

***Mycobacterium caprae*: um agente zoonótico ignorado da tuberculose humana**

Mycobacterium caprae: a disregarded zoonotic agent of human tuberculosis

Carlos Quelhas¹, Marta Mendes², Pedro Rosa^{3,4}, Sandra Cavaco⁵

sandra.cavaco@iniav.pt ; pedro.rosa@insa.min-saude.pt

(1) Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, Lisboa, Portugal

(2) Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

(3) Departamento de Saúde Ambiental, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa Portugal

(4) Associação Portuguesa de Saúde Ambiental. Barcelos, Portugal

(5) Laboratório Nacional de Referência de Tuberculose Bovina, Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, Oeiras, Portugal

_Resumo

A Organização Mundial de Saúde define tuberculose zoonótica como a forma de tuberculose no Homem causada predominantemente por *M. bovis*, um membro do Complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Contudo, outros membros daquele complexo, como *M. caprae*, apresentam também potencial zoonótico. Este trabalho incide sobre a tuberculose zoonótica por infeção *Mycobacterium caprae* na Europa e em Portugal, entre 2017 e 2023, com base em revisão preliminar da literatura.

Embora a incidência global daquela infeção seja baixa, em certos países europeus, como Alemanha, Áustria, Espanha e França, apresenta maior relevância. Em Portugal, estão identificados casos em bovinos e caprinos. Contudo, ao contrário dos bovinos, os caprinos apenas são testados quando em coabitação com bovinos infetados, pelo que apenas nesta situação, ou após achado de lesões suspeitas na inspeção sanitária ao abate, esta infeção naquela espécie é diagnosticada. No setor da saúde pública, após obtenção de resultado positivo para o Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, a identificação ao nível de espécie é feita apenas em situações particulares, pelo que poderá existir uma situação de subdiagnóstico.

A propagação da doença ocorre na interface Homem-Animal-Ambiente, envolvendo fatores como contaminação ambiental, circulação de *M. caprae* em pequenos ruminantes e espécies selvagens, e vias de transmissão para os humanos, nomeadamente o consumo de produtos contaminados e a exposição direta a animais infetados. Enfatiza-se assim a necessidade de uma abordagem *One Health* para monitorizar e prevenir eficazmente a tuberculose zoonótica, sugerindo-se a criação de um grupo de trabalho *One Health*, o desenvolvimento de políticas de prevenção e vigilância inter-setoriais, a análise genómica sistemática dos casos de tuberculose humana e de animais epidemiologicamente relacionados, e a sensibilização das populações com maior risco.

_Abstract

The World Health Organization defines zoonotic tuberculosis as a form of tuberculosis in humans caused predominantly by *M. bovis*, a member of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. However, other members of the complex, such as *M. caprae*, also have zoonotic potential. This work focuses on zoonotic tuberculosis caused by *Mycobacterium caprae* infection in Europe and Portugal, between 2017 and 2023, based on a preliminary literature review.

Although a low global incidence of that infection, in certain European countries, such as Germany, Austria, Spain and France, it is more relevant. In Portugal, cases were identified in cattle and goats. However, unlike cattle, goats are only tested when in cohabitation with infected cattle, so only in this situation, or after finding suspected lesions in the health inspection at slaughter, this infection in that species is diagnosed. In the Public Health sector, after obtaining a positive result for the *Mycobacterium tuberculosis* Complex, the identification to the species level is done only in particular situations, meaning that there may be a situation of underdiagnosis.

The spread of this zoonoses occurs at the Human-Animal-Environment interface, involving factors such as environmental contamination, circulation of *M. caprae* in small ruminants and wild species, and transmission routes to humans, including consumption of contaminated products and direct exposure to infected animals. All these factors highlight the importance of a *One Health* approach to effectively monitor and prevent zoonotic tuberculosis, with the creation of a *One Health* working group, the development of intersectoral prevention and surveillance policies, a systematic genomic analysis of epidemiologically related human and animal tuberculosis cases, and raising awareness of occupational risk in high-risk groups.

