

**DETECÇÃO DE INTERFERON
GAMA PARA DIAGNÓSTICO
EM PRIMATAS NÃO
HUMANOS DE CATIVEIRO
NO MONITORAMENTO
SANITÁRIO DE
MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS – REVISÃO
DE LITERATURA**

Ciências Biológicas, Ciências Agrárias • 22/06/2024

REGISTRO DOI: [10.5281/zenodo.12216358](https://doi.org/10.5281/zenodo.12216358)

Natalie Fontenla Bertolli¹

Isabele Barbieri dos Santos²

RESUMO

A tuberculose (TB) continua sendo uma ameaça significativa para a saúde pública global, afetando também primatas não humanos (PNH) em cativeiro, que são altamente suscetíveis à infecção por *M. tuberculosis*. A pandemia de COVID-19 agravou a situação, aumentando a mortalidade entre indivíduos coinfectados. Os testes de detecção de interferon-gama (IGRA) surgem como ferramentas diagnósticas avançadas para TB em PNH, superando as limitações do teste cutâneo de tuberculina (TCT). Esses testes conseguem diferenciar infecções por *M. tuberculosis* da vacina BCG, proporcionando maior sensibilidade e especificidade. Isso é crucial para o monitoramento sanitário, evitando eutanásias desnecessárias e garantindo um controle mais eficaz da doença. Com o uso de IGRA, é possível detectar infecções latentes de forma mais precisa, contribuindo significativamente para a saúde e bem-estar dos PNH em cativeiro e para a saúde pública em geral.

Palavras-chave: Monitoramento Sanitário; Primatas Não Humanos; *Mycobacterium tuberculosis*; Saúde Pública.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) remains a significant threat to global public health, also affecting captive non-human primates (NHP), which are highly susceptible to *M. tuberculosis* infection. The COVID-19 pandemic has worsened the situation, increasing mortality among co-infected individuals. Interferon-gamma detection tests (IGRA) emerge as advanced diagnostic tools for TB in PNH, overcoming the limitations of the tuberculin skin test (TCT). These tests can differentiate *M. tuberculosis* infections from the BCG vaccine, providing greater sensitivity and specificity. This is crucial for health monitoring, avoiding unnecessary euthanasia and ensuring more effective control of the disease. With the use of IGRA, it is possible to detect

latent infections more accurately, contributing significantly to the health and well-being of PNH in captivity and to public health in general.

Keywords: Health Monitoring; Non-Human Primate; *Mycobacterium tuberculosis*; Public Health.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma zoonose de desafio significativo para a saúde pública, tanto no Brasil quanto globalmente (Khurana; Aggarwal, 2020; OPAS, 2020). Em 2019, mais de 4.000 pessoas morriam diariamente devido à TB (WHO, 2021). Com a chegada da pandemia de COVID-19, o risco de mortalidade entre indivíduos com tuberculose aumentou substancialmente (Fan *et al.*, 2008; Guerrini, 2021). Para aqueles coinfectados com SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis*, estima-se que o risco de morte é três vezes maior em comparação com aqueles sem coinfeção (Stop TB Partnership, 2024).

Primates não humanos (PNH) são altamente vulneráveis à infecção por *M. tuberculosis*, representando uma ameaça significativa às populações mantidas em cativeiro (Thomas *et al.*, 2021). A TB é uma das principais doenças infecciosas transmissíveis entre PNH (Mendonza; Mitman; Rosenbaum, 2001). Frequentemente, surtos da doença têm sido registrados em zoológicos, centros de reabilitação animal e instalações de pesquisa (Thomas *et al.*, 2021), resultando em alta morbidade e mortalidade (Meesawat; Warit; Hamada; Malaivijitnond, 2024).

A tuberculose geralmente provoca uma doença pulmonar progressiva em muitas espécies de PNH, sendo os macacos do Velho

Mundo, como os macacos rhesus (*Macaca mulatta*), mais suscetíveis do que os do Novo Mundo (Meesawat; Warit; Hamada; Malaivijitnond, 2024). A TB clínica só se torna evidente quando a infecção está avançada, permitindo a disseminação da doença (Lekko *et al.*, 2020).

