at.ed.888181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “Aspectos Epidemiológicos de Patologias” aborda uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume V, apresenta em seus capítulos, aspectos epidemiológicos de patologias analisados em algumas regiões brasileiras.

A Patologia é a ciência que envolve o estudo das alterações estruturais, bioquímicas e funcionais nas células, tecidos e órgãos. O objetivo de estudar essa área é analisar as alterações dos sistemas orgânicos provocadas por uma enfermidade. É uma área abrangente e complexa que engloba diversos aspectos como a fisiologia, microbiologia, imunologia, análise molecular, entre outros; na tentativa de elucidar a etiologia, sinais e sintomas manifestos, fornecendo suporte para o tratamento.

Esse ramo da ciência engloba todos os seres vivos, em suas respectivas peculiaridades fisiológicas, fornecendo suporte não somente para compreensão das manifestações em humanos, como em animais e plantas também. O intuito deste compilado de artigos é inter-relacionar o desenvolvimento científico e profissional com a divulgação dos estudos realizados na área.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
PADRÃO EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ALAGOAS: 2010 A 2014	
<i>José Wanderley Neto</i>	
<i>Francisco Siosney Almeida Pinto</i>	
<i>José Kleberth Tenório Filho</i>	
<i>Laís Cerqueira de Moraes</i>	
<i>Laysa Monique Honorato de Oliveira</i>	
CAPÍTULO 2	12
PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE MENORES DE 15 ANOS DIAGNOSTICADOS COM HANSENIASE NO MUNICÍPIO DE SÃO LUIS – MA	
<i>Hermaiza Angélica do Bonfim Loiola</i>	
<i>Dorlene Maria Cardoso de Aquino</i>	
<i>Luciane Sousa Pessoa Cardoso</i>	
<i>Andréa Dutra Pereira</i>	
<i>Ana Paula Mendes Barros Fonseca</i>	
<i>Rita da Graça Carvalhal Frazão Correa</i>	
<i>Maria de Fátima Lires Paiva</i>	
CAPÍTULO 3	20
INTERNAÇÕES POR CAUSAS EXTERNAS EM INDÍGENAS DE MATO GROSSO, BRASIL, DE 2010 A 2016.	
<i>Júlia Maria Vicente de Assis</i>	
<i>Marina Atanaka</i>	
<i>Tony José de Souza</i>	
<i>Rita Adriana Gomes de Sousa</i>	
CAPÍTULO 4	30
COMORBIDADES ASSOCIADAS AO USO DE DROGAS EM USUÁRIOS QUE SE SUBMETERAM AO TRATAMENTO EM COMUNIDADE TERAPÊUTICA DE CACOAL-RO	
<i>Fabio Castro Silva</i>	
<i>Aline Brito Lira Cavalcante</i>	
<i>Marciano Monteiro Vieira</i>	
<i>Paula Cristina de Medeiros</i>	
<i>Rasna Piassi Siqueira</i>	
<i>Wellen Kellen Rodrigues Soares</i>	
<i>Wiliam Helber Mota</i>	
<i>Marco Rogério Silva</i>	
<i>Ângela Antunes de Moraes Lima</i>	
<i>Teresinha Cícera Teodoro Viana</i>	
<i>Juliana Perin Vendrusculo</i>	
<i>Marcia Guerino</i>	
<i>Leonemar Bittencourt Medeiros</i>	
CAPÍTULO 5	40
TRABALHO E ADOECIMENTO DOCENTE: ESTRESSE E A SÍNDROME DE BURNOUT	
<i>Zípora Morgana Quinteiro dos Santos</i>	
<i>Marlene Quinteiro dos Santos</i>	
CAPÍTULO 6	56
HAPLOINSUFICIÊNCIA DO GENE SOX 5: SÍNDROME DE LAMB-SHAFFER	
<i>Alana Rocha Puppim</i>	

CAPÍTULO 7 62

PROFILAXIA POR SALPINGO-OOFORECTOMIA E MASTECTOMIA BILATERAL EM PACIENTES PORTADORES DE MUTAÇÕES NOS GENES BRCA

Carina Scanoni Maia
Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio
Juliana Pinto de Medeiros
Luciana Maria Silva de Seixas Maia
Karina Maria Campello
Gyl Everson de Souza Maciel

CAPÍTULO 8 70

ACIDENTES POR NIQUIM, THALASSOPHRYNE NATTERERI (BATRACHOIDIDAE): CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Nayara Joyce Mendes Nascimento
Juliana Quitéria Barbosa Vieira
Katianne Daiane Maranhão da Cunha
Deyse dos Santos Oliveira
Cristine Maria Pereira Gusmão
Adriana de Lima Mendonça

CAPÍTULO 9 77

MICOBACTÉRIAS EM BOVINOS

Karla Valéria Batista Lima
Marília Lima Conceição
Emilyn Costa Conceição
Ismari Perini Furlaneto
Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima
Ana Roberta Fusco da Costa
Washington Luiz Assunção Pereira

CAPÍTULO 10 93

INDUÇÃO DA FITOALEXINA GLICEOLINA EM SOJA POR EXTRATO DE ALECRIM

Eloisa Lorenzetti
José Renato Stangarlin
Elizana Lorenzetti Treib
Juliano Tartaro
João Cezar Alves da Silva
Adrieli Luisa Ritt

SOBRE A ORGANIZADORA 99

Karla Valéria Batista Lima

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia. Ananindeua- Pará. Universidade do Estado do Pará. Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém – Pará.

Marília Lima Conceição

Universidade do Estado do Pará. Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém - Pará

Emilyn Costa Conceição

Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes.
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro.

Ismari Perini Furlaneto

Universidade do Estado do Pará. Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém - Pará

Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia.
Ananindeua- Pará

Ana Roberta Fusco da Costa

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia.
Ananindeua- Pará

Washington Luiz Assunção Pereira

Universidade Federal Rural da Amazônia, Faculdade de Medicina Veterinária. Belém- Pará

RESUMO: O gênero *Mycobacterium* compreende mais de 180 espécies e sub-espécies de micobactérias as quais dividem nos três grupos: o *Mycobacterium leprae*, causando a hanseníase; as Micobactérias não causadoras de Tuberculose (MNT), as quais causam as micobacterioses; o Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), causando a Tuberculose (TB). Estes dois últimos grupos estão associados à micobacterioses e à TB bovina (TBb), respectivamente. Neste capítulo apresentamos uma revisão sobre o mercado da carne bovina, as características do gênero *Mycobacterium* e do CMTB, incluindo a taxonomia dos agentes micobacterianos, bem como os aspectos da TBb quanto ao seu histórico, epidemiologia, patogenia, clínica e diagnóstico. Além disto, também é discutido o avanço tecnológico aplicado na área biomédica, que tem permitido o desenvolvimento de técnicas (de genotipagem e o Sequenciamento de Nova Geração -SNG) que auxiliam no diagnóstico, em estudos epidemiológicos, na compreensão da patologia, dos aspectos genéticos parasita-hospedeiro e das relações filogenéticas entre as espécies do CMTB, e na identificação de marcadores moleculares para diferenciação das espécies micobacterianas.

