

TUBERCULOSE HUMANA CAUSADA PELO *Mycobacterium bovis*: CONSIDERAÇÕES GERAIS E A IMPORTÂNCIA DOS RESERVATÓRIOS ANIMAIS

REGINA MAURA CABRAL DE MELO ABRAHÃO

Laboratório de Micobactérias, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – Av. Dr. Arnaldo, 715 - CEP 01246-904, São Paulo-SP, E-mail: remabra@usp.br.

ABSTRACT - Aiming to collect all available data on the epidemiology, etiology, pathogeny, diagnostic methodology, transmission mechanisms, treatment, prevention and control of the tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in man, bovine and animal reservoirs, an extensive bibliographical research has been carried out. This research allowed an up to date review on the worldwide human tuberculosis caused by that microorganism. From this study it became evident the need for human, material and financial resources and of an international cooperation of organs and agencies linked to public health entities in order to face the seriousness of this important problem, following the 1993 Geneva Recommendations from the World Health Organization.

RESUMO - Visando conhecer os dados epidemiológicos, a etiologia, a patogenia, os recursos diagnósticos, os mecanismos de transmissão, o tratamento, a prevenção e o controle da tuberculose causada pelo *Mycobacterium bovis* no homem, em bovinos e em reservatórios animais, realizou-se uma extensa revisão bibliográfica para rever a situação da tuberculose humana causada por essa micobactéria, em termos mundiais, uma vez que os dados disponíveis no Brasil são precários. Evidenciou-se a necessidade de uma política de aporte de recursos materiais, humanos e financeiros, que envolvam uma cooperação internacional de órgãos vinculados à saúde pública, corroborando as recomendações da Organização Mundial da Saúde, divulgadas em Genebra em 1993.

Introdução

A atualidade da questão da tuberculose é indiscutível, pois os avanços no seu conhecimento e a tecnologia disponível para seu controle, não têm sido suficientes para impactar significativamente a sua morbidade e mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento⁸⁶.

O agente etiológico da tuberculose pertence ao gênero *Mycobacterium* (do grego mycos: fungo) que contem mais de 50 espécies, entre as quais pelo menos 22 podem causar doença no homem. Entre as espécies, destacam-se as incluídas no complexo *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum* este isolado de humanos na África equatorial e *M.microti*) e o *M.leprae*, pelo fato de serem patogênicas para o homem. Os autores incluem o *M.microti* apesar dessa micobactéria ser uma exceção, porque é patogênica apenas para pequenos roedores e não para o homem. Alguns autores incluem também a cepa BCG no complexo *M.tuberculosis*^{9, 14, 15, 20, 29, 36, 39, 40, 44, 51, 54, 55, 56, 57, 67, 84, 91, 97, 100, 105, 111, 112, 116, 126, 133, 136, 137, 138}.

Em 1970 Karlson e Lessel propuseram a separação do *Mycobacterium bovis*, que até essa data era considerado uma espécie ou variante do *Mycobacterium tuberculosis* e era denominado *M.tuberculosis* subsp.*bovis* ou *M.tuberculosis* var.*bovis*^{14, 54}.

Outras espécies, potencialmente patogênicas e largamente disseminadas na natureza, são

comumente denominadas MOTT (*Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis*), ou seja, outras que não especificamente o *M.tuberculosis*^{14, 21, 36, 67, 100, 105, 108, 133, 138}.

O termo tuberculose deve ser reservado para designar a doença causada pelo *M.tuberculosis*, *M.bovis* e *M.avium*, agentes etiológicos da tuberculose humana, bovina e aviária, respectivamente; enquanto as outras micobactérias (MOTT), causam doenças que hoje são referidas como micobacterioses^{50, 91, 92, 99, 121, 128, 129}.

Três espécies animais perpetuaram a tuberculose através dos séculos: o homem, o bovino e as aves em geral, contribuindo assim para a manutenção destes bacilos na natureza^{64, 91, 124}. Por isso, nos casos suspeitos de tuberculose não se deve perder de vista a possibilidade de infecção por animais, pois todos são sensíveis a um dos três tipos de bacilo².

Alguns fatores estão modificando dramaticamente a epidemiologia da tuberculose no homem, entre os quais destacam-se a epidemia de AIDS, que se fez notar mundialmente no aumento do número de casos de tuberculose ativa; e o aparecimento de cepas multidroga-resistentes, devido a tratamentos inadequados ou incompletos^{30, 36, 48, 51, 86, 140, 141}. Um dos principais receios atualmente, é de que a tuberculose venha a se tornar uma doença incurável como resultado do aparecimento de cepas resistentes às drogas antituberculosas¹⁴⁰.

Segundo estimativas realizadas pela Organização Mundial da Saúde, um terço da população mundial

está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo que durante a década de 1990-1999, ocorrerão no mundo 88 milhões de casos novos de tuberculose, dos quais, 8 milhões serão atribuídos à infecção pelo HIV^{20, 36, 48, 52, 67, 101, 136, 137, 140, 141}. A previsão é de que 30 milhões de pessoas morram de tuberculose no mesmo período, incluindo 2,9 milhões (9.7%), devido à infecção pelo HIV^{20, 42, 52, 86, 97, 101, 136}.

Em 1993, uma declaração da OMS colocou a tuberculose em "estado de emergência" em todo o mundo^{20, 86, 101}. Outra preocupação da OMS foi a considerável e contínua importância, em saúde pública, da infecção pelo *Mycobacterium bovis* no ser humano e em animais¹³⁷.

A tuberculose bovina é uma zoonose (doença ou infecção naturalmente transmissível entre os animais vertebrados e o homem) de evolução crônica e efeito debilitante, causada pelo *Mycobacterium bovis*, cujo hospedeiro primário é o bovino. Entretanto, diversas espécies de mamíferos, incluindo o homem, são também susceptíveis ao bacilo bovino^{1, 2, 23, 49, 64, 91}.

Essa zoonose é de distribuição mundial. Sua prevalência é marcante nos países em desenvolvimento e baixa nos desenvolvidos, devido a programas de controle e erradicação, inspeção de carnes e pasteurização do leite^{54, 91, 100}.

Em virtude da importância da infecção pelo *Mycobacterium bovis* em saúde pública, a OMS convocou uma reunião sobre tuberculose zoonótica em Genebra em novembro de 1993, na qual, entre outros assuntos, foi revista a situação da tuberculose humana e animal no mundo inteiro^{136, 137}. As discussões foram estruturadas em 5 tópicos: Cooperação internacional, recursos financeiros e treinamento; Epidemiologia e vigilância; Controle; Diagnóstico; Aspectos humanos.

Estas discussões resultaram nas seguintes recomendações: 1. São necessárias informações sobre a distribuição e prevalência da infecção e doença devidas ao *M.bovis* em animais e humanos. 2. Maiores recursos financeiros para os países investigarem e produzirem estas informações. 3. Apontaram a necessidade de colher evidências sobre a importância do *M.bovis* na atual epidemia de tuberculose humana, nos países em desenvolvimento. 4. O conhecimento do mecanismo de transmissão da doença. 5. A realização de estudos epidemiológicos bem planejados que serão a base para programas de controle. 6. Mais pesquisas sobre o desempenho de testes diagnósticos, vacinação e quimioterapia. 7. O desenvolvimento de testes diagnósticos que discriminem cepas dentro do complexo *M.tuberculosis*. 8. A efetiva colaboração entre o pessoal médico e veterinário para a investigação da importância zoonótica do *M.bovis*^{136, 137}.

