

REVISTA TÓPICOS

UTILIZAÇÃO DE TÉCNICAS DE PCR NA DETECÇÃO DE TUBERCULOSE NO MONITORAMENTO DA SAÚDE EM PRIMATAS NÃO HUMANOS DE CATIVEIRO- REVISÃO DE LITERATURA

DOI: 10.5281/zenodo.12216252

Natalie Fontenla Bertolli¹
Isabele Barbieri dos Santos²

RESUMO

A conservação de primatas não humanos em ambientes controlados é crucial para avanços na pesquisa científica, especialmente em estudos biomédicos como desenvolvimento de vacinas e pesquisas comportamentais. Primatas são modelos valiosos para estudar doenças como tuberculose devido à sua capacidade de replicar aspectos relevantes da doença humana. Métodos avançados de diagnóstico, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), são essenciais para monitorar e controlar surtos de tuberculose, garantindo a saúde desses animais e contribuindo para a saúde pública global. O GeneXpert representa um avanço significativo no diagnóstico de tuberculose em primatas não humanos, garantindo detecção rápida e precisa para melhor controle e prevenção da doença.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

Palavras-chave: Tuberculose; Detecção; PCR; Primatas Não Humanos; Biomodelos.

ABSTRACT

The conservation of non-human primates in controlled environments is crucial for advances in scientific research, especially in biomedical studies such as vaccine development and behavioral research. Primates are valuable models for studying diseases such as tuberculosis due to their ability to replicate relevant aspects of human disease. Advanced diagnostic methods, such as polymerase chain reaction (PCR), are essential for monitoring and controlling tuberculosis outbreaks, ensuring the health of these animals and contributing to global public health. GeneXpert represents a significant advance in the diagnosis of tuberculosis in non-human primates, ensuring rapid and accurate detection for better control and prevention of the disease.

Keywords: Tuberculosis; Detection; PCR; Non Human Primates; Biomodels.

1 INTRODUÇÃO

A conservação de primatas não humanos mantidos em ambientes controlados, é essencial para fomentar avanços na pesquisa científica. A utilização desses animais utilizados na ciência limita-se a situações, as quais questões científicas complexas não podem ser exploradas por meio de experimentos em outras espécies menos desenvolvidas (Ong et al., 2020; Pereira, 2021). O objetivo primordial desses criadouros é disponibilizar animais para estudos científicos biomédicos, como testes de

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

medicamentos, desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas como dengue, vírus Zika, febre amarela, doença de Chagas ou tuberculose, além de pesquisas comportamentais, neurocientíficas, de conservação e reprodutivas, contribuindo assim para promover a saúde humana e animal (Mendonza; Mitman; Rosenbaum, 2020; Gomez-Laguna; Pallares; Salgueiro, 2024).

Os primatas não humanos desempenham um papel crucial na pesquisa científica devido à sua capacidade de replicar aspectos relevantes da tuberculose em humanos, incluindo susceptibilidade a cepas específicas de *Mycobacterium tuberculosis* e perfis imunológicos comparáveis (Ong et al., 2020). Estudos iniciais realizados por Leon Schmidt com *Macaca mulatta* estabeleceram esses animais como modelos valiosos para pesquisas sobre tuberculose desde as décadas de 1960 e 1970 (Scanga; Flynn, 2014; Bucsan et al., 2019).

A incidência de tuberculose em primatas não humanos (PNH) na natureza é relativamente baixa, mas aumentou significativamente desde que esses animais começaram a ser mantidos em cativeiro, seja em zoológicos ou instalações de pesquisa, e passaram a ter mais contato com humanos, resultando em surtos da doença (Mendonza; Mitman; Rosenbaum, 2020; Thomas et al., 2021). A tuberculose é uma doença infecciosa zoonótica causada pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*, que existe há milhões de anos e é prevalente em humanos. A transmissão fácil por aerossóis contribui para sua disseminação global, representando um desafio significativo para a saúde pública, especialmente entre populações

REVISTA TÓPICOS

vulneráveis devido à desnutrição e falta de condições sanitárias adequadas (Engel; Wilbur; Jones-Engel, 2013).

A disponibilidade de métodos de diagnóstico confiáveis é essencial para o controle efetivo da tuberculose em criações de primatas não humanos (Yee et al. 2022). O PCR (Polimerase Chain Reaction) é um método molecular que amplifica sequências do material genético de um organismo a partir de quantidades muito reduzidas de DNA, utilizando a enzima DNA-polimerase. Este método é capaz de detectar o DNA das micobactérias de forma mais rápida que a cultura bacteriana tradicional. Recentemente, a técnica foi aplicada em amostras de swab oral, baseando-se no princípio de que as bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* são patógenos intracelulares predominantemente respiratórios ou gastrointestinais, entrando e saindo pela cavidade oral (WHO, 2021; Gomez-Laguna; Pallares; Salgueiro, 2024). Entre 2000 e 2005, estudos com 263 primatas não humanos de 11 espécies diferentes demonstraram a presença do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) em 31,9% dos animais, sendo as maiores prevalências encontradas nos países onde o contato com humanos é mais intenso. A facilidade de obtenção da amostra, a independência do sistema imunológico do animal e a simplicidade do teste tornam o PCR promissor para o monitoramento de colônias de primatas não humanos para tuberculose (Zaporojan et al., 2024).