PALAVRAS-CHAVE: micobactéria; tuberculose; bovino

ABSTRACT: The genus *Mycobacterium* comprises more than 180 species and subspecies of mycobacteria, which are divided into three groups: *Mycobacterium leprae*, causing leprosy; Non-Tuberculosis (NTM) *Mycobacteria*, which causes mycobacterioses; and the *Mycobacterium tuberculosis* Complex (CMTB), causing Tuberculosis (TB). These last two groups are associated with mycobacterioses and bovine TB (TBb), respectively. In this chapter we present a review on the beef market, the characteristics of the genus *Mycobacterium* and CMTB, including the taxonomy of mycobacterial agents, as well as aspects of TBb regarding their history, epidemiology, pathogenesis, clinical and diagnosis. Moreover, we also discuss about the technological advance applied in the biomedical area which has allowed the development of techniques (of genotyping and the Next-Generation Sequencing-NGS) that aid in the diagnosis, in epidemiological studies, in the understanding of the pathology and of the genetic aspects host-parasite, which evidenced new knowledge applied to the phylogenetic relationships between CMTB species, and molecular markers for differentiation of mycobacterial species.

KEYWORDS: mycobacteria; tuberculosis; bovine

1 | CADEIA DE PRODUÇÃO BOVINA

A bovinocultura de corte se destaca no contexto social como a principal fornecedora de proteína de origem animal para a população, e no contexto econômico, como fonte de matéria-prima para a indústria com cerca de 49 segmentos industriais que dependem diretamente dos subprodutos bovinos (PEREIRA et al., 2017).

O maior rebanho bovino do mundo encontra-se na Índia, com aproximadamente 303,35 milhões de cabeças em 2017, o qual equivale a 30,39% do rebanho mundial, ficando o Brasil em segundo lugar com 226,03 milhões de cabeças, equivalendo a 22,64% do total mundial. Apesar dos Estados Unidos ser o quarto país em maior quantidade de gado do mundo, é o maior produtor do mundo de proteína animal, devido a diversos fatores, como genética, manejo, tecnologia e outros (BRASIL, 2018; PEREIRA et al., 2017).

A implantação de bovinos no continente sul americano aconteceu na época das grandes navegações, logo após a descoberta do Brasil em 1533, na expedição de Martin Afonso de Souza, que foi responsável pela fundação da capitania portuguesa na ilha de São Vicente. E desde a descoberta do Brasil, a economia brasileira foi estruturada sobre uma economia rural, na qual os colonizadores em suas expedições buscavam as riquezas naturais do país, mas enxergaram uma oportunidade de também produzir e para isso trouxe de seus países plantas e animais para criar nesse novo território promissor (BRASIL, 2018; PEREIRA et al., 2017).

No Brasil a criação de bovinos de pasto é baseada na alta produção das gramíneas, devido ao clima e insolação favorável, resultando em recursos nutricionais de baixo custo relativo. O país detém o segundo maior rebanho comercial do mundo

e, sendo o maior exportador mundial, a pecuária de corte tem posição de destaque na economia nacional e Internacional. Também é o segundo em quantidade de carcaça produzida, perdendo somente para os Estados Unidos da América do Norte em volume (HOFFMANN et al., 2014).

A produção de bovinos é a única atividade que está presente em 100% dos municípios brasileiros. Os cinco Estados com maiores rebanhos são Mato Grosso, Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso do Sul e Pará com 28.395, 24.201, 21.580, 21.047, 19.165 (IBGE, 2017).

Para não comprometer a exportação, a pecuária precisa de regulamentações e estratégias que influenciam a pecuária nacional e são traduzidas em barreiras técnicas ou sanitárias (barreiras não tarifárias). Dessa forma, a questão sanitária é um fator fundamental para o âmbito comercial dos produtos de origem animal e mesmo com a implantação de programas de controle de qualidade, as condenações de carcaças são ainda as principais causas de perdas econômicas. O conhecimento das doenças que acometem bovídeos e que causam prejuízos econômicos é de grande importância para detectar pontos fracos passíveis de melhora na cadeia produtiva (HOFFMANN et al., 2014, PEREIRA et al., 2017).

Dentre as principais enfermidades zoonóticas está a TBb, que se encontra globalmente distribuída. Apesar dos esforços em seu controle, a doença continua sendo responsável por consideráveis perdas econômicas na pecuária, tanto em nível de produção primária quanto em termos de impactos no comércio de animais e seus produtos. O controle e erradicação desta enfermidade nas populações animais são considerados decisivos na redução do risco de infecção às populações humanas (TODESCHINI et al., 2018).

2 | GÊNERO *MYCOBACTERIUM*

Atualmente o gênero *Mycobacterium* compreende mais de cento e oitenta espécies e sub-espécies de micobactérias (EUZÉBY, 1997, 2018). Pertencem a família Mycobacteriaceae, subordem Corynebacteriaceae e ordem Actinomycetales. As micobactérias apresentam-se como bacilos retos ou levemente curvos (0,2-0,6 μm largura x 1,0-10 μm comprimento), imóveis, aeróbios estritos, não formadores de esporos, não encapsulados, que possuem alto conteúdo (61 - 71%) genômico de guanina e citosina (G+C) e alto teor (60%) de ácidos graxos de cadeia longa na parede celular, chamados de ácidos micólicos, conferindo-lhes a propriedade de álcool-ácido resistência na técnica de coloração de Ziehl-Neelsen (ZN) sendo, portanto, denominados bacilos álcool-ácido resistentes (BRASIL, 2008; SNEATH et al., 1986).

De acordo com sua velocidade de crescimento em meios sólidos e produção de pigmentos as micobactérias podem ser caracterizadas como (i) micobactérias de crescimento rápido (MCR) e (ii) micobactérias de crescimento lento (MCL)

fotocromógenas, escotocromógenas ou acromógenas. Essa divisão se estende ao nível filogenético, onde a ausência da alça 18 do gene RNAr 16S (inserção geralmente com 12 nucleotídeos) nas MCR constitui a assinatura que as segrega do grupo de MCL. Além dessas, há a presença de um grupo intermediário constituído pelos complexos *M. terrae* e *M. simiae*, sendo este último caracterizado pela ausência da inserção da alça 18 do gene RNAr 16S presente em MCL (RUNYON, 1959; TORTOLI, 2003).

