

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS
DE TUBERCULOSE EM REGIÃO DE PRODUÇÃO LEITEIRA**

Danilo Guedes Junqueira Júnior
Médico Veterinário, Mestre
em Ciência Animal

**UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS - BRASIL
2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS
DE TUBERCULOSE EM REGIÃO DE PRODUÇÃO LEITEIRA**

Danilo Guedes Junqueira Júnior

Orientadora: Prof^a Dr^a Anna Monteiro Correia Lima

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Veterinárias (Saúde Animal)

Julho - 2018
Uberlândia – MG

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

J95a

2018

Junqueira Júnior, Danilo Guedes, 1986

Análise epidemiológica dos casos notificados de tuberculose em região de produção leiteira [recurso eletrônico] / Danilo Guedes Junqueira Júnior. - 2018.

Orientadora: Anna Monteiro Correia Lima.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.495>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Veterinária. 2. Tuberculose. 3. Leite - Bacteriologia. 4. Saúde - Administração. I. Lima, Anna Monteiro Correia, (Orient.) II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

CDU: 619

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



Ata da defesa de **TESE DE DOUTORADO** junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de: **TESE DE DOUTORADO Nº PPGCV/015/2018**

Data: 18/07/2018

Discente: **Danilo Guedes Junqueira Júnior** – Matrícula – 11413MEV005

Título da Tese: **ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS DE TUBERCULOSE EM REGIÃO DE PRODUÇÃO LEITEIRA**

Área de concentração: SAÚDE ANIMAL

Linha de pesquisa: CLÍNICA MÉDICA E INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

Projeto de Pesquisa de vinculação: ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA, DE NOVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS BACTERIANAS EM ANIMAIS DOMÉSTICOS E SELVAGENS.

Aos 18 dias do mês de julho do ano de 2018 às 14:00 horas na sala 2D54 - Bloco 2D – Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Comissão Julgadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, composta pelos Professores/Doutores: Rosuita Frattari Bonito – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA; Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA; Adolorata Aparecida Bianco Carvalho – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA -JABOTICABAL; Robson Carlos Antunes – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA e Anna Monteiro Correia Lima orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da comissão Dr./Dra. Anna Monteiro Correia Lima concedeu a palavra ao/a candidato(a) para a exposição do seu trabalho, contando com o tempo máximo de 50 minutos. A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a argüir o(a) candidato(a), durante o prazo máximo de (30) minutos, assegurando-se a mesma igual prazo para resposta. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Comissão Julgadora, em sessão secreta, considerou o(a) candidato(a) APROVADO.

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme Regulamento do Programa, Legislação e a Regulamentação Interna da UFU.

Os trabalhos foram encerrados às 18 horas e 35 minutos, e para constar, lavrou-se a presente ata que será assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Uberlândia, 18 de julho de 2018.

Profa. Dra. Rosuita Frattari Bonito
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Profa. Dra. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Profa. Dra. Adolorata Aparecida Bianco Carvalho
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Prof. Dr. Robson Carlos Antunes
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ORIENTADORA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÉNCIAS VETERINÁRIAS
Rua Ceará, s/nº Bloco 2D – Sala 03 - Campus Umuarama - 38400-902 - Uberlândia - MG
Fone: +55 - 34 - 3218-2494 E-mail: mesvet@ufu.br Endereço Eletrônico: <http://www.portal.ppgcv.famev.ufu.br>

*“Onde quer que
haja mulheres e homens,
há sempre o que fazer;
há sempre o que ensinar,
há sempre o que aprender.”*

PAULO FREIRE

Dedico esse trabalho a minha esposa Renata
e ao meu filho Tomás, amores da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo livre arbítrio e amor a cada momento vivido, aqui ou na vida espiritual.

A Renata, minha amada namorada, esposa, confidente, sem a qual seria impossível trilhar esse caminho. Seu amor é único!

Ao meu filho Tomás que ainda não tem consciência do papel motivador e transformador que tem em nossas vidas.

Aos meus pais, Danilo e Élida, sem nenhuma dúvida, são base deste ser que sou hoje.

À minha irmã, Luciana, pela inspiração constante e força sem igual.

Aos meus bons e velhos amigos que perto ou longe estiveram presentes.

Aos amigos da pós, em especial ao Luís e Mariela Moura-Carreon que foram companheiros nessa construção.

Aos meus amigos da Unitri, alguns que veem da época de graduação, pelo apoio e amizade.

À equipe Master Pec, amigos e companheiros na rotina de distribuir e representar produtos veterinários.

A cada um dos meus alunos, nesses cinco anos de magistério superior, pois a força motriz de um professor deve sempre ser o aluno. Em especial, agradeço aos meus orientados do projeto de extensão UNIEX/APA e do grupo de estudo e pesquisa em Zoonoses Negligenciadas.

Aos fiscais e agentes de inspeção (Eric Paolucci, Claudesina Leite, Serly Reis, Jeysson Rodolpho) do Serviço de Inspeção Municipal, Estadual e Federal que não mediram esforços para a cessão dos dados.

Ao Lanagro, nas pessoas de Paulo Martins e Leandro Rezende, pelas orientações.

A Luciana Oliveira, coordenadora do PNCEBT em Minas Gerais, que foi atenciosa e solícita no apoio ao projeto.

Ao SUS, uma das mais belas políticas de proteção social, mas ainda tão sofrido, surrado e subfinanciado.

À Faculdade de Medicina Veterinária/UFU, me acolheu e tornou-se um lar.

Ao Professor Marcos Xavier, por inspirar-me a enveredar nessa ciência chamada Epidemiologia, boas conversas e amizade.

À Professora Natascha Almeida, mentora na estatística, e sempre receptiva com um sorriso no rosto.

Ao Professor José Waldemar, pela contribuição em minha formação na estatística.

À Professora Alessandra Medeiros-Ronchi, com seu jeito cativante e impactante marcou o doutorado.

Ao Professor Fernando Ferreira, uma amizade marcante.

Ao Professor Matias Szabó, com ótimos papos e muita orientação.

Aos membros da banca por disponibilizarem seu tempo para auxiliar na construção e avaliação desta tese.

À Professora Anna Lima, muito além de orientadora, uma amiga. A minha história como pesquisador é toda marcada pela sua orientação e amizade.

RESUMO

Tuberculose (TB) é uma doença causada por diferentes agentes do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, com uma epidemiologia complexa onde há envolvimento de diferentes hospedeiros, presença de co-morbidades e outros fatores de risco. Uma abordagem em Saúde Única pode auxiliar o processo de controle da TB em humanos, especialmente regiões de produtoras de leite bovino, haja vista que a ingestão de leite cru e derivados é a principal fonte de infecção na transmissão bovino-humano. Objetivou-se, com o presente estudo analisar fatores de risco para TB humana e suas relações com os casos de tuberculose bovina em região de maior produção leiteria do Brasil. A partir dos dados de notificação de TB humana no Sistema Informação de Agravos de Notificação, no período de 2011 a 2015, foram selecionados 1.483 casos de tuberculose em humanos nas áreas analisadas, sendo 314 TB extrapulmonar e 1189 TB pulmonar. Por meio da análise de regressão logística multivariada hierarquizada foi possível evidenciar como fatores de risco a baixa escolaridade para forma pulmonar e ser portador do HIV para forma extrapulmonar. As informações sobre as notificações de bovinos reagentes positivos as provas intradérmicas oficiais foram obtidos no Instituto Mineiro de Agropecuária, responsável por receber os relatórios de notificação, para o período de 2011 a 2017. Para análise de condenação de carcaças por suspeita de tuberculose foram avaliados o abate diário de três frigoríficos na área de estudo, onde foi analisado idade do animal e destinação da carcaça após a condenação. Através de regressão linear observou-se tendência decrescente nas notificações de reagentes positivos e inconclusivo. Já os dados de condenação de carcaça demonstraram-se estacionários, com maior número de fêmeas condenadas, e lesões características de processo de generalização da doença. A discordância entre os dados de notificação e abate, e ausência de animais abatidos acompanhados de atestado positivo declarando o status sanitário do animal, expõe ao risco todas as pessoas envolvidas no manejo, transporte e no abate desses bovinos. Ainda que a tuberculose esteja presente com prevalência moderada nas propriedades da região estudada, o diagnóstico diferencial para *M. bovis* em casos de tuberculose humana não é realizado resultando em subnotificações ou negligência com TB por *M. bovis*. A obrigatoriedade de comunicação entre os serviços de defesa animal e saúde pública não vem sendo cumprida, os presentes resultados trazem alerta para falta de conectividade entre as áreas de vigilância da TB o que exige do profissional de Medicina Veterinária uma abordagem em Saúde Única com educação em saúde, acompanhamento do abate sanitário ou eutanásia do bovino reagente positivo, orientação dos serviços de saúde humana para investigação de casos suspeitos, proteção à saúde dos ecossistemas.

Palavras-chave: Tuberculose zoonótica, *Mycobacterium bovis*, leite cru, Saúde única.

ABSTRACT

Tuberculosis is a disease caused by different agents of the complex *Mycobacterium* tuberculosis, with a complex epidemiology involving different hosts, presence of comorbidities and other risk factors. One Health approach could aid the TB control process in humans, especially dairy cattle producer regions, because raw milk and dairy products is the main source of infection in bovine-human transmission. The objective of this study was to analyze risk factors for human TB and its relationship with cases of bovine tuberculosis in a region with higher dairy production in Brazil. Cross-sectional study involving all cases of TB reported to the Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System (Sistema de Informações de Agravos de Notificação - SINAN) in Brazil between 2011 and 2015. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with exclusively PTB and exclusively EPTB were compared. Following analysis with Pearson's chi-square test, variables with $p < 0.05$ were included in a hierarchical regression model. Variables with $p < 0.05$ in the corresponding level were kept in the model. It was selected 1,483 cases of tuberculosis in humans were selected in the areas analyzed, being 314 extrapulmonary TB and 1189 TB of the pulmonary. By means of hierarchical regression analysis, it is possible to show that the low level of schooling for the pulmonary form is a risk factor for extrapulmonary HIV infection was prominent. The information about positive bovine the official intradermal tests were obtained from the Instituto Mineiro de Agropecuária, responsible for receiving the notification reports, between 2011 and 2017. For the analysis of carcass condemnation for suspicious lesions of bovine tuberculosis were the daily slaughter of three slaughterhouses was analyzed in the study area, where the age of the animal was analyzed, carcass destination after condemnation. Through linear regression there was a decreasing tendency in the reports of positive and inconclusive reagents. On the other hand, the carcass condemnation data were stationary, with bigger condemned females, and lesions characteristic of the disease generalization process. Disagreement between notification and slaughtering data, and the absence of slaughtered animals accompanied by a positive attestation stating the animal's health status, exposes all persons involved in the handling, transportation and slaughter of these animals to risk. Although tuberculosis is present with moderate prevalence in the properties of the studied region, the differential diagnosis for *M. bovis* in cases of human tuberculosis is not performed, resulting in underreporting or negligence with TB by *M. bovis*. The obligation of communication between animal and public health services has not been fulfilled, the present results bring to the attention the lack of connectivity between the TB surveillance areas, which requires the Veterinary Medicine professional to have One Health approach with education in health, monitoring of slaughter or euthanasia of positive reactive bovine, guidance of human health services for investigation of suspected cases, protection of ecosystem health.

Keywords: zoonotic tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, raw milk, One Health.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS | 11 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2. OBJETIVOS..... | 14 |
| Objetivo geral | 14 |
| Objetivos específicos..... | 14 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 3.1 Leite no Brasil: importância econômica e nutricional..... | 15 |
| 3.2 Tipos de Leite | 15 |
| 3.3 Doenças transmitidas por alimentos | 16 |
| 3.4 Tuberculose como zoonose | 17 |
| 3.4.1 Tuberculose por <i>Mycobacterium bovis</i> em humanos no Brasil | 18 |
| 3.4.2 Tuberculose por <i>Mycobacterium bovis</i> em bovinos no Brasil | 19 |
| 3.5 Diagnóstico da Tuberculose por <i>M. bovis</i> em humanos..... | 21 |
| 3.6 Diagnóstico da Tuberculose por <i>M. bovis</i> em bovinos..... | 22 |
| Referências | 23 |
| CAPÍTULO 2 - Perfil epidemiológico da tuberculose humana e a correlação com tuberculose bovina na maior região de produção leiteira do Brasil | 27 |
| CAPÍTULO 3 - Correlação entre condenações de carcaça em abatedouro frigorífico e as notificações de bovinos reagentes em exames oficiais..... | 43 |

Capítulo 1 - Considerações Gerais

1. Introdução

Brasil apresenta posição de destaque mundial na produção de leite estando entre os cinco maiores produtores. Entretanto, até 30% deste leite, é comercializado de modo informal sem fiscalização ou controle microbiológico (ZOCCAL, 2013).