Diante de tamanha importância das criações controladas de PNH, a disponibilidade de métodos de diagnóstico confiáveis para tuberculose é essencial para o seu controle efetivo. Este trabalho visa revisar a literatura

REVISTA TÓPICOS

sobre a história, epidemiologia, fisiopatologia e a importância da utilização da PCR no diagnóstico da tuberculose em primatas não humano (Montali; Mikota; Cheng, 2001; Gomez-Laguna; Pallares; Salgueiro, 2024).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Histórico da tuberculose

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas mais antigas da humanidade, com evidências arqueológicas datadas de 4.400 anos em múmias egípcias, que apresentavam deformidades esqueléticas típicas da TB, conhecidas como lesões de Pott (espondilite tuberculosa) (Kock et al., 2021). Originalmente chamada de “Phthisis” por Hipócrates na Grécia antiga e de “Consumption” na literatura ocidental do século XIX, a doença passou a ser conhecida como tuberculose no ano de 1834 (Barberis et al., 2017; Gagneux, 2018).

Durante a Revolução Industrial, a migração de trabalhadores para as cidades, as condições insalubres de vida e trabalho, e a falta de saneamento básico propiciaram um ambiente ideal para a propagação da TB (Bucsan et al., 2019) As grandes epidemias do século XIX resultaram em 800 a 1.000 mortes anuais na Europa e na América do Norte, levando a doença a ser conhecida como a “peste branca” devido à palidez dos afetados e à alta mortalidade (Barberis et al., 2017).

No final do século XIX, estratégias para combater a TB incluíam a criação de dispensários para identificar focos de contágio e promover a higiene,

REVISTA TÓPICOS

além da construção de sanatórios para o isolamento e tratamento prolongado dos pacientes (Barberis et al., 2017; Engel; Wilbur; Jones-Engel, 2013). Em 1882, Robert Koch isolou e descreveu o agente causador da TB, nomeado posteriormente de *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como Bacilo de Koch (Sakamoto, 2012).

No Brasil, a TB foi introduzida durante a colonização portuguesa e se espalhou significativamente durante a Revolução Industrial, especialmente nas áreas urbanas, devido à falta de saneamento e à desinformação da população (Barberis et al., 2017). Atualmente, a TB continua sendo um problema de saúde pública global e nacional (Ong et al., 2020).

2.2 Agente etiológico

A tuberculose é causada por bactérias do gênero *Mycobacterium*, especificamente as oito espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, que incluem *M. africanum*, *M. canetti*, *M. mungi*, *M. microti*, *M. tuberculosis*, *M. bovis* e suas subespécies *M. caprae* e *M. pinnipedii* (Paton et al., 2023). A *M. tuberculosis* é a espécie de maior importância na saúde pública (Scanga; Flynn, 2014).

As micobactérias são bacilos aeróbicos não formadores de esporos e imóveis, medindo cerca de 1 a 10 μm de comprimento e 0,2 a 0,6 μm de espessura. Elas possuem uma parede celular rica em lipídios, como os ácidos micólicos, que conferem resistência a vários antibióticos e facilitam a sobrevivência dentro dos macrófagos (Kozakevich; Silva, 2015). Essa

REVISTA TÓPICOS

característica torna as micobactérias bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (Scanga; Flynn, 2014).

Embora resistentes a agentes químicos, as micobactérias são sensíveis à radiação UV e ao calor. Elas são microrganismos intracelulares facultativos de crescimento lento que podem entrar em estado de dormência dentro dos fagócitos, tornando-se reservatórios para reativação futura da doença (Monteiro, 2007).

2.3 Epidemiologia

A TB é uma doença transmissível por meio da inalação de bactérias expelidas no ar por pessoas infectadas. Cerca de um quarto da população mundial está infectada com *M. tuberculosis*, com maior incidência entre adultos, especialmente homens, e populações em situação de pobreza e vulnerabilidade, que enfrentam estigmatização e discriminação. Cerca de 85% dos casos de TB podem ser tratados com sucesso utilizando medicamentos adequados por seis meses, reduzindo significativamente a transmissão (WHO, 2021).

