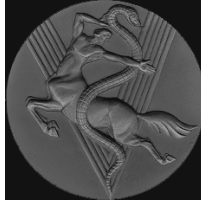


TUBERCULOSE BOVINA



Fernando Boinas
Faculdade de Medicina Veterinária

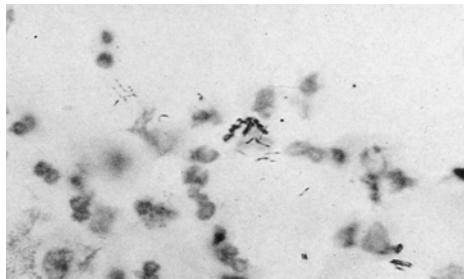
I Colóquio Intersectorial de Saúde Pública - Antropozoonoses
28 de Novembro de 2006, Coimbra

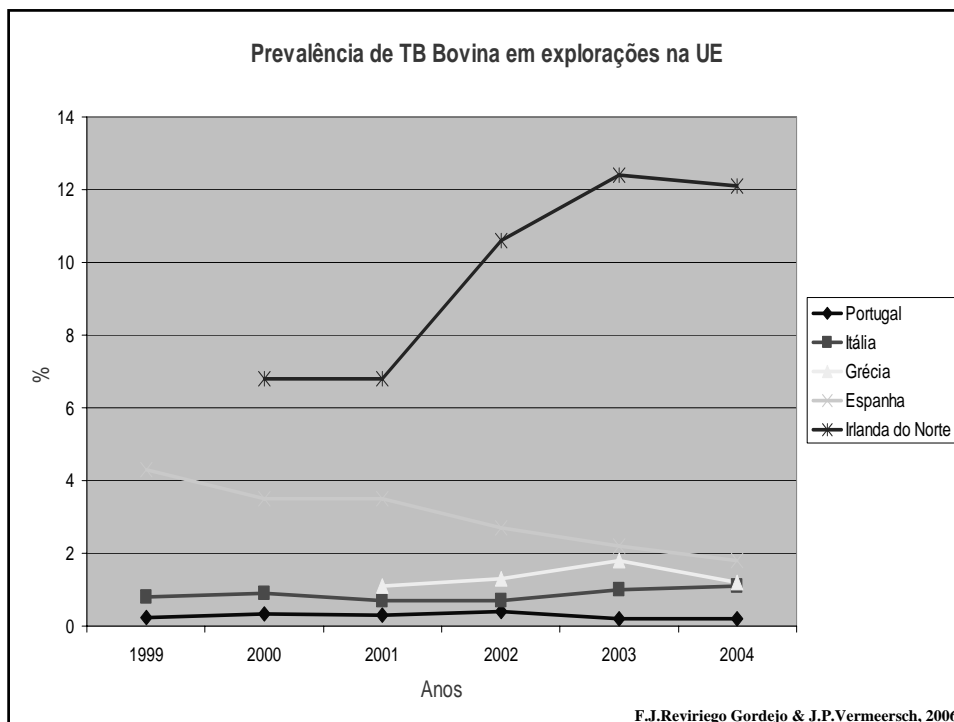
Tuberculose Bovina

É uma doença contagiosa causada por **bactérias álcool-acido-resistentes** do género *Mycobacterium*.

Normalmente apresenta-se como uma doença **crónica e debilitante** mas pode ocasionalmente apresentar-se com uma evolução **aguda**.

Pela sua maior relevância, será principalmente apresentada a doença causada pelo **Mycobacterium bovis** na espécie bovina.





Susceptibilidade a micobactérias que causam tuberculose

Espécie	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. Bovis</i>	<i>M. avium</i>
Primatas	+	+	-*
Bovinos	(+)	+	(+)
Ovinos e caprinos	-	+	(+)
Suínos	(+)	+	(+)
Equídeos	-	+	+ intestinal
Galináceos	-	-	+