Uma das doenças veiculadas pelo leite não pasteurizado e seus derivados é a tuberculose. Sua forma zoonótica tem como principal agente o *Mycobacterium bovis* (TBMB). Os primeiros relatos da tuberculose em humanos datam de 40 mil anos atrás e que, entre 10 e 20 mil anos depois, observou-se a distinção em dois agentes sendo um deles infectando bovinos reconhecido hoje como *M. bovis* e outro infectando humanos *M. tuberculosis* (MULLER et al., 2013).

Esses agentes infecciosos integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis* o qual é composto por *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. canetii*, *M. microti*, *M. mungi*, *M. orygis*, *M. suricattae*. Estudos mais recentes demonstraram a existência de um ancestral comum para o complexo que evoluiu de um organismo oportunista para um patógeno intracelular especializado (RODRIGUEZ-CAMPOS et al., 2014).

Tuberculose bovina está presente na produção leiteira brasileira, sendo uma barreira sanitária às exportações de leite restringindo mercados para produtos *in natura*. Há ainda perdas produtivas, queda no prestígio da propriedade, descarte precoce de animais, condenações de carcaça. Os bovinos de aptidão leiteira estão mais expostos ao risco por serem animais que permanecem períodos longos na propriedade, associados ao sistema intensivo com íntimo contato entre susceptíveis e doentes (FERREIRA NETO et al. 2016).

Em estudo recente nas regiões de Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, a maior bacia leiteira do Brasil, foram encontradas as seguintes prevalências para foco de tuberculose bovina 4,45% e 4,24%, respectivamente (BARBIERI et al., 2016). Ressalta-se que foco é a propriedade que possui pelo menos um animal positivo.

Com objetivo de reduzir impacto negativo na saúde animal e humana e promover a competitividade da pecuária nacional o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) lançou em 2001 o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Bovina (PNCEBT) (BRASIL, 2006). PNCEBT emprega metodologias preconizadas internacionalmente com ações focadas na identificação, por meio dos testes intradérmicos, e eutanásia de animais positivos, vacinação obrigatória de fêmeas bovinas contra a brucelose, controle de trânsito animal e certificação de propriedades (BRASIL, 2017; OIE, 2009).

Lançado em 1998 Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PCT) com objetivo

principal de reverter um cenário crítico da doença em humanos no Brasil com altas taxas de abandono de tratamento, baixo percentual de cura e de detecção de casos (BRASIL, 2011a). Houve avanços, com uma redução da incidência de 48 para 42 casos para cada 100.000 habitantes, em 2016. Entretanto, o Brasil ainda se encontra entre os 22 países que concentram 80% do total mundial de novos casos (OMS, 2016).

A transmissão de *M. bovis* ocorre principalmente pela ingestão de leite e seus derivados produzidos a partir de fêmeas bovinas infectadas. Entretanto, o contato íntimo entre bovino e humano pode favorecer outra via de infecção, à aérea, por aerossóis expelidos por animais doentes. Há ainda a ingestão de carne malcozida, transmissão entre humanos e a transmissão do humano para o bovino, sendo essas últimas menos frequentes e prováveis (BOBADILLA-del VALLE et al., 2015; JAJERE et al., 2018).

Os trabalhos já desenvolvidos com entrevistas de consumidores de leite apontam que entre 38 e 72% não sabem ou não identificam o leite como veiculador de doenças. Nos mesmos estudos, 30% dos consumidores de leite cru relataram a opção devido menor custo (BASSAN et al., 2013; NERO et al., 2003; SOVINSKI et al., 2014; SOUZA, 2005; LONGHI et al., 2010).

Logo, nota-se que há uma parcela considerável da população que está exposta ao risco de zoonoses, sem distingui-lo. Então há a necessidade da realização de estudos com base em registros oficiais, e posteriormente *in loco*, para que ações em medicina veterinária e medicina humana sejam implementadas, com objetivo de diminuir o risco de tuberculose zoonótica, causada por *M. bovis*.

2. Objetivos

Objetivo geral

Investigar os registros de casos de tuberculose humana e bovina na região de maior produção de leite do Brasil e verificar se existe correlação entre eles.

Objetivos específicos

- Avaliar as notificações de casos de tuberculose bovina e as condenações de carcaça em frigoríficos;
- Discutir a importância do controle e erradicação das doenças em bovinos para a Saúde Única.

3. Revisão de literatura

3.1 Leite no Brasil: importância econômica e nutricional

O Brasil é o quinto maior produtor de leite do mundo com cerca 35 bilhões de litros em 2017, o que representou um crescimento de 1% em relação a 2016. O Estado de Minas Gerais é o maior produtor com 27,6% de todo volume, e sua maior bacia leiteira está localizada na mesorregião do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba onde estão seis dos 20 maiores municípios produtores do país (IBGE, 2017).

Os dados econômicos mostram que a cadeia produtiva do leite gera 4 milhões de empregos e movimenta cerca de R\$64 bilhões/ano. Essa cadeia possui como base os pequenos produtores, com características de trabalho familiar, representando 80% dos estabelecimentos leiteiros. Logo, o leite possui relevância para o Produto Interno Bruto (PIB), estando entre os seis maiores produtos da agropecuária, e um papel social relevante já que é a principal fonte de renda de 1,3 milhão de propriedades rurais no Brasil (IBGE, 2017).

O leite tem uma importância ainda maior que a econômica, a nutricional. O Guia Alimentar para a População Brasileira recomenda ingestão diária de três porções de leite e derivados, 600mL/dia de leite fluído ou equivalente na forma de derivados, para atender à necessidade diária de cálcio (BRASIL, 2005). Além de fonte de cálcio há ainda as proteínas como a caseína, que são consideradas completas, o que significa dizer que possuem todos os aminoácidos essenciais que o ser humano não é capaz de produzir. É fonte também de ácidos graxos conjugados como ácido linoléico conjugado (CLA), que tem efeitos anticarcinogênico e hipコレsterolêmico, reduz aparecimento do popularmente conhecido colesterol ruim (ANTUNES et al., 2018).

3.2 Tipos de Leite

A legislação sanitária e de inspeção de alimentos de origem animal no Brasil divide o leite fluído em quatro categorias a saber leite pasteurizado tipo A; leite cru refrigerado; leite pasteurizado e leite ultra alta temperatura (UAT ou UHT). Essa diferenciação ocorre quanto ao local de produção, processamento do leite e qualidade microbiológica.

Leite pasteurizado tipo A é definido como o leite classificado quanto ao teor de gordura em integral, semidesnatado ou desnatado. É produzido, beneficiado e envasado em

estabelecimento denominado Granja Leiteira. A produção do leite tipo A apresenta maior rigor na sua higiene e produção apresentando o leite cru baixos níveis de contagem bacteriana (BRASIL, 2011b).

Os antigos leites B e C deixaram de existir com a Instrução Normativa nº62 e passaram a compor a mesma classificação Leite cru refrigerado o qual é produzido na maioria das propriedades nacionais e é destinado à obtenção de Leite pasteurizado para consumo humano ou para transformação em derivados lácteos. Existe um grande rigor na qualidade do leite, mas os níveis de contagem bacteriana podem ser até 25% maiores que o leite tipo A antes do processo de pasteurização (BRASIL, 2011b).

O Leite pasteurizado, mais popularmente conhecido como leite de saquinho, é classificado pelo seu teor de gordura e é submetido ao tratamento térmico em temperatura entre 72 e 75 °C durante 15 a 20 segundos e após isso passa por resfriamento a temperatura de 4 °C ou inferior. Esse tipo de leite é utilizado para produção dos queijos, iogurtes, doces de leite e outros derivados (BRASIL, 2011b).

O Leite UAT pode ser considerado o leite mais consumido no BRASIL. Para sua produção é necessário primeiramente a homogeneização onde o leite cru refrigerado é submetido à pressão para passar em uma espécie de coador onde os glóbulos de gordura terão seu tamanho reduzindo ou impedindo a formação da nata no leite final. Após isso, o leite homogeneizado é submetido a uma temperatura de 130°C por 2 a 4 segundos, imediatamente resfriado em uma temperatura inferior a 32°C, e envasado em embalagens estéreis. Este tipo de leite não deve apresentar nenhuma bactéria após seu processamento, é considerado leite estéril (BRASIL, 2011b).

Por fim, há o leite cru, *in natura* ou não pasteurizado o qual não passa por nenhum tipo de tratamento térmico. É em geral transportado em latões de alumínio de 50 litros ou fracionado para venda em garrafas plásticas. Não apresentam qualquer controle de origem ou qualidade, e o transporte e armazenagem sem resfriamento leva ao crescimento de diversas bactérias, ainda que sua comercialização ser proibida no Brasil desde 1952.

3.3 Doenças transmitidas por alimentos

As doenças transmitidas por alimentos (DTA) figuram entre as principais causas de internações em diversos países e causam grande impacto econômico no sistema de saúde humana, sendo que o gasto anual, no Brasil, com internações chegou a 46 milhões de reais em

2014 (FAÚLA et al., 2015). Esses transtornos têm aumentado sua frequência por diversos fatores como processo de urbanização desordenado, crescimento populacional e a necessidade de produzir alimentos em larga escala (NERO et al., 2003). Os fatores citados não são os únicos a elevar a ocorrência das DTA, mas demonstram a vulnerabilidade à qual a população está exposta.

Por ser o leite um alimento rico em proteínas, vitaminas, gordura, açúcares e minerais torna-se meio para crescimento de micro-organismos resultando em importante fonte de infecção das DTA. A aquisição deste alimento no mercado informal, sem procedência e sem inspeção sanitária, expõe a população à patógenos como *Brucella* spp., *Mycobacterium bovis*, *Escherichia coli*, *Listeria* sp. entre outros (MONTANHINI e HEIN, 2013). Não existem dados oficiais, no Brasil, consistentes que permitam afirmar o número de casos anuais de DTA veiculados pelo leite e tão pouco apontar os agentes etiológicos.

3.4 Tuberculose como zoonose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, todavia o *M. bovis* é o agente causador da forma zoonótica da doença (ROMHA et al., 2018). A forma extrapulmonar é mais frequente nos casos de tuberculose zoonótica em função do consumo de leite e derivados não pasteurizados e acomete diferentes partes do organismo humano como linfonodos, ossos, sistema urinário, intestino, peritônio e outros (DURR et al., 2013).

A Organização Mundial de Saúde estima o surgimento anual de 10 milhões de novos casos de tuberculose, com óbitos anuais de 1 milhão de pessoas (OMS, 2016). Poucos países no mundo tem o cuidado na diferenciação entre os agentes etiológicos, pois o isolamento do *M. bovis* deve ser feito em meio de cultura contendo piruvato. Em países industrializados a prevalência é inferior a 1%, todavia há exemplos como os EUA, em áreas de imigração acentuada a partir de países onde a pasteurização não é amplamente difundida, foram observadas frequências maiores (SCOTT et al., 2016; DAVIDSON et al., 2017).

O descaso para com esta zoonose no Brasil, pode ser evidenciado no Guia de bolso – Doenças Infecciosas e Parasitárias – editado pelo Ministério da Saúde, onde não há qualquer relato da possibilidade de infecção a partir do consumo de leite e derivados não pasteurizados. Também não relata o *M. bovis* como um dos agentes etiológicos da doença (BRASIL, 2010).

No tratamento da TB são empregados, geralmente, quatro drogas: rifampicina,

isoniazida, etambutol e pirazinamida (Z), sendo as mesmas utilizadas em quatro esquemas de tratamento. Em todos emprega-se a Z, e o insucesso do tratamento de alguns pacientes pode estar relacionado a ocorrência da forma zoonótica da doença, pois o *M. bovis* é naturalmente resistente à Z (SURAIYA e FARAKHIN, 2018).

3.4.1 Tuberculose por *Mycobacterium bovis* em humanos no Brasil

Pesquisas e levantamentos sobre incidência e prevalência da tuberculose humana por *M. bovis* no Brasil são poucas, restritas a relatos de casos e pouco elucidativas. Existe registro de um caso no extinto Estado da Guanabara em 1938. No Rio Grande do Sul em 1940 quatro casos em pacientes com alterações intestinais intensas (ANDRADE et al., 1978).

Em São Paulo, 1941, houveram 16 isolamentos de 121 pacientes com tuberculose meningoencefálica. Já foram relatados casos de tuberculose pulmonar por *M. bovis* no Rio de Janeiro, 1968, e São Paulo, 1973 (CORREA e CORREA, 1973).

Em revisão sistemática publicada em 2008 foram compilados dados de quatro laboratórios brasileiros com amostras recebidas de diferentes partes do país para cultura, isolamento e diferenciação de espécies do complexo *M. tuberculosis*. No Laboratório Nacional de Referência para Tuberculose Professor Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro, em análise de 2000 isolados apenas um foi confirmado como *M. bovis* no período de 1996-2006 (KANTOR et al, 2008).

Dados semelhantes foram observados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Laboratório Central de Saúde Pública do Rio Grande do Sul onde não houve nenhum isolamento confirmado como *M. bovis*, a partir de casos de TB pulmonar e extrapulmonar. Já na rede de laboratórios do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, ocorreram dois casos de *M. bovis* em mais de cinco mil isolamentos de casos de tuberculose extrapulmonar (KANTOR et al, 2008).