Globalmente, a TB é uma das dez principais causas de morte, sendo a principal doença causada por um único agente infeccioso, superando o HIV/aids. Os países do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) representam 49% da carga mundial de TB e mais de 60% da TB multirresistente (TB-MDR). O Brasil está na 20ª posição em uma lista de 30 países prioritários na vigilância da TB (WHO, 2021).

REVISTA TÓPICOS

A TB é uma doença de notificação compulsória no Brasil, monitorada por programas nacionais de vigilância e controle (Martins; Miranda, 2020). No país, a TB é a quarta causa de morte por doenças infecciosas, com cerca de 4,5 mil mortes em 2016. Os estados do Amazonas e Rio de Janeiro apresentam as maiores taxas de incidência (BRASIL, 2022).

A TB é uma complicação comum em pessoas infectadas pelo HIV, aumentando significativamente o risco de desenvolvimento da doença. Indivíduos infectados pelo HIV têm uma probabilidade anual de 8% a 10% de desenvolver TB, em comparação com 10% ao longo da vida em pessoas não infectadas (Sakamoto, 2012).

A resistência aos medicamentos é um desafio crescente no tratamento da TB. A TB multirresistente (TB-MDR) e a TB extensivamente resistente a fármacos (TB-XDR) dificultam o tratamento, exacerbadas pelo uso inadequado de medicamentos e a falta de novos tratamentos (Lekko et al., 2020; WHO, 2021). A pandemia de COVID-19 teve um impacto negativo significativo na luta contra a TB, potencialmente revertendo os progressos feitos nos últimos anos (WHO, 2021).

2.4 Fisiopatologia

2.4.1 Transmissão e Infecção Inicial

A tuberculose pulmonar ocorre quando uma pessoa doente libera no ambiente aerossóis contendo *M. tuberculosis*, que permanecem em suspensão no ar por horas, facilitando a inalação por indivíduos saudáveis

REVISTA TÓPICOS

(Balansard et al., 2019). Quando inaladas, as barreiras físicas do sistema respiratório tentam expulsar essas partículas através do mecanismo mucociliar e da presença de pelos. No entanto, os bacilos que não são detidos conseguem alcançar os alvéolos pulmonares, onde são fagocitados pelos macrófagos locais. Estes macrófagos produzem citocinas e quimiocinas, recrutando mais células imunes (neutrófilos, monócitos e linfócitos) e induzindo uma resposta inflamatória (Soto et al., 2011).

Além da via respiratória, que é a mais eficiente em animais confinados, o *M. bovis* pode ser adquirido pela ingestão de água e alimentos contaminados com secreções, fezes e urina, ou pela ingestão de leite contaminado no caso dos filhotes (Dalovisio; Stetter; Mikotawells et al., 1992). Outras formas menos frequentes de transmissão incluem mordeduras, contato com fômites contaminados e exposição iatrogênica a materiais contaminados (Kock et al., 2021).

2.4.2 Desenvolvimento da Infecção e Granuloma

Após atingir os macrófagos, os bacilos, devido à sua parede celular resistente, conseguem sobreviver e se multiplicar, causando a morte do macrófago e disseminando-se pelo hospedeiro (Wolf et al., 2015). A fase entre a entrada do bacilo e o estabelecimento da doença ativa é chamada de infecção latente, durante a qual o sistema imunológico contém as bactérias dentro de granulomas, podendo ser reativada posteriormente (Norbis et al., 2013). Indivíduos com tuberculose latente são assintomáticos e não transmitem a doença, com cerca de 90% a 95% dos imunocompetentes controlando a infecção por anos (Shah et al., 2012).

REVISTA TÓPICOS

Os granulomas são formados por macrófagos que tentam isolar o agente inflamatório, podendo se modificar em células gigantes multinucleadas circunscritas. Na periferia, linfócitos T produzem IFN- γ e TNF- α , ativando macrófagos para conter o *M. tuberculosis*. A parte central do granuloma pode apresentar necrose caseosa devido ao ambiente hostil para o bacilo (Yee et al., 2022)

2.4.3 Progressão e Disseminação da Doença

Os granulomas podem aumentar de tamanho, formando massas caseosas que se liquefazem ou mineralizam, embora a calcificação seja rara em macacos e varie entre espécies. Animais com infecção latente apresentam menos granulomas e mais lesões fibrosas (Montali; Mikota; Cheng, 2001; Frost, 2006).

A infecção primária é a inflamação inicial nos alvéolos ou intestino, podendo ser eliminada pelo sistema imunológico ou não. Se os microrganismos sobrevivem, multiplicam-se e se disseminam para linfonodos regionais, configurando o complexo primário. A tuberculose secundária ocorre quando a infecção inicial é controlada, mas o foco latente se reativa (reinfeção endógena) ou uma nova infecção ocorre (reinfeção exógena) (Campos, 2006).