As micobactérias podem ser classificadas em estritamente patogênicas, compreendendo *M. leprae* e *M. tuberculosis*, e micobactérias não causadoras de TB (MNT), que abrangem uma diversidade de espécies com diferentes características fenotípicas, genéticas e patogênicas (TORLOLI, 2003, WOODS & WASHINGTON, 1987). Embora os membros do complexo *M. tuberculosis* já tenham seu potencial zoonótico reconhecido, muitas espécies de MNT são capazes de contaminar ambientes naturais e causar infecções tanto para humanos quanto para animais, para as quais já existem registros (FALKINHAM, 2015; HALSTROM et al., 2015; RHODES et al., 2013).

A utilização de técnicas moleculares em micobacteriologia resultou em importantes avanços nos estudos taxonômicos. As abordagens por análise de simples sequências genéticas como RNAr 16S ou por múltiplos loci, levaram a um aumento do número de descrições de espécies micobacterianas a partir dos anos de 1990, sendo que mais de 40% das novas descrições foram realizadas entre 2000 e 2010 (TORTOLI et al., 2006; EUZÉBY, 1997, 2018).

3 | COMPLEXO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) compreende *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti* e *M. pinnipedii*, patogênicas a uma variedade de diferentes hospedeiros mamíferos. As espécies componentes dos CMTB foram relatadas em diferentes períodos, *M. tuberculosis* em 1882, *M. microti* em 1957, *M. africanum* em 1969 e 1970, *M. bovis* em 1970, todas apresentam grande similaridade fenotípica e genética (99,9% de identidade nucleotídica) (RIOJAS et al., 2018; MAGEE & WARD, 2012; PARTE, 2014)

Todas estas espécies foram, sem dúvida, caracterizadas de acordo com os melhores métodos disponíveis em seu período, no entanto, a tecnologia avançou consideravelmente permitindo a identificação e delimitação de espécies com maior precisão. Sequenciamento de Nova Geração (SNG), hibridização digital DNA-DNA (dDDH), identidade média nucleotídica (ANI) e poderosas ferramentas de bioinformática permitem a classificação de espécies com base na totalidade de seus genomas, ao invés de apenas algumas observações fenotípicas ou até mesmo um pequeno número de locos genômicos (16S, hsp65, rpoB, etc). Diante deste contexto Riojas e cols (2018) propuseram a união das espécies do CMTB como *M. tuberculosis* e recomendam o

uso do termo variante, por exemplo, *M. tuberculosis* var. bovis, o qual será aplicado neste capítulo.

O *M. tuberculosis* var. bovis tem sido reconhecido como principal agente da TB em bovinos, no entanto, outras variantes infra-subespecíficas, assim como MNT apresentam potencial de causar doença em rebanhos (RIOJAS et al, 2018; MARCELINO et al, 2018). Embora esses aspectos sejam conhecidos, a inspeção sanitária ainda se restringe a parâmetros morfológicos sugestivos de TB (BRASIL, 2017).

Devido à natureza monomórfica dos membros do CMTB, a diferenciação entre as variantes torna-se difícil de ser alcançada por meio dos métodos laboratoriais convencionais disponíveis nos laboratórios clínicos. A filogenia do CMTB é baseada em regiões de diferença (RDs) e SNP, este último obtido a partir do SNG, por sequenciamento genômico.

A identificação e estudo da distribuição geográfica das variantes/linhagens do CMTB são importantes na medida em que o conhecimento sobre os agentes circulantes permite prever potenciais fontes de transmissão (diferentes variantes têm ampla variedade de hospedeiros naturais), auxiliam no manejo e controle e podem direcionar as decisões em saúde pública de forma mais efetiva (RODRIGUEZ-CAMPOS et al, 2014; El et al, 2016).

4 | TUBERCULOSE BOVINA

4.1 História da Tuberculose Bovina

O agente causador da TB tem infectado o ser humano há aproximadamente 10.000 anos, juntamente com o início da domesticação dos animais. A importação de bovinos europeus pelos ingleses e franceses para a América do Norte fez com que a TB fosse considerada a enfermidade do gado mais severa observada nos Estados Unidos da América (EUA) durante o século XIX (NEILL et al., 2001; ROTHSCHILD et al., 2001).

Na América do Norte foram encontrados vestígios de um agente tuberculoso em amostras ósseas de uma espécie já extinta de bisão que viveu há cerca de 17.000 anos. Em fósseis de carneiros selvagens e de bois almiscarados foram encontrados achados semelhantes, sugerindo que membros do CMTB estavam amplamente difundidas nos bóvidos que migraram através do Estreito de Bering para a América do norte no final do Pleistoceno, e a partir disso passaram a ser considerados prováveis reservatórios para a dispersão do que seria mais tarde conhecida como Peste Branca (NEILL et al., 2001; ROTHSCHILD et al., 2001).

Em 1800 acreditava-se que o *M. bovis* não seria capaz de desencadear doença na espécie humana, somente 10 anos depois a história natural da TBb começou a ser compreendida, quando **Carmichael** observou uma ligação entre escrófula e

consumo de leite de vaca por crianças, concluindo equivocadamente que a doença era desencadeada por fatores nutricionais. Contudo, Klencke, observando uma frequência maior de linfadenite tuberculosa entre crianças alimentadas com leite de vaca do que naquelas amamentadas com leite materno, concluiu ser o leite a “fonte” dessa doença. Por sua vez, Villemin ao inocular coelhos com material proveniente de vacas doentes reproduziu experimentalmente a TB. Também observou que o material infectivo de bovinos era mais virulento para os coelhos do que o material análogo proveniente de humanos (FERREIRA NETO e BERNARDI, 1997).

A descoberta das diferenças nas características morfológicas, patogênicas e de cultivo *in vitro* entre *M. tuberculosis* var *bovis* e *M. tuberculosis* var *tuberculosis* ocorreu em 1896 e 1898 por Klein e Gibbs. O *M. bovis* foi considerado uma espécie variante de *M. tuberculosis* até a década de 70, sendo referido como *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *bovis* ou *Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis*, até quando Karlson e Lessel recomendaram a alteração dessa classificação para uma nova espécie. Dessa forma, o reconhecimento da importância de *M. bovis* como causador da TB em humanos e animais ocorreu no final do século XIX, mas somente no século passado, foram notados os impactos negativos desse microrganismo na produtividade dos animais e na saúde humana. Ademais, o conhecimento em relação à transmissão aerógena somente aconteceu em 1937 (FERREIRA NETO e BERNARDI, 1997; NEILL et al., 2001).