Epidemiologia da Tuberculose causada pelo *Mycobacterium bovis*

Agente Etiológico. O *Mycobacterium bovis* é um bacilo microaerófilo; desprovido de motilidade, esporos ou cápsulas; delgado, medindo 1,5 a 4,0 μ de comprimento por 0,2 a 0,6 μ de largura e álcool-ácido resistente (BAAR), pertencente ao gênero: *Mycobacterium* (Lehmann e Neumann, 1896) e família: *Mycobacteriaceae* (Chester, 1897)^{5, 14, 23, 33, 49, 54, 67, 91, 105, 106, 128}.

Resistência. O *M.bovis* pode sobreviver fora de um hospedeiro animal, no meio ambiente, por longos períodos de tempo (acima de 2 anos) sob condições favoráveis^{43, 89}. É resistente a diversos desinfetantes químicos, com exceção dos produtos que desnaturam proteínas como o fenol, formol, cresol e álcool e naturalmente resistente à pirazinamida, que é uma das principais drogas antituberculosas^{1, 32, 39, 46, 54, 91, 106, 124}.

Patogenia. Esta enfermidade é caracterizada pela formação de lesão do tipo granulomatoso, de aspecto nodular, denominada "tubérculo"^{23, 32, 49, 91, 106, 129}. O *M.bovis* é tão patogênico para o homem quanto o *M.tuberculosis*, determinando as mesmas formas clínicas e lesões patológicas.^{2, 32, 36, 39, 54, 67, 69, 73, 74, 91, 100, 105, 124}

A tuberculose pulmonar causada por este agente, é considerada uma doença ocupacional que atinge principalmente tratadores de rebanhos bovinos, ordenhadores e seus familiares, trabalhadores da indústria de carne (açougueiros, pessoal de matadouros e frigoríficos) e veterinários; além de membros da comunidade rural, que vivem em íntimo contato com seus animais^{2, 19, 25, 32, 39, 58, 67, 69, 73, 74, 87, 91, 100, 106, 114}.

No caso de tuberculose extrapulmonar, o trato gênito-urinário é o principal sítio das lesões, resultando em tuberculose renal^{2, 32, 36, 39, 54, 67, 69, 73, 74, 91, 100, 105, 124}.

Os sintomas da tuberculose pulmonar no homem são compatíveis com o de uma doença infecciosa, de curso geralmente crônico, no qual se destacam febre vespertina, emagrecimento, fadiga, dor no tórax, suores noturnos, astenia (fraqueza orgânica, debilidade) e, em sua forma clínica mais prevalente, tosse com expectoração que pode evoluir para escarros sangüíneos e hemoptise^{40, 84, 100, 105}.

No bovino, a lesão pulmonar primária (foco primário) é muito similar à lesão que ocorre no homem, ou seja, haverá a formação do complexo primário, que raramente cura-se espontaneamente no bovino^{1, 29, 32, 76, 89, 93, 106, 117, 128}. A evolução e a gravidade da infecção dependerão basicamente da existência de fatores associados, como: doenças intercorrentes, carência mineral, condições

climáticas extremas, ou seja, qualquer fator de “stress” que venha a quebrar a resistência do animal e permitir que as micobactérias, usualmente restritas ao complexo primário, ganhem a circulação e disseminem-se pelo organismo animal, atingindo os mais diversos órgãos^{89, 91, 106, 124}.

O confinamento é um importante fator na difusão da doença no rebanho, o que explica a maior prevalência no gado leiteiro à medida em que a idade do rebanho aumenta, e a menor prevalência no gado de corte, os quais são abatidos precocemente tendo, portanto, menor tempo de exposição aos membros infectados do rebanho^{39, 71, 89, 106, 107, 128, 129}. O tamanho do rebanho também é importante na transmissão da infecção^{22, 97}.

Nos casos crônicos da doença no bovino, os sinais clínicos não são aparentes até o estágio terminal da doença. Na doença pulmonar progressiva, os sintomas observados são: dispnéia, tosse, febre, emagrecimento, diarreia (mais comum em bezerras) e debilidade geral^{106, 128}. A maioria dos outros animais também apresenta estes sinais e sintomas^{49, 128}.

O *M.bovis* tem um amplo espectro de patogenicidade para vários animais domésticos e selvagens^{28, 35, 36, 39, 87, 89, 91, 113}. Entre os animais domésticos infectados encontram-se, principalmente, gatos, cães e suínos. Entre os selvagens, destacam-se: macacos, elefantes, girafas, leões, tigres, leopardos, raposas, camelos, lhamas, alpacas, cabras, carneiros, lebres, javalis, búfalos, texugos, antílopes, gazelas, eqüinos, cervos, gambás, porcos selvagens, ratos, roedores selvagens, lontras, bisões, esquilos, doninhas, corvos, toupeiras, minks (martas), furões e focas, sendo alguns cativos em zoológicos e parques animais^{1, 10, 11, 14, 25, 28, 35, 36, 38, 39, 45, 49, 54, 61, 63, 65, 69, 73, 74, 80, 85, 91, 93, 97, 100, 105, 106, 110, 114, 116, 118, 119, 122}.

Anteriormente, dava-se pouca importância a essas fontes de infecção, mas a gradual eliminação da tuberculose nos bovinos tem ressaltado o perigo representado por esses reservatórios, pois animais selvagens infectados possibilitam a persistência da tuberculose bovina no mundo, reintroduzindo a doença em rebanhos livres da infecção; são um risco para a saúde pública; geram perdas econômicas e dificuldades na reposição de certos animais exóticos raros^{87, 115, 116}. No Brasil, até 1983, não havia estudos sobre animais silvestres⁴¹.

Prevalência

No bovino. De 420 milhões de cabeças de gado que existiam nas Américas (América do Norte, América Latina e Caribe), na década de 90, pouco mais da metade criava-se em países ou zonas consideradas infectadas por tuberculose bovina. Estimou-se que na América do Sul, possivelmente

estivessem infectados 4 milhões de animais^{22, 24, 32, 91, 98, 106, 125}.

No Brasil, segundo o Ministério da Agricultura, durante o período de 1986 a 1996, a prevalência de infecção por *M.bovis* na população bovina do Brasil, variou de 0.9% a 1.7%, em 14 Estados brasileiros^{81, 82, 83}.

Entre janeiro e maio de 1998, notificaram-se no Ministério da Agricultura 257 casos de tuberculose bovina, mas o rebanho brasileiro somava, na época, 153 milhões de cabeças de gado, sugerindo que os números apresentados pelo Ministério estavam muito abaixo da realidade e demonstrando que os dados estatísticos disponíveis no Brasil, fornecem uma noção muito limitada do problema, pois muitos veterinários autônomos deixam de notificar seus achados e ainda não foi feito um programa de controle da doença em nível nacional^{8, 90}.

No homem. A infecção humana pelo *M.bovis* foi primeiramente descrita no início deste século. Estimou-se que ela foi a causa de 10-18% de todos os casos de tuberculose, existindo uma associação entre o número de casos humanos identificados e a prevalência da tuberculose na população bovina local^{37, 110}.

Nas Américas (Norte, Latina e Caribe) em 1992, registravam-se 8.000 casos anuais de tuberculose humana pelo *M.bovis*^{98, 104}.

Na Europa, em 1992 o *M.bovis* foi implicado em inúmeros casos de tuberculose, que variavam de 0.1% na França a 5% no Reino Unido^{16, 17}.