A doença pode se disseminar para outros órgãos, causando tuberculose extrapulmonar com granulomas em diversos órgãos, como baço, fígado, rins, ossos e sistema nervoso. A propagação pode ocorrer por via linfo-

REVISTA TÓPICOS

hematogênica, hematogênica, por continuidade ou intracanalicular (Gomez-Laguna. Pallares; Salgueiro, 2024)

2.5 Tuberculose em Primatas Não Humanos

2.5.1 Incidência e Transmissão

A tuberculose é rara em primatas não humanos que vivem em seu habitat natural, longe dos humanos, sendo mais comum em animais em cativeiro. Os surtos frequentemente resultam da transmissão de humanos para macacos e subsequentemente entre macacos. A doença passou a ser relatada quando esses animais começaram a ser criados em cativeiros para experimentação ou zoológicos (Thomas et al., 2021).

A OMS estima que 32% da população mundial humana esteja infectada com *M. tuberculosis*, com maior incidência em regiões da Índia, Ásia e África, que fornecem a maioria dos primatas não humanos. Na década de 1950, muitos macacos importados da Índia estavam frequentemente infectados devido a condições inadequadas, mas a incidência diminuiu com medidas corretivas (WHO, 2021).

2.5.2 Patogênese e Sintomas Clínicos

A tuberculose em primatas não humanos é uma das doenças bacterianas mais relevantes, sendo os macacos do velho mundo os mais sensíveis. A doença pode ser crônica, progressiva, aguda ou latente, sem sinais clínicos (Bucsan et al., 2019). As formas mais frequentes de contágio são pelos sistemas respiratório e digestivo, dependendo da espécie e do modo de

REVISTA TÓPICOS

transmissão. Macacos Rhesus (*Macaca mulatta*) podem desenvolver formas agudas e progressivas de tuberculose (Meesawat; Warit; Hamada; Malaivijitnond, 2024).

A tuberculose simia pode ser causada por *M. tuberculosis* e *M. bovis*, sendo esta última transmitida por contato com ungulados infectados. As manifestações clínicas incluem alterações comportamentais, anorexia, letargia e morte súbita (Yee, et al., 2022). Por ser muitas vezes assintomática, a doença pode se disseminar silenciosamente entre animais em cativeiro, tornando-se uma potencial epidemia (Srilohasin et al., 2024)

Embora a doença geralmente se manifeste de forma respiratória, ela pode se disseminar para outros órgãos. Sinais clínicos de tuberculose extrapulmonar variam conforme o órgão afetado, incluindo diarreia grave na forma intestinal e paraplegia na tuberculose vertebral (Gomez-Laguna. Pallares; Salgueiro, 2024).

2.5.3 Coinfecção (*M. tuberculosis*) Mtb/vírus da imunodeficiência simia (SIV)

A coinfecção por Mtb e SIV em primatas não humanos é um modelo relevante para estudos devido à semelhança com a coinfecção HIV/TB em humanos. A coinfecção Mtb/SIV pode aumentar a gravidade da tuberculose e diminuir a sobrevivência dos animais infectados, com disseminação mais grave e maior contagem bacteriana em vários órgãos (Wolf et al., 2015).

2.6 Diagnóstico por Técnicas Moleculares

REVISTA TÓPICOS

Os métodos moleculares de diagnóstico são fundamentais devido à sua alta sensibilidade, especificidade e capacidade de detectar pequenas quantidades de bacilos, sejam eles vivos ou mortos, em um curto período. No entanto, poucos laboratórios possuem a capacitação necessária para realizar esses testes (Wolf et al., 2015).

2.6.1 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A PCR é uma técnica que permite a detecção do DNA dos bacilos da tuberculose, diferenciando-os das micobactérias não tuberculosas. Esse método pode ser aplicado a diversos tipos de amostras, como secreções nasais, fezes, lavado gástrico, lavado traqueal ou broncoalveolar, tecidos e até mesmo amostras coletadas post-mortem (Bushnitz et al., 2009). Existem várias técnicas moleculares em desenvolvimento para uso em primatas não humanos, incluindo o Spoligotyping, o Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), o Polymerase Chain Reaction-Restriction Analysis (PCR-PRA) e o Mycobacterial Interspersed Repetitive Units (MIRU) (Supply et al., 2000). Dentre essas, o GeneXpert® Mtb/RIF é o exame de escolha para triagem de macacos com suspeita de tuberculose (Zaporojan et al., 2024).

2.6.2 GeneXpert® MTB/RIF

O sistema GeneXpert® MTB/RIF foi adotado no Brasil como método diagnóstico de rotina em humanos a partir de 2013, com o apoio da OMS (Pinto et al., 2017). Este método tem se mostrado eficaz como ferramenta de triagem para infecção por tuberculose em primatas não humanos (Silva

REVISTA TÓPICOS

et al., 2015). Trata-se de um teste PCR em tempo real, automatizado, que purifica, concentra e amplifica o material genético, detectando o ácido nucleico do *M. tuberculosis* e identificando cepas resistentes à rifampicina em cerca de duas horas (Zaporojan et al., 2024).