No período de abril de 2005 a novembro de 2006 um estudo conduzido na UFRJ de um total de 1674 isolamentos em meio de cultura favorável ao crescimento de *M. bovis*, Löwenstein-Jensen enriquecido com piruvato, não houve isolamento. O que, segundo os autores, indicaria pouca relevância do bacilo bovino nos casos de tuberculose no Brasil (ROCHA et al, 2011).

Por outro lado, Silva et al. (2013) desenvolveram estudo em Juiz de Fora, Minas Gerais, com 189 pacientes, sobre a ocorrência de co-infecção entre *M. tuberculosis* e *M.*

bovis. Três casos foram confirmados como *M. bovis* por técnica de biologia molecular com ampliação de genes *pncA* e *oxyR*. Dois dos pacientes eram consumidores de queijo produzido com leite cru, justificando a manifestação clínica extrapulmonar. E o outro paciente trabalhou com caprinos e em abatedouros, indicando possível fonte de infecção por aerossóis, já que a forma clínica diagnosticada foi a pulmonar.

3.4.2 Tuberculose por *Mycobacterium bovis* em bovinos no Brasil

Sendo o bovino o principal reservatório do bacilo para o homem (SILVA et al., 2018) diversos estudos foram desenvolvidos ao longo do século XX para caracterizar a distribuição de casos nos estados brasileiros. Em sua maioria eram restritos a poucas propriedades ou municípios o que limita a comparação desses dados, todavia não restringe suas análises.

Os dados relativos a provas tuberculínicas mostram uma diversidade de resultados. Em 1929 no Município de Niterói, estado do Rio de Janeiro, foram identificados 50% de animais infectados. Já em bovinos leiteiros mantidos na Cidade de São Paulo e entorno obteve-se uma frequência de 39,6% de bovinos adultos reativos e 10,8% dos bezerros (FELDMAN, 1955).

Em estudo desenvolvido durante o ano de 2011, no Estado de São Paulo, encontrou-se prevalência aparente de 1,3% para bovinos infectados e 9,0% para propriedades foco. As propriedades com sistema misto (leite e corte) e de produção leiteira apresentaram chance maior para ocorrência da tuberculose bovina (DIAS et al, 2016).

Em 2013 observou-se a prevalência de 4,25% das propriedades contendo no mínimo um animal doente e 0,56% dos animais reagentes positivos ao teste cervical comparativo. E as propriedades leiteiras com sistema intensivo tiveram *odds ratio* igual a 7,55, representando alto risco para ocorrência de tuberculose nas mesmas (BARBIERI et al, 2016).

Já no Espírito Santo, dados de 1936 mostraram uma variação de 5 a 16% na frequência de animais reagentes. Galvis et al. (2016) obtiveram uma prevalência de 7,6% das propriedades com bovinos reagentes e 0,7% de fêmeas bovinas reagentes. Sendo que o maior número de animais e aumento da especialização das propriedades leiteiras apresentaram-se como fatores de risco.

No estado do Rio Grande do Sul houve queda ao longo das décadas na prevalência da tuberculose bovina. Em 1929 foram relatados 20% de animais reagentes, já em 1951 esse valor reduziu para 6,3%. Em estudo desenvolvido com bovinos leiteiros, em 1981, de um total de 25.823 vacas obteve-se 839 (3,2%) reagentes positivas (ABRAHAO, 1998). No

levantamento realizado em 2013, com 9.884 fêmeas bovinas com idade superior a 24 meses, provenientes de 1067 propriedades verificou-se prevalência 2,8% em propriedades e 0,70% em animais. Novamente a produção leiteira apresentou maior risco para presença da doença (QUEIROZ et al., 2016).

Silva et al. (2016) estudaram 1419 propriedades das quais foram amostradas 16.045 fêmeas bovinas com objetivo de caracterizar a prevalência da tuberculose bovina e os fatores de risco no estado do Paraná. Os dados encontrados foram 2,15% de propriedades como foco da doença e 0,42% de animais reagentes. Tamanho do rebanho de fêmeas com idade superior a 24 meses, maior que 22 animais, e a mecanização da ordenha foram os fatores de risco mais importantes.

O Estado de Santa Catarina possui um cenário propício a erradicação da doença em bovinos por apresentar uma prevalência de propriedades e de animais inferior a 1%, devendo ser priorizada ações para identificação de focos da doenças e eutanásia dos animais positivos (VELOSO et al., 2016).

A região Centro-Oeste do Brasil é caracterizada pela produção de bovinos destinados a produção de carne, de modo extensivo e a pasto. Essas características são razões para justificar as baixas prevalências de animais encontradas nos três estados da região e no Distrito Federal (GUEDES et al., 2016; NÉSPOLI et al., 2016; RIBEIRO et al., 2016; ROCHA et al., 2016).

Os dados as regiões Norte e Nordeste são mais escassos. Entretanto as prevalências de rebanhos e de animais foram baixas nos estudos desenvolvidos na Bahia (propriedade 1,60% e animais 0,21%), Pernambuco (propriedade 2,87% e animais 0,62%) e Rondônia (propriedade 2,33% e animais 0,12%) (BAHIENSE et al. 2016; LIMA et al., 2016; VENDRAME et al. 2016).

Durante quase quatro décadas, 1960 a 1990, o antigo Ministério da Agricultura e atual Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) publicou boletim anual de defesa sanitária animal o qual continha informações sobre as principais doenças de animais de produção, tais como exames realizados, número de animais eutanasiados, propriedades interditadas como foco. Esses boletins deixaram de ser abertos para público em 1999, dois anos antes da instituição do PNCEBT.

Dados contidos nesses documentos mostravam o seguinte cenário da tuberculose bovina no Brasil. No período de 1965 a 1969, dezesseis estados realizaram exames de tuberculínização em um total de 132.646 animais, sendo encontrados 6299 reagentes

(positivos ou suspeitos), prevalência de 4,74% (BRASIL, 1972). Na década de 1970, as provas foram executadas em 19 estados em um contingente de 1.143.093 animais dos quais 32.904 foram reagentes, logo uma prevalência de 2,88% (BRASIL, 1975; BRASIL, 1979).

Entre os anos de 1980 e 1989 foram testados 2.585.584 bovinos, sendo 27068 reagentes, obtendo-se prevalência de 1,04% (BRASIL, 1992). Para o último período de dados publicados, 1990 a 1998, 3.574.535 animais foram submetidos aos testes e, destes 43.772 foram reagentes, perfazendo uma prevalência de 1,22% (BRASIL, 1998).

Ainda discutindo os boletins publicados pelo MAPA uma informação é ainda mais preocupante: a taxa de animais abatidos reagentes. Menos de 10% dos animais que apresentavam alguma reação, positiva ou suspeita, eram encaminhados ao abate sanitário acompanhados da notificação. Na época não era obrigatório esse procedimento, que foi regulamentado em 2001 com o PNCEBT, porém denota uma carência de transmissão de informação aos produtores sobre os riscos da manutenção de um animal doente em seu plantel ou de vende-lo a um outro produtor.

A partir de 1998 os dados não foram mais disponibilizados a consulta pública por meio dos boletins, fato este que dificulta análise do impacto do PNCEBT sobre as notificações e condenações por tuberculose.

Importante destacar que a tuberculose em bovinos não é tratada, devido ao longo período e custo elevado do tratamento. Além de reduzir o risco do desenvolvimento de cepas resistentes a medicamentos de primeira linha em humanos, já que *M. bovis* é naturalmente resistente a pirazinamida. Sendo deste modo após a confirmação por meio de testes intradérmicos o abate sanitário ou eutanásia.

3.5 Diagnóstico da Tuberculose por *M. bovis* em humanos

No manual de recomendações para controle da tuberculose humana são apresentadas, de forma detalhada, as metodologias a serem empregadas para diagnóstico da TB em suas diferentes formas clínicas, paciente com forma latente, identificação de patógeno resistente aos tuberculostáticos (BRASIL, 2011a).

A técnica principal é a bacilosscopia direta que possui como vantagens metodologia simples, de baixo custo e de alto impacto na epidemiologia da doença por identificar os pacientes bacilíferos os quais são responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão (BRASIL, 2011a).

A cultura para micobactéria é empregada nas suspeitas clínicas de TB como baciloscopy negativa, amostras paucibacilares, TB extrapulmonar, em suspeitas de infecções por micobactérias não tuberculosas. Os meios de cultura para essa metodologia são Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh, ambos com uso de glicerol (SOBRAL et al., 2011)).

Uma alteração nos meios sólidos, alterando glicerol pelo piruvato, melhoraria a sensibilidade diagnóstica para evidenciar o papel epidemiológico do *M. bovis* que é negligenciado. Entretanto a execução deste processo é limitada pela disponibilidade financeira de recursos para o diagnóstico os quais são alocados para rápida identificação e tratamento dos casos de TB pulmonar que reduzirá as fontes de infecção (ROCHA et al., 2011).

3.6 Diagnóstico da Tuberculose por *M. bovis* em bovinos

As provas intradérmicas com tuberculina derivado proteico purificado (PPD) bovina e/ou aviária são empregadas no diagnóstico indireto no Brasil. Há três técnicas utilizadas: teste da prega caudal (TPC) autorizado para uso exclusivo em bovinos de corte e como teste de triagem, sendo empregado o antígeno bovino (BRASIL, 2017).

Outro teste de triagem é teste cervical simples (TCS) o qual também utiliza o antígeno bovino. E por fim, teste cervical comparativo onde emprega-se ambas PPD, há possibilidade de uso como teste de rotina ou como teste confirmatório para animais reagentes as provas TPC e TCS (BRASIL, 2017).

Todos esses exames são baseados em reação de hipersensibilidade tardia, demandam entre inoculação e leitura um período de 72 horas e os animais são classificados como negativo, inconclusivo ou positivo segundo a diferença na dobra de pele antes da inoculação e após as 72 horas. Exceção é o TPC, onde é avaliado na palpação qualquer aumento na prega determinando a classificação como reagente (BRASIL, 2017; OIE, 2009).

Os exames diretos para identificação do agente infeccioso são empregados pelo Laboratório Agropecuário Nacional (LANAGRO) situado na cidade de Pedro Leopoldo, Minas Gerais, a partir de diferentes tecidos coletados em abatedouros frigoríficos. Até ano de 2012 eram empregados o isolamento e identificação por provas bioquímicas. Desde 2013 é empregado técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O trabalho desenvolvido pelo LANAGRO serve para vigilância epidemiológica (BRASIL, 2012).

REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO, R.M.C.M. **Tuberculose humana causada pelo *Mycobacterium bovis*: considerações gerais e importância dos reservatórios animais.** 1998, 318p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade de São Paulo. 1998. <https://doi.org/10.11606/D.6.1998.tde-04022011-153511>
- ANDRADE, L.; SANTIAGO, A.C.; ANDRADE, E.M. Caso de tuberculose pulmonar por bacilo bovino na Guanabara. **Rev. Div. Nac. Tuber.**, v.16, n.63, p.372-390, 1972
- ANTUNES, C.R. et al. Perfil lipídico do queijo e do leite de vacas alimentadas com casca de banana. **Rev. Bras. Cienc. Agrar.**, Recife, v.13, n.1, 2018. <https://doi.org/10.5039/agraria.v13i1a5496>
- BAHIENSE, L. et al. Prevalence and risk factors for bovine tuberculosis in the State of Bahia, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p.3549-3560, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3549>
- BARBIERI, J.M. et al. Epidemiological status of bovine tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p. 3531-3548, suplemento 2, 2016 <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3531>
- BASSAN, J.C. et al. Consumo de leite informal na cidade de Araraquara/SP. **Alim Nutr. = Braz J Food Nutr.**, v.24, n.4, p.403-408, 2013.
- BOBADILLA-DEL VALLE, M. et al. Trends of *Mycobacterium bovis* Isolation and First-Line Anti-tuberculosis Drug Susceptibility Profile: A Fifteen-Year Laboratory-Based Surveillance. **PLoS Negl Trop Dis.** v.9, e0004124, 2015. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004124>, 2015
- BRASIL. **Boletim de Defesa Sanitária Animal.** Ministério da Agricultura, Brasília, 1972. 78 p. Relatório.
- BRASIL. **Boletim de Defesa Sanitária Animal.** Ministério da Agricultura, Brasília, 1975. 70 p. Relatório
- BRASIL. **Boletim de Defesa Sanitária Animal.** Ministério da Agricultura, Brasília, 1979. 151 p. Relatório
- BRASIL. **Boletim de Defesa Sanitária Animal.** Ministério da Agricultura, Brasília, 1992. 104 p. Relatório
- BRASIL. **Boletim de Defesa Sanitária Animal.** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Brasília, 1998. 133 p. Relatório
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira : promovendo a alimentação saudável.** Brasília, 2005.
- BRASIL. **Manual Técnico do Programa Nacional de Controle e Erradicação da**

Brucelose e Tuberculose – PNCEBT. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso.** Brasília, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil.** Brasília, 2011a.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Regulamento Técnico de Produção, Identidade e Qualidade do Leite tipo A, Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leite Cru Refrigerado, Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leite Pasteurizado, Regulamento Técnico da Coleta de Leite Cru Refrigerado e seu Transporte a Granel:** Instrução Normativa nº 62. Brasília, 2011b.