4.2 Aspectos Epidemiológicos da Tbb

A epidemiologia da Tbb é elucidada com base em um tripé de informações-chave: características do hospedeiro, características do agente (*M. tuberculosis* var *bovis*) e fatores ambientais (DREWE, PFEIFFER e KANEENE, 2014).

Quanto ao hospedeiro é importante determinar se este está agindo como **hospedeiro de manutenção** (reservatório), espécies nas quais a infecção pode persistir via transmissão horizontal na ausência de qualquer outra fonte de *M. tuberculosis* var *bovis* (ex.: o gado doméstico e o búfalo selvagem); ou como **hospedeiro transbordante** (“*spillover hosts*”), representado por populações nas quais a infecção persiste apenas se fontes externas de infecção estiverem presentes (ex.: cervos, cavalos, porcos domésticos e ovelhas). O comportamento do hospedeiro é importante para a transmissão de *M. tuberculosis* var *bovis*, indicando que espécies sociais, tanto selvagens quanto domésticas, possuem um particular risco (DREWE, PFEIFFER e KANEENE, 2014).

As características que tornam um hospedeiro de manutenção efetivo incluem a suscetibilidade ao *M. tuberculosis* var *bovis*, a sobrevivência prolongada após a infecção, a capacidade de reprodução, bem como a transmissão do agente (RODWELL et al., 2008).

Globalmente há poucos estudos sobre *M. tuberculosis* var *bovis*, no entanto, há

ainda pouca informação disponível sobre as taxas de infecção por *M. tuberculosis* var bovis em países em desenvolvimento. Quanto aos países desenvolvidos, a maioria dos casos incidentes de TBb aparece localizada nas regiões com grandes populações imigrantes de países com reconhecidas infecções por *M. tuberculosis* var bovis em gado (RODWELL et al., 2008).

A infecção por *M. tuberculosis* var bovis em animais selvagens (ex.: veado, antílopes, búfalo-africano, bovinos selvagens, texugos europeus, gambás, javali, furões, ouriços, roedores, rinocerontes e primatas) ocorre em várias áreas geográficas do mundo, mas na maioria dos casos ocorre em populações domésticas (DREWE, PFEIFFER e KANEENE, 2014).

Em fazendas de gado, a principal fonte de *M. tuberculosis* var bovis é gado infectado que reside na fazenda ou são introduzidos a partir do rebanho de outra instalação de forma que a transmissão no rebanho pode ocorrer por aerossol entre animais em contato próximo ou de forma “pseudovertical”, quando adquire a TBb através do consumo de leite infectado ou simplesmente pelo contato próximo entre mãe e bezerro (CONLAN et al., 2012; GOODCHILD e CLIFTON-HADLEY, 2001; PALMER et al., 2000; PALMER, WATERS e WHIPPLE, 2003).

É possível que os humanos possam ser hospedeiros de manutenção ou transbordamento de *M. tuberculosis* var bovis. Contudo, a TB devido a *M. tuberculosis* var bovis em humanos é clínica e patologicamente indistinguível da TB por *M. tuberculosis* var *tuberculosis*, por isso nem sempre é claro por quais métodos *M. tuberculosis* var bovis é mantido na população humana (DE LA RUA-DOMENECH, 2006).

Caçadores e trabalhadores de matadouros podem estar expostos a infecções durante o abate de animais. Nestes casos os principais riscos são aerossóis e contaminação por feridas cutâneas durante o processo de abate (PALMER et al., 2000). Há ainda relatos ocasionais de proprietários e animais compartilhando a mesma cepa de *M. tuberculosis* var bovis, mas não houveram evidências sobre a transmissão, o que seria algo a ser realizado através de técnicas de Biologia Molecular (SHRIKRISHNA et al., 2009).

A inspeção de carcaça de frigoríficos (inspeção de carne) é usada como uma fonte adicional de vigilância em muitos países e é a pedra angular da vigilância da TB onde a prevalência é extremamente baixa ou a doença foi considerada erradicada (DE KANTOR et al., 2008).

Em recente estudo foi concluído que a disseminação da TBb em fazendas leiteiras uruguaias foi devido ao movimento do rebanho de gado à longa distância mais do que a disseminação local. O Uruguai, como muitos outros países do mundo, enfrenta desafios diversos no que diz respeito ao controle da TBb. Estes resultados sugerem a implementação de estratégias de vigilância direcionada aos fatores de risco encontrados, juntamente com a manutenção de um sistema de rastreabilidade abrangente, conscientização do setor e apoio do governo. Estes devem contribuir para

a prevenção e mitigação da incidência da doença no país (PICASSO et al., 2017).

Quanto as características do agente, além dos aspectos microbiológicos, há os aspectos genéticos, os quais auxiliam nos estudos de transmissão da doença, sendo, portanto, considerados como Epidemiologia Molecular. Assim, atualmente as principais técnicas de genotipagem são: o *Mycobacterial Interspersed Repetitive-Unit-Variable-Number Tandem-Repeat* (MIRU-VNTR), sendo o atual padrão de referência e que avalia o número de repetições em cada 24 loci (SUPPLY et al., 2000; DEMAY et al., 2012) e o *Spacer Oligonucleotide Typing (Spoligotyping)* o qual avalia os polimorfismos presentes nos loci Direct Repeat (DR) através da ausência/presença de 43 espaçadores (KAMERBEEK et al., 1997).

Além destas, há o NSG que não é considerado técnica de genotipagem porque abrange todo o genoma bacteriano, possuindo o maior poder discriminatório, todavia, o seu custo é ainda mais elevado e requer mão de obra mais qualificada, principalmente para análise dos resultados (Bionformática).

Por meio destas ferramentas é possível identificar rotas de transmissão, casos índices, grupos de risco, bem como aspectos evolutivos, informações estas que são úteis na vigilância da TBb.

4.3 Patogenia

A exposição de bovinos ao aerossol contendo o *M. tuberculosis* var. *bovis* é considerada a via mais frequente de infecção. Esse modo de transmissão resulta em lesões macroscópicas envolvendo pulmões e gânglios linfáticos torácicos. A ingestão de alimentos e água contaminados pelo gado geralmente promove o desenvolvimento de focos primários nos tecidos linfáticos associados ao trato intestinal. A natureza e a extensão da doença variam com a via e a carga bacilar no momento da exposição ao *M. tuberculosis* var. *bovis* (THOEN & BARLETTA, 2014).