_Introdução e objetivo

A Organização Mundial de Saúde define tuberculose zoonótica como a forma de tuberculose no Homem causada predominantemente por *M. bovis*, um membro do Complexo *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, outros membros daquele complexo, como *M. caprae*, *M. pinnipedii*, e *M. orygis*, foram relatados como estando na origem de casos de tuberculose humana.

Com base em revisão preliminar da literatura sobre a tuberculose zoonótica por infeção *Mycobacterium caprae* na Europa e em Portugal, entre 2017 e 2023, pretendeu-se fazer uma caracterização da situação em Portugal, no que diz respeito à infeção por *M. caprae*, integrando os setores da saúde pública e sanidade animal.

_Resultados e discussão

A tuberculose zoonótica por *M. bovis* e *M. caprae* ocorre esporadicamente na União Europeia e, dos 756 casos de infeção reportados entre 2017 e 2021 no Homem, a infeção por *M. caprae* foi identificada em apenas 44 casos (tabela 1) (1). Relatórios de estudos de população e dados de laboratórios de referência nacionais e instituições de vigilância indicam que, apesar da incidência da tuberculose zoonótica por *M. caprae* no Homem ser muito baixa em todo o mundo, esta desempenha um papel importante nos países da Europa Central e do Sul, nomeadamente na Alemanha, Áustria, Espanha e França, e na Turquia, representando 0,3% de todos os casos de tuberculose (2). Contudo, poderemos estar perante uma situação de subdiagnóstico pois, apesar de a tuberculose zoonótica ser uma doença de notificação obrigatória nos 27 Estados-membros nem sempre, após a identificação do Complexo *M. tuberculosis*, é efetuada a identificação de espécie. Neste contexto, importa salientar o trabalho de Martínez-Lirola *et al.* (3), no qual a análise genómica sistemática de casos de tuberculose humana na província de Almería em Espanha e comparação com isolados bacterianos obtidos de animais epidemiologicamente

relacionados, permitiu identificar e caracterizar uma extensa zoonose endémica envolvendo *M. caprae*, que permaneceu despercebida por 18 anos. Na Alemanha, num estudo retrospectivo utilizando amostras obtidas no Homem e em animais entre 1999 e 2001, verificou-se uma prevalência de 31% de casos de tuberculose humana por *M. caprae* (4).

Relativamente a Portugal, no período entre 2017 e 2023 foram identificados, no Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose Animal (no Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária), 11 bovinos e 31 caprinos infetados por *M. caprae* (tabela 2). Contudo, em Portugal, apenas a tuberculose bovina é alvo de um programa de erradicação, não existindo nenhum programa de erradicação daquela zoonose nos caprinos, nos quais a testagem está prevista apenas nas situações de coabitação com um efetivo bovino infetado. Assim, esta infeção nos caprinos apenas é identificada naquela situação ou após achado de lesões suspeitas na inspeção sanitária ao abate, pelo que o estado sanitário daquela espécie relativamente à infeção por *M. caprae* não está caracterizado (figura 1).

No que diz respeito à tuberculose no Homem, em 2021 foram notificados 1513 casos, com o maior número de casos nos distritos do Porto, Lisboa e Setúbal. Contudo, o diagnóstico no Laboratório Nacional de Referência para Micobactérias (no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, INSA) é feito apenas até ao Complexo *M. tuberculosis*, sendo a identificação da espécie feita apenas em situações particulares, o que não permite caracterizar a situação desta zoonose em Portugal.

Tabela 1: ↓ Número de casos confirmados de tuberculose zoonótica por *M. bovis* e *M. caprae* na União Europeia (UE) no período de 2017 a 2021 ⁽¹⁾.

Nº casos confirmados na UE	2017	2018	2019	2020	2021	Total
<i>M. bovis</i>	204	168	141	96	103	712
<i>M. caprae</i>	9	13	11	3	8	44
Total	213	181	152	99	111	756

Tabela 2: ↓ Número de casos confirmados de tuberculose zoonótica por *M. caprae* em bovinos e caprinos em Portugal no período de 2017 a 2023.