BRASIL. **Relatório de Gestão, Laboratório Nacional Agropecuário.** Ministério da Agricultura, Brasília, 2012. 466 p. Relatório.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT):** Instrução Normativa nº10. Brasília, 2017.

DAVIDSON, J.A. et al. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* Disease in Humans in England, Wales, and Northern Ireland, 2002–2014. **Emerging Infectious Diseases.** v.23, n.3, 2017. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161408>

DIAS, R. A.; et al. Prevalence and risk factors for bovine tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p. 3673-3684, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3673>

FELDMAN, J. Tuberculose humana de origem bovina: contribuição ao seu estudo no Estado de Minas Gerais. Minas Gerais, 1955. [Tese de concurso para catedrático de Tisiologia -Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais].

FERREIRA NETO, J.S. et al. Analysis of 15 years of the National Program for the Control and Eradication of Animal Brucellosis and Tuberculosis, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p.3385-3402, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3385>

GALVIS, J. O. A. et al. Epidemiologic characterization of bovine tuberculosis in the state of Espírito Santo, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p.3567-3578, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3567>

GUEDES, I. B. et al.. Prevalence and risk factors for bovine tuberculosis in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p.3579-3588, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3579>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Unidades da Federação. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>.

Acesso em : 18 de agosto de 2017.

JAJERE, S.M. et al. A retrospective study of bovine tuberculosis at the municipal abattoir of Bauchi state, Northeastern Nigeria, **Veterinary World**, v.11, n.5, p.598-605, 2018. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161408>

KANTOR, I.N et al. Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. **Tuberculosis** v.88, p.358–365, 2008. <https://dx.doi:10.1016/j.tube.2007.11.007>

LIMA, P. B. et al. Epidemiological situation of bovine tuberculosis in the state of Pernambuco, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p.3601-3610, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3601>

LONGHI, R. et al. Perfil de consumidores de leite cru da cidade de Arapongas-PR. **Rev. Inst. Latic. “Cândido Tostes”**. v. 65, n.373, p.14-19, 2010.

MONTANHINI, M. T. M.; HEIN, K. K. Qualidade do leite cru comercializado informalmente no município de Piraí do Sul, Estado do Paraná, Brasil. **Revista Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 68, n. 393, p.10-14, 2013.

MÜLLER, B. et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*–induced Tuberculosis in Humans. **Emerg. Infect. Dis.** v.19, n.6, 2013. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1906.120543>

NERO, L.A. et al. Hábitos alimentares do consumidor de leite cru de Campo Mourão-PR. **Semina. Ciências Agrár.**, Londrina v. 24, n.1, p.21-26, 2003. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2003v24n1p21>

NÉSPOLI, J. M. B. et al. Epidemiological situation of bovine tuberculosis in the state of Mato Grosso, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.**, Londrina, v.37, n.5, p.3589-3600, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3589>

OIE. **Manual of Standards for Diagnostics Tests and Vaccines: Bovine Tuberculosis**. Organizacion Mundial de Sanidad Animal, Paris, 2009.

OMS, Organização Mundial de Saúde. Tuberculosis countries profiles. 2016 [acessado em 14 de outubro de 2017]; Disponível em: <http://www.who.int/tb/country/en/>

QUEIROZ, M. R. et al. Epidemiological status of bovine tuberculosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.** Londrina, v.37, n.5, p.3647-3658, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3647>

RIBEIRO, L. A. et al. Epidemiological status of bovine tuberculosis in the Federal District of Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.** Londrina, v.37, n.5, p.3561-3566, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3561>

ROCHA, A. et al. Genotyping did not evidence any contribution of *Mycobacterium bovis* to human tuberculosis in Brazil. **Tuberculosis**, v.91, n.1, p.14-21, 2011. <https://dx.doi.org.10.1016/j.tube.2010.10.003>

ROCHA, W. V. et al. Prevalence and herd-level risk factors of bovine tuberculosis in the State of Goiás, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.** Londrina, v.37, n.5, p.3625-3628, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3625>

ROMHA G. et al. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* in Animals: Transmission Dynamics and Control Challenges of zoonotic TB in Ethiopia, **Prev. Vet. Med.**, v.158, p.1-7, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.06.012>

SILVA, M. C. P. et al. Prevalence and herd-level risk factors for bovine tuberculosis in the state of Paraná, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.** Londrina, v.37, n.5, p.3611-3624, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3611>

SILVA M.R. et al. Tuberculosis patients co-infected with *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v.108, n.3, p.321-327, 2013. <https://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762013000300010>

SILVA, M.R. et al. Risk factors for human *Mycobacterium bovis* infections in an urban area of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.113, n.8, e170445, 2018. <https://dx.doi.org/10.1590/0074-02760170445>

SOBRAL, L.F. et al. Identificação de *Mycobacterium bovis* em cepas micobacterianas isoladas espécimes clínicos humanos em um complexo hospitalar na cidade do Rio de Janeiro. **J. Bras. Pneumol.** v.37, n.5, p.664-668, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000500015>

SOUZA, D.D.P. **Consumo de produtos lácteos informais, um perigo para a saúde pública.** Estudo dos fatores relacionados a esse consumo no município de Jacareí, SP. São Paulo, 2005. 216f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, 2005.

SOVINSKI, A. I. et al. Situação da comercialização do leite cru informal e avaliação microbiológica e físico-química no município de Cafelândia, Paraná, Brasil. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR**, Umuarama, v.17, n.3, p.161-165, 2014. <https://doi.org/10.25110/arqvet.v17i3.2014.4938>

SURAIYA, S.; FARAKHIN, N.I. *Mycobacterium bovis* Infection in a Human in Malaysia, **Clin. Microbiol. News.** 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2018.02.008>

VELOSO, F. P. et al. Prevalence and herd-level risk factors of bovine tuberculosis in the State of Santa Catarina, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.** Londrina, v.37, n.5, p.3659-3672, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3659>

VENDRAME, F. B. et al. Epidemiologic characterization of bovine tuberculosis in the State of Rondônia, Brazil. **Semina: Ciênc. Agrár.** Londrina, v.37, n.5, p.3639-3646, Suplemento 2, 2016. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n5Supl2p3639>

ZOCCAL, R. **Leite inspecionado no Brasil 2000/2011.** Embrapa Gado de Leite. Fevereiro 2013.[acessado em 03 de novembro de 2017]; Disponível em <http://www.cnpql.embrapa.br/>

Capítulo 2

Perfil epidemiológico da tuberculose humana e a correlação com tuberculose bovina na maior região de produção leiteira do Brasil

Perfil epidemiológico da tuberculose humana e a correlação com tuberculose bovina na maior região de produção leiteira do Brasil

RESUMO: Tuberculose é uma doença causada por diferentes agentes do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, com uma epidemiologia complexa onde há envolvimento de diferentes hospedeiros, presença de co-morbidades e outros fatores de risco. Uma abordagem em Saúde Única pode auxiliar o processo de controle da TB em humanos, em especial regiões de produtoras de leite bovino o qual é a principal fonte de infecção na transmissão bovino-humano. Objetivou-se com presente estudo analisar fatores de risco para TB humana e suas relações com os casos de tuberculose bovina em região de maior produção leiteria do Brasil. Por meio de dados de notificação de TB humana foi possível evidenciar como fatores de risco a baixa escolaridade e AIDS. A ausência de diagnóstico diferencial para *M. bovis*, e o limitado número de informações sobre notificações de casos em bovinos restringiu as avaliações sobre a inter-relação bovino-humano na epidemiologia da TB, demonstrando negligência com a doença. Os presentes resultados trazem alerta para falta de conectividade entre as áreas de vigilância da TB em humanos e bovinos com a Saúde Única.

INDEXADORES: logistic models, *Mycobacterium bovis*, milk, bovine tuberculosis, One Health.

IMPACTOS: - Evidenciação da ausência no isolamento de *Mycobacterium bovis* em Minas Gerais

- Pacientes portadores do HIV apresentam maior risco de adquirir tuberculose extrapulmonar
- A constatação da falta de um banco de dados interligados sobre as notificações de casos de tuberculose bovina nos diferentes estados do Brasil que reduz a qualidade das análises da interface bovino-humano na epidemiologia da tuberculose.

1. INTRODUÇÃO

Tuberculose (TB) é a doença infecciosa de maior impacto mundial para a saúde humana. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) 10,4 milhões de novos casos e 1,4 milhões de óbitos ocorreram em 2015 (OMS, 2016). Essa enfermidade é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* onde estão inseridos *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. caprae*, os de maior impacto a saúde humana (Dürr

et al., 2013)

Em 2014, durante a Assembleia Mundial de Saúde, foi aprovada a *Estratégia para o fim da TB*, um conjunto de ações a serem executadas nos próximos 20 anos que tem como meta, até 2035, reduzir a incidência global a menos de 10 casos por 100.000 habitantes, e redução de 95% das mortes comparados a 2015 (Uplekar et al., 2015). Entre as ações estão: diagnóstico rápido, tratamento de todos os casos em humanos, incluindo os casos de multirresistência a antibióticos, e ações integradas entre programas de TB e AIDS (OMS, 2015).

Foi introduzido uma nova frente de trabalho contra a tuberculose causada por *M. bovis* (TBMB), também conhecida como tuberculose zoonótica. A OMS reconhece que pouco sabe-se sobre o peso deste agente na epidemiologia da doença e qual o impacto do controle para as metas globais, logo há a necessidade de agir frente a este desafio que parte primeiro por conhecer a prevalência do agente etiológico, sua distribuição e os determinantes para o adoecimento (OMS, 2016).

O conceito Saúde Única foi introduzido durante os anos da década de 2000 para sumarizar as interfaces e interações da saúde humana, saúde animal e a saúde dos ecossistemas, onde esses estão inseridos. Cerca de 75% das doenças emergentes ou reemergentes em humanos tem origem em animais, estando aqui inserida a TB. Um trabalho entre FAO (Fundo das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura), OIE (Organização de Saúde Animal) e OMS veem coordenando ações globais e o desenvolvimento de protocolos operacionais para que os países membros possam atuar em Saúde Única (WHO-OIE, 2014).

A complexidade da epidemiologia da TB reforça a necessidade de uma abordagem nova com o conceito de Saúde Única, para compreender características regionais para diferentes hospedeiros, domésticos ou silvestres, e sua relação com humanos (Lewerin, 2015).

Em bovinos a TBMB, entre 2015 e 2016, foi notificada em 179 países não sendo relatado número de bovinos reagente, enquanto em humanos foram notificados junto a OMS em 2016, 147.000 novos, e 12.500 mortes pelo mesmo agente. A principal rota de infecção é o consumo de leite e derivados não pasteurizados, sendo ainda relatado a ingestão de carne malcozida e a transmissão aérea direta entre animais e humanos e entre pessoas. A principal forma clínica da TBMB em humanos é extrapulmonar, justificada pela rota de infecção (OMS, 2016).

O Estado de Minas Gerais é expoente na produção de leite no Brasil, sendo o maior produtor e detentor do segundo maior rebanho bovino (IBGE, 2016). Destaca-se as regiões do

Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba que concentram um rebanho de quatro milhões de bovinos, mais 40 mil propriedades rurais e a maior produção de leite do país.

As referidas regiões são marcadas pela produção de queijos artesanais confeccionados a partir de leite não pasteurizado, e estudos recentes mostraram uma prevalência de rebanhos positivos para TB de 4,45 para Triângulo Mineiro e 4,24% Alto Paranaíba (Barbieri et al, 2016). Deste modo é necessária uma avaliação criteriosa do contato humano e bovino, e em observância as novas demandas para controle da tuberculose. O presente estudo objetivou avaliar os fatores de risco para tuberculose humana extrapulmonar e os casos confirmados por *Mycobacterium bovis*.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este estudo foi uma análise seccional de dados secundários obtidos por meio dos registros oficiais do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN).

Fonte de dados

A mesorregião do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba do estado de Minas Gerais é composta por um total de 71 municípios, população estimada em 2.292.646 habitantes (Minas Gerais, 2016), produção leiteira anual de 2,4 bilhões de litros de leite (IBGE, 2016).

A análise de características sociodemográficas e clínicas associadas a forma extrapulmonar da tuberculose foi efetuada a partir dos dados do SINAN no período de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2015 (Brasil, 2017). Optou-se por esse período devido ao maior número de formulários com informações completas preenchidas e para controlar a variação demográfica da população em estudo.

Adicionalmente foram obtidas informações sobre os resultados de cultura e identificação de espécies de micobactérias a partir das amostras humanas enviadas para laboratório de referência no estado de Minas Gerais da Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte/MG.

Dados selecionados

Com os registros dos casos notificados na base nacional do SINAN, foi construído um banco de dados, sendo excluídas as notificações onde não houve preenchimento do formulário referente a forma clínica da TB.