Devido à natureza zoonótica da TB, especialmente em animais em cativeiro, esta doença é uma preocupação significativa tanto para o bem-estar animal quanto para a saúde pública (Ong *et al.*, 2020). Por isso, protocolos rigorosos foram estabelecidos para controlar a TB em PNH cativos, incluindo a eutanásia de animais que testam positivo (Löonroth *et al.*, 2010; Scanga; Flynn, 2014).

No entanto, a possibilidade de falsos positivos nos testes diagnósticos devido a reações cruzadas com micobactérias ambientais levanta o risco de eutanásia desnecessária. Por outro lado, a baixa sensibilidade dos testes diagnósticos disponíveis frequentemente resulta na não detecção de animais infectados, dificultando o controle eficaz da doença. Portanto, é essencial desenvolver métodos diagnósticos com alta sensibilidade e especificidade para um controle efetivo da TB e para evitar mortes desnecessárias (Barberis *et al.*, 2017; Srilohasin *et al.*, 2024).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA OU REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Resposta Imune à Infecção por *M. tuberculosis*

Após a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, a resposta imune celular desempenha um papel central na defesa do hospedeiro, caracterizada pela formação de granulomas que encapsulam os bacilos e limitam sua disseminação (Barberis *et al.*, 2017; Pereira, 2021). Essa resposta imune específica é fundamental para o

diagnóstico e monitoramento da tuberculose (TB), sendo avaliada por testes como os testes cutâneos de tuberculina (TCT) e os testes de liberação de interferon-gama (IFN- γ) (Lodha; Kabra, 2004; Balansard *et al.*, 2019).

Os testes cutâneos de tuberculina (TCT) são baseados na injeção intradérmica de derivado proteico purificado (PPD) de *M. tuberculosis*, que desencadeia uma resposta de hipersensibilidade tardia em indivíduos previamente sensibilizados. Esta reação é indicativa de exposição prévia ao bacilo e uma resposta imune celular adaptativa (AFP - American Family Physician, 2020).

Além do TCT, os testes de liberação de interferon-gama (IFN- γ) são desenvolvidos para detectar a produção específica desta citocina pelas células T em resposta a antígenos específicos de *M. tuberculosis*, como ESAT-6 e CFP-10. Estes testes, como o Quantiferon-TB Gold e o T-SPOT.TB, oferecem uma alternativa mais específica e menos suscetível a falsos positivos causados por micobactérias não tuberculosas, como o bacilo Calmette-Guérin (BCG) (Zaporojan *et al.*, 2024).

A compreensão detalhada da resposta imune à *M. tuberculosis* não apenas informa a escolha e interpretação dos testes diagnósticos, mas também orienta o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e vacinais contra a TB. O avanço contínuo nessa área é crucial para melhorar a precisão dos diagnósticos, reduzir a disseminação da doença e promover melhores resultados clínicos para os pacientes afetados. (Kock *et al.*, 2021).

2.2 Testes Cutâneos de Tuberculina (TCT)

Os testes cutâneos de tuberculina (TCT) são amplamente utilizados como padrão internacional para a triagem da tuberculose (TB), baseando-se na injeção intradérmica de derivado proteico purificado (PPD) de *Mycobacterium tuberculosis*. A resposta avaliada é uma reação de hipersensibilidade tardia, que se manifesta pelo inchaço no local da injeção após 48 a 72 horas (Bushnitz *et al.*, 2009)

Apesar de sua longa história de uso e relativa simplicidade, o TCT apresenta limitações significativas. Falsos-negativos podem ocorrer devido à anergia (falta de resposta imune) ou ao fato de que a resposta imune pode não estar suficientemente desenvolvida no momento do teste, especialmente em casos de infecção latente (Engel; Wilbur; Jones-Engel, 2013; Paton *et al.*, 2023). Por outro lado, falsos-positivos podem ser resultado de reações cruzadas com outras micobactérias ambientais, como *Mycobacterium avium complex* (Arend *et al.*, 2001).

Essas limitações impactam diretamente a eficácia do TCT na detecção precisa da TB, especialmente em contextos onde há exposição a múltiplas micobactérias ou em populações com variações na resposta imunológica (Kock *et al.*, 2021). Além disso, a interpretação dos resultados do TCT requer uma avaliação cuidadosa do histórico clínico e epidemiológico do paciente, bem como de achados adicionais, como imagens de radiografia torácica e testes laboratoriais complementares (Wolf *et al.*, 2015; Yee *et al.* 2022).