Em 1992, nos países em desenvolvimento (onde a tuberculose no bovino era comum), cerca de 10% dos casos de tuberculose clínica em humanos eram causados pela infecção por *M.bovis*⁹⁷.

Nos Estados Unidos, em 1996, 0.1% dos casos de tuberculose humana eram causados pelo *M.bovis*, mas a proporção elevava-se para 3%, perto da fronteira com o México, onde casos de doença no gado ainda eram comuns⁸⁷.

No Brasil, dados sobre a prevalência da tuberculose humana causada pelo *M.bovis* são desconhecidos^{2, 47}.

Nos reservatórios animais. Existem vários animais infectados por *M.bovis* no mundo, mas atualmente são considerados como os principais reservatórios animais da infecção por *M.bovis*, os texugos, gambás e os cervos^{11, 26, 53, 62, 69, 70, 75, 76, 87, 89, 93, 95, 97, 114, 122, 138}.

Texugos. Grã-Bretanha (sudoeste da Inglaterra) e República da Irlanda (Irlanda do Norte).

População: 250.000 e 230.000 animais, respectivamente.

Prevalência (1994): cerca de 22% de algumas populações de texugos do sudoeste da Inglaterra, encontravam-se infectadas^{26, 53, 75, 76, 87, 89, 93, 95, 97, 138}.

Gambás. Nova Zelândia.

População (1994): superior a 70 milhões.

Prevalência: variações sazonais típicas de 2 a 10%^{11, 70, 75, 89, 97, 122}.

Cervos. Nova Zelândia e outros países – a criação de cervos para a produção de carne e veludo, em fazendas destinadas à pecuária, ampliou a incidência da tuberculose por *M.bovis*.

População (1994): 1.2 milhões de cervos de criação na Nova Zelândia.

Prevalência (1991): 3.9%^{62, 69, 97, 114, 122}.

Diagnóstico

Devido à aparente similaridade na apresentação clínica, no tratamento e no

prognóstico da infecção no homem pelo *M.bovis* pelo e *M. tuberculosis*, sempre houve falhas na tentativa de diferenciação entre estas micobactérias pelos laboratórios, em muitos países do mundo^{29, 36, 37, 54, 56, 58, 68, 77, 87, 97, 100, 130, 138, 139}. A falha na distinção desses bacilos, induz à falsa impressão de que medidas de controle para os bovinos foram suficientes para se considerar a doença humana por *M.bovis* quase extinta em muitos países desenvolvidos⁵⁶.

Baseado em várias referências bibliográficas^{21, 24, 35, 36, 49, 67, 76, 84, 86, 88, 91, 105, 106, 108, 116, 121, 128, 129, 137}, foi elaborado o resumo dos principais exames diagnósticos realizados no homem, no bovino, e em animais selvagens e cativos:

EXAMES DIAGNÓSTICOS	HOMEM	BOVINO	ANIMAIS SELVAGENS E CATIVOS
Exame clínico	Importante	Valor relativo-foco localizado-animal clinicamente sadio	Não recomendado-ausência de sinais clínicos no início da doença
Radiológicos	Bastante utilizado	Apenas para animais de alto valor zootécnico	Apenas para animais de alto valor zootécnico
Imunológicos	PPD RT23-Técnica de Mantoux - indica contato prévio com o bacilo de Koch	Tuberculinização comparada - fontes de infecção - base do diagnóstico da tuberculose bovina PPD bovino PPD aviário	Tuberculinização comparada – baixa sensibilidade (falso-positivos) e problemas práticos como dificuldades na leitura
Histopatológicos	Investigação das formas extrapulmonares	Exame <i>post mortem</i> Material de biópsia das lesões	Exame <i>post mortem</i> Material de biópsia das lesões
Bacteriológicos: Baciloscopia Cultura Identificação (provas bioquímicas)	Método mais importante para diagnóstico e controle de tratamento	Exame <i>post mortem</i>	Exame <i>post mortem</i>
Teste de sensibilidade aos tuberculostáticos	Resistência bacteriana nos casos crônicos de tuberculose	Não realizado, porque recomenda-se o abate do bovino tuberculina-positivo	Não realizado, porque apenas animais raros ou de grande valor genético são tratados

Novos exames diagnósticos:

a) Método radiométrico (BACTEC)^{20, 67, 105}

b) Métodos sorológicos: ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay)^{72, 84, 85, 102, 103, 134, 135, 137}

c) Técnicas de biologia molecular:

- RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)^{4, 31, 34, 136, 137}

- REA (Restriction Endonuclease Analysis)^{34, 54, 55, 97, 111}

- PCR (Polymerase Chain Reaction)^{4, 12, 20, 31, 85}

- Spoligotyping (Spacer Oligonucleotide Typing)^{9, 16}

- Desvantagens: não detectam micobactérias diretamente nas amostras clínicas, particularmente em tecidos; necessitam de

maiores avaliações em relação à sensibilidade e à especificidade e nenhuma seqüência única de DNA para o *M.bovis* foi encontrada^{9, 31, 33, 51, 57, 66, 84, 87, 111, 126, 136, 137}.

Transmissão

O *M.bovis* possui uma das maiores cadeias de hospedeiros entre todos os patógenos existentes, com um complexo padrão epidemiológico, que envolve interações da infecção entre seres humanos, animais domésticos e animais selvagens⁸⁹. O bovino elimina o bacilo da tuberculose no leite, expectoração, corrimento nasal, fezes, urina, secreções vaginais e uterinas, e pelo sêmen^{19, 108, 109, 128, 129}.

Bovino para bovino. A inalação (via aerógena) é a rota mais comum de infecção no gado, e 80 a 90% das infecções podem ser contraídas por essa via de transmissão^{1, 56, 79, 89, 91, 96, 106, 128, 131}.

A ingestão é mais comum em bezerros e a fonte de infecção é usualmente leite infectado, alimento, forragem ou água contaminada^{1, 79, 89, 91, 93, 106, 109, 116, 128}.

Bovino para homem. A tuberculose pulmonar devida ao *M.bovis* é transmissível do gado para humanos diretamente pela via aerógena, mediante a inalação do *M.bovis* e indiretamente, pelo consumo de leite e de produtos lácteos não fervidos ou pasteurizados^{18, 19, 25, 38, 40, 44, 56, 69, 91, 100, 136, 137}.

No passado, a tuberculose bovina era considerada uma doença de crianças, caracterizada pela “escrófula” (inchaço e alastramento dos linfonodos tuberculosos no pescoço - linfadenite cervical)^{56, 73, 87, 91, 97, 105, 129}.

Homem para homem. A propagação homem-para-homem do *M.bovis* é considerada um raro evento, mas alguns casos contemporâneos da Grã-Bretanha, Suécia, Canadá, Holanda e Austrália, confirmam a transmissão aerógena inter-humana^{39, 97}.

A transmissão inter-humana da tuberculose, envolvendo cepas multidroga-resistentes (MDR) de *M.bovis*, em pessoas HIV-positivas, foi confirmada recentemente em surtos hospitalares na França e na Espanha^{16, 17, 37, 58, 59, 97, 137}.

Homem para bovino. A transmissão da infecção pelo *M.bovis* de humanos para o bovino é usualmente direta e pela via respiratória, mas a propagação indireta, via cama de palha e/ou feno contaminado nos estábulos, com urina de humanos doentes com tuberculose do trato gênito urinário, tem sido registrada no Canadá, Dinamarca, Holanda, Suécia e Alemanha^{18, 36, 47, 56, 58, 69, 76, 89, 97, 100, 120, 130, 139}.