Na exposição ao aerossol, pequenas partículas que não colidem com a camada mucociliar, podem passar por bronquíolos terminais, obtendo acesso aos espaços alveolares onde são ingeridos por macrófagos alveolares. Alguns bacilos sobrevivem fagocitados em macrófagos, por vezes em células dendríticas e neutrófilos, e são transportados intracelularmente. Esses fagócitos passam através do revestimento dos bronquíolos, entram na circulação e são transportados para os linfonodos, parênquima pulmonar ou outros locais.

As respostas celulares resultam no acúmulo de fagócitos e na formação de granulomas que se desenvolvem em lesões macroscópicas denominadas tubérculos. Após 10 a 14 dias, as respostas imunes mediadas por células se desenvolvem e os macrófagos do hospedeiro têm uma capacidade aumentada de matar os bacilos intracelulares. Estas respostas são mediadas por linfócitos T, liberando linfocinas que atraem, imobilizam e ativam células mononucleares. A hipersensibilidade celular contribui para a morte celular e destruição tecidual (necrose caseosa).

A liquefação e a formação de cavidades podem ocorrer devido à ação enzimática.

A ruptura dessas cavidades nos brônquios permite a disseminação de bacilos pelos aerossóis. Os macrófagos ativados migram para as terminações cegas dos vasos linfáticos e seguem para um ou mais dos linfonodos torácicos, sejam bronquiais ou mediastinais. A rede de trabéculas dos linfonodos aprisiona os microrganismos, contribuindo para o desenvolvimento das lesões granulomatosas nestes locais.

Ocasionalmente, algumas Micobactérias fagocitadas permanecem no pulmão, e ambos os pulmões e os nós torácicos são afetados. As lesões primárias geralmente se localizam em um (s) nó (s) e podem se tornar grandes e firmes. As lesões podem permanecer localizadas à medida que o tecido conjuntivo fibroso se desenvolve na dinâmica da formação do granuloma.

A bovinos assintomáticos naturalmente infectados com *M. tuberculosis* var. *bovis* apresentam numerosas regiões granulomatosas contendo macrófagos epitelióides, células gigantes, linfócitos e neutrófilos.

Em geral, quatro estágios de desenvolvimento do granuloma são diferenciados na análise histopatológica: lesões em estágio I não são encapsuladas, e adquirem uma cápsula fina no estágio II, seguido pelo surgimento de centros necróticos em estruturas totalmente encapsuladas no estágio III, e por fim, granulomas completamente encapsulados por espessa camada fibrosa com áreas de necrose e mineralização caseosas no estágio IV

Granulomas com infiltrados neutrofílicos e altas contagens bacterianas são observados nos granulomas de estágio I, sugerindo que os neutrófilos podem servir como biomarcadores para a multiplicação bacteriana. À medida que o processo avança para granuloma de estágio IV, as contagens bacilares de *M. tuberculosis* var. *bovis* diminuem como resultado da ação de células gigantes fagocíticas multinucleadas de Langhans, enquanto o granuloma se torna totalmente encapsulado (ARANDAY-CORTES et al., 2012; MENIN et al., 2013).

O processo difere da situação observada em bovinos experimentalmente infectados, pois neste caso os granulomas no estágio IV contêm mais bacilos álcool-ácido resistentes do que os granulomas em estágios iniciais. Mais pesquisas serão necessárias para esclarecer essa questão (THOEN & BARLETTA, 2014).

4.4 Aspectos Clínicos e Diagnóstico da Tb Bovina

A grande variabilidade de sinais e lesões, bem como o caráter crônico da tuberculose bovina, faz com que o diagnóstico clínico tenha um valor relativo, proporcionando apenas um diagnóstico presuntivo.

Os testes de diagnóstico da tuberculose bovina e bubalina no Brasil estão de acordo com os padrões internacionais e, em particular, com as recomendações do Código Zoo-sanitário Internacional (BRASIL, 2004). Para o diagnóstico da doença os métodos mais utilizados são a reação tuberculínica, a bacteriologia e a histopatologia (SOUZA et al., 1999; ALZAMORA FILHO, 2013).

De maneira rotineira o diagnóstico presuntivo da doença é realizado na inspeção sanitária de bovídeos abatidos para consumo, onde a inspeção feita em toda a carcaça e vísceras é capaz de detectar lesões características e sugestivas de tuberculose, que macroscopicamente, constituem tubérculos ou nodulações bem delimitadas, podendo, no entanto apresentar-se irregulares.

Em geral, as lesões são caseosas e encapsuladas, e com uma coloração que varia de branca a branco-amarelada (Figura 1A). Ao corte, embora macias, pode-se sentir o ranger da faca na maioria das lesões, o que sugere a ocorrência de mineralização (FRANÇA et al., 2013). Em alguns casos as lesões são observadas dispersas em vários órgãos, o que caracteriza a tuberculose miliar (Figura 1B), ou tuberculose generalizada.

A reação tuberculínica é um teste alérgico-cutâneo, que consiste na avaliação de uma reação de hipersensibilidade tardia deflagrada em animais previamente expostos ao bacilo da TB, que possui três modalidades: teste da prega caudal (TPC), teste cervical simples (TCS, mais sensível que o TPC) e o teste cervical comparativo (TCC, utilizado como teste confirmatório). Para que tenha validade como método diagnóstico, depende da padronização do procedimento e pode perder seu valor no caso de animais com TB avançada, pela possibilidade da anergia à tuberculina (BRASIL, 2006, 2017; RUGGIERO et al., 2007).

Entre os métodos de diagnóstico que podem complementar a inspeção *post mortem* estão os testes histopatológicos, com coloração dos tecidos por hematoxilina-eosina (HE), a bacilosopia, com coloração por ZN, a cultura bacteriológica, e também testes moleculares baseados na PCR (FURLANETTO et al., 2012).