+ = susceptível, (+) ligeira/ susceptível ou podendo sensibilizar-se,

- = resistente á infecção, * Certos tipos podem ser patogénicos

TRANSMISSÃO

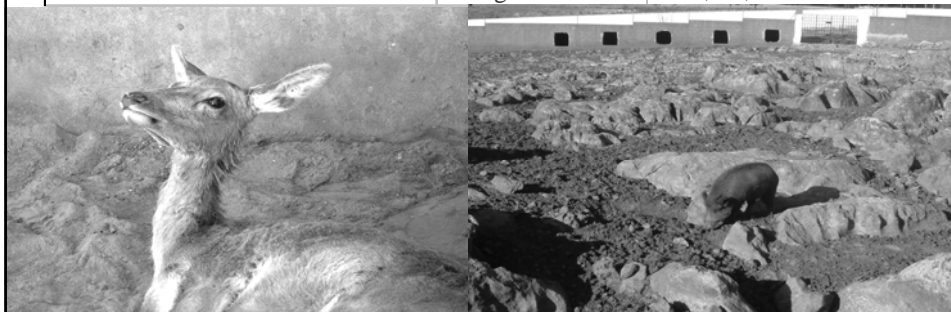
- Inalação: +
- Ingestão
 - ◆ pastos -água estagnada -18 dias
 - manjedouras
 - ◆ leite
- Intra-uterina
- Intra-mamária
- Outras espécies
- Carcaças de bovinos infectados -> suínos

EPIDEMIOLOGIA

- Hospedeiros de manutenção
 - ◆ A infecção pode ser mantida numa população e transmitida às gerações seguintes dessa espécie e também a outros hospedeiros susceptíveis.
 - ◆ *Bovinos, Búfalo Africano, Texugo, Opossum, Veado de cauda branca e Caprinos*
- Hospedeiros acidentais
 - ◆ Podem ser susceptíveis à infecção com *M. Bovis* e ficar doentes, mas a remoção da fonte de infecção resulta numa redução da prevalência da doença e a infecção não é mantida na população animal envolvida.
 - ◆ *Suínos, Cães, gatos, Equinos e Ovinos e Caprinos*

ANIMAIS SELVAGENS – RESERVATÓRIOS

	Nova Zelândia	de Lisle, G.W., 1985
Veados (<i>Cervus elaphus</i>)	Inglaterra	Krebs, J., 1997
	Portugal	2002, ???
Hospedeiro silvático acidental de <i>M. bovis</i>		
	Itália	Schmitt, S.M., 1997
Javali (<i>Sus scrofa</i>)	Espanha	Aranaz, A., 1996
	Portugal	1999;???, 2006



EPIDEMIOLOGIA

- **Espécies domésticas atingidas**
 - ◆ + Bovinos, caprinos e suínos
 - ◆ - Ovinos e equídeos

- **Fonte de infecção**
 - ◆ Bovinos
 - ◆ secreções e excreções - lesões abertas
 - ◆ a excreção é iniciada aos 90 dias post-infecção

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LESIONAL

- Depende da extensão e localização das **lesões** e da consequente **toxémia**
 - ◆ Pulmão
 - ◆ Intestino
 - ◆ Mama
 - ◆ Útero
 - ◆ Linfonodos
 - ◆ Superficiais
 - ◆ Profundos



DIAGNÓSTICO

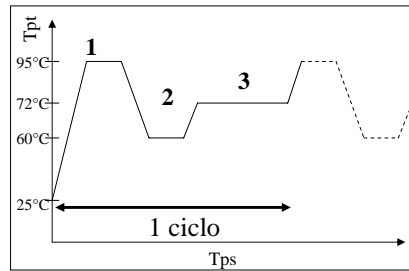
- **Identificação do agente**
 - ◆ **Exame microscópico**
 - ◆ Ziehl-Neelsen
 - ◆ Fluorescência
 - ◆ Imunoperoxidase
 - ◆ **Cultura de *Mycobacterium bovis***
 - ◆ **Descontaminação, homogenização e centrifugação**
 - ◆ **Meio de isolamento sólido- Lowenstein-Jensen, Stonebrink e Middlebrook**
 - ◆ **Incubação a 37° C por um período mínimo de 8 semanas. *M. bovis* geralmente cresce após 3 a 5 semanas.**
 - ◆ **Meio de isolamento líquido - BACTEC 460TB - redução do PI para metade**
 - ◆ **Exame cultural e provas bioquímicas**



DIAGNÓSTICO

■ Técnicas moleculares

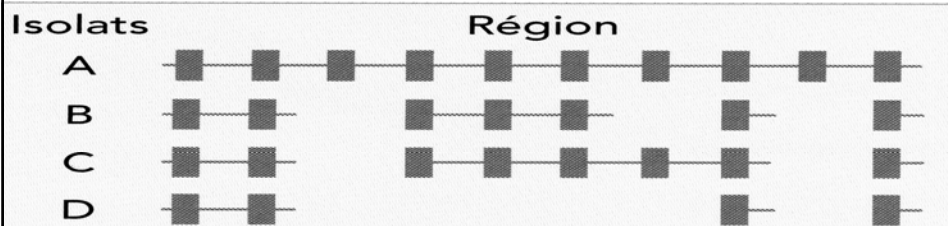
- ◆ Sondas de DNA / PCR –detecção de *M. bovis* não viável.