Homem para animais domésticos. Cães e gatos de companhia que estão em íntimo contato com humanos que apresentam uma tuberculose ativa, adquirem a doença pela via aerógena, tornando-se portadores do bacilo e podendo transmiti-lo a outros animais ou retransmiti-lo ao homem^{77, 123}. Atenção especial deve ser dada a cães e gatos que habitam fazendas, servindo de sentinelas para gado leiteiro, e que sejam alimentados com leite cru e carnes ou miúdos não cozidos^{60, 91}.

Bovino para animais selvagens. A tuberculose causada por *M.bovis* é transmitida do bovino para animais selvagens e de animais selvagens para bovinos, pela via aerógena, e dependerá do grau de

contato que existir entre esses animais⁸⁰.

Há registros dessa transmissão em cervos e búfalos pela via respiratória e em focas, na Austrália, pelo lançamento de carcaças de bovinos tuberculosos no mar^{13, 27, 76, 97, 118}.

Animais selvagens para animais selvagens. A tuberculose causada pelo *M.bovis* é transmitida entre animais pela inalação de aerossóis infecciosos ou após o consumo de alimento infectado⁸⁹.

O íntimo contato que existe entre os animais de zoológicos e parques, favorece a transmissão da doença, a qual ocorre, provavelmente, via aerossóis, fômites, alimento e água contaminados¹¹⁸.

Bovino para animais domésticos. A transmissão ocorre nos locais onde animais domésticos estão em íntimo contato com bovinos tuberculosos (criação conjunta)⁸⁰.

Gatos - via aerógena nos estábulos e via digestiva por leite contaminado^{35, 97, 132}.

Cães - via aerógena nos estábulos^{35, 97, 132}.

Suínos - via aerógena e via digestiva por leite, carnes de abatedouros e excretas de bovinos¹³⁰.

Cabras - via aerógena ao pastarem junto com bovinos³⁵.

Animais domésticos para bovinos. Gatos e cães - via aerógena quando habitam os estábulos como sentinelas de gado leiteiro^{60, 91}.

Animais selvagens para homem. A propagação do *M.bovis*, de animais cativos em zoológicos e parques animais para o homem, ocorre pela via aerógena e há registros desta transmissão em zeladores e trabalhadores desses locais que estão em contato com alces, focas e rinocerontes^{38, 46, 78, 87, 97, 113, 114, 115, 118, 119, 127}.

Tratamento

A combinação rifampicina + isoniazida + pirazinamida que constitui o esquema triplice de tratamento da tuberculose humana, deve ser revisto no tratamento da tuberculose por *M.bovis*, uma vez que essa micobactéria é naturalmente resistente à pirazinamida³⁹.

A quimioterapia é totalmente impraticável em animais por causa do tempo de duração e do alto custo do tratamento; a freqüente recorrência da doença quando o tratamento é interrompido e a possibilidade de desenvolvimento de cepas multidroga-resistentes (MDR) de *M.bovis*. Só é justificada para o tratamento de animais raros ou de grande valor genético, além de animais de boa produção ou de alto preço^{49, 50, 61, 92, 97, 100, 119, 121}.

Prevenção e Controle

No homem as principais medidas para a prevenção e o controle da tuberculose são: procura de casos, tratamento, vacinação BCG para crianças, quimioprofilaxia, saneamento de rebanhos bovinos infectados e ingestão de leite fervido ou pasteurizado^{40, 84, 97, 105, 112, 129}.

Nos bovinos, as ações apoiam-se na instalação do diagnóstico precoce com a aplicação da prova tuberculínica intradérmica e no sacrifício dos animais tuberculina-positivos. A vacina BCG não é aplicada em bovinos devido ao baixo efeito protetor e por interferir no teste tuberculínico^{30, 36, 54, 70, 94, 97, 99, 116}.

Nos animais domésticos e selvagens, recomenda-se a eliminação dos animais infectados^{49, 89}.

Controle da tuberculose bovina no Brasil

O método básico para a erradicação da tuberculose no bovino é a aplicação da prova tuberculínica intradérmica e o abate de todos os reatores positivos, sem indenização dos criadores^{81, 82, 83}.

Como a tuberculose bovina gera conseqüências econômicas desastrosas para os pecuaristas, ainda hoje, o abate clandestino de animais tuberculosos e o comércio clandestino de leite são práticas comuns em várias regiões do Brasil^{3, 6, 8, 50}.

Em 1997, 41% do leite produzido no país era clandestino, sendo que os brasileiros consumiram esse leite também na forma de queijos, iogurtes e bebidas lácteas, cujos fabricantes falsificavam carimbos dos serviços de inspeção federal, estadual ou municipal, vendendo esses produtos em estabelecimentos que não exigiam nota fiscal e, portanto, colocando em risco a saúde da população^{6, 7}.

Na realidade, o que ocorre no Brasil é um fenômeno social complexo. A população consome o leite cru por julgá-lo "mais forte e mais saudável". Os pequenos criadores burlam a lei para sobreviver. As autoridades competentes reconhecem a gravidade do problema mas, freqüentemente, se omitem, alegando falta de recursos financeiros⁶.

Comentários Finais

Considerando:

- a declaração feita pela Organização Mundial da Saúde em 1993, colocando a tuberculose em "estado de emergência" em todo o mundo e a preocupação desta instituição em relação à considerável e contínua importância, em saúde pública, da infecção pelo *M.bovis*.

- a ampla cadeia de hospedeiros do *M.bovis*.
- a falta de informações a respeito da prevalência

da tuberculose causada por *M.bovis* no homem e no bovino, nos países em desenvolvimento.

- a pandemia HIV/AIDS, que poderá aumentar o número de casos de tuberculose humana causada por *M.bovis*.

- as falhas na diferenciação entre *M.bovis* e *M.tuberculosis*.

- a reintrodução da tuberculose em rebanhos de bovinos livres da infecção, pelos animais selvagens, e a possível perpetuação dos ciclos de transmissão da doença entre a população de animais domésticos e selvagens, o bovino e o homem.

- a confirmação da transmissão inter-humana da tuberculose causada pelo *M.bovis* em pessoas HIV-positivas.

- o aparecimento de cepas multidrogas-resistentes e a possibilidade da tuberculose ser uma doença incurável no futuro.

- atuais modismos, como o consumo de leite cru, voltam a despertar o interesse de pessoas no mundo todo.

- o abate clandestino de animais tuberculosos e o comércio clandestino de leite no Brasil.

Esta revisão evidencia:

- a importância zoonótica, em saúde pública, do *M.bovis* na tuberculose humana e animal causada por esse agente e a necessidade de concretização das recomendações da OMS, divulgadas em Genebra em 1993.