Nº casos confirmados em Portugal	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Bovinos	9	0	1	1	0	0	0	11
Caprinos	0	1	0	22	0	0	9	31

_Conclusões

A propagação da tuberculose zoonótica ocorre na interface Homem – Animal – Ambiente, constituindo fatores de risco a contaminação ambiental por membros do Complexo *M. tuberculosis*, com potencial para infetar seres humanos e animais ⁽⁵⁾, a circulação de *M. caprae* nos pequenos ruminantes e em espécies selvagens ⁽⁶⁾ (javali, veado, raposa), que constitui uma fonte de infeção quer para os bovinos, com impacto negativo no sucesso do controlo da tuberculose naquela espécie, quer para o Homem e, finalmente, as vias de transmissão da tuberculose dos animais para o Homem que incluem o consumo de produtos de origem animal contaminados, bem como a exposição direta a animais infetados.

Assim, à semelhança de outras zoonoses, é necessário o envolvimento ativo de diversos setores e disciplinas, ou seja, uma abordagem *One Health*, baseada numa eficaz comunicação intersetorial (Saúde Pública – Saúde Animal – Ambiente – Saúde Ocupacional), que permitirá a monitorização de casos ao nível da Saúde Pública e Sanidade Animal, permitindo a prevenção eficaz, a deteção precoce e a tomada de medidas de controlo atempadas.

Sugere-se, assim, como prioridades em Portugal:

- A criação de um grupo de trabalho *One Health* dedica do à tuberculose zoonótica, para numa primeira fase proceder ao estudo da prevalência desta zoonose no Homem e animais;
- Desenvolver e implementar políticas e diretrizes intersetoriais para a prevenção, vigilância e diagnóstico da tuberculose zoonótica, nomeadamente:
 - A implementação de sistemas de vigilância nos pequenos ruminantes, espécies selvagens e ambiente, para avaliação da prevalência de membros do Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, nomeadamente *M. caprae*;
 - A análise genómica sistemática dos casos de tuberculose humana e de animais epidemiologicamente relacionados, para identificação atempada de surtos de tuberculose zoonótica;
- Aumentar a consciencialização da tuberculose zoonótica, com o envolvimento das principais partes interessadas públicas e privadas, alertando para a realidade do risco ocupacional e necessidade de sensibilização dos trabalhadores que lidam com animais infetados ou potencialmente infetados com tuberculose para a importância da tomada de medidas de proteção individual.

Artigo baseado em trabalho apresentado na sessão *One Health Living Labs*, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 3 de novembro 2023.

Referências bibliográficas:

- (1) European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2022 Dec 13;20(12):e07666. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7666>
- (2) Prodingner WM, Indra A, Koksalan OK, et al. *Mycobacterium caprae* infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Dec;12(12):1501-13. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.974560>
- (3) Martínez-Lirola M, Herranz M, Buenestado Serrano S, et al. A One Health approach revealed the long-term role of *Mycobacterium caprae* as the hidden cause of human tuberculosis in a region of Spain, 2003 to 2022. *Euro Surveill.* 2023 Mar;28(12):2200852. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2200852>
- (4) Kubica T, Rüsche-Gerdes S, Niemann S. *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* caused one-third of human *M. bovis*-associated tuberculosis cases reported in Germany between 1999 and 2001. *J Clin Microbiol.* 2003 Jul;41(7):3070-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.7.3070-3077.2003>
- (5) Zhang H, Liu M, Fan W, et al. The impact of *Mycobacterium tuberculosis* complex in the environment on one health approach. *Front Public Health.* 2022 Sep 7;10:994745. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.994745>
- (6) Rodríguez S, Bezos J, Romero B, et al.; Spanish Network on Surveillance and Monitoring of Animal Tuberculosis. *Mycobacterium caprae* infection in livestock and wildlife, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2011 Mar;17(3):532-5. <https://doi.org/10.3201/eid1703.100618>