A principal vantagem do GeneXpert é a integração e automação dos processos de preparação de amostras, amplificação e detecção em um único cartucho, minimizando a necessidade de manipulação da amostra e reduzindo o risco de contaminação cruzada (Van Rie et al., 2012). O teste em humanos envolve uma amostra de escarro tratada com um reagente contendo NaOH e isopropanol para reduzir riscos biológicos, sendo então transferida para um cartucho de plástico pré-carregado com os reagentes necessários. O cartucho é inserido no instrumento, que automatiza o processamento da amostra, a extração do DNA e a PCR em tempo real (Wolf et al., 2015)

Conforme Silva et al. (2015), o uso de amostras de swab oral, lesões e fragmentos de amostras de necropsia e biópsia demonstraram ser uma ferramenta eficaz de triagem para tuberculose em primatas não humanos com o GeneXpert® MTB/RIF. Embora este método ofereça resultados rápidos em comparação com outros métodos complementares de diagnóstico, que podem levar semanas, a cultura bacteriológica ainda é necessária por ser considerada o padrão ouro (Tueller et al., 2005).

Para um diagnóstico correto da tuberculose em um animal ou grupo de animais, recomenda-se a combinação de técnicas diagnósticas nas três vias de exploração: direta (cultura e PCR), celular (TST e IFN- γ) e sorológica

REVISTA TÓPICOS

(ensaios imunoenzimáticos). Os resultados dessas análises devem ser comparados com o histórico clínico-epidemiológico e/ou achados anatomopatológicos para ações mais coerentes na prevenção e controle da doença (Paton et al., 2023).

3 DISCUSSÃO

3.1 Tuberculose em Primatas Não Humanos

Os PNH, são vulneráveis ao *Mycobacterium tuberculosis*, o agente etiológico da tuberculose (TB) humana. Essa suscetibilidade suscita preocupações significativas sobre a possível transmissão do patógeno entre primatas não humanos e humanos. Assim, a detecção e o manejo eficiente da infecção por MTBC (Complexo *Mycobacterium tuberculosis*) em primatas não humanos são fundamentais para evitar a transmissão zoonótica, garantir o bem-estar das populações de macacos e das comunidades humanas, além de apoiar os esforços contínuos de pesquisa com primatas para obter insights sobre a patogênese da TB, imunidade, desenvolvimento de vacinas e tratamento (AFP - American Family Physician, 2020; OPAS, 2020).

3.2 Desafios no Diagnóstico da Tuberculose

O diagnóstico da TB em macacos é complexo e demorado, devido a desafios como a abordagem diagnóstica multifacetada, o potencial de reatividade cruzada nos testes, a sensibilidade limitada na detecção da doença e as dificuldades na coleta de amostras de alta qualidade (Paton et

REVISTA TÓPICOS

al., 2023). Os métodos diagnósticos atuais para detectar infecção por MTBC em macacos cynomolgus frequentemente envolvem ferramentas moleculares semelhantes às usadas no diagnóstico da TB humana, como a PCR convencional, PCR digital (dPCR), PCR em tempo real (qPCR), nested PCR e hibridização in situ por fluorescência (FISH). No entanto, os resultados desses testes podem variar entre laboratórios, devido a fatores como disparidades na composição dos reagentes, variações no desempenho do pessoal e o uso de equipamentos laboratoriais diferentes (Khurana; Aggarwal, 2020).

3.3 O Papel do GeneXpert MTB/RIF Ultra

O teste Xpert MTB/RIF Ultra tem sido reconhecido como uma ferramenta valiosa para o diagnóstico da TB em primatas não humanos. Este teste é totalmente automatizado e pode ser usado com vários tipos de espécimes clínicos. Estudos anteriores documentaram aplicações bem-sucedidas deste teste em animais de criação e selvagens como uma técnica de primeira linha para aumentar significativamente a rapidez e precisão no diagnóstico da tuberculose em macacos (WHO, 2021).

3.4 Limitações e Benefícios do GeneXpert MTB/RIF Ultra

Apesar das limitações, como a possível interferência dos inibidores na precisão dos ensaios, o risco de que a quantidade de DNA da TB na amostra fique abaixo do limiar de detecção, a necessidade de especialização laboratorial e a possibilidade de reatividade cruzada, o GeneXpert MTB/RIF Ultra se destaca por sua rapidez e eficácia. Este ensaio oferece

REVISTA TÓPICOS

informações valiosas sobre a suscetibilidade ou resistência à rifampicina, o que é crucial para o tratamento adequado da TB (AFP - American Family Physician, 2020).