E recomenda:

- uma política de aporte de recursos materiais, humanos e financeiros que envolva cooperação internacional de órgãos vinculados à saúde pública, para que sejam atingidos os objetivos propostos pela OMS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALHAJI, I. Bovine tuberculosis: a general review with special reference to Nigeria. *Vet. Bull.*, **46**:829-37, 1976.
2. ANDRADE, G.B.; RIET-CORREA, F.; MIELKE, P.V.; MENDEZ, M.D.C.; SHILD, A.L. Estudo histológico e isolamento de micobactérias de lesões similares à tuberculose em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.*, **11**(3/4):81-6, 1991.
3. ANDRADE, L.; SANTIAGO, A.C.; ANDRADE, E.M. Caso de tuberculose pulmonar por bacilo bovino na Guanabara. *Rev. Div. Nac. Tuberc.*, **16**(63):372-90, 1972.
4. ANDRADE, L.E.C. Princípios de biologia molecular e suas aplicações em medicina. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, **39**:175-86, 1993.
5. ANERIK, A.I. Estudio experimental sobre el diagnóstico de la tuberculosis bovina mediante pruebas de cultivo e inoculación animal. *Cienc. Vet.*, Maracaibo, **4**:137-200, 1974.
6. ANTENORE, A. 41% da produção de leite é clandestina. *Folha de São Paulo*, São Paulo, 30 ago. 1998. Cad.3, p.1.

7. ANTENORE, A. Fabricantes de queijo fraudam certificado. *Folha de São Paulo*, São Paulo, 30 ago. 1998. Cad.3, p.4.
8. ANTENORE, A. Governo admite comércio de gado com tuberculose no país. *Folha de São Paulo*, São Paulo, 30 ago. 1998. Cad. 3, p. 4.
9. ARANAZ, A.; LIÉBANA, E.; MATEOS, A.; DOMINGUEZ, L.; VIDAL, D.; DOMINGO, M.; GONZOLES, O.; RODRIGUEZ-FERRI, E.F.; BUNSCHOTEN, A.E.; EMBDEN, J.D.A. Van; COUSINS, D. Spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium bovis* strains from cattle and other animals: a tool for studying epidemiology of tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, **34**:2734-40, 1996.
10. BADALÍK, L.; HONZÁTKOVÁ, Z.; KRISTÚFEK, P.; SVEJNOCHOVÁ, M.; PANIAKOVÁ, M. Surveillance of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in Slovakia. *J. R. Soc. Health*, **115**:310-3, 1995.
11. BARLOW, N.D. Bovine tuberculosis in New Zealand: epidemiology and models. *Trends Microbiol.*, **2**:119-24, 1994.
12. BARRY, T.; GLENNON, M.; SMITH, T.; GANNON, F. Detection of *Mycobacterium bovis* in bovine blood by combined PCR and DNA probe methods. *Vet. Rec.*, **132**:66-7, 1993.
13. BENGIS, R.G.; KRIEK, N.P.J.; KEET, D.F.; RAATH, J.P.; DE VOS, V.; HUCHZERMAYER, H.F.A.K. An outbreak of bovine tuberculosis in a free-living African buffalo (*Syncerus caffer - Sparman*) population in the Kruger National Park: a preliminary report. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, **63**:15-8, 1996.
14. BERGEY'S manual of systematic bacteriology. Edited by Sneath, P.H.A. et al., Williams & Wilkins, Baltimore, 1986. v.2, sec.16, p.1435-57.
15. BIER, O. *Bacteriologia e imunologia*. 19ª ed. São Paulo, Edições Melhoramentos, 1978. p.585-610: Micobactérias.
16. BLÁZQUEZ, J.; LOS MONTEROS, L.E.E. de; SAMPER, S.; MARTÍN, C.; GUERRERO, A.; COBO, J.; VANEMBDEN, J.; BAQUERO, F.; GÓMEZ-MAMPASO, E. Genetic characterization of Multidrug-Resistant *Mycobacterium bovis* strains from a hospital outbreak involving human immunodeficiency virus-positive patients. *J.Clin.Microbiol.*, **35**:1390-3, 1997.
17. BOUVET, E.; CASALINO, E.; MENDOZA-SASSI, G.; LARIVEN, S.; VALLÉE, E.; PERNET, M.; GOTTOT, S.; VACHON, F. A nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* among HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS*, **7**(11):1453-60, 1993.
18. BOVINE tuberculosis: Pennsylvania. *Morb. Mortal. Wkly. Resp.*, **39**(12):201-3, 1990.
19. BRUNINI SOBRINHO, R. Tuberculose no homem e nos animais. *Casa Agric.*, **10**(2):17-8, 1988.
20. CALERO, J.R. Incremento de la tuberculosis y coinfección con el SIDA. *An. R. Acad. Nac. Med. Madr.*, **12**:21-42, 1995.
21. CENTRO PANAMERICANO DE ZONOSIS *Bacteriologia de la tuberculosis humana y animal*. Ramos Mejia, Buenos Aires, 1979. (Serie de Monografías Científicas y Técnicas, C.P.Z., 11).
22. CENTRO PANAMERICANO DE ZONOSIS *Programas de control y erradicación de la tuberculosis bovina*. Ramos Mejia, Buenos Aires, 1983. (Publicación Especial, 4).
23. CENTRO PANAMERICANO DE ZONOSIS. *Situación de la tuberculosis bovina en América Latina y el Caribe*. Buenos Aires, 1988. (Publicación Especial, 8).
24. CENTRO PANAMERICANO DE ZONOSIS. *Guía para proyectos de tuberculosis bovina*. Buenos Aires, 1989. (Nota Técnica, 15. rev. 1).
25. CHALMERS, J.W.T.; JAMIESON, A.F.; RAFFERTY, P. An outbreak of bovine tuberculosis in two herds in south west Scotland: veterinary and human public health response. *J. Public Health Med.*, **18**:54-8, 1996.
26. CHEESEMAN, C.L.; WILESMITH, J.W.; STUART, F.A. Tuberculosis: the disease and its epidemiology in the badger, a review. *Epidemiol. Infect.*, **103**:113-25, 1989.
27. CLIFTON-HADLEY, R.S. & WILESMITH, J.W. Tuberculosis in deer: a review. *Vet. Rec.*, **129**:5-12, 1991.
28. COLEMAN, J.D. Distribution, prevalence and epidemiology of bovine tuberculosis in brushtail possums, *Trichosurus vulpecula*, in the Hohonu Range, New Zealand. *Aust. Wildl. Res.*, **15**:651-63, 1988.
29. COLLINS, C.H. & GRANGE, J.M. The bovine tubercle bacillus: a review. *J. Appl. Bacteriol.*, **55**:13-29, 1983.
30. COLLINS, F.M. The immune response to mycobacterial infection: development of new vaccines. *Vet. Microbiol.*, **40**:95-110, 1994.
31. COLLINS, D.M.; RADFORD, A.J.; LISLE, G.W. de; BILLMAN-JACOB, H. Diagnosis and epidemiology of bovine tuberculosis using molecular biological approaches. *Vet. Microbiol.*, **40**:83-94, 1994.
32. COMISION NACIONAL DE ZONOSIS. *La tuberculosis bovina en la Republica Argentina*. Buenos Aires, 1982. p. 39-62.
33. CORNER, L.A. Post mortem diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Vet. Microbiol.*, **40**:53-63, 1994.
34. COUSINS, D.V.; WILLIAMS, S.N.; ROSS, B.C.; ELLIS, T.M. Use of a repetitive element isolated from *Mycobacterium tuberculosis* in hybridization studies with *Mycobacterium bovis*: a new tool for epidemiological studies of bovine tuberculosis. *Vet. Microbiol.*, **37**:1-17, 1993.
35. COUSINS, D.V.; FRANCIS, B.R.; CASEY, R.; MAYBERRY, C. *Mycobacterium bovis* infection in a goat. *Aust. Vet. J.*, **70**:262-3, 1993.

