

Terça-feira, 07 de novembro de 2006.

Prof. Moisés.

Micobactérias.

O problema da tuberculose

O gênero *Mycobacterium* possui duas espécies de interesse clínico e epidemiológico: *M. tuberculosis* (MTB) e *M. leprae*. Este último não é assunto desta aula, mas deve-se dizer que desde a década de 50 um decreto nacional aboliu a terminologia Lepra para designar os portadores da doença que o microrganismo causa. A doença deve então ser chamada de Hanseníase ou Mal de Hansen.

O MTB é o principal agente bacteriano envolvido em doenças em todo o mundo: é responsável por cerca de 5 milhões de mortes todo ano.

Pode-se dizer que a tuberculose é uma doença eminentemente de pobre e que está relacionada com países em desenvolvimento. Outra característica importante desta doença é a maior prevalência de casos em regiões urbanas, ou seja, em aglomerados de pessoas. Além de as regiões urbanas contarem com aglomerados, elas são os maiores alvos da TB porque também apresentam um maior número de indivíduos. A TB também atinge em grande proporção pessoas que possuem um menor nível de instrução, o que dificulta o tratamento.

Estima-se que um terço da população da Terra esteja infectada pela bactéria (1.328.000.000), especialmente na China, Índia, África e alguns países da América Latina.

Infecção x Doença

Infecção é o processo em que o m-o se instala no hospedeiro, causando ou não doença.

Doença é o processo em que há danos, lesões malélicas ao hospedeiro.

Desse modo, o termo infectado significa que o indivíduo alberga o m-o, sem necessariamente estar doente.

Transmissão

O bacilo da tuberculose é transmitido por meio da tosse que permite que partículas de escarro ou de secreções pulmonares que contêm este microrganismo entrem em contato com outras pessoas. Dessas gotículas, as maiores se depositam e as menores permanecem no ar. Estas últimas são mais infectantes e apresentam de 1 a 5 micobactérias/gotícula. Atenta-se novamente que a bactéria pode permanecer em estado de latência no indivíduo: ele se infecta e não está doente. Assim, o indivíduo infectado pode ou não transmitir a doença.

A única forma de transmissão da TB é a pulmonar. As formas renal, óssea, etc não são transmitidas.

Características individuais associadas à TB

Renda familiar baixa, educação precária, habitação ruim, famílias numerosas, aglomeração humana, desnutrição, etilismo e outros vícios, infecções associadas, difícil acesso à saúde e serviços de saúde precários.

Dois outras situações que agravam a situação da TB

➤ **A co-infecção TB-HIV/AIDS:** os países que apresentam alta prevalência de HIV têm nos indivíduos infectados pelo MTB maiores chances de desenvolvimento da TB. Isto ocorre porque o HIV compromete a resposta Th1, ou seja, o HIV deprime o sistema imune facilitando a manifestação da doença.

➤ **A multi-droga resistência:** o único mecanismo de resistência que se tem conhecimento no MTB é ocorrência de mutações pontuais, ou seja, a simples troca de uma base nitrogenada que modifica uma proteína que seria o sítio alvo de ação de um antibiótico.

A mutação é variável de acordo com a droga e ocorre uma vez a cada 10^7 gerações, para cada ATB.

No tratamento da TB utilizam-se basicamente isoniazida (INH), rifampicina (RMP) e pirazinamida.

Do exposto acima, haveria numa lesão 1 mutante resistente a INH para cada 10^7 bactérias. Considerando que numa lesão pulmonar há de 10^9 a 10^{10} microrganismos, tem-se um número maior de mutantes. Exatamente por isso utiliza-se a poliantimicrobiano-terapia: se uma espécie é resistente a uma droga, deve ser sensível à outra. A probabilidade de uma bactéria ser resistente a ambas as drogas (RMP+INH) seria de um mutante para cada 10^{15} bactérias, ou seja, é um evento bastante raro.

Tratamento

O tratamento da forma pulmonar da Tuberculose é longo (normalmente 6 meses) e a irregularidade na ingestão dos medicamentos, associada à interrupção do tratamento e, mais ainda, à administração de subdoses,

desencadeia a resistência. A subdose seleciona mutantes eliminando as bactérias sensíveis e permitindo a sobrevivência das resistentes até o momento em que há uma inversão de população e as resistentes passam a prevalecer.

O tratamento de primeira escolha da TB envolve, como dito, isoniazida, rifampicina e pirazinamida.

Entretanto, pode-se usar drogas de segunda escolha cuja eficiência é inferior.

A estreptomicina ainda é uma boa droga para tratar a doença, mas por ser injetável dificulta sua administração. Além disso, pode-se utilizar etambutol e alguma quinolona.

Como dispomos de poucas drogas para eliminar o MTB, a resistência a essas 3 principais traduz-se num prognóstico ruim.

O fundamental para se obter êxito no tratamento é a boa comunicação com o paciente: o tratamento é longo e o doente normalmente é pouco esclarecido devendo ser orientado da importância de não interromper o uso da medicação.

OBS:

Multiresistência pela OMS: resistência à INH + RMP.

Multiresistência no Brasil: resistência à INH + RMP + outra droga.

Deteccção

A deteção do MTB é por meio da baciloscopia do escarro: baciloscopia positiva significa que o indivíduo está transmitindo o parasita.

Indicadores epidemiológicos da TB

➤ **Risco de infecção:** mede o número de indivíduos infectados.