A forma clínica da doença foi registrada de acordo com a classificação padrão do sistema de vigilância epidemiológica. Os casos foram classificados como: TB exclusivamente extrapulmonar (TBEP); TB exclusivamente pulmonar (TBP) (Brasil, 2011).

Para análise de associação foram colhidas informações sobre: variáveis sociodemográficas – sexo (feminino, masculino), idade (<5 anos, 5-9 anos, 10-19 anos, 20-39 anos, 40-59 anos, >60 anos), etnia (branca, preta, parda, amarela, indígena) e escolaridade (analfabeto, 1-4 anos, 5-8 anos, 9-12 anos, > 12 anos, não se aplica); variáveis ambientais – residência (urbana, rural e periurbana) e institucionalização [sim (que compreende prisão, asilo, orfanato, hospital, psiquiátrico, outros) ou não]; comorbidades – HIV/AIDS (sim, não), alcoolismo (sim ou não), diabetes (sim ou não), doença mental (sim ou não), outras doenças (sim ou não); variáveis clínicas – tipo de entrada (caso novo, recidiva, reingresso após abandono, desconhecido e transferência), realização de confirmação laboratorial (sim ou não); e variáveis do desfecho – realização de Tratamento Diretamente Observado (TDO) (sim ou não) e a situação de encerramento (cura, abandono, morte por TB, morte por outras causas, transferência, TB multi-droga resistente (TBMDR), mudança de esquema ou abandono primário).

Análise estatística

A comparação da TBEP e TBP quanto as características sociodemográficas e clínicas foi efetuada por meio do teste qui-quadrado de Pearson, e variáveis que apresentaram $p < 0,20$ seguiram para um modelo de regressão logística hierarquizada.

A hierarquização das variáveis independentes teve como o modelo conceitual os determinantes sociais da TB, proposto por Maciel (2012), tendo como Nível 1: variáveis sociodemográficas; Nível 2 variáveis ambientais; Nível 3 comorbidades; Nível 4 variáveis clínicas e Nível 5 variáveis de desfecho. Na análise de regressão logística multivariada foram introduzidas inicialmente as variáveis do nível 1 e aquelas que apresentaram $p < 0,05$ seguiriam para etapa seguinte com inclusão do nível 2. Assim procedeu-se até o nível 5 onde foram calculados a intensidade de associação por meio da *Odds ratio* ajustada e intervalo de confiança de 95%. As análises foram processadas no software EpiInfo 7.2 (Dean et al. 2011).

3. RESULTADOS

Durante o período de análise foram notificados um total de 1.483 casos de tuberculose em humanos nas áreas analisadas, sendo 314 TBEP e 1189 TBP. A distribuição dos casos segundo as diferentes características em estudos está apresentada na Tabela 1.

No Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba os casos de tuberculose extrapulmonar apresentaram maior frequência em homens, brancos, residentes da zona urbana, escolaridade de 1 a 4 anos e em portadores de HIV. Apenas 1,71% (14/817) dos casos com confirmação laboratorial eram de pacientes com TBEP. E do contingente de casos onde foi realizado TDO observou-se uma frequência de 28,2% (128/454) eram pacientes com TBEP.

Os resultados da regressão logística multivariável hierarquizada estão demonstrados na Tabela 2. Verificou-se como fatores de risco para TBEP escolaridade maior que 12 anos, portador de HIV, em contrapartida realização de confirmação laboratorial e de TDO apareceram como fatores de proteção.

4. DISCUSSÃO

A proporção de casos de TBEP foi de 21,17% (314/1483) valor superior ao encontrado em dados avaliados em todo território brasileiro por Gomes et al. (2014), onde evidenciou-se um valor de 12,60%. Em regiões e países com baixa incidência de TB, como observado no presente estudo (12 casos para cada 100.000 habitantes), há tendência de proporção maior de casos de TBEP, pois a redução dos casos de TBP, responsáveis pela transmissão e manutenção da TB.

De acordo com Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) o TDO é aquele em que a observação é realizada por um profissional treinado para acompanhar a medicação do início a cura e sua realização está justificada devido as taxas de cura inferior a 85%, e de abandono superior a 5% (Brasil, 2011). Os dados do presente estudo reforçam o alerta para as áreas de vigilância em saúde para estimularem a realização do TDO.

As avaliações relativas as características individuais, como a escolaridade, já foram desenvolvidas e demonstraram maior ocorrência de casos de TBP entre grupos com menor grau de instrução e analfabetos (Gomes, 2014). Escolaridade traz indiretamente a si vinculada outras características socioeconômicas do indivíduo como tipo de moradia, condições sanitárias da comunidade e renda (Teixeira e Costa, 2011). Deste modo, pode-se afirmar que

os valores observados para OR no presente estudo, onde aumento da escolaridade aumenta risco de TBEP, reforçam que a forma pulmonar, transmitida essencial pela inalação de aerossóis contaminados, ocorre em pessoas com anos de estudo menor por possuírem renda menor, acesso a saúde, trabalho e renda precários e condições de moradia que favorecem a disseminação do bacilo (Teixeira e Costa, 2011).

Em documento publicado no ano de 2016 o Brasil foi classificado como área onde redução da incidência da TB depende de ações focadas na associação entre HIV e TB (OMS , 2015). Logo a associação entre os casos extrapulmonares com positividade para HIV trata-se de um resultado esperado, e com ampla descrição em estudos em diferentes países (Kingkaew et al, 2009; Pawlowski et al., 2012; Naing et al, 2013). Na população estudada a chance de ocorrer TBEP em pacientes portadores do HIV foi três vezes maior do que a forma TBP.

O TDO foi realizado em 43,84% dos casos de TBEP, uma proporção maior do que em casos de TBP (30,61%). Essa forma de supervisão permite maior adesão à medicação, detecção de suspeita de resistência, e de casos de descumprimento ao tratamento. Todavia, essa maior frequência de acompanhamento não refletiu em aumento da taxa de cura onde foi observado que grupo TBEP e TBP tiveram frequências semelhantes, 69,02% e 72,78% respectivamente, e abaixo do esperado que seria taxa de cura superior a 85%.

Diagnóstico de casos extrapulmonares apresenta grandes limitações, pois a técnica preconizada para o diagnóstico da TB é a baciloscopia direta, realizado a partir do escarro do caso suspeito (Brasil, 2011). Para suspeita de TBEP se faz necessário coleta de outros materiais biológicos com procedimentos mais invasivos, o que restringe tais análises.

Outras técnicas podem ser empregadas como o exame histopatológico, onde observa-se a presença de granuloma com necrose de caseificação, em pessoas não imunossuprimidas. A cultura para micobactéria é indicada para casos de resistência ao tratamento, e nas suspeitas de TBEP (Brasil, 2011). Há limitações na análise como maior tempo para obtenção de resultado, a análise não ser realizado em todo país e necessidade de laboratório específico (Gomes et al., 2014). Essas características justificam baixo número de casos de TBEP confirmados laboratorialmente.

No Brasil são preconizados os meios de cultura Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh para a cultura de amostras biológicas na investigação dos casos (Brasil, 2011)). Meio sólido Ogawa-Kudoh, além do Stonebrink, é um meio de cultura empregado para isolar *M. bovis*, sendo necessário para diferenciação das espécies do complexo *M. tuberculosis*, além da realização de exames bioquímicos como produção de niacina e redução de nitrato. Outra

alternativa empregada é o enriquecimento com piruvato do meio Ogawa-Kudoh (Ramos et al, 2014).

No estado de Minas Gerais, durante o período avaliado 2011 a 2015, houve apenas dois isolamentos confirmados para *M. bovis*, em ambos eram o bacilo Calmette-Guérin, de origem vacinal e casos de tuberculose latente (FUNED, 2017). Técnicas de biologia molecular são utilizadas para diferenciação de micobactérias não tuberculosas, porém não é preconizada a separação de espécies do complexo *M. tuberculosis*, estando sua execução condicionada a uma requisição específica na investigação epidemiológica, ou ainda, se houver suspeita prévia de infecção por *M. bovis*. Logo, há limitações nas informações disponíveis para discutir o papel dos bovinos e outros reservatórios animais na epidemiologia da TB.

Quando se discute a ocorrência da tuberculose em humanos causada por *M. bovis*, a preocupação primária é com a forma de transmissão descrita como diretamente ligada ao consumo de leite e derivados não pasteurizados, o que resulta em manifestação clínica extrapulmonar (Bobadilla-del Valle et al., 2015). Em países onde há programas sanitários destinados à erradicação da TB em bovinos e processo de pasteurização rotineiro, o impacto da transmissão alimentar reduz, e os casos por *M. bovis* também (Torgerson e Torgerson, 2009). Considerando que cerca de 1/3 do leite produzido no Brasil não sofre qualquer tipo de inspeção e é comercializado de modo informal (Zoccal, 2012), há uma possibilidade de que o comportamento dos casos de TB bovina interfira diretamente em casos extrapulmonar em humanos.

A falta de isolamento observada no estudo é divergente com os dados de outros países, como exemplo o Reino Unido, onde a frequência da TBMB diminuiu juntamente com a frequência da doença em bovinos (Davidson et al, 2017). Em função da falta de diagnóstico diferencial no Brasil, poucas hipóteses poderão ser confirmadas sobre a transmissão e relação bovino-humano na TB.

No México o número de casos pulmonares por *M. bovis* foi maior que o relatado em outros estudos, como uma frequência elevada (16,6%) em área urbana o que levou os pesquisadores a sugerirem a possibilidade da ocorrência da transmissão aérea humano-humano de modo mais frequente, haja vista que o estudo analisou amostra de todo país e não apenas de áreas leiteiras (Bobadilla-del Valle et al., 2017). Existem ainda outros relatos da transmissão humano-humano (Etchechourry et al., 2010, Sunder et al., 2009), que reforçam a necessidade de um melhor aprofundamento dos programas sanitários, investigando a diferenciação das espécies de micobactérias e o impacto de programas sanitários em bovinos.

O presente estudo teve algumas limitações como as mudanças ocorridas no questionário de notificação de TB humana, onde algumas variáveis antes registradas, como atividade profissional, deixaram de existir, se presentes, poderiam auxiliar às investigações de casos de TBMB. Outra limitação para estudos da tuberculose no Brasil é a ausência de um banco de dados oficial consolidado sobre as notificações de TB em bovinos. Apesar da obrigatoriedade de notificação de casos positivos aos órgãos oficiais de vigilância em saúde animal, não há disponível para consulta de médicos veterinários, um sistema de informação de agravos em saúde animal do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Foi possível evidenciar que características consideradas como fator de risco para TBEP, como portadores do HIV, em outras pesquisas também apresentaram associação no presente estudo. Deve-se destacar a atenção prestada para um precoce diagnóstico da infecção pelo HIV em pacientes com tuberculose, e que as pessoas vivendo com HIV recebem assistência maior para que ocorra o tratamento profilático de infecção latente da tuberculose (Brasil, 2011).

A ausência de isolamentos de *M. bovis* em humanos no período é discordante com dados de outros estudos (Davidson et al., 2017, Torres-Gonzalez et al. 2013), ainda mais em uma região com prevalência moderada de rebanhos positivos para TB, Triângulo Mineiro 4,45% e Alto Paranaíba 4,24% (Barbieri et al., 2016). A hipótese mais provável desta ausência de isolamento está em não haver busca ativa de casos de TB humana em áreas onde houve notificação de bovinos doentes, e a não requisição de exames diferenciais de espécies do complexo *M. tuberculosis*.

Essa hipótese se reforça por dados obtidos por Silva et al. (2013) em estudo desenvolvido também no estado de Minas Gerais, que efetuaram alterações no protocolo de cultura e isolamento para detecção de *M. bovis*. Dois casos foram confirmados com o bacilo bovino, o primeiro caso era de um consumidor de queijo produzido com leite não pasteurizado, que apresentou TBEP. O segundo caso era um trabalhador rural com manifestação clínica pulmonar. Ambos casos reforçam o perfil epidemiológico do paciente com tuberculose por *M. bovis*.

A característica de cronificação da tuberculose pode produzir indivíduos com infecção latente, onde a ausência de manifestação clínica oculta a presença do bacilo. Estudo de coorte retrospectivo no Reino Unido (Davidson et al., 2017), região onde a pasteurização foi implementada extensivamente a partir da década de 1960, demonstrou que o risco para TBMB é maior em pessoas com idade superior a 65 anos (OR = 3,60), com ocupação ligada a

agricultura e pecuária (OR = 29,5) e residentes na área rural (OR = 2,80).

Deste modo, o presente estudo reforça que pouca importância é dada a TBMB em humanos em Minas Gerais e no Brasil, e sugere a necessidade emergente de um novo nível de vigilância epidemiológica com ações destinadas as áreas rurais, e aos consumidores de leite e derivados não pasteurizados. Cada notificação de casos em bovinos deverá gerar uma busca ativa em pessoas que ingeriram alimentos derivados destes animais e também em profissionais e proprietários rurais que tiveram contato com os mesmos.