36. DABORN, C.J. & GRANGE, J.M. HIV/AIDS and its implications for the control of animal tuberculosis. *Br. Vet. J.*, **149**:405-17, 1993.
37. DABORN, C.J.; GRANGE, J.M.; KAZWALA, R.R. The bovine tuberculosis cycle: an African perspective. *J. Appl. Bacteriol.*, **81** (Suppl.):27S-32S, 1996.
38. DALOVISIO, J.R.; STETTER, M.; MIKOTAWELLS, S. Rhinoceros' rhinorrhea: cause of an outbreak of infection due to airborne *Mycobacterium bovis* in zookeepers. *Clin. Infect. Dis.*, **15**:598-600, 1992.
39. DANKNER, W.M.; WAECKER, N.J.; ESSEY, M.A.; MOSER, K.; THOMPSON, M.; DAVIS, C.E. *Mycobacterium bovis* infections in San Diego: a clinicoepidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. *Medicine, Baltimore*, **72**:11-37, 1993.
40. DAVID, H.; BRUM, L.; PRIETO, E. *Manual de micobacteriologia em Saúde Pública. princípios e métodos*. Lisboa. Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 1994.
41. DINIZ, L.S.M.; COSTA, E.O.; FAVA NETTO, C. Importância e avaliação do teste de hipersensibilidade do tipo tardio – Tuberculina – em mamíferos silvestres mantidos em cativeiro São Paulo, Brasil. *Hora Vet.*, **14**(82):52-4, 1994.
42. DOLIN, P.J.; RAVIGLIONE, M.C.; KOCHI, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull. Pan. Am. Health Organ.*, **72**:213-20, 1994.
43. DUFFIELD, B.J. & YOUNG, D.A. Survival of *Mycobacterium bovis* in defined environmental conditions. *Vet. Microbiol.*, **10**:193-7, 1985.
44. DUMARS, A.; ROBLLOT, P.; BURUCOA, C.; ROBLLOT, F.; BRETON, I.; BECQ-GIRAUDON, B. Tuberculose généralisée à *Mycobacterium bovis* chez une malade âgée en dehors de l'infection à VIH. *Rev. Méd. Interne*, **16**(2):143-5, 1995.
45. EKDAHL, M.O.; SMITH, B.L.; MONEY, D.F.L. Tuberculosis in some wild and feral animals in New Zealand. *N. Z. Vet. J.*, **18**:44-5, 1970.
46. FANNING, A. & EDWARDS, S. *Mycobacterium bovis* infection in human beings in contact with elk (*Cervus elaphus*) in Alberta, Canada. *Lancet*, **338**:1253-5, 1991.
47. 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].
48. FESTENSTEIN, F. & GRANGE, J.M. Tuberculosis and the acquired immune deficiency syndrome: a review. *J. Appl. Bacteriol.*, **71**:19-30, 1991.
49. FLAMAND, J.R.B.; GRETH, A.; HAAGSMA, J.; GRIFFIN, F. An outbreak of tuberculosis in a captive herd of arabian oryx (*Oryx leucoryx*): diagnosis and monitoring. *Vet. Rec.*, **134**:115-8, 1994.
50. FONSECA, F.C. Como combater a brucelose e tuberculose. *Agric. Hoje*, **8**(84):20-4, 1982.
51. FONTAINE, G.A. Tuberculose des carnivores: données actuelles et perspectives. *Point. Vét.*, **26**(159):45-8, 1994.
52. GARCÍA, M.L.G.; GÓMEZ, J.L.V.; SANCHO, M.C.G.; ÁLVAREZ, R.A.S.; ZACARÍAS, F.; AMOR, J.S. Epidemiology of AIDS and tuberculosis. *Bull. Pan. Am. Health Organ.*, **29**:37-51, 1995.
53. GOODGER, J.; NOLAN, A.; RUSSEL, W.P.; DALLEY, D.J.; THORNS, C.J.; STUART, F.A.; CROSTON, P.; NEWELL, D.G. Serodiagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in badgers: development of an indirect *Mycobacterium bovis* infection. *Vet. Microbiol.*, **40**:137-51, 1994.
54. GRANGE, J.M. & COLLINS, C.H. Bovine tubercle bacilli and disease in animals and man: special article. *Epidemiol. Infect.*, **92**:221-34, 1987.
55. GRANGE, J.M.; COLLINS, J.D.; O'REILLY, L.M.; COSTELLO, E.; YATES, M.D. Identification and characteristics of *Mycobacterium bovis* isolated from cattle, badgers and deer in the Republic of Ireland. *Ir. Vet. J.*, **43**:33-5, 1990.
56. GRANGE, J.M. & YATES, M.D. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet. Microbiol.*, **40**:137-51, 1994.
57. GRANGE, J.M. & YATES, M.D. *Guidelines for speciation within the Mycobacterium tuberculosis complex*. Geneva, World Health Organization, (WHO/Zoon./94.174), 1994.
58. GRANGE, J.M.; DABORN, C.; COSIVI, O. HIV-related tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*. [Editorial] *Eur. Respir. J.*, **7**:1564-6, 1994.
59. GRANGE, J.M. Human and bovine tuberculosis: new threats from an old disease. [Editorial] *Br. Vet. J.*, **152**:3-4, 1996.
60. GREENE, G.E. *Infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1990. p.558-66: Mycobacterial infections.
61. GRETH, A.; FLAMAND, J.R.B.; DELHOMME, A. An outbreak of tuberculosis in a captive herd of arabian oryx (*Oryx leucoryx*): management. *Vet. Rec.*, **134**:165-7, 1994.
62. GRIFFIN, J.F.T. & BUCHAN, G.S. Aetiology, pathogenesis and diagnosis of *Mycobacterium bovis* in deer. *Vet. Microbiol.*, **40**:193-205, 1994.
63. GRIFFITH, A.S. Tuberculosis of the domesticated species of animals. *J. Comp. Pathol.*, **45**:53-75, 1928.
64. GRIFFITH, A.S. Tuberculosis of the domesticated species of animals. *J. Comp. Pathol.*, **45**:109-22, 1928.
65. GRIFFITH, A.S.; TYTLER, W.H.; CUMMINS, S.L.; McINTOSH, J.; WHITBY, L.E.H.; BULLOCH, W.; FLEMING, A.; OKELL, C.C.; GLOYNE, S.R. *Bacillus tuberculosis*. In: Fildes, P. & Ledingham, J.C.G., (ed.) *A system of bacteriology in relation to medicine*. London, Medical Research Council / His Majesty's Stationery Office, 1930. v.5, chap.4: 151-325.