Embora continue sendo uma ferramenta valiosa em muitos cenários clínicos e epidemiológicos, o TCT está sendo cada vez mais complementado por métodos diagnósticos mais específicos e sensíveis (Zaporojan *et al.*, 2024), como os testes de liberação de interferon-gama (IGRA), que oferecem uma abordagem

diferenciada na identificação da infecção por *M. tuberculosis*. A busca por métodos diagnósticos mais precisos e adaptados a diferentes contextos populacionais é fundamental para o avanço no controle e na erradicação da tuberculose em nível global. (Meesawat; Warit; Hamada; Malaivijitnond, 2024)

2.3 Testes de Liberação de Interferon-Gama (IGRA)

Os testes de liberação de interferon-gama (IGRA) representam uma evolução significativa em relação aos métodos tradicionais como o teste tuberculínico (TCT), especialmente na detecção precisa de infecções por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Ao contrário do TCT, que pode produzir resultados falsos positivos devido à reação cruzada com a vacina BCG, os testes de IGRA utilizam antígenos específicos, como ESAT-6 e CFP-10, que são exclusivos de *M. tuberculosis* e não estão presentes na vacina BCG (Lekko *et al.*, 2020).

Esses testes funcionam detectando a produção de interferon-gama (IFN- γ) pelas células T quando estimuladas pelos antígenos mencionados. Existem duas principais plataformas para realizar o IGRA: ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e ELISPOT (Enzyme-Linked Immunospot Assay). Ambas as técnicas são altamente sensíveis e específicas, permitindo diferenciar entre infecção por MTB e imunização prévia com BCG ou exposição a micobactérias não tuberculosas (OPAS, 2020).

A sensibilidade dos testes de IGRA é particularmente vantajosa na detecção de infecções latentes por *M. tuberculosis*, onde o organismo está presente no corpo sem causar sintomas ativos de tuberculose. Essas infecções latentes representam um desafio

significativo para o controle da doença, uma vez que indivíduos infectados podem permanecer assintomáticos por longos períodos, tornando-se uma fonte potencial de disseminação futura (Migliori *et al.*, 2020).

Além de sua aplicação em seres humanos, os testes de IGRA também têm sido adaptados para uso em primatas não humanos (PNH), como o teste Primagam®, que utiliza antígenos semelhantes aos dos testes humanos (Lerche *et al.*, 2008). Isso é crucial para o monitoramento e controle da TB em PNH mantidos em cativeiro, onde a infecção por MTB pode ser uma preocupação significativa devido à proximidade com humanos e outros animais. A contínua pesquisa e desenvolvimento de métodos diagnósticos baseados em IGRA são fundamentais para melhorar a eficácia do controle da tuberculose em todas as suas formas e contextos (Ong *et al.*, 2020).

2.4 Identificação de Proteínas Específicas

A identificação de proteínas específicas de *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis* por meio de sequenciamento genético revolucionou os testes diagnósticos, especialmente os testes de liberação de interferon-gama (IGRA). Proteínas como ESAT-6, CFP-10 e PstS-1 foram identificadas como antígenos essenciais para a detecção da resposta imune específica à TB (Lécu *et al.*, 2008). Estes antígenos são fundamentais nos testes comerciais de IGRA amplamente utilizados, como o QuantiferonTB Gold e o T-SPOT.TB, que empregam essas proteínas para estimular células T específicas e medir a produção de interferon-gama como indicador de infecção por MTB (WHO, 2021).

No contexto de primatas não humanos, o teste Primagam® surge como uma alternativa, embora sua aplicação seja restrita devido ao custo elevado e à disponibilidade limitada (Lekko *et al.*, 2020). Este teste, baseado nos mesmos princípios dos IGRA humanos, visa detectar a resposta imune específica à TB em PNH, utilizando antígenos como ESAT-6 e CFP-10. A utilização desses testes em PNH não apenas facilita o diagnóstico precoce da infecção por MTB, mas também apoia esforços contínuos para monitorar e controlar a disseminação da doença em populações de primatas mantidos em cativeiro (Gomez-Laguna. Pallares; Salgueiro, 2024).