O tempo de resposta para culturas de micobactérias normalmente varia de 2 a 6 semanas. A detecção precoce de casos ativos de TB usando ensaios diagnósticos mais rápidos e sensíveis, como o Xpert MTB/RIF Ultra, pode reduzir significativamente a infecciosidade e a duração da infecciosidade, facilitando o isolamento e tratamento imediato dos indivíduos infecciosos. (STOP TB PARTNERSHIP, 2024).

4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose é uma doença de grande importância epidemiológica tanto para humanos quanto para primatas não humanos. Devido às suas características insidiosas e à alta capacidade de transmissão, é essencial que animais criados em cativeiro passem por programas regulares de rastreamento, prevenção e monitoramento do *Mycobacterium* sp. Essas medidas são fundamentais para reduzir os riscos de contágio dentro das colônias. Este estudo demonstra que, apesar das dificuldades diagnósticas, a detecção precoce da TB é crucial na criação de primatas não humanos. A associação de métodos diagnósticos tem se mostrado vital para a identificação da TB, e a ampliação das medidas diagnósticas e a rotina de testes são necessárias para identificar precocemente os animais infectados, prevenindo a disseminação da doença e evitando graves problemas nos criatórios.

REVISTA TÓPICOS

Além das grandes perdas econômicas que um surto de TB pode causar, há também o risco de perda de pesquisa, especialmente se os animais infectados estiverem envolvidos em experimentação científica. Esses conhecimentos são essenciais para o desenvolvimento de novas estratégias de controle e prevenção da doença nos criatórios de primatas não humanos.

O avanço do teste Xpert MTB/RIF Ultra no diagnóstico da tuberculose (TB) tem desempenhado um papel crucial na prevenção de potenciais surtos em PNH. Sua rapidez, alta sensibilidade e especificidade tornam o ensaio uma ferramenta indispensável para laboratórios de referência em primatas não humanos, permitindo a confirmação da doença tuberculosa e a interrupção da transmissão da TB. Isso é particularmente relevante em contextos de pesquisa e manejo da vida selvagem, onde o controle da TB é um problema significativo de saúde pública. A implementação de testes Xpert anuais para detecção precoce da tuberculose em PNH suspeitos, seguida de seu isolamento através da quarentena, é altamente recomendada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFP - AMERICAN FAMILY PHYSICIAN. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment in U.S. Health Care Professionals: CDC Releases Updated Recommendations. EUA: American Family Physician, v.1, n.101, p.312-313, 2020. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0301/p312.html>. Acesso em: 25 out. 2023.

REVISTA TÓPICOS

BALANSARD, Ivan et al. Revised recommendations for health monitoring of non-human primate colonies (2018): FELASA Working Group Report. France: Laboratory Animals, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0023677219844541>. Acesso em: 21 abr. 2023.

BARBERIS, Ivan. et al. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. Journal of Preventive Medicine and Hygiene, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515626/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

BRASIL. Boletim Epidemiológico Tuberculose. Brasil/ Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2024.

BUCSAN, Allison et al. The current state of animal models and genomic approaches towards identifying and validating molecular determinants of Mycobacterium tuberculosis infection and tuberculosis disease. USA: Pathogens and Disease, v.77, n. 4, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/femspd/article/77/4/ftz037/5543892?login=true>. Acesso em: 06 abr. 2024.

BUSHMITZ, Moshe et al. Guidelines for the prevention and control of tuberculosis in non-human primates: recommendations of the European

REVISTA TÓPICOS

Primate Veterinary Association Working Group on Tuberculosis. Israel: Journal of Medical Primatology, v.38, n.1, p.59-69, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715268/>. Acesso em: 11 nov. 2023.

CAMPOS, Hisbello. Etiopatologia da tuberculose e formas clínicas/ Tuberculosis: etiopathogenesis and clinical presentations. Rio de Janeiro: Pulmão RJ, v.15, n.1, p.29-35, 2006. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-612376>. Acesso em: 28 fev. 2023.

DALOVISIO, Joseph; STETTER, Mark; MIKOTAWELLS, Susan. Rhinoceros' Rhinorrhea: Cause of an outbreak of infection due to airborne Mycobacterium bovis in zookeepers. Louisiana: Clinical Infectious Diseases, v.15, n.4, p.598–600, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1420672/#:~:text=Seven%20of%2024%20> Acesso em: 16 mar. 2024.

ENGEL, Gregory; WILBUR, Alicia Kay; JONES-ENGEL, Lisa. How well do you know your monkey TB model?. USA: J. Med. Primatol., 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23241171/>. Acesso em: 22 jan. 2021.