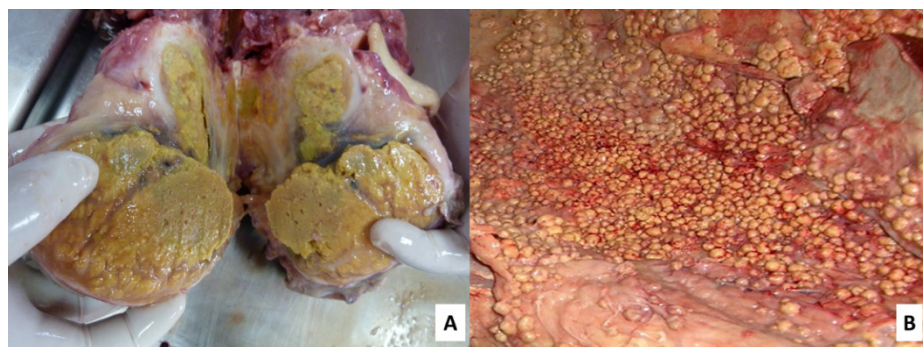


Figura 1. A - Linfonodo bovino. Necrose caseosa multifocal. B - Carcaça com tuberculose miliar

Avanços da biologia molecular veem permitindo o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos da TB. As técnicas moleculares já encontram alguma aplicação prática dentro dos programas de controle e erradicação da TBb, sendo utilizadas de forma complementar aos procedimentos bacteriológicos clássicos. Por meio desta medida, países endêmicos que possuem satisfatório desempenho nos seus serviços de inspeção nos abatedouros, juntamente com um consolidado programa de erradicação, têm conseguido reduzir a prevalência da doença (DE LA RUA-DOMENECH, 2006; SOUZA et al., 1999; BRASIL, 2006).

Os métodos utilizados na rotina dos laboratórios clínicos não permitem a identificação acurada para diferenciação dos membros do CMTB, impossibilitando dessa forma estimar a frequência das infecções por variedade e a distribuição destas nas infecções bovinas. Entretanto, existem diversas técnicas de biologia molecular que podem ser usadas com esta finalidade, dentre elas o MIRU-VNTR, Spoligotyping, tipagem por regiões de diferença (RD) e SNG (ver EI et al, 2016 e JAGIELSKI et al, 2016 para revisão).

Estudos genômicos comparativos permitiram o uso da análise de deleção de regiões específicas (Regiões de Diferença, Regions of Difference – RD) como uma abordagem de baixo custo e boa performance para identificação e estudos da evolução do CMTB em função da presença e/ou ausência dessas RD (BROSCH et al., 2002).

Até o momento, o Spoligotyping tem sido a melhor opção para estudos de triagem em larga escala que avaliam a distribuição do *M. bovis*, podendo ser empregado na investigação epidemiológica em áreas de baixa prevalência de foco de TB, além de ser uma técnica relativamente simples, de baixo custo e execução rápida (JAGIELSKI et al., 2014).

A tipagem por Spoligotyping baseia-se no polimorfismo de DNA presente em uma região cromossômica específica e exclusiva do CMTB, o locus DR. Este locus contém um número variável de cópias de uma repetição direta de 36 pares de base (pb), múltiplas e bem conservadas, intercaladas por 43 sequências espaçadoras específicas e não repetitivas de 35-41 pb. As linhagens variam em número de sequências DR e quanto à presença ou ausência destes espaçadores e evoluem em consequência da perda sucessiva destes na região DR, sem a habilidade de readquirir os espaçadores perdidos (KAMERBEEK et al., 1997).

Os padrões gerados pela hibridização dos espaçadores são comparados com um banco de dados internacional (www.Mbovis.org) que atribui a cada um desses padrões um nome ‘internacional’ específico (por exemplo, SB0120); mais de 1.900 spoligopadrões foram adicionados neste website nos últimos 14 anos (SMITH e UPTON, 2012).

No entanto, o Spoligotyping tem apresentado poder discriminatório limitado quando utilizado sozinho em algumas áreas geográficas, o que tem levado a uma crescente associação dessa técnica com o MIRU-VNTR, cujo valor tem sido confirmado em diferentes países e cenários epidemiológicos, sendo que a diversidade alélica e o poder discriminatório dos diferentes loci variam entre regiões, necessitando assim que sejam escolhidos “painéis” de loci específicos para cada área geográfica em particular (CONCEIÇÃO et al, 2017).

5 | CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A vigilância específica para *M. tuberculosis* var *bovis* em humanos não é

conduzida, a infecção pulmonar por *M. tuberculosis* var bovis pode ser detectada por vigilância na rotina da TB, mas não se distingue do *M. tuberculosis* var tuberculosis em abordagens diagnósticas (por exemplo, baciloscopia de escarro). Consequentemente, a taxa de *M. tuberculosis* var bovis em casos de TB humana é difícil de determinar e é assumida como sendo significativamente subestimada (DE LA RUA-DOMENECH, 2006).

Devido ao grande número de espécies suscetíveis, as semelhanças na patogênese da doença para diferentes agentes, e a variedade de mecanismos de transmissão, combinados com métodos diagnósticos imperfeitos, a TBb pode ser difícil de controlar. Isso particularmente quando o reservatório de infecção é desconhecido.

A partir do avanço tecnológico com o advento da era “ômica” (genômica, proteômica, etc.) estão sendo investigados testes rápidos para detecção da TBb. Todavia, um árduo caminho ainda deverá ser percorrido uma vez que há primeiramente a proposta para que seja incluído a detecção de *M. tuberculosis* var bovis na vigilância da TB e tenha-se proximidade estatística real sobre a notificação da TBb.

REFERENCIAS

ALMEIDA, R. F. C. et al. **Resposta imune específica de bovinos experimentalmente sensibilizados com inóculos inativados de *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium avium*.** *Pesq Vet Bras*, v. 26, n. 4, p. 195-200, 2006.

ALZAMORA FILHO, F. **Diagnóstico bacteriológico e molecular da tuberculose bovina a partir de lesões de bovinos abatidos no Estado da Bahia.** 2013, 99f. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia. Salvador. Bahia.

ARANDAY-CORTES, E.; BULL, N. C.; VILLARREAL-RAMOS, B.; GOUGH, J.; HICKS, D.; ORTIZ-PELAEZ, A. **Upregulation of IL-17A, CXCL9 and CXCL10 in early-stage granulomas induced by *Mycobacterium bovis* in cattle.** *Transbound Emerg Dis*, v. 60, n. 6, p. 1-13, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Instrução Normativa SDA Nº 06, de 08 de janeiro de 2004 - Regulamento PNCEBT.** [Online] 2004. Publicada no DOU Nº 07, de 12 de janeiro de 2004, Seção I, págs. 6-10, Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br>.

BRASIL, MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT), 2006.** Disponível em: <[http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/programa_nacional_sanidade_brucelose/Manual do PNCEBT - Original.pdf%5Chttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Programa+Nacional+de+Controle+e+Erradica??o+da+Brucelose+e+da+Tuber](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/programa_nacional_sanidade_brucelose/Manual_do_PNCEBT_-_Original.pdf%5Chttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Programa+Nacional+de+Controle+e+Erradica??o+da+Brucelose+e+da+Tuber)>

BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias.** Brasília, p. 436, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. INSPEÇÃO INDUSTRIAL E SANITÁRIA DE PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL. Regulamentação, Normas, Fiscalização, Empresa De Produtos Alimentares, Inspeção Sanitaria, Inspeção Industrial, Produto Animal, Produto Agropecuario, Ambito, Ministerio Da Agricultura Pecuaria E Abastecimento (MAPA), 2017. Disponível em: <http://legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/Viw_Identificacao/DEC_9.013-2017?OpenDocument>. Acesso em: 23 jan. 2018.