Apesar das vantagens oferecidas pelos testes de IGRA e pelo teste Primagam® na detecção de TB em PNH, desafios como a necessidade de adaptação dos protocolos de coleta de amostras e a validação rigorosa dos resultados continuam sendo obstáculos significativos. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais acessíveis e eficazes são essenciais para melhorar a saúde e o bem-estar desses animais, assim como para proteger a saúde pública contra a transmissão de zoonoses como a tuberculose. (Balansard *et al.*, 2019; Pereira, 2021)

2.5 Diagnóstico Molecular e PCR

A reação em cadeia da polimerase (PCR) tem se destacado como uma ferramenta poderosa no diagnóstico de tuberculose (TB) em humanos, oferecendo rapidez e precisão na detecção de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Produtos comerciais como o Xpert® MTB/RIF, desenvolvido pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), têm revolucionado o diagnóstico clínico ao permitir a detecção simultânea do MTB e de resistência à rifampicina, um dos principais medicamentos utilizados no

tratamento da TB (Paton *et al.*, 2023). Esta tecnologia tem demonstrado alta sensibilidade e especificidade, sendo amplamente adotada em programas de controle de TB em diversos países (Srilohasin *et al.*, 2024).

Em primatas não humanos (PNH), a adaptação da PCR tem mostrado resultados promissores. A técnica foi modificada para uso com amostras de *swabs* orais, tornando o procedimento menos invasivo e mais fácil de realizar em condições de campo. Estudos indicam que a PCR para *swabs* orais oferece maior confiabilidade e sensibilidade em comparação ao tradicional teste cutâneo de tuberculina (TCT), que muitas vezes apresenta limitações significativas, incluindo a possibilidade de resultados falso-negativos e falso-positivos (Cambau; Drancourt, 2014; Khurana; Aggarwal, 2020)

A aplicação da PCR em PNH envolve a extração de DNA diretamente das amostras coletadas, seguida pela amplificação de sequências específicas do DNA do MTB. Esta abordagem permite a detecção precoce da infecção, mesmo em casos onde os sinais clínicos ainda não são evidentes. Além disso, a PCR pode identificar infecções latentes, que são frequentemente difíceis de detectar com métodos tradicionais. Isso é particularmente importante para o manejo de PNH em cativeiro, onde a prevenção da disseminação da TB é crucial para a saúde das populações animais e para a proteção dos humanos que interagem com esses animais (Yee *et al.* 2022)

A implementação de técnicas de PCR em PNH também facilita a realização de estudos epidemiológicos detalhados, permitindo o rastreamento de surtos e a identificação de fontes de infecção (Ong *et al.*, 2020). Isso contribui para a formulação de estratégias de

controle mais eficazes e informadas. Por exemplo, a capacidade de detectar e tipificar diferentes cepas de MTB pode ajudar a entender a dinâmica de transmissão dentro e entre grupos de primatas, bem como entre primatas e humanos (Mendonza; Mitman; Rosenbaum, 2001).

Entretanto, a utilização de PCR em PNH não está isenta de desafios. A necessidade de equipamentos especializados e a formação técnica dos profissionais são barreiras significativas, especialmente em regiões com recursos limitados. Além disso, a interpretação dos resultados requer um entendimento aprofundado dos aspectos moleculares da TB e das variabilidades inerentes às diferentes espécies de primatas (Gomez-Laguna; Pallares; Salgueiro, 2024).

Para maximizar o potencial da PCR no diagnóstico de TB em PNH, é essencial estabelecer protocolos padronizados e garantir a qualidade das amostras e dos reagentes utilizados. Investimentos em infraestrutura laboratorial e capacitação contínua dos técnicos são fundamentais para manter a precisão e a confiabilidade dos diagnósticos (Gormus *et al.*, 2004). Colaborações internacionais e a troca de conhecimentos entre instituições de pesquisa e programas de saúde pública podem acelerar o desenvolvimento e a implementação de métodos avançados de diagnóstico molecular (Khurana; Aggarwal, 2020).

Portanto, a adaptação da PCR para o diagnóstico de TB em primatas não humanos representa um avanço significativo, oferecendo uma ferramenta robusta para a detecção precoce e precisa da doença. A combinação dessa técnica com outros métodos diagnósticos e abordagens epidemiológicas integradas pode fortalecer significativamente os esforços de controle da TB em populações de

primatas, contribuindo para a saúde animal e pública de forma abrangente (WHO, 2021).