REFERENCIAS

- Baptista, F., Moreira, E.C., Santos, W.L.M., Naveda, LA.B. (2004) Prevalência da tuberculose em bovinos abatidos em Minas Gerais. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.56, n.5, p.577-580
- Barbieri, J.M., Oliveira, L.F., Dorneles, E.M.S.; Mota, A.L.A.A., Gonçaves, V.S.P., Maluf, P.P., Ferreira Neto, J.S., Ferreira, F., Dias, R.A., Telles, E.O., Grisi-Filho, J.H.H., Heinemann, M.B., Amaku, M., Lage, A.P. (2016) Epidemiological status of bovine tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil, 2013. *Semina: Ciências Agrárias*, 37:5, p. 3531-3548.
- Belchior, A.P.C. 2000. Prevalência, distribuição regional e fatores de risco da tuberculose bovina em Minas Gerais. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Bobadilla-del Valle M, Torres-González P, Cervera-Hernández M.E., Martínez-Gamboa, A., Crabtree-Ramirez, B., Chávez-Mazari, B., Ortiz-Conchi, N., Rodríguez-Cruz, L., Cervantes-Sánchez, A., Gudiño-Enríquez, T., Cinta-Severo, C., Sifuentes-Osornio, J., León, A.P. (2015) Trends of *Mycobacterium bovis* Isolation and First-Line Anti-tuberculosis Drug Susceptibility Profile: A Fifteen-Year Laboratory-Based Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis* 9(9): e0004124. doi:10.1371/journal.pntd.0004124.
- Brasil, 2006. Manual Técnico do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose – PNCEBT. Ministerio da Agricultura Pecuária e Abastecimento, Brasília.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília, 2011.

- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Tuberculose - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net, 2017. [Acessado em 25 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/tuberculosis/bases/tubercbrnet.def>.
- Davidson, J.A., Loutet, M.G., O'Connor, C., Kearns, C., Smith, R.M.M., Lalor, M.K., Thomas, H.L., Abubakar, I., Zenner, D.. (2017) Epidemiology of *Mycobacterium bovis* Disease in Humans in England, Wales, and Northern Ireland, 2002–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 23:3. doi: 10.3389/fvets.2015.00054
- Dean AG, Arner TG, Sunki GG, Friedman R, Lantinga M, Sangam S, Zubieta JC, Sullivan KM, Brendel KA, Gao Z, Fontaine N, Shu M, Fuller G, Smith DC, Nitschke DA, and Fagan RF. Epi Info™, a database and statistics program for public health professionals. CDC, Atlanta, GA, USA, 2011.
- Dürr, S., Müller B., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C.J.M., et al. (2013) Differences in Primary Sites of Infection between Zoonotic and Human Tuberculosis: Results from a Worldwide Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 7(8): e2399. doi:10.1371/journal.pntd.0002399
- Etchechoury I, Valencia GE, Morcillo N, Sequeira MD, Imperiale B, López M, et al. (2010) Molecular typing of *Mycobacterium bovis* isolates in Argentina: first description of a person-to-person transmission case. *Zoonoses Public Health*. 57:375–81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01233.x>
- Gomes, T. 2013. Tuberculose extrapulmonar: uma abordagem epidemiológica e molecular. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Unidades da Federação. [acessado em 18 de Agosto de 2017] Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>
- Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W et al (2009) HIV associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis* 13:722–729.
- Lewerin, S.S. (2015) Tuberculosis and One Health – What is in a Name? *Front. Vet. Sci.* 2:54.
- Maciel E. A promoção de saúde e os determinantes sociais da Tuberculose: elementos para ação. In: Saberes, editor. *Promoção de saúde na diversidade humana e na pluralidade de*

- itinerários terapêuticos. Campinas, SP, 2012.
- Minas Gerais. Secretaria Estadual de Saúde. Superintendências Regionais de Saúde e Gerências Regionais de Saúde, 2017. [Acessado em 10 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/sobre/institucional/superintendencias-regionais-de-saude-e-gerencias-regionais-de-saude>
- Naing, C., Mak, J.W., Maung, M., Wong, S.F., Kassim, A.I.B.M. (2013) Meta-Analysis: The Association Between HIV Infection and Extrapulmonary Tuberculosis. *Lung*, 191:27–34.
- OMS, Organização Mundial de Saúde. Tuberculosis countries profiles. 2016 [acessado em 14 de outubro de 2017]; Disponível em: <http://www.who.int/tb/country/en/>
- Pawlowski A, Jansson M, Skoold M, Rottenberg ME, Källenius G (2012) Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog* 8(2):e1002464.
- Ramos, D.F., Silva, A.B.S., Fagundes, M.Q., von Groll, A., Silva, P.E.A., Dellagostin, O.A. (2014) Molecular typing of *Mycobacterium bovis* isolated in the south of Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* 45, 2, 657-660.
- Silva M.R.; Rocha, A.S.; Da Costa, R.R., De Alencar, A.P.; De Oliveira, V.M.; Fonseca-Junior, A.A; Sales, M.L; Issa, M.A.; Soares Filho, P.M.; Pereira, O.T.V.; Dos Santos, E.C; Mendes, R.S.; Ferreira, A.J.; Mota, P.M.P.C.; Suffys, P.N.; Guimarães, M.D.C. Tuberculosis patients co-infected with *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 108(3): 321-7, 2013.
- Souza, M.A. 2013. Tuberculose Bovina: Diagnóstico intradérmico e exames complementares em propriedade de exploração leiteira. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Medicina Veterinária.
- Stop TB. The paradigm shift: 2016–2020 [acessado em 16 de outubro de 2017]. http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlanToEndTB_TheParadigmShift_2016-2020_StopTBPartnership.pdf
- Sunder S, Lanotte P, Godreuil S, Martin C, Boschioli ML, Besnier JM. (2009) Human-to-human transmission of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in immunocompetent patients. *J Clin Microbiol*. 47:1249–51. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02042-08>
- Teixeira, E. C. & Costa, J. S. (2011) O impacto das condições de vida e da educação sobre a incidência de Tuberculose no Brasil. *Revista de Economia*, 37:2, p. 106-123.
- Torgerson, P.R., Torgerson, D.J. (2010) Public health and bovine tuberculosis: what's all the

- fuss about? *Trends Microbiol.* 18:67–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2009.11.002>
- Torres-Gonzalez, P., Soberanis-Ramos, O., Martinez-Gamboa, A., Chavez-Mazari, B., Barrios-Herrera, M.T., et al. (2013) Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2177. doi: 10.1371/journal.pntd.0002177 PMID: 23638198
- Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, et al. (2015) WHO's new End TB Strategy. *Lancet.* 385 (9979):1799–801. doi:10.1016/S0140-6736(15)60570-0.
- WHO-OIE (2014) Operational Framework for Good governance at the human-animal interface: Bridging WHO and OIE tools for the assessment of national capacities.
- Zoccal, R. Leite inspecionado no Brasil 2000/2011. Embrapa Gado de Leite. Fevereiro 2013.[acessado em 03 de novembro de 2017]; Disponível em <http://www.cnpql.embrapa.br/>

Tabela 1: Características de casos notificados com tuberculose extrapulmonar (TBEP) comparado com tuberculose pulmonar (TBP) em região de produção leiteira do Brasil, 2011 a 2015.

| Característica | | TBEP (%) (n=314) | TBP (%) (n=1169) | Valor p* |
|---------------------|---------------|---------------------|---------------------|----------|
| Sexo | Feminino | 118 (37.58) | 324 (27.71) | 0.0006 |
| | Masculino | 196 (62.42) | 845 (72.29) | |
| | <5 anos | 3 (0.95) | 6 (0.51) | 0.236 |
| | 5-9 anos | 0 (0) | 4 (0.34) | |
| Idade | 10-19 anos | 14 (4.46) | 49 (4.19) | |
| | 20 - 39 anos | 142 (45.22) | 442 (37.81) | |
| | 40 - 59 anos | 108 (34.39) | 447 (38.24) | |
| | >60 anos | 47 (14.96) | 221 (18.90) | |
| Etnia | Branca | 140 (52.63) | 487 (47.56) | 0.003 |
| | Preta | 42 (15.79) | 183 (17.87) | |
| | Parda | 78 (29.32) | 342 (33.39) | |
| | Amarela | 2 (0.75) | 11 (1.07) | |
| | Indígena | 4 (0.015) | 1 (0.09) | |
| Escolaridade | Analfabeto | 18 (9.57) | 110 (13.33) | <0.0001 |
| | 1-4 anos | 50 (26.59) | 327 (39.63) | |
| | 5-8 anos | 47 (25) | 223 (27.03) | |
| | 9-12 anos | 43 (22.87) | 122 (14.78) | |
| | >12 anos | 27 (14.36) | 32 (3.87) | |
| Residência | Não se aplica | 3 (1.59) | 11 (1.33) | |
| | Urbana | 294 (97.67) | 1064 (94.08) | 0.012 |
| | Rural | 7 (2.33) | 67 (5.92) | |
| Institucionalização | Não | 216 (91.91) | 766 (90.55) | 0.519 |
| | Sim | 19 (8.09) | 80 (9.45) | |
| HIV/AIDS | Não | 171 (61.74) | 787 (87.35) | <0.0001 |
| | Sim | 106 (38.26) | 114 (12.65) | |
| Alcoolismo | Não | 224 (81.75) | 731 (71.18) | <0.001 |
| | Sim | 50 (18.25) | 296 (28.82) | |
| Diabetes | Não | 258 (93.82) | 919 (91.26) | 0.236 |
| | Sim | 17 (6.18) | 88 (8.74) | |
| Doença Mental | Não | 268 (97.45) | 977 (96.93) | 0.646 |
| | Sim | 7 (2.55) | 31 (3.07) | |
| Outras doenças | Não | 160 (75.83) | 642 (75.08) | 0.823 |
| | Sim | 51(24.17) | 213 (24.92) | |

Tabela 1 (continuação): Características de casos notificados com tuberculose extrapulmonar (TBEP) comparado com tuberculose pulmonar (TBP) em região leiteira do Brasil, 2011 a 2015.

| Característica | | TBEP (%) (n=314) | TBP (%) (n=1169) | Valor p* |
|--------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Tipo de entrada | Caso novo | 278 (88.53) | 1006 (86.06) | 0.266 |
| | Recidiva | 12 (3.82) | 63 (5.39) | |
| | Reingresso | 10 (3.18) | 67 (5.73) | |
| | Desconhecido | 1 (0.32) | 2 (0.17) | |
| | Transferência | 13 (4.14) | 29 (2.48) | |
| | Pós óbito | 0 (0) | 2 (0.17) | |
| Confirmação Laboratorial | Sem | 300 (95.55) | 366 (31.31) | <0.0001 |
| | Com | 14 (4.45) | 803 (68.69) | |
| TDO | Não | 164 (56.16) | 739 (69.39) | <0.0001 |
| | Realizado | 128 (43.84) | 326 (30.61) | |
| | Cura | 205 (69.02) | 789 (72.78) | 0.185 |
| | Abandono | 34 (11.45) | 137 (12.64) | |
| | Óbito TB | 14 (4.71) | 48 (4.43) | |
| | Óbito outras | 32 (10.77) | 66 (6.08) | |
| Situação de encerramento | Transferência | 11 (3.70) | 31 (2.86) | |
| | TBMDR | 0 (0) | 9 (0.83) | |
| | Mudança esquema | 0 (0) | 2 (0.18) | |
| | Falências | 0 (0) | 0 (0) | |
| | Abandono primário | 1 (0.33) | 2 (0.18) | |

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. TBMDR: tuberculose multidroga resistente. TDO: Tratamento Diretamente Observado. TBEP: tuberculose extrapulmonar. TBP: tuberculose pulmonar. *Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 2: Modelo final da análise hierarquizada dos fatores de risco para tuberculose extrapulmonar em região de produção leiteira do Brasil, 2011-2015.

| Característica | | OR | IC (95%) | Valor p |
|--------------------------|------------|-------|--------------|---------|
| Escolaridade | Analfabeto | 1 | | |
| | 1-4 anos | 1.07 | 0.45 - 2.54 | 0.88 |
| | 5-8 anos | 1.80 | 0.73 - 4.41 | 0.20 |
| | 9-12 anos | 2.17 | 0.88 - 5.31 | 0.09 |
| | >12 anos | 3.66 | 1.22 - 11.02 | 0.02 |
| HIV | Não | 1 | | |
| | Sim | 3.12 | 1.67 - 5.83 | <0.001 |
| Confirmação Laboratorial | Sem | 1 | | |
| | Com | 0.016 | 0.006 - 0.04 | <0.001 |
| TDO | Não | 1 | | |
| | Realizado | 0.54 | 0.33 - 0.89 | 0.01 |

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. TDO: Tratamento Diretamente Observado

Capítulo 3

Correlação entre condenações de carcaça em abatedouro frigorífico e as notificações de bovinos reagentes em exames oficiais de diagnóstico da Tuberculose

Correlação entre condenações de carcaça em abatedouro frigorífico e as notificações de bovinos reagentes em exames oficiais de diagnóstico da Tuberculose

Danilo Guedes Junqueira Junior¹; Anna Monteiro Correia Lima²

¹ Laboratório de Doenças Infecciosas, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG, 38..., Brazil. E-mail: dan_hp2002@yahoo.com.br

Resumo: Objetivou-se com este estudo analisar a correlação entre condenações em abatedouros frigoríficos e as notificações ao serviço veterinário oficial de bovinos reagentes aos testes intradérmicos de diagnóstico de tuberculose. Foram obtidos dados de três frigoríficos, sob diferentes regimes de inspeção, e do órgão de defesa sanitária agropecuária os quais foram analisados no período de 2011 a 2017. Neste período houve um maior número de condenações em fêmeas, e idade superior a 36 meses, enquanto o número de fêmeas testadas e notificadas como positivas reduziu. Logo, denota-se discrepância entre as variáveis analisadas. Por acreditar que as condenações de abate podem ser utilizadas como ferramentas de vigilância epidemiológica das fazendas produtoras de carne e leite, aconselha-se maior integração entre os sistemas de inspeção sanitária nos frigoríficos e defesa agropecuária. Essa postura garantirá produtos de origem animal, como os queijos artesanais produzidos com leite cru, seguros.