66. GUTIÉRREZ, M.; SAMPER, S.; GAVIGAN, J.A.; MARÍN, J.F.G.; MARTÍN, C. Differentiation by molecular typing of *Mycobacterium bovis* strains causing tuberculosis in cattle and goats. *J. Clin. Microbiol.*, **33**:2953-6, 1995.
67. HADAD, D. J. Micobactérias isoladas de pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana na Grande São Paulo: aspectos microbiológicos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. São Paulo, 1994. [Dissertação de Mestrado - Escola Paulista de Medicina].
68. HANCOX, M. New human light on bovine TB in cattle and wildlife? [Letter] *Respir. Med.*, **90**:184, 1996.
69. HARDIE, R.M. & WATSON, J.M. *Mycobacterium bovis* in England and Wales: past, present and future. *Epidemiol. Infect.*, **109**:23-33, 1992.
70. HUGHES, M.S.; NEILL, S.D.; ROGERS, M.S. Vaccination of badger (*Meles meles*) against *Mycobacterium bovis*. *Vet. Microbiol.*, **51**:363-79, 1996.
71. KANTOR, I.N.; LOPEZ, B.; TORRES, P.; NADER, A.; GARCIA, V. Preliminary evaluation of a simple method for detection of bovine tuberculosis: the glutaraldehyde test. *J. Vet. Med. B*, **40**:27-30, 1993.
72. KANTOR, I.N. & RITACCO, V. Bovine tuberculosis in Latin America and the Caribbean: current status, control and eradication programs. *Vet. Microbiol.*, **40**:5-14, 1994.
73. KLEEBERG, H.H. Tuberculose humaine d'origine bovine et santé publique. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **3**:33-54, 1984.
74. KOVALYOV, G.K. On human tuberculosis due to *M.bovis*: a review. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, **33**:199-206, 1989.
75. LANGENEGGER, C.H. & LANGENEGGER, J. Resistência do gambá, *Didelphis albiventris*, à tuberculose. *Pesq. Vet. Bras.*, **5**:103-7, 1985.
76. LEPPER, A.W.D. & CORNER, L.A. Naturally occurring mycobacterioses of animals. In: Ratledge, C. & Stanford, J. *The biology of the Mycobacteria*. London, Academic Press., 1983. v.2, p. 417-521.
77. LESSLIE, I.W. Cross infections with mycobacteria between animals and man. *Bull. Union Int. Tuberc.*, **41**:285-8, 1968.
78. LISS, G.M.; WONG, L.; KITTLE, D.C.; SIMOR, A.; NAUS, M.; MARTIQUET, P.; MISENER, C.R. Occupational exposure to *Mycobacterium bovis* infection in deer and elk in Ontario. *Can. J. Public Health*, **85**:326-9, 1994.
79. LITTLE, T.W.A.; SWAN, C.; THOMPSON, H.V.; WILLESMITH, J.W. Bovine tuberculosis in domestic and wild mammals in an area of Dorset. II. The badger population, its ecology and tuberculosis status. *J. Hyg. Lond.*, **89**:211-24, 1982.
80. LITTLE, T.W.A.; SWAN, C.; THOMPSON, H.V.; WILLESMITH, J.W. Bovine tuberculosis in domestic and wild mammals in an area of Dorset. III. The prevalence of tuberculosis in mammals other than badgers and cattle. *J. Hyg. Lond.*, **89**:225-34, 1982.
81. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Defesa Animal. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, **22**(1-4), 1989. [Edição publicada em 1992].
82. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Defesa Animal. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, **25**(1-4), 1992. [Edição publicada em 1996].
83. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Defesa Animal. *Bol. Def. Sanit. Anim.*, **26**(1-4), 1993. [Edição publicada em 1997].
84. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão de Pneumologia Sanitária. Campanha Nacional contra a Tuberculose. *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*. 4ª ed. Brasília, 1994.
85. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. *Manual de bacteriologia da tuberculose*. 2ª ed. Rio de Janeiro, 1994.
86. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. *Manual de normas para o controle da tuberculose*. 4ª ed. Brasília, 1995. (Série A: Normas e Manuais Técnicos, 13).
87. MODA, G.; DABORN, C.J.; GRANGE, J.M.; COSIVI, O. The zoonotic importance of *Mycobacterium bovis*. *Tuber. Lung Dis.*, **77**:103-8, 1996.
88. MONAGHAN, M.L.; DOHERTY, M.L.; COLLINS, J.D.; KAZDA, J.F.; QUINN, P.J. The tuberculin test. *Vet. Microbiol.*, **40**:111-24, 1994.
89. MORRIS, R.S.; PFEIFFER, D.U.; JACKSON, R. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet. Microbiol.*, **40**:153-77, 1994.
90. MOTA, P.M.P.C. Diagnósticos alérgicos da tuberculina bovina. *Inf. LANARA*, Brasília, **4**(18):55-62, 1982.
91. MOTA, P.M.P.C. & NAKAJIMA, M. Tuberculose bovina. In: Charles, T.P. & Furlong, J. *Doenças dos bovinos de leite adultos*. Coronel Pacheco, EMBRAPA - CNPGL, 1992. p. 97-122.
92. NAZÁRIO, W.; MARTINI, M.; CAMBRIA, A.M. Tuberculose: um poderoso inimigo que deve ser evitado. *Balde Branco*, **22**(271):24-6, 1987.
93. NEILL, S.D.; POLLOCK, J.M.; BRYSON, D.B.; HANNA, J. Pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Vet. Microbiol.* **40**:41-52, 1994.
94. NEWELL, D.G. & HEWINSON, R.G. Control of bovine tuberculosis by vaccination. *Vet. Rec.*, **136**:459-63, 1995.
95. NOLAN, A. & WILESMITH, J.W. Tuberculosis in badgers (*Meles meles*). *Vet. Microbiol.*, **40**:179-91, 1994.