2.6 Proteína C Reativa e Diagnóstico Combinado

A pesquisa da proteína C reativa (PCR), um marcador inflamatório amplamente utilizado na medicina humana, mostra grande potencial na identificação de tuberculose (TB) em primatas não humanos (PNH). A PCR é uma proteína de fase aguda que aumenta significativamente em resposta a inflamações e infecções, incluindo aquelas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (Montali; Mikota; Cheng, 2001; Mehra *et al.*, 2012). Estudos indicam que os níveis séricos de PCR são elevadamente associados à presença de infecção ativa por MTB, tornando-a uma ferramenta promissora para o diagnóstico de TB em PNH (Gomez-Laguna, Pallares; Salgueiro, 2024).

A utilização da PCR como parte de um diagnóstico combinado pode melhorar significativamente a acurácia diagnóstica. Embora a PCR por si só não seja específica para TB, sua aplicação em conjunto com outros métodos diagnósticos pode fornecer uma visão mais completa do estado de saúde dos PNH. Por exemplo, a combinação de PCR com testes específicos de tuberculose, como os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA), pode ajudar a distinguir entre infecções ativas e latentes, bem como entre TB e outras doenças inflamatórias ou infecciosas. (Ong *et al.*, 2020; Kock *et al.*, 2021)

A integração de métodos diagnósticos múltiplos é altamente recomendada para obter um diagnóstico mais preciso e confiável. Confrontar os resultados de testes laboratoriais com o histórico clínico-epidemiológico e achados anatomopatológicos é essencial.

Isso envolve a coleta detalhada de informações sobre o histórico de exposição dos animais, sintomas clínicos, resultados de exames físicos e de imagem, e a análise de amostras de tecidos, quando disponível (Lécu *et al.*, 2008). Essa abordagem holística permite a identificação de padrões consistentes e discrepâncias, aumentando a precisão do diagnóstico e reduzindo o risco de falsos positivos e negativos (Zaporojan *et al.*, 2024).

Ademais, a PCR pode servir como um indicador útil para monitorar a resposta ao tratamento antituberculoso em PNH. Mudanças nos níveis de PCR durante o tratamento podem refletir a eficácia terapêutica e a resolução da infecção, proporcionando um meio adicional de acompanhamento clínico. Isso é particularmente importante em cenários onde a resposta ao tratamento pode variar significativamente entre diferentes espécies de primatas, devido a diferenças imunológicas e fisiológicas. (Srilohasin *et al.*, 2024)

A implementação de um diagnóstico combinado que inclua a PCR e outros testes específicos requer um planejamento cuidadoso e a disponibilidade de recursos laboratoriais adequados. É crucial garantir que os testes sejam realizados de maneira padronizada e que os resultados sejam interpretados por profissionais experientes em patologia veterinária e doenças infecciosas de primatas. A capacitação contínua de técnicos e veterinários na interpretação de dados complexos é igualmente importante para manter a qualidade e a confiabilidade do diagnóstico (Stop TB Partnership, 2024).

Portanto, a investigação e utilização da proteína C reativa, quando combinada com outros métodos diagnósticos, representam um avanço significativo na detecção e controle da TB em primatas não humanos (Scanga; Flynn, 2014). Esta abordagem integrada não só

melhora a precisão diagnóstica, mas também contribui para a implementação de estratégias de manejo mais eficazes, garantindo a saúde e o bem-estar das populações de primatas em cativeiro e a continuidade da pesquisa científica que depende desses animais. (Arend *et al.*, 2001).

2.7 Impacto da Tuberculose em Primatas Não Humanos

A TB é uma zoonose preocupante, de fácil disseminação por aerossóis e contato direto, causando alta morbidade e mortalidade em primatas não humanos (PNH) (Byun *et al.*, 2003). Esta facilidade de transmissão representa uma ameaça não apenas para as populações de primatas mantidas em cativeiro, como em zoológicos e centros de pesquisa, mas também para a saúde pública, devido ao potencial de transmissão entre espécies, incluindo humanos. Os surtos de TB entre PNH podem resultar em medidas drásticas, como a eutanásia de animais infectados, para prevenir a propagação da doença, o que ressalta a importância de estratégias eficazes de monitoramento e controle. (Barberis *et al.*, 2017)