Palavras-chave: *Mycobacterium bovis*, séries temporais, intradérmico, queijo artesanal.

INTRODUÇÃO

Tuberculose (TB) bovina é uma doença crônica responsável por transtornos econômicos relevantes com redução da produção, abate de animais e condenação de carcaças,

diminui prestígio de propriedades. Agente infeccioso mais frequente é o *Mycobacterium bovis* que pode ser transmitido aos humanos sendo considerada uma zoonose negligenciada (WHO-FAO-OIE, 2017)

Estudos epidemiológicos demonstraram que TB bovina apresenta maior prevalência no Norte de São Paulo até sul de Goiás que compõe o cinturão da produção leiteira no Brasil. As regiões mineiras do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba apresentam o maior volume de produção leiteira do Brasil com mais de dois bilhões de litros/ano (IBGE, 2017).

Sendo listada como doença de notificação obrigatória na OIE (OIE, 2009) e com impacto desconhecido na população humana (WHO-FAO-OIE, 2017) foi lançado em 2001 e revisado em 2016 o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Tuberculose Bovina (PNCEBT) que tem como objetivo reduzir a incidência e prevalência da TB bovina por meio da execução de testes intradérmicos e abate sanitário dos animais positivos, além do controle de trânsito animal (BRASIL, 2017a).

Para execução dos testes e notificação dos casos foi necessário a habilitação de médicos veterinários do setor privado, visto que serviço oficial veterinário não seria suficiente para atender todo rebanho brasileiro que é o maior do mundo. Essa habilitação é realizada por meio de cursos autorizados pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento e atualmente conta com 167 habilitados na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba (IMA, 2018).

É responsabilidade do profissional habilitado a execução, notificação dos casos positivos, identificação dos animais doentes por meio de marcação a ferro com letra P no lado direito da face do animal, orientar o produtor quanto ao isolamento de bovinos reagentes, seguido de abate ou eutanásia dos mesmos.

Com 17 anos de lançamento do PNCEBT, os impactos sobre a frequência de tuberculose bovina ainda são pequenos. Processo de certificação de propriedades livres não

despertou interesse em produtores, tão pouco na indústria de carne e leite. Apenas 38 propriedades das mais 300 mil no Estado de Minas Gerais foram certificadas e nenhum programa de educação em saúde foi implementado (FERREIRA NETO et al., 2016).

Nos abatedouros frigoríficos o médico veterinário do serviço de inspeção sanitária é responsável por avaliar toda e qualquer suspeita de lesão granulomatosa, e seguindo orientações do Regulamento de Inspeção Industrial de Produtos de Origem Animal decidirá pela condenação total ou parcial da carcaça (BRASIL, 2017b).

Deste modo, presente estudo objetivou analisar a correlação entre o número de condenações por suspeita de tuberculose em abatedouros frigoríficos, e as notificações ao serviço veterinário oficial de bovinos reagentes aos testes intradérmicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este estudo foi uma análise seccional de dados secundários obtidos por meio dos registros das condenações devido a lesões sugestivas de tuberculose em frigoríficos na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, e as notificações de bovinos reagentes para TB em exames oficiais registrados junto ao órgão de defesa agropecuária de Minas Gerais, Instituto Mineiro de Agropecuária (IMA).

Fonte de dados

Os dados selecionados de notificação de bovinos positivos aos exames oficiais foram obtidos para a mesorregião do Triângulo Mineiro (TM) e Alto Paranaíba (AP) do estado de

Minas Gerais. Composto por um total de 71 municípios, população estimada em 2.292.646 habitantes (Minas Gerais, 2016), produção leiteira anual de 2,4 bilhões de litros de leite. Tendo 12 dos 20 maiores municípios produtores de leite do Brasil (IBGE, 2017).

Para análise de características de condenação de abate os dados foram obtidos em abatedouro frigorífico localizado nos municípios de Uberlândia/MG, supervisionado pelo serviço de inspeção municipal (SIM) integrado ao Sistema Brasileiro de Inspeção de Produtos de Origem Animal (SISBI-POA), Patrocínio/MG, serviço de inspeção estadual, e em Uberaba/MG, sob supervisão do serviço de inspeção federal. Optou-se por esses frigoríficos para que amostra contivesse diferentes níveis de inspeção.

Selecionou-se características do animal e da condenação a partir dos dados do Serviço de Inspeção no período de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2017. Optou-se por esse período devido ao maior número de formulários com informações completas preenchidas e para controlar a variação demográfica da população em estudo.

Dados selecionados

A partir dos casos notificados na base do IMA foi disponibilizada planilha eletrônica contendo município de notificação, propriedades notificadas, total de animais analisados pelos testes intradérmicos, animais positivos, animais inconclusivos, sexo.

Para análise de associação das condenações por suspeita de tuberculose construiu-se um banco de dados com as informações sobre município de origem, ano de condenação, sexo, idade, local da lesão, destinação da carcaça, se animal previamente testado e notificado ao IMA. Foram excluídas da análise animais provenientes de outros estados ou de municípios de outras regiões de Minas Gerais.

Análise estatística

Ambos os dados, notificação e condenação, foram avaliados por meio de estatística descritiva e análise de tendência, através de regressão linear (ANTUNES e CARDOSO, 2015) para descrever o comportamento desta variável no longo prazo. Foram construídos gráficos para esta análise através do programa Microsoft Excel versão 2017.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os dados de condenação por suspeita de tuberculose de bovinos em abatedouros frigoríficos que receberam animais dos municípios estudados e observou-se 87,48% (1768/2021) eram fêmeas, das quais 68,26% (1207/1768) tinham idade superior a 36 meses. Frigorífico em Patrocínio não tinha detalhamento dos animais quanto a idade, sexo e origem.

Somente três animais chegaram aos frigoríficos com a notificação de positivo aos testes intradérmicos. Na Tabela 1 são apresentadas a distribuição de condenações e animais abatidos por ano, enquanto a figura 1 apresenta a série temporal e análise de tendência.

Tabela 1: Número de animais abatidos e distribuição de carcaças condenadas por suspeita de tuberculose em três abatedouros frigoríficos do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, segundo o ano de abate, 2018 frigoríficos segundo ano de abate, 2018.

| Ano | Nº animais | Nº animais | Número notificações |
|--------------|----------------|--------------------|--------------------------|
| | abatidos | com lesões | |
| | | tuberculose (%) | |
| 2011 | 70.980 | 113 (0,16) | 3906 171 (4,38) |
| 2012 | 81.367 | 256 (0,31) | 7908 534 (6,75) |
| 2013 | 109.896 | 858 (0,78) | 6130 354 (5,77) |
| 2014 | 117.392 | 656 (0,55) | 15474 351 (2,27) |
| 2015 | 108.196 | 531 (0,49) | 5558 194 (3,49) |
| 2016 | 117.470 | 264 (0,22) | 11407 160 (1,40) |
| 2017 | 102.291 | 285 (0,27) | 42608 97 (0,23) |
| TOTAL | 707.592 | 2963 (0,42) | 92991 1861 (2,00) |

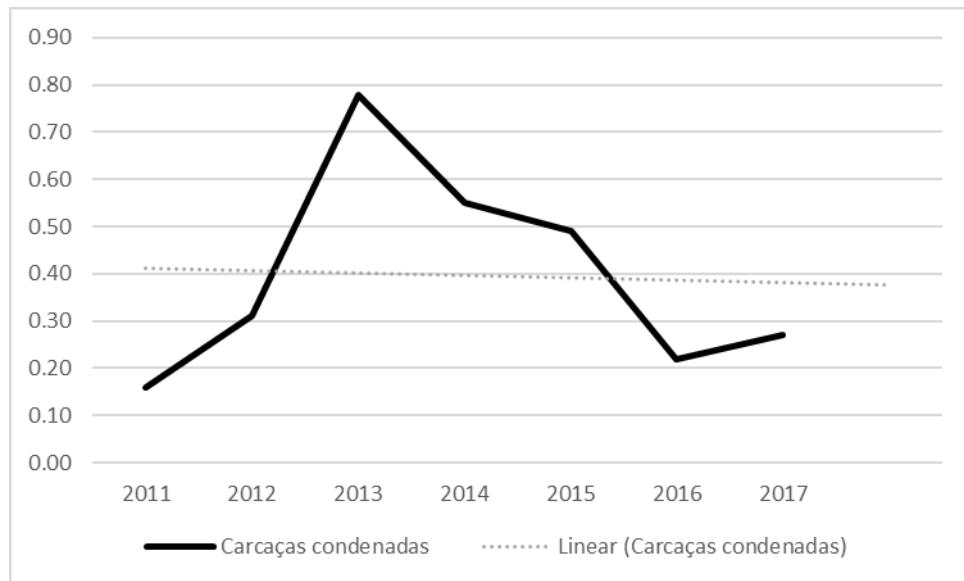


Figura 1: Tendência temporal de número de carcaças bovinas condenadas por suspeita de tuberculose em três abatedouros frigoríficos, 2018.

As notificações ao serviço veterinário oficial a partir dos testes intradérmicos foram analisados no período de 2011 a 2017 e tiveram menor valor em 2017 com 97 animais positivos e maior 534 em 2012. Foi ainda avaliado a tendência desta série temporal onde encontrou-se quadro decrescente conforme Figura 2.

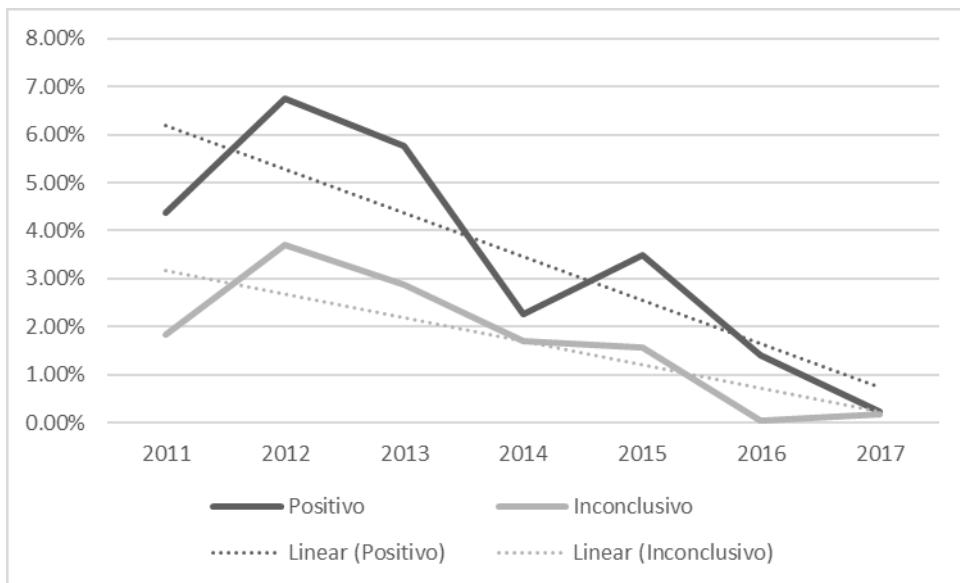


Figura 2: Distribuição de notificação de bovinos positivos e inconclusivos para testes alérgicos intradérmicos empregados no diagnóstico de tuberculose, segundo ano de notificação, 2018.

Quanto ao perfil de animais positivos e inconclusivos durante o período analisado, o número de fêmeas testadas e notificadas apresentou redução, enquanto houve um aumento de testes em machos com mais de 40 mil exames realizados em 2017 nestes animais.

Os dados de notificação por testes intradérmicos e de condenação são discrepantes, enquanto as notificações apresentaram no período analisado tendência decrescente, para condenações de carcaças a tendência foi estacionária.