FROST, P. et al. Tuberculosis in Nonhuman Primates with and Emphasis on Mycobacterium bovis. Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans, Second Edition, p.271-284, 2008. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/229805899 Tuberculosis in Nonl](https://www.researchgate.net/publication/229805899_Tuberculosis_in_Nonl) Acesso em: 17 ago. 2023.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

GAGNEUX, Sebastien. Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. Switzerland: Nature reviews microbiology, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456241/>. Acesso em: 04 jul. 2023.

GOMEZ-LAGUNA, Jaime; PALLARES, Francisco; SALGUEIRO, Francisco. Editorial: Reviews in pathology of infectious diseases. Spain: Frot. Vet. Sci., v.11, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2024.1435676/full>. Acesso em: 14 jun. 2024.

KOCK, Richard et al. Zoonotic Tuberculosis – The Changing Landscape. UK: Int. J. Infect. Dis., v.113, p.S68-S72, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8672060/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

KOZAKEVICH, Gabriel Vilella; SILVA, Rosemeri Maurici da. Tuberculose: revisão de literatura. Santa Catarina: Arq. Catarinenses de Medicina, v.44, n.4, p.34-47, 2015. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/46>. Acesso em: 21 abril 2023.

KHURANA, Alkesh Kumar.; AGGARWAL, Deepak. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection European Respiratory. Sheffield: Journal European Respiratory Society, 2020. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/cont/early/2020/06/11/13993003.02105-2020>. Acesso em: 29 nov. 2022

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

LEKKO, Ysuf et al. Mycobacterium tuberculosis complex in wildlife: Review of current applications of antemortem and postmortem diagnosis. Malaysia: Vet. World., v.9, p.1822-1836, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7566238/>. Acesso em: 02 jul. 2022.

MARTINS, Vanessa de Oliveira; MIRANDA, Camila Vicente. Diagnóstico e tratamento medicamentoso em casos de tuberculose pulmonar: Revisão de literatura. Brasil: Revista multidisciplinar da Faculdade Morgana Potrich, 2020. Disponível em: <https://fampfaculdade.com.br/wp-content/uploads/2020/08/Artigo-12-DIAGN%C3%93STICO-E-TRATAMENTO-MEDICAMENTOSO-EM-CASOS-DE-TUBERCULOSE-PULMONAR-REVIS%C3%83O-DE-LITERATU.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2023.

MEESAWAT, Suthirote; WARIT, Saradee; HAMADA, Yuzuru; MALAIVIJITNOND, Suchinda. Prevalence of Mycobacterium tuberculosis Complex among Wild Rhesus Macaques and 2 Subspecies of Long-Tailed Macaques, Thailand, 2018–2022. Thailand: Emerging Infectious Diseases, v.29, n. 3, 2023. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/3/22-1486_article. Acesso em: 19 jun. 2022.

MENDONZA, Ana Patricia; MITMAN, Siena; ROSENBAUM, Marieke Hilarides. Mycobacterial Infections on Monkeys. Peru: Neglected Diseases in Monkeys, 2020. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-52283-4_4. Acesso em:

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

MONTALI, Richard; MIKOTA, S.; CHENG, L. Mycobacterium tuberculosis in zoo and wildlife species. USA: Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., v. 20, n. 1, p. 291-303. 2001 Disponível em: <https://repository.si.edu/handle/10088/4283>. Acesso em: 20 out. 2021.

MONTEIRO, Paula; GAZZETA, Cláudia. Aspectos epidemiológicos, clínicos e operacionais do controle da tuberculose em um Hospital Escola - 1999 a 2004. São José do Rio Preto: Revista Arquivos de Ciências da Saúde, v.14 n.2 p.99- 106, abr/jun. 2007. Disponível em: https://ahs.famerp.br/racs_ol/vol-14-2/IIDD180.pdf. Acesso em: 02 fev. 2023.

NORBIS, Luca et al. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. Bologna: New Microbiologica, v.36, n.2, p.111-120, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686117/>. Acesso em:

ONG, Catherine Wei Min et al. Epidemic and pandemic viral infections: impacto n tuberculosis and the lung. Singapore: European Respiratory Journal, 2020. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/56/4/2001727.short>. Acesso em: 22 abr. 2024.

OPAS – Organização Pan-americana de saúde. OPAS pede que as Américas adotem tecnolo-gias e tratamentos inovadores para eliminar a tuberculose. OPAS, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/22-3-2024->

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

[opas-pede-que-americas-adotem-tecnologias-e-tratamentos-inovadores-para-eliminar](#). Acesso em: 20 jun. 2024.

PATON, Nicholas et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. Singapore: N. Engl. Med., v.9, n.388, p.873-887, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36808186/>. Acesso em: 09 abr. 2024.

PEREIRA, Asheley Henrique Barbosa. Tuberculose em Primatas Não Humanos do Novo e do Velho Mundo. Rio de Janeiro: Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária Patologia e Ciências Clínicas – UFRRJ, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vtt-220301>. Acesso em: 02 jun. 2024.