A pandemia de COVID-19 destacou ainda mais a importância dos primatas não humanos na pesquisa biomédica, principalmente porque esses animais são modelos essenciais para o estudo da fisiopatologia, tratamento e prevenção de doenças infecciosas que afetam os humanos (Fan *et al.*, 2008; Salgueiro *et al.*, 2020). Os PNH, especialmente os macacos rhesus e outros macacos do Velho Mundo, têm sido fundamentais para a pesquisa sobre a COVID-19, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de vacinas e terapias. No entanto, essa crescente demanda por PNH na pesquisa biomédica exacerbou a necessidade de um controle rigoroso da TB nessas populações, para garantir a saúde e a

viabilidade dos animais utilizados em estudos científicos. (Paton *et al.*, 2023)

A coexistência da TB e da COVID-19 nas mesmas populações de primatas pode complicar ainda mais o manejo e a pesquisa, visto que a coinfeção pode agravar a gravidade de ambas as doenças. Estudos mostram que indivíduos coinfectados com SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis* têm um risco aumentado de complicações e mortalidade, o que sublinha a necessidade de vigilância contínua e métodos diagnósticos eficazes (Stop TB Partnership, 2024). Para proteger a saúde dos PNH e garantir a integridade das pesquisas biomédicas, é essencial implementar protocolos de biossegurança rigorosos, incluindo testes diagnósticos regulares, quarentenas apropriadas e tratamentos eficazes (Mendonza; Mitman; Rosenbaum, 2001),

Além disso, a pandemia reforçou a necessidade de desenvolvimento e implementação de tecnologias inovadoras para o diagnóstico e controle da TB em PNH. Métodos avançados, como os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA), têm se mostrado promissores por sua alta sensibilidade e especificidade, permitindo uma detecção mais precisa e precoce da TB, diferenciando-a de outras micobactérias e infecções latentes (Thomas *et al.*, 2021). A adoção desses métodos pode reduzir a incidência de falsos positivos e negativos, melhorando a gestão da TB e evitando a eutanásia desnecessária de animais saudáveis (Barberis *et al.*, 2017).

Portanto, a pandemia de COVID-19 não apenas sublinhou a importância dos primatas não humanos na pesquisa biomédica, mas também ressaltou a urgência de um controle rigoroso e eficaz da TB nesses animais. O avanço nas tecnologias diagnósticas e a

implementação de práticas de manejo robustas são cruciais para proteger a saúde dos PNH, assegurar a continuidade da pesquisa científica e, em última análise, contribuir para o controle de doenças infecciosas que afetam tanto os animais quanto os humanos.

3 DISCUSSÃO

Apesar dos avanços na compreensão e controle da tuberculose (TB), ainda existem lacunas significativas no conhecimento sobre a epidemiologia e fisiopatologia da doença em diferentes espécies de primatas não humanos (PNH) (Wilbur *et al.*, 2012). Cada espécie de primata possui uma resposta imune distinta, o que pode influenciar de maneira substancial a eficácia e a precisão dos testes diagnósticos disponíveis. Essa variabilidade imunológica torna necessário um aprofundamento das pesquisas para desenvolver testes mais específicos e sensíveis, adaptados às peculiaridades imunológicas de cada espécie (Wolf *et al.*, 2015).

Um dos grandes desafios no controle da TB é a detecção e manejo da tuberculose latente. A TB latente é uma condição na qual os indivíduos são infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, mas não apresentam sintomas ativos da doença. Essa forma de TB pode permanecer dormente por anos e reativar-se, especialmente quando o sistema imunológico está comprometido, representando uma ameaça constante para a saúde pública e para o bem-estar dos PNH mantidos em cativeiro (Stop TB Partnership, 2021). A identificação precisa de infecções latentes é, portanto, crucial para evitar surtos e transmissão dentro das colônias de primatas (Kock *et al.*, 2021).

Outro desafio significativo é a necessidade de minimizar os falsos positivos e falsos negativos nos testes diagnósticos. Testes como o TCT, embora amplamente utilizados, podem resultar em falsos positivos devido a reações cruzadas com outras micobactérias ambientais, levando à eutanásia desnecessária de animais saudáveis. Por outro lado, a baixa sensibilidade de alguns testes pode resultar na não detecção de animais realmente infectados, dificultando o controle eficaz da doença. Portanto, há uma necessidade urgente de desenvolver e validar métodos diagnósticos com alta sensibilidade e especificidade, que possam distinguir com precisão entre infecções por *M. tuberculosis* e outras micobactérias, bem como detectar infecções latentes com confiança (Arend *et al.*, 2001; Buyn *et al.*, 2003).