◆ DNA fingerprinting

- ◆ Spoligotipagem
- ◆ RFLP – IS6110, DR, PGRS

Spoligotipagem de *Mycobacterium* Bulletin des GTV, n°23, 323-330 (2004)



■ Séquence Direct Repeat — Spacer (35-41 pb)

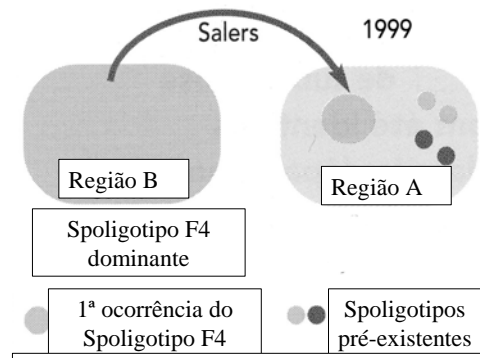
Spoligotype	Bovins	Caprins	Cervidés*	Zoo**	Comp***	Ovins	Porcins	Inconnu	Total
● BCG-like	329	13		1	6	1		6	356
● GB 54	121	1	24	5	2	2	1	3	159
● GB 35	81	1		1				3	86
● F 004	49	1	1		1				52
● F 040	2	14							16
● Autres	648	8	4	7	3			10	680
● Total	1230	38	29	14	12	3	1	22	1349

Exemplo do uso da Spoligotipagem: Introdução de um foco de outra Região

- Em 1999 o spoligotipo F4 apareceu pela primeira vez na Região A
- Aquisição de rebanho Sallers na região B
- O spoligotipo F4 é dominante na região B

- Aparecimento 7 anos após a aquisição
 - ◆ longo PI

- Não se isolou na Região B
 - ◆ evidência circunstancial

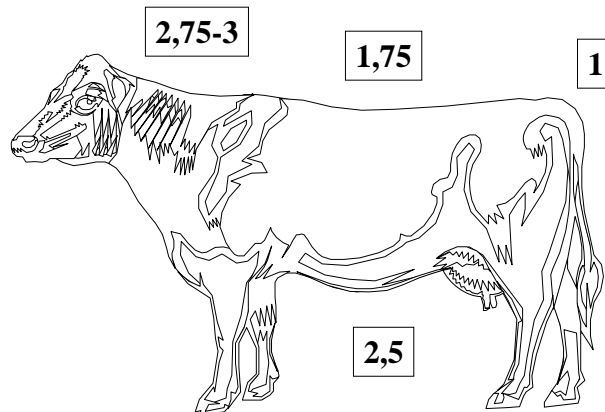


Bulletin des GTV, n°23, 323-330 (2004)

Comparação de testes de diagnóstico em vida de tuberculose Bovina

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Tuberculina (PPD)	65-90	98-99
Interferão Gamma	88-99,6	96,2-98
Serologia	baixa	baixa

Sensibilidade relativa à tuberculina dos diferentes locais da pele



Radostitis et al. 8th Ed, 1994

Tuberculinização

REACÇÕES FALSO-NEGATIVAS

- Período de incubação (fase pré-alérgica – 3 a 6 sem. pi)
- Tuberculose avançada (anergia)
- Animais sob stress/ caquéticos/ doentes (BVD)
- Frequência da tuberculinização
- Imunodepressores
- Animais 4-6 semanas pós-parto (30%)

- Factores relacionados com:

- Tuberculina
- Método

Teste Comparativo

Outras micobactérias (Complexo *M. avium-intracellulare*) /
vacinação D. Johne

Tuberculinização

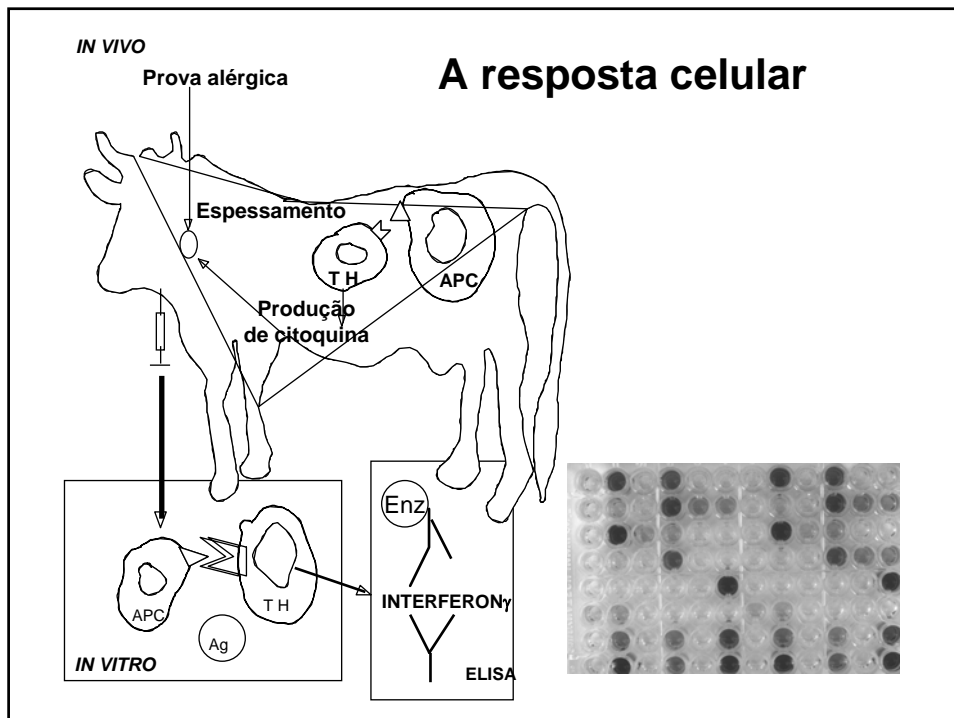
REACÇÕES FALSO-POSITIVAS

■ Prova comparativa

- Infecção por *M. Tuberculosis* (temporário e ↓ patogénico)

■ Prova simples

- Heteroalergia geralmente temporária
- Infecção por micobactérias não patogénicas
- Paratuberculose (Bacilo de Johne)
- Lesões cutâneas com bactérias ácido-resistentes (tuberculose cutânea)





Interferão Gama

■ VANTAGENS

- Rapidez - 24h.
- > sensibilidade -
 - ◆ Antecipação - 90-15 dias
- Método estandardizado
- Sem período refractário (vs 42-60 d.) - t. paralelo
- BCS
- Uma única contenção do animal

■ DESVANTAGENS

- Estimulação após 8 h.
- Custo elevado
- Resposta deprimida
 - ◆ Parto (4 sem.)
 - ◆ corticosteroides (1 sem.)



CONTROLO E ERRADICAÇÃO

■ POLÍTICA DE TESTAGEM E ABATE

◆ NA EXPLORAÇÃO

- ◆ Regime de testagem: tuberculinização, etc.
- ◆ Limpeza e desinfeção – formol, fenois e cresóis
- ◆ Efectivo de substituição
- ◆ Pasteurização do leite

◆ NA ÁREA

- ◆ Educação Sanitária
- ◆ Classificação das áreas

■ POLÍTICA DE TESTAGEM E SEGREGAÇÃO / ?VACINAÇÃO?

PRINCIPAIS PROBLEMAS NA ERRADICAÇÃO DA TUBERCULOSE

- **Lesões não-visíveis (NVL)** –interferão γ
- **Re-ocorrência** – anergia / contacto de vizinhança
- **Seguimento até à origem** – Identificação animal e bases de dados (SNIRB+ PISA)
- **Explorações extensivas** – Contenção
- **Reservatórios** – Texugos, “Opossum”, veados, ?javalis?

Investigação em curso

- Diagnóstico
 - ◆ Diferencial – IF γ (Infecção - ESAT6 & CPF10)
 - ◆ Sistema não radiométrico para isolamento de *Mycobacterium*
- Caracterização do genoma – determinação da virulência, relação agente-hospedeiro
- Sistemas de informação tecnológica – ligação a modelagem e GPS
- Resistência genética em animais

Investigação em curso

Vacinação

- **Importância da Vacinação**
 - ◆ **Custo**
 - ◆ **Reservatório selvagem**
- **BCG – 1959 – Paragem de utilização em bovinos (OMS)**
 - ◆ **Não confere imunidade integral**
 - ◆ **Interferência com a tuberculinização (TIS)**
- **BCG**
 - ◆ **Bovinos**
 - ◆ **BCG neonatal (vs 6 meses)**
 - ◆ **Primovacinação: BCG + Vacina de Proteína ou DNA**
 - ◆ **Administração oral**
 - ◆ **Reservatórios selvagens**
 - ◆ **BCG – isco oral**
- **Outras vacinas**
 - ◆ **Estirpes atenuadas de *M. bovis***
 - ◆ **DNA – ESAT 6 + moléculas co-estimulatórias (CD80 e CD86)**
 - ◆ **Proteínas de micobactérias**
 - ◆ **imunidade inapropriada**
 - ◆ **+ OND**
 - ◆ **Combinações com BCG**
 - ◆ **DNA**
 - ◆ **Proteínas**