PINTO, Márcia Ferreira Texeira. Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. Rio de Janeiro: Cad Saúde Pública, v.33, n.9, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/WvBtRNWbkvVqfQtXyMYyPHC/?lang=pt#>. Acesso em: 01 ago. 2023.

SAKAMOTO, Kaori. The pathology os Mycobacterium tuberculosis Infection. Athens: American College of Veterinary Pathologists, 2012. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300985811429313>. Acesso em: 12 jan. 2024.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

SCANGA, Charles.; FLYNN, JoAnne. Modeling tuberculosis in non-human primates. Pennsylvania: Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v.4, n.12, 2014. Disponível em:

<https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/12/a018564.full>. Acesso em: 11 nov. 2023.

SHAH, Mona et al. Epidemiology of smear-negative pulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2008. USA: Int J Tuberc Lung Dis, v.16, n.9, p.1234-1240, 2012. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22748057/>. Acesso em: 18 ago. 2023.

SILVA, Bruna Daniella de Souza Silva. Avaliação da resposta imune específica de células TCD8+ e citocinas na tuberculose humana. Goiânia: Tese (Doutorado) – Programa de pós-graduação em medicina tropical e saúde pública, Instituto de patologia tropical e saúde pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás, 2015. Disponível em:

<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/items/32ca8907-cf33-40ad-9c77-808cec9fab02>. Acesso em: 19 dez. 2023.

SOTO, Alonso et al. Validation of a clinical-radiographic score to assess the probability of pulmonary tuberculosis in suspect patients with negative sputum smears. Peru: PLoS One, v.6, 2011. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483690/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

SRILOHASIN, Prapaporn et al. Advancing tuberculosis diagnosis and management in cynomolgus macaques using Xpert MTB/RIF ultra assay. Thailand: Sci. Rep., v.14, p.1518, 2024. Disponível em:

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-51824-y>. Acesso em: 21 jan. 2024.

STOP TB PARTNERSHIP. Eliminação da Tuberculose: Brasil recebe 37a Reunião do Conselho as Stop TB Partnership com a presença dos diretores da OPAS e da OMS. Brasil: OMS, 2024. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/noticias/6-2-2024-eliminacao-da-tuberculose-brasil-recebe-37a-reuniao-do-conselho-da-stop-tb#:~:text=A%20Stop%20TB%20Partnership%20%C3%A9,parceiros%20n>

Acesso em: 15 jun. 2024.

SUPPLY, Philip et al. Variable human minisatellite-like regions in the Mycobacterium tuberculosis genome. France: Molecular Microbiology, v.36, n.3, p.762-771, 2000. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10844663/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

THOEN, C. O.; STEELE, F. H.; GILSDORF, M. F. Mycobacterium bovis infection in animals and humans. 2th ed. Ames: Blackwell Publishing Professional, c.27, p.271-284, 2006. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961469/>. Acesso em: 05 abr. 2024.

THOMAS, Julia et al. Diagnosis of tuberculosis in wildlife: a systematic review. Spain: Vet. Res., v.52, n.31, 2021. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7905575/>. Acesso em: 02 mai. 2022.

REVISTA TÓPICOS

TUELLER, C et al. Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis. Switzerland: Eur Respir J. v.26, n.5, p.767-772, 2005. Disponível em: Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264035/>. Acesso em: 05 mar. 2024.

VAN RIE, A et al. False-positive rifampicin resistance on Xpert® 58 MTB/RIF: case report and clinical implications. North Carolina: The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 16, n. 2, p. 206–208, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236921/>. Acesso em: 18 nov. 2023.

WHO - World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>. Acesso em: 15 dez. 2023.

WOLF, Tiffany et al. Noninvasive Test for Tuberculosis Detection among Primates. USA: Emerging Infectious Diseases, v.21, n.3, 2015. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKIui6t6GAxU6pZUCHYkNDKqQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2FstackCY2C&opi=89978449>. Acesso em: 29 jan. 2022.

YEE, JoAnn et al. Tuberculosis detection in nonhuman primates is enhanced by use of testing algorithms that include an interferon- γ release assay. California: Clinical Pathology, v.83, n.1, 2022. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/83/1/ajvr.21.08.0124.xml>. Acesso em: 15 fev. 2023.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

ZAPOROJAN, Natalia et al. Evolution of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis. Romania: Clin. Pract., 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2039-7283/14/2/30>. Acesso em: 04. fev. 2024.

¹ Serviço de Controle da Qualidade Animal – Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos - SCQA/FIOCRUZ/RJ - e-mail: natalie.fontenla@fiocruz.br.

² Centro de Experimentação Animal – Instituto Oswaldo Cruz – CEA/IOC/RJ – e-mail: belebarbieri@yahoo.com.br.