Além dos desafios diagnósticos, há também a necessidade de entender melhor a interação entre TB e outras doenças, como a COVID-19. A pandemia trouxe à tona a complexidade das coinfeções e o impacto que uma doença pode ter sobre a outra. Estudos indicam que indivíduos coinfectados com SARS-CoV-2 e *M. tuberculosis* têm um risco significativamente maior de mortalidade (Stop TB Partnership, 2021), o que sublinha a importância de estratégias de diagnóstico e tratamento integradas para manejar essas coinfeções de forma eficaz.

Portanto, a pesquisa futura deve focar na caracterização detalhada da resposta imune de diferentes espécies de PNH à infecção pela doença, no desenvolvimento de testes diagnósticos mais precisos e na exploração das interações entre TB e outras doenças. Esses esforços são essenciais para melhorar o controle da TB em populações de PNH e, por extensão, em populações humanas, contribuindo para a saúde global (WHO, 2021).

A presente revisão de literatura descreveu a importância da detecção da TB por meio do desenvolvimento de tecnologias inovadoras e da formação de recursos humanos especializados. Esse esforço é essencial para fortalecer a capacidade do Brasil de enfrentar a doença de maneira autônoma e eficaz. A implantação de testes diagnósticos nacionais, como o IGRA, é um passo crucial nesse processo, pois permitirá que o país não dependa de kits importados, muitas vezes caros e de difícil aquisição. Com testes desenvolvidos localmente, a detecção precoce e precisa da TB em primatas não humanos e humanos será facilitada, melhorando o controle da doença e reduzindo sua propagação. Além disso, a capacitação de profissionais de saúde e pesquisadores é fundamental para garantir a correta aplicação e interpretação desses testes, promovendo uma resposta rápida e eficiente às infecções. Esse avanço não só beneficiará o Brasil, mas também poderá ser estendido a outras regiões endêmicas, contribuindo para a luta global contra a TB e reforçando o papel do país como líder em inovação biotecnológica e saúde pública (Zaporojan *et al.*, 2024).

4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços tecnológicos alcançados através de experimentos com primatas não humanos desempenham um papel crucial no cenário econômico global. Descobertas científicas transcendem fronteiras, impactando a saúde pública mundial. A expansão do campo de pesquisa da tuberculose (TB) em populações de primatas permitirá a realização de ensaios com maior segurança e eficácia. Isso impulsionará pesquisas aplicadas e o desenvolvimento tecnológico de produtos e procedimentos, como vacinas, kits de diagnóstico (incluindo testes de detecção de IFN- γ) e biofármacos, além de aprimorar os processos biotecnológicos.

No contexto da pandemia de COVID-19, garantir a manutenção e fornecimento de animais livres de TB é essencial para pesquisas em fisiopatologia, tratamento e prevenção da doença. Isso é particularmente importante, exceto nos casos onde se estuda a coinfeção com TB e COVID-19, onde o diagnóstico preciso dos animais infectados por *M. tuberculosis* complex (MTBc) é necessário.

Além da importância científica, o controle e estudo quanto a erradicação da TB nas colônias de criação de PNH permitirá a melhoria de protocolos e planejamento de ensaios experimentais. Isso contribuirá significativamente para o aumento da produção científica, desenvolvimento tecnológico, obtenção de patentes e o avanço contínuo no campo da experimentação com PNH.

A implantação de testes diagnósticos nacionais, como o IGRA, melhora o controle e reduz a propagação da TB em primatas não humanos, além de assegurar a capacidade do Brasil de enfrentar a doença de maneira autônoma e eficaz, sem depender da importação de kits de diagnóstico. É importante ressaltar, que o IGRA apresenta alta sensibilidade na detecção de infecções latentes por *M. tuberculosis*, o que facilita o controle da TB em populações de PNH de cativeiro.

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: [Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment in U.S. Health Care Professionals:](#)

[CDC Releases Updated Recommendations - Practice Guidelines - American Family Physician \(aafp.org\)](#). Acesso em: 25 out. 2023.