96. OLIVEIRA, S.J. de; PIANTA, C.; RAMOS, E.T.; AZEVEDO, C.A.P. de; ANTUNES, C.A.B.; SILVA, F.M. Salud publica veterinaria: un estudio sobre tuberculosis en ganado lechero. *Bol. Oficina Sanit. Panam.*, **94**:142-9, 1983.
97. O'REILLY, L.M. & DABORN, C.J. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber. Lung Dis.*, **76** (Supplement 1):1-46, 1995.
98. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Reunión internacional para la erradicación de la tuberculosis bovina en las Américas. *Bol. Oficina Sanit. Panam.*, **113**:357-60, 1992.
99. PINHEIRO, S.R. Influência da origem da estirpe AN5 de *Mycobacterium bovis*, da temperatura de contato e da matéria orgânica sobre a atividade micobactericida do hipoclorito de sódio ou de aldeídos. São Paulo, 1994. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo].
100. PRITCHARD, D.G. A century of bovine tuberculosis 1888-1988: conquest and controversy. *J. Comp. Pathol.*, **99**:357-99, 1988.
101. RAVIGLIONE, M.C.; SNIDER, D.E.; KOCHI, A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*, **273**:220-6, 1995.
102. RITACCO, V.; KANTOR, I.N.; BARRERA, L.; NADER, A.; BERNARDELLI, A.; TORREA, G.; ERRICO, F.; FLIESS, E. Assessment of the sensitivity and specificity of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the detection of Mycobacterial antibodies in bovine tuberculosis. *J. Vet. Med. B.*, **34**:119-25, 1987.
103. RITACCO, V.; LÓPEZ, B.; BARRERA, L.; NADER, A.; FLIESS, E.; KANTOR, I.N. Further evaluation of an indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of bovine tuberculosis. *J. Vet. Med. B.*, **37**:19-27, 1990.
104. RITACCO, V. & KANTOR, I.N. Zoonotic tuberculosis in Latin America. [Letter;comment] *J. Clin. Microbiol.*, **30**:3299-300, 1992.
105. ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A.B.; PAULA, A.; MAGARÃO, S.L. Tuberculose. In: Tarantino, A.B. *Doenças Pulmonares*. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990. p.233-97.
106. ROSEMBERGER, G. *Enfermedades de los bovinos*. Buenos Aires, Editorial Hemisferio Sur, 1983. v.2. p.139-51.
107. ROXO, E.; DIAS, B.C.; PORTUGAL, M.A.S.C. Tuberculose genital em bovinos. In: Congresso Brasileiro de Microbiologia, 17º, Santos, SP, 1993. *Resumos dos trabalhos*. São Paulo, Sociedade Brasileira de Microbiologia, 1993. p.170.
108. ROXO, E. Avaliação da resposta imunoalérgica cutânea à tuberculina em bubalinos (*Bubalus bubalis*). São Paulo, 1996. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo].
109. ROXO, E. Tuberculose e brucelose em búfalos. In: Oliveira, G.J.C.; Almeida, A.M.L.; Souza Filho, U.A., ed. *O búfalo no Brasil*. Cruz das Almas, BA, Escola de Agronomia da UFBA, 1997. p.185-96. [Anais do Simpósio Brasileiro de Bubalinocultura, Cruz das Almas, BA, 1996].
110. SAURET, J.; JOLIS, R.; AUSINA, V.; CASTRO, E.; CORNUDELLA, R. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*: report of 10 cases. *Tuber. Lung Dis.*, **73**:388-91, 1992.
111. SKUCE, R.A.; BRITAIN, D.; HUGHES, M.S.; BECK, L.A.; NEILL, S.D. Genomic fingerprinting of *Mycobacterium bovis* from cattle by restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Clin. Microbiol.*, **32**:2387-92, 1994.
112. SOOLINGEN, D. Van; HAAS, P.E.W. de; HAAGSMA, J.; EGER, T.; HERMANS, P.W.M.; RITTACO, V.; ALITO, A.; EMBDEN, J.D.A. Van. Use of various genetic markers in differentiation of *Mycobacterium bovis* strains from animals and humans and for studying epidemiology of bovine tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, **32**:2425-33, 1994.
113. STETTER, M.D.; MIKOTA, S.K.; GUTTER, A.F.; MONTERROSO, E.R.; DALOVISIO, J.R.; DEGRAW, C.; FARLEY, T. Epizootic of *Mycobacterium bovis* in a zoologic park. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **207**(12):1618-21, 1995.
114. TB and deer farming: return of the king's evil?. [Editorial] *Lancet*, **338** (8777):1243-4, 1991.
115. THOEN, C.O.; RICHARDS, W.D.; JARNAGIN, J.L. Mycobacteria isolated from exotic animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **170**(9):987-90, 1977.
116. THOEN, C.O.; KARLSON, A.G.; HIMES, E.M. *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: Kubica, G.P. & Wayne, L.G. *The Mycobacteria: a sourcebook*. New York, Marcel Dekker, 1984. Part B. p. 1209-35.
117. THOEN, C.O. & HIMES, E.M. Pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection. *Prog. Vet. Microbiol. Immun.*, **2**:198-214, 1986.
118. THOMPSON, P.J.; COUSINS, D.V.; GOW, B.L.; COLLINS, D.M.; WILLIAMSON, B.H.; DAGNIA, H.T. Seals, seal trainers, and Mycobacterial infection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**:164-7, 1993.
119. THOREL, M.F. & MOUTOU, F. Tuberculose et animaux sauvages. *Point Vét.*, **26**(159):27-34, 1994.
120. TÖRNING, K. Bovine tuberculosis: with a case report and some remarks. *Dis. Chest*, **47**:241-6, 1965.
121. TUBERCULOSE bovina. *Rev. Criadores*, **42**(510):94, 1972.
122. TWEDDLE, N.E. & LIVINGSTONE, P. Bovine tuberculosis control and eradication programs in Australia and New Zealand. *Vet. Microbiol.*, **40**:23-39, 1994.
123. VAITSMAN, J. Importância dos animais na expansão e transmissão da tuberculose humana. *Agric. Hoje*, **1**(6):22-3, 1975.

124. VASCONCELLOS, S.A. Epidemiologia da tuberculose: tema apresentado no Painel sobre Tuberculose. *Comun. Cient. Fac. Med. Vet. Zootec. Univ. S. Paulo*, **3**(1/2):81-9, 1979.
125. VERA, A.; COTRINA, N.; BOTELLO, A.; RIQUELME, E.; LLORENS, F. Experiencias sobre la eliminación de la tuberculosis bovina en un distrito ganadero y su efecto sobre la producción láctea. *Rev. Cubana Cienc. Vet.*, **15**:17-24, 1984.
126. WARDS, B.J.; COLLINS, D.M.; LISLE, G.W. de. Detection of *Mycobacterium bovis* in tissue by polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.*, **43**(2-3):227-40, 1995.
127. WHITING, T.L. & TESSARO, S.V. An abattoir study of tuberculosis in a herd of farmed elk. *Can. Vet. J.*, **35**:497-501, 1994.
128. WIESNER, E. *Enfermedades del ganado bovino*. Zaragoza, Acribia, 1973. p. 123-9.
129. WIESNER, E. *Enfermedades del ganado bovino*. Zaragoza, Acribia, 1973. p. 370-1.
130. WIGLE, W.D.; ASHLEY, M.J.; KILLOUGH, E.M.; COSENS, M. Bovine tuberculosis in humans in Ontario: the epidemiologic features of 31 active cases occurring between 1964 and 1970. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **106**:528-34, 1972.
131. WILESMITH, J.W.; LITTLE, T.W.A.; THOMPSON, H.V.; SWAN, C. Bovine tuberculosis in domestic and wild mammals in an area of Dorset. I. Tuberculosis in cattle. *J. Hyg. Lond.*, **89**:195-210, 1982.
132. ILESMITH, J.W. & CLIFTON-HADLEY, R.S. Tuberculosis in cats. [Letter; comment] *Vet. Rec.*, **134**:359, 1994.
133. WOLINSKY, E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **199**:107-59, 1979.
134. WOOD, P.R.; CORNER, L.A.; ROTHEL, J.S.; RIPPER, J.L.; FIFIS, T.; McCORMICK, B.S.; FRANCIS, B.; MELVILLE, L.; SMALL, K.; WHITE, K. de; TOLSON, J.; RYAN, T.J.; LISLE, G.W. de; COX, J.C.; JONES, S.L. A field evaluation of serological and cellular diagnostic tests for bovine tuberculosis. *Vet. Microbiol.*, **31**:71-9, 1992.
135. WOOD, P.R. & ROTHEL, J.S. In vitro immunodiagnostic assays for bovine tuberculosis. *Vet. Microbiol.*, **40**:125-35, 1994.
136. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Who meeting on zoonotic tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) with the participation of FAO. Geneva, 1993.
137. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Zoonotic tuberculosis (*Mycobacterium bovis*): memorandum from a WHO meeting with the participation of FAO. *Bull. World Health Organ.*, **72**:851-7, 1994.
138. YATES, M. D. The differentiation and epidemiology of the tubercle bacilli and a study into the identification of certain other mycobacteria. London, 1984. [Thesis submitted for the degree of Master of Philosophy].
139. YATES, M.D. & GRANGE, J.M. Incidence and nature of human tuberculosis due to bovine tubercle bacilli in south-east England: 1977-1987. *Epidemiol. Infect.*, **101**:225-9, 1988.
140. ZACARÍAS, F.; GONZÁLES, R.S.; CUCHÍ, P.; YÁÑEZ, A.; PERUGA, A.; MAZÍN, R.; BETTS, C.; WEISSENBACHER, M. HIV/AIDS and its interaction with tuberculosis in Latin America and the Caribbean. *Bull. Pan. Am. Health Organ.*, **28**:312-23, 1994.
141. ZAKI, M.H. & HIBBERD, M.E. The tuberculosis story: from Koch to the year 2000. *CADUEUS*, **12**:43-60, 1996.