Exame *post mortem* (PM) para identificação de lesões associadas à tuberculose durante a inspeção sanitária em frigoríficos é uma importante ferramenta de vigilância em países com a doença endêmica em bovinos, caso do Brasil. Sendo empregado para identificação de focos a partir da notificação da condenação por suspeita de TB. Apresenta sensibilidade diagnóstica baixa a moderada, porém alta especificidade (ALVAREZ et al, 2012).

Não existe previsão na legislação brasileira para investigação a presença de novos casos entre os animais comunicantes com os respectivos animais que tiveram a carcaça

condenada na linha de inspeção em frigoríficos. Os produtores, na maioria das vezes, são comunicados da condenação e não recebe qualquer valor, pois a carcaça é desviada para graxaria.

Deste modo, os dados de cada frigorífico tem permanecido oculto a inspeção sanitária animal, o que pode enviesar a percepção do controle da tuberculose bovina quando se observa a tendência decrescente nos casos notificados por médicos veterinários habilitados.

Em estudo realizado na Irlanda do Norte, com 5698 bovinos reagentes positivos ao teste de tuberculinização intradérmica comparativo, foi evidenciado que o aumento na reação de hipersensibilidade ao teste cervical comparativo estava associado ao aumento do número e do tamanho das lesões observados no exame macroscópico (BYRNE et al., 2017). Não foi possível estabelecer a mesma correlação no presente estudo, pois das carcaças identificadas com lesões sugestivas de tuberculose, somente três haviam sido examinados em provas oficiais.

Idade e origem dos animais condenados por suspeita de tuberculose foram características importantes neste estudo. Fêmeas com características de produção de leite são animais descartados do plantel após os 36 meses, permanecendo longo período na mesma propriedade ou movimentadas entre propriedades produtoras. Pascual-Linaza et al. (2016) indicaram que cada ano mais velho aumenta em 1,06 vezes a chance de condenação por TB em exames PM. Elevada frequência de fêmeas com idade superior a 36 meses observada no estudo corrobora com esses dados.

Quanto à origem, foi observado um número maior, até um terço dos animais condenados, de bovinos condenados provenientes de produtores caracterizados como marchantes ou negociadores de gado. De modo geral, esses personagens adquirem animais em diversas propriedades em seus municípios, e municípios vizinhos, para completar uma carga de bovinos para o abate ou para repassar a outro produtor. Não sendo obrigatório a realização

de exames para bovinos destinados ao abate.

Como a tuberculose é uma doença crônica, uma parcela significativa dos animais permanece assintomáticos, transmitindo a doença aos comunicantes, e através das provas intradérmicas ou da inspeção é possível identificação desses animais.

Por se tratar de uma movimentação intraestadual, sem que haja aglomeração de animais como caso de leilões, não há qualquer controle sanitário, exigência de exames de diagnóstico de tuberculose seja na compra ou revenda do bovino, podendo funcionar como forma de descarte de bovinos sabidamente positivos, porém não notificados.

Demonstra-se assim uma lacuna no processo de controle da tuberculose na região de Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba tradicionalmente marcada pela negociação informal de gado, uma comercialização de animais alheio aos programas sanitários e cuidados preventivos na introdução de animais. Barbieri et al. (2016) demonstraram que a aquisição de animais a partir deste tipo de fornecedor aumenta o risco para tuberculose em 2,57 vezes.

Esta lacuna no processo de controle da tuberculose existe, mesmo com os esforços do serviço de defesa agropecuária estadual apoiado pelo Ministério Público Estadual que por meio de um termo de ajustamento de conduta obrigou a realização de exames nos bovinos leiteiros, para cumprir com a legislação vigente (MPMG, 2009).

Os dados de condenação por suspeita de tuberculose em frigorífico apontam para um cenário de endemia da doença na região, já observado em estudos de prevalência em anos distintos 2000 e 2016, apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Prevalência aparente de rebanho e animais positivos para tuberculose por meio do teste cervical comparativo, publicados em estudos anteriores, no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, 2018.

| Região | Belchior, 2000 | | Barbieri et al., 2016 | |
|--------|-------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | Rebanho | Animal | Rebanho | Animal |
| TM | 2,08 (0,28–3,89) | 0,41 (0,01–0,80) | 4,45 (2,08–6,81) | 0,21 (0,10–0,33) |
| AP | 9,66 (5,29–14,02) | 0,50 (0,20–0,80) | 4,24 (1,78–6,70) | 0,47 (0,18–0,77) |

A execução e a notificação dos exames de TB bovina reduziram drasticamente, podendo resultar em falsa percepção de que a doença está controlada no campo. A estabilidade nos índices de condenações de abate chama a atenção do grave risco a saúde pública, pois os mesmos recebem animais oriundos de fazenda de produção de leite e gado de corte indicando a possibilidade de manutenção da TB nas propriedades.

Silva et al. (2018) apresentaram primeiro estudo sobre fatores de risco para TB humana por *M. bovis* desenvolvido em Juiz de Fora, Minas Gerais, onde consumo de leite cru e derivados e contato direto ou indireto com animais são riscos para TB, fatores estes já descritos em outros países (TORRES-GONZALEZ et al, 2013).

As regiões de TM e AP juntas totalizam 25% da produção leiteira de Minas Gerais e 23% do efetivo de animais. Minas Gerais é reconhecido como estado mais importante na produção de leite, possui queijos tombados como patrimônio histórico e cultural. Todos os queijos artesanais são produzidos com leite cru, não pasteurizado.

Patrimônio imaterial brasileiro, os queijos dessa região são peculiares devido ao tipo de pastagem utilizada na alimentação animal, local de produção, fungos e bactérias presentes em sua maturação. Buscando preservar as características e a proteção da saúde do consumidor todo rebanho utilizado para produção desses queijos com identificação regional deve ser submetido anualmente a pelo menos um teste de diagnóstico para tuberculose, em animais com idade igual ou superior a seis semanas (IMA, 2002).

Em 2009 houve grande engajamento para melhorias na produção dos queijos e garantia de segurança alimentar, onde Ministério Público Estadual, produtores e IMA assinaram um termo de ajustamento de conduta traçando metas a serem cumpridas (MPMG, 2009). Apesar deste empenho inicial o presente estudo mostrou queda abrupta no número de fêmeas bovinas examinadas nos testes intradérmicos.

Por fim, denota-se a necessidade da cadeia produtiva também exija para aquisição de sua matéria-prima atestados negativos para tuberculose, preferencialmente executados por médicos veterinários habilitados vinculados aos laticínios e frigoríficos minimizando conflitos de interesse. E, que extensionistas que trabalhem junto aos produtores de queijos artesanais orientem sobre a execução dos exames, sua importância para o cumprimento da legislação vigente com objetivo de proteger o consumidor.

REFERENCIAS

- ALVAREZ, J.; PEREZ, A.; BEZOS, J.; MARQUES, S.; GRAU, A.; SAEZ, J.L; MINGUEZ, O.; DE JUAN, L, DOMINGUEZ, L. 2012. Evaluation of the sensitivity and specificity of bovine tuberculosis diagnostic tests in naturally infected cattle herds using a Bayesian approach. *Veterinary Microbiology*, 155, p.38–43.
- ANTUNES, J.S.F.; CARDOSO, M.R.A. 2015. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, 24(3), p.565-576.
- BARBIERI, J.M.; OLIVEIRE, L.F.; DORNELES, E.M.S.; MOTA, A.L.A.A.; GONÇALVES, V.S.P.; MALUF, P.P.; FERREIRA NETO, J.S.; FERREIRA, F.; DIAS, R.A.; TELLES, E.O.; GRISI-FILHO, J.H.H.; HEINEMANN, M.B.; AMAKU, M.; LAGE, A.P. 2016. Epidemiological status of bovine tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil, 2013. *Semina: Ciências Agrárias*, 37:5, suplemento 2, p. 3531-3548
- BRASIL. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal. **Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA)**. Decreto nº9013, de 29 de março de 2017. Brasília, 2017. 108p.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº10 de 3 de março de 2017. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT)** Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2017.
- BYRNE AW, GRAHAM J, BROWN C, et al. 2017. Modelling the variation in skin-test tuberculin reactions, post-mortem lesion counts and case pathology in tuberculosis-exposed

cattle: Effects of animal characteristics, histories and co-infection. *Transboundary Emerging Diseases*, 00:1–15. <https://doi.org/10.1111/tbed.12814>

DEAN AG, ARNER TG, SUNKI GG, FRIEDMAN R, LANTINGA M, SANGAM S, ZUBIETA JC, SULLIVAN KM, BRENDL KA, GAO Z, FONTAINE N, SHU M, FULLER G, SMITH DC, NITSCHKE DA, AND FAGAN RF. Epi Info™, a database and statistics program for public health professionals. CDC, Atlanta, GA, USA, 2011.

FERREIRA NETO, J.S.; SILVEIRA, G.B.; ROSA, B.M.; GONÇALVES, V.S.P.; GRISI-FILHO, J.H.H.; AMAKU, M.; DIAS, R.A.; FERREIRA, F.; HEINEMANN, M.B.; TELLES, E.O.; LAGE, A.P. Analysis of 15 years of the National Program for the Control and Eradication of Animal Brucellosis and Tuberculosis, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v. 37, n. 5, p. 3385-3402, Suplemento 2, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Unidades da Federação. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>. Acesso em : 18 de junho de 2018.

INSTITUTO MINEIRO DE AGROPECUÁRIA (IMA). Portaria nº 517, de 14 junho de 2002. **Normas de defesa sanitária para rebanhos fornecedores de leite para produção de queijo minas artesanal**. Belo Horizonte: IMA, 2002.

INSTITUTO MINEIRO DE AGROPECUÁRIA (IMA). **Médicos veterinários habilitados em Minas Gerais**. Belo Horizonte: IMA, 2018. Disponível em: < http://www.ima.mg.gov.br/component/docman/doc_details/656-pncebts-medicos-veterinarios-habilitados-em-minas-gerais->>. Acesso em: 01 de julho de 2018.

MINAS GERAIS. Secretaria Estadual de Saúde. Superintendências Regionais de Saúde e Gerências Regionais de Saúde, 2017. [Acessado em 10 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/sobre/institucional/superintendencias-regionais-de-saude-e-gerencias-regionais-de-saude>.

MPMG. Ministério Público de Minas Gerais. Termo de Ajustamento de Conduta CEASAMINAS. 2009. [Acessado em 10 de julho de 2018]. Disponível em: http://www.ima20anos.ima.mg.gov.br/intranet/nova/Diretoria%20Geral/Dtec/Informativo_Eletronico-TAC.pdf

OIE. **Manual of Standards for Diagnostics Tests and Vaccines: Bovine Tuberculosis**. Organizacion Mundial de Sanidad Animal, Paris, 2009.

PASCUAL-LINAZA, A.V.; GORDON, A.W.; STRINGER, L.A.; MENZIES, F.D. (2016) Efficiency of slaughterhouse surveillance for the detection of bovine tuberculosis in cattle in Northern Ireland. *Epidemiology & Infection*, p.1-11. doi:10.1017/S0950268816003095

SILVA, M.R., ROCHA, A.S., ARAUJO, F.R., FONSECA-JUNIOR, A.A., ALENCAR, A.P., SUFFYS, P.N., COSTA, R.R., MOREIRA, M.A.S., GUIMARÃES, M.D.C. (2018) Risk factors for human *Mycobacterium bovis* infections in an urban area of Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.113, n.8, e170445.

TORRES-GONZALEZ, P., SOBERANIS-RAMOS, O., MARTINEZ-GAMBOA, A., CHAVEZ-MAZARI, B., BARRIOS-HERRERA, M.T., TORRES-ROJAS, M., CRUZ-

HERVERT, L.P., GARCIA-GARCIA, L., SINGH, M, GONZALEZ-AGUIRRE, A., LEON-GARDUNO, A.P., SIFUENTES-OSORNIO, J., BOBADILLA-DEL-VALLE, M. (2013) Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7: e2177. doi: 10.1371/journal.pntd.0002177 PMID: 23638198

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) AND WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (OIE), 2017. Roadmap for zoonotic tuberculosis. Genebra: WHO Press.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da humanidade e a de maior impacto para saúde humana. É crescente os estudos sobre a diferenciação das espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* com objetivo de melhorar as ações para controle da doença.

Os resultados apresentados demonstraram um descaso com a tuberculose humana por *M. bovis*, pois não há metodologias claras para diagnóstico diferencial ou mesmo a definição de conduta para investigação epidemiológica em grupos de risco como trabalhadores da área rural, consumidores de leite cru e derivados.

Ainda que haja no Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Bovina a obrigatoriedade de comunicação dos focos de tuberculose as autoridades de saúde humana, esse processo não ocorre. Soma-se a uma situação estacionária das condenações por suspeita de tuberculose em animais que sequer foram analisados pelas provas oficiais intradérmicas.

Os resultados encontrados no presente estudo mostram a necessidade de definição de uma nova política pública voltada para integração entre os sistemas de vigilância epidemiológica humana e animal, criação de estratégias de investigação para grupos de risco e proteção a saúde do trabalhador exposto à bovinos doentes.