AREND, Sandra. *et al.* Repeatedly negative tuberculin skin tests followed by active tuberculosis in an immunocompetent individual. The Netherlands: **The Netherlands Journal Of Medicine**, v.58, p.76–81, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300297700001005?via%3Dihub>. Acesso em: 4 jan. 2023.

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.

BUSHMITZ, Moshe. *et al.* Guidelines for the prevention and control of tuberculosis in nonhuman primates: recommendations of the European primate veterinary association group on tuberculosis. Göttingen: **Journal Medical Primatology**, v.38, p.59-69, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0684.2008.00303.x>. Acesso em: 20 jan. 2024.

BYUN, Joon-Seok *et al.* Comparison of Indicators of Microbial Quality of Meat during Aerobic Cold Storage. Seoul: **Journal of Food Protection**, v.66, n.9, 2003, p.1733–1737, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14503737/>. Acesso em: 02 fev. 2022.

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. 2023.

FAN, Changfa *et al.* Animal models for COVID-19: advances, gaps and perspectives. **Signal Transduct Target Ther**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9261903/> Acesso em: 14 mar. 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.

GUERRINI, Anita. Animals, vaccines, and COVID-19. USA: **Endeavour**, v.25, n.3, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289630/>. Acesso em: 14 abr. 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/content/early/2020/06/11/13993003.02105-2020>. Acesso em: 29 nov. 2022.

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.

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 jun. 2023.

LERCHE, Nicholas *et al.* New approaches to tuberculosis surveillance in nonhuman primates. USA: **ILAR J.**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18323579/>. Acesso em: 21 set. 2023.

LODHA, Rakesh; KABRA, Newer diagnostic modalities for tuberculosis. India: **Indian J. Pediatr.**, v.71, n.3, p.221-7, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15080409/> . Acesso em: 17 nov. 2023.

LÖNNROTH, Knut *et al.* Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care and social development. Switzerland: **Lancet**, v.275., n.9728, p.1814-29, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488524/>. Acesso em: 10 dez. 2020.

FLYNN, Joanne; CHAN, John Ivan. Tuberculosis: Latency and Reactivation. Pittsburgh: **Infection and Immunity**, 2001. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/11937659_Tuberculosis_Latency_and_Reactivation. Acesso em: 20 ago. 2022.

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.

MEHRA, S. *et al.* The non-human primate model of tuberculosis. Covington: **Journal of Medical Primatology**, 2012. Disponível em: [The non-human primate model of tuberculosis - Kaushal - 2012 -](#)

[Journal of Medical Primatology - Wiley Online Library](#). Acesso em: 09 mar. 2021.

MIGLIORI, Giovanni Battista. *et al.* MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. Brookline: **International Journal of Infectious Diseases**, v.92, p.S15–S25, 2020.

Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197122030045X>.

Acesso em: 05 jan. 2021.

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.

OPAS – Organização Pan-americana de saúde. OPAS pede que as Américas adotem tecnologias e tratamentos inovadores para eliminar a tuberculose. **OPAS**, 2024. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/noticias/22-3-2024-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.

SALGUEIRO, Francisco. *et al.* Comparison of Rhesus And Cynomolgus Macaques As Na Infection Model for COVID-19. London:

Nature Communications, v.12, n.1, 2020. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41467-021-21389-9>. Acesso em: 23 jan. 2021.

SCANGA, Charles; FLYNN, JoAnne. Modeling Tuberculosis in Nonhuman Primates. Pennsylvania: **Cold Spring Harb. Perspect. Med.**, v. 4, n. 12, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292094/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

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: <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%20nacionais%20regionais%20e%20globais>. Acesso em: 15 jun. 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.

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.

WILBUR, Alicia Kay. TB infection in the nonhuman primate biomedical model: tip of the iceberg?. USA: **Med Hypotheses**, v.79, n.3, p.365-7, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22738906/> . Acesso em: 09 set. 2022.

WOLF, Tiffany *et al.* Noninvasive Test for Tuberculosis Detection among Primates. USA: **Emerging Infectious Diseases**, v.21, n.3, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695329/>. 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.

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: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

² Centro de Experimentação Animal – Instituto Oswaldo Cruz – CEA/IOC/RJ – e-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