- BROSCH, R. et al. **A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex.** *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 99, n. 6, p. 3684-3689, 2002.
- CONCEIÇÃO, E. C.; RASTOGI, N.; COUVIN, D.; LOPES, M. L.; FURLANETO, I. P.; GOMES, H. M.; VASCONCELLOS, S. E. G.; SUFFYS, P. N.; SCHNEIDER, M. P. C.; DE SOUSA, M. S.; SOLA, C.; GUIMARÃES, R. J. P. S.; DUARTE R. S.; LIMA K. V. B. **Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis from Pará, Brazil, reveals a higher frequency of ancestral strains than previously reported in South America.** *Infect Genet Evol*, v. 56, p. 62–72, 2017.
- CONLAN, A. J.; MCKINLEY, T. J.; KAROLEMEAS, K.; POLLOCK, E. B.; GOODCHILD, A. V.; MITCHELL, A. P.; BIRCH, C. P.; CLIFTON-HADLEY, R. S.; WOOD, J. L. **Estimating the hidden burden of bovine tuberculosis in Great Britain.** *PLoS Comput Biol*, v. 8, n. 10:e1002730, 2012.
- COSIVI, O.; MESLIN, F. X.; DABORN, C. J.; GRANGE, J. M. **Epidemiology of Mycobacterium bovis infection in animals and humans with particular reference to Africa.** *Rev scie tech Off int Epiz*, v. 14, n. 3, p. 733–746, 1995.
- DE KANTOR, I. N.; AMBROGGI, M.; POGGI, S.; MORCILLO, N.; DA SILVA TELLES, M. A.; OSORIO RIBEIRO, M. et al. **Human Mycobacterium bovis infection in ten Latin American countries.** *Tuberculosis*, v. 88, n. 4, p. 358–365, 2008.
- 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*, v. 86, n. 2, p. 77–109, 2006.
- DE MAY, C. et al. **SITVITWEB - A publicly available international multimarker database for studying Mycobacterium tuberculosis genetic diversity and molecular epidemiology.** *Infection, Genetics and Evolution*, v. 12, n. 4, p. 755–766, 2012.
- DREWE, J.A.; PFEIFFER, D.U e KANEENE, J.B. Cap.2. **Epidemiology of Mycobacterium bovis** In: THOEN, C.O.; STEELE, J.H. E KANEENE, J.B. Zoonotic Tuberculosis: Mycobacterium bovis and Other Pathogenic Mycobacteria. *John Wiley & Sons, Inc*, fev., 2014.
- EI, P. W.; AUNG, W. W.; LEE, J. S.; CHOI, G. E.; CHANG, C. L. **Molecular strain typing of Mycobacterium tuberculosis: a review of frequently used methods.** *J Korean Med Sci*, v. 31, p. 1673–1683, 2016.
- EUZÉBY, J. P. **Genus Mycobacterium.** Disponível em: <<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>>. Acesso em: 20 jun. 2018.
- EUZÉBY, J. P. **List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature: a Folder Available on the Internet.** *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 47, n. 2, p. 590–592, 1997.
- FALKINHAM, J. O. 3rd. **Environmental sources of nontuberculous mycobacteria.** *Clin. Chest Med*, v. 36, n. 1, p. 35–41, 2015
- FERREIRA NETO, J. S.; BERNARDI, F. O controle da tuberculose bovina. **Higiene Alimentar**, v.11, p.9-13, 1997.
- FRANÇA, L. R.; CRUZ, J. F.; NEVES, V. B. F.; CERQUEIRA, R. B. **Prevalência e histopatologia de lesões sugestivas de tuberculose em carcaça de bovinos abatidos no Sudoeste da Bahia.** *Rev. Bras. Saúde Prod. Anim.* Salvador, v.14, n.4, p.721-733, 2013.
- FURLANETTO, L. V.; FIGUEIREDO, E. E. S.; CONTE JÚNIOR, C. A.; CARVALHO, R. C. T.; SILVA, F. G. S.; SILVA, J. T.; LILENBAUM, W.; PASCHOALIN, V. M. F. **Uso de métodos complementares na**

inspeção post mortem de carcaças com suspeita de tuberculose bovina. *Pesq. Vet. Bras.*, v. 32, n. 11, p. 1138-1144, 2012.

GOODCHILD, A. V.; CLIFTON-HADLEY, R. S. **Cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis*.** *Tuberculosis*, v. 81, n. 1–2, p. 23–41, 2001.

HALSTROM, S.; PRICE, P.; THOMSON, R. **Review: Environmental mycobacteria as a cause of human infection.** *Int. J. Mycobacteriol*, v. 4, p. 81–91, 2015:

HOFFMANN, A.; MORAES, E. H. B. K.; MOUSQUER, C. J.; SIMIONI, T. A.; JUNIOR GOMES, F.; FERREIRA, V. B.; SILVA, H. M. **Produção de bovinos de corte no sistema de pasto-suplemento no período seco.** *Nativa, Sinop*, v. 2, p. 119-130, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Agropecuário.** 2017. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/ppm/2010/default_pdf.shtm. Acesso em 19 jun. 2018.

JAGIELSKI, T. et al. **Current methods in the molecular typing of mycobacterium tuberculosis and other *Mycobacteria*.** *Biomed Res Int*, 645802, 2014.

KAMERBEEK, J. et al. **Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology.** *J Clin Microbiol*, v. 35, n. 4, p. 907–914, 1997.

MAGEE, J. G.; WARD, A. C. Genus I. *Mycobacterium* Lehmann and Neumann 1896, 363AL. In: Goodfellow M, Kampfer P, Busse HJ, Trujillo ME, Suzuki K et al. (editors). **Bergey's Manual of Systematic Bacteriology**, 2nd ed, vol. 5: The Actinobacteria, Part A. New York: Springer; 2012. pp. 312–375.

MARCELINO, B.R., FURLANETO, I.P., CONCEIÇÃO, E.C., CONCEIÇÃO, M.L., LIMA, L.N.G.C., LOPES, M.L., SOUZA, A.B., FRANCEZ, L.C., CASSEB, A.R., LIMA, K.V.B. **Tuberculose em bovinos e bubalinos de corte na Ilha do Marajó, Região Amazônica.** Pôster - 6º SIMPÓSIO INTERNACIONAL MICROBIOLOGIA CLÍNICA. 2018, São Paulo, Brasil.

MENIN, A.; FLEITH, R.; RECK, C.; MARLOW, M.; FERNANDES, P.; PILATI, C. et al. **Asymptomatic cattle naturally infected with *Mycobacterium bovis* present exacerbated tissue pathology and bacterial dissemination.** *PLoS One*, v. 8, p. 81-11, 2013

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

PALMER, M. V.; WHIPPLE, D.L.; PAYEUR, J.B.; ALT, D.P.; ESCH, K.J.; BRUNING-FANN, C.S. et al. **Naturally occurring tuberculosis in white-tailed deer.** *JAVMA*, v. 216, n. 12, p. 1921–1924, 2000.

PALMER, M. V.; WATERS, W. R.; WHIPPLE, D.L. **Aerosol exposure of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) to *Mycobacterium bovis*.** *J Wildl Dis*, v. 39, n. 4, p. 817–823, 2003.

PARTE, A. C. **LPSN–list of prokaryotic names with standing in nomenclature.** *Nucleic Acids Res*, v. 42, D613–D616, 2014;

PEREIRA, M. F.; CIRNE, L. G. A.; NEVES, K. A. L.; CLAUDIANO, G. S.; COSTA, A. S.; CASTRO, E. K. F.; MORINI, A. C.; CARVALHO, G. G. P. **Condenações de bovídeos abatidos sob inspeção municipal em Santarém – Pa.** *Agroecossistemas*, v. 9, n. 2, p. 78 – 90, 2017.

PICASSO, C.; ALVAREZ, J.; VANDERWAAL, K. L.; FERNANDEZ, F.; GIL, A.; WELLS, S. J.; PEREZ, A. **Epidemiological investigation of bovine tuberculosis outbreaks in Uruguay (2011-2013).** *Prev Vet Med.*, v. 1; n. 138, p. 156-161, 2017.

- RHODES, G.; HENRYS, P., p THOMSON, B. C.; PICKUP, R. W. **Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is widely distributed in British soils and waters: implications for animal and human health.** *Environ. Microbiol.* v. 15, p. 2761–2774, 2013.
- RIOJAS, M. A.; MCGOUGH, K. J.; RIDER-RIOJAS, C. J.; RASTOGI, N.; HAZBÓN, M. H. **Phylogenomic analysis of the species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex demonstrates that *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium pinnipedii* are later heterotypic synonyms of *Mycobacterium tuberculosis*.** *Int J Syst Evol Microbiol*, v. 68, n. 1, p. 324-332, 2018.
- RODRIGUEZ-CAMPOS, S.; SMITH, N. H.; BONIOTTI, M. B.; ARANAZ, A. **Overview and phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms: implications for diagnostics and legislation of bovine tuberculosis.** *Res Vet Sci*; v. 97:S5–S19, 2014.
- RODWELL, T. C.; MOORE, K. S. MOSER.; S. K. BRODINE. e STRATHDEE, S. A. **Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States.** *Emerging Infectious Diseases*,v. 14, n. 6, p. 909–916, 2008.
- ROTHSCHILD, B. M.; MARTIN, L. D.; LEV, G.; BERCOVIER, H.; BAR-GAL, G. K.; GREENBLATT, C. ***Mycobacterium tuberculosis* Complex DNA from an Extinct Bison Dated 17,000 Years before the Present.** *Clin Infect Dis*, v. 33, p. 305-311, 2001.
- RUNYON, E. H. **Anonymous mycobacteria in pulmonary disease.** *Med Clin North America*, v. 43, p. 273-290, 1959.
- 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.; UPTON, P. **Naming spoligotype patterns for the RD9-deleted lineage of the *Mycobacterium tuberculosis* complex; www.Mbovis.org.** *Infect Genet Evol*, v. 12, n. 4, p. 873-6, 2012.
- SMITH, R. M.; DROBNIIEWSKI F.; GIBSON, A.; MONTAGUE, J. D.; LOGAN, M. N.; HUNT, D.; HEWINSON, G.; SALMON R. L.; O'NEILL, B. ***Mycobacterium bovis* infection, United Kingdom.** *Emerg Infect Dis*, v. 10, n. 3, p. 539–541, 2004.
- SNEATH, P. H. A. et al. **Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology.** 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986.
- SOUZA, A. V.; SOUSA, C. F. A; SOUZA, R. M.; RIBEIRO, R. M. P.; OLIVEIRA A. L. **A importância da tuberculose bovina como zoonose.** *Hig Alim.* v. 13, n. 59, p. 22-27, 1999.
- SUPPLY, P. et al. **Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome.** *Molecular Microbiology*, v. 36, n. 3, p. 762–771, 2000.
- THOEN, C. O; BARLETTA, R. G. **Pathogenesis of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*.** **Zoonotic Tuberculosis: *Mycobacterium bovis* and Other Pathogenic Mycobacteria.** John Wiley & Sons, Inc., Third Edition, p. 51–62, 2014.
- TODESCHINI, B.; COSTA, E. F.; SANTIAGO-NETO, W.; SANTOS, D. V.; GROFF, A. C. M.; BORBA, M. R.; CORBELLINI, L. G. **Ocorrência de brucelose e tuberculose bovinas no Rio Grande do Sul com base em dados secundários.** *Pesq Vet Bras*, v. 38, n. 1, p. 15-22, 2018.
- TORTOLI, E. **The new mycobacteria: an update.** *FEMS Immunol Med Microbiol*, v. 48, n. 2, p. 159-178, 2006.
- TORTOLI, E; FEDRIZZI, T; MEEHAN, C. J.; TROVATO, A.; GROTTOLA, A.; GIACOBAZZI, E.; SERPINI,

G. F.; TAGLIAZUCCHI, S.; FABIO, A.; BETTUA, C.; BERTORELLI, R.; FRASCARO, F.; DE SANCTIS, V.; PECORARI, M.; JOUSSON, O.; SEGATA, N.; CIRILLO, D. M. **The new phylogeny of the genus *Mycobacterium*: The old and the news.** *Infect Genet Evol*, v. 56, p. 19-25, 2017

TORTOLI, E. **Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s.** *Clin Microbiol Rev*, v. 16, p. 319–354, 2003.

WOODS, G. L.; WASHINGTON, J. A. N. **Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*: review of microbiologic and clinical aspects.** *Rev. Infect. Dis*, v. 9, p. 275–294.1987.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-88-8