Para definir os infectados utiliza-se um método que **não é diagnóstico**: o PPD permite simplesmente dizer se o indivíduo está infectado ou não. O MTB produz um certo número de proteínas que são concentradas e filtradas dando origem ao PPD (derivado protéico purificado) ou tuberculina. Aplica-se o PPD na região anterior do antebraço e aguarda-se 72 horas para observar a reação de hipersensibilidade tardia: os linfócitos sensibilizados migram para o local e promovem uma reação inflamatória. Na região, forma-se uma endureção pela migração das células. Se esta endureção for maior do que 10 mm significa que o paciente está infectado. Em indivíduos com o HIV considera-se positivo o teste cuja endureção for maior do que 5 mm uma vez que a imunossupressão presente nestas pessoas promove uma resposta inflamatória, com conseqüente migração celular, de menor intensidade.

Existe uma probabilidade pequena de pessoas que são anérgicas ou que estão em fase avançada da doença terem PPD negativo, mesmo estando infectadas.

Acredita-se que a vacina BCG faz o PPD ficar positivo até 5 anos depois de aplicada.

OBS:

Assim como não existe exame de sangue, não há exame de escarro. O correto é exame bacteriológico para pesquisa de bactéria no sangue ou no escarro.

➤ **Morbidade:** mede o número de indivíduos doentes.

➤ **Mortalidade:** mede o número de mortos.

O grande problema da TB é a possibilidade de recidivas

Controle

A TB é difícil de ser controlada pelo (a):

➤ Dificuldade do tratamento: existem locais em que a média de abandono é de 50%.

➤ Pobreza da população: que se reflete em pessoas com menor grau de instrução que conseqüentemente conduzem o tratamento de maneira incorreta. Além disso, a pobreza também forma bolsões que facilitam a transmissão.

➤ Grande número de pessoas já infectadas.

➤ Evolução do HIV.

➤ Forma de transmissão ser aérea: as doenças de transmissão aérea são muito mais difíceis de serem controladas.

Prevenção

A BCG previne as formas mais graves da TB, especialmente nas crianças. Nestas, previne a forma aguda fatal da TB, ou seja, a meningoencefalite tuberculosa. Na fase adulta a BCG não tem a mesma eficácia e por isso não é administrada.

Características da bactéria

- Bacilo imóvel que não esporula.
- Cápsula lipídica.
- Ácido-álcool resistente.
- Aeróbio obrigatório (transmissão aerógena).
- Parasita intracelular facultativo.
- Crescimento lento.
- Dormência por longo tempo.
- Resistência a agentes químicos.
- Sensível aos agentes físicos.

O MTB apresenta parede celular rica em glicolípido (60% de glicolípidos, além do Peptidoglicano) o que garante resistência à grande maioria dos antibióticos. Essa parede impede a penetração de ATB e faz com que a bactéria seja resistente a álcool e ácidos (Ziehl-Neelsen).

A parede destes microrganismos também possui ácidos micólicos que lhes confere a característica vermelha no teste de ácido-álcool-resistência pela retenção da fucsina.

Essas duas características da parede celular auxiliam no diagnóstico, tanto por meio da cultura quanto pela baciloscopia.

Para separar a bactéria da TB do escarro, este deve ser exposto ao hidróxido de sódio, meio em que só sobrevive o *Mycobacterium tuberculosis*.

O tempo de geração da bactéria é extremamente longo: para que uma bactéria se divida são necessárias 18 horas. Desse modo:

- A evolução da doença é longa (característica da bactéria associada a patogenia).
- O tratamento é longo (característica da bactéria associada ao tratamento): uma vez que as drogas só atingem a bactéria na fase exponencial.
- A cultura é lenta (característica da bactéria associada ao tratamento): apesar de ser mais sensível do que a baciloscopia, a cultura é mais lenta. Em média, vê-se o crescimento da bactéria em cerca de 20 a 30 dias. A cultura é muito boa para detectar a bactéria em pacientes na fase inicial da doença. Ela é mais sensível, vê até 10^{10} bactérias enquanto a baciloscopia exige um número muito maior.

A parede celular do MTB também está relacionada com a formação de granulomas pela resposta Th1: o indivíduo doente tosse e outro susceptível inala. As partículas são depositadas nos alvéolos (nidação alveolar) onde se desencadeia uma resposta inespecífica. Forma-se uma inflamação local com a migração de macrófagos: as bactérias são fagocitadas, apresentadas e há liberação de citocinas. Se neste momento o sistema imune conseguir conter a bactéria pode-se formar um pequeno granuloma onde os monócitos transformam-se em células Epitelióides (multinucleadas e gigantes, que ficam na região central do granuloma) e de Langhans (que envolvem a bactéria). Ao redor forma-se uma coroa de linfócitos que medeia o controle da ativação de monócitos e a destruição de bactérias pela produção de citocinas pró e antiinflamatórias. A infecção pode ser debelada ou a bactéria pode permanecer em estado de latência indefinidamente. Não se sabe exatamente porque posteriormente o indivíduo pode adoecer e menos de 5% das pessoas adoecem até os primeiros anos de infecção.

Deve-se atentar para o fato de que a bactéria desencadeia a resposta inflamatória e a doença é causada pela produção de citocinas pelos linfócitos que conseqüentemente promove a morte das células adjacentes. Por fim, temos um processo chamado de necrose caseosa.

Lesões cavitárias constituem a destruição do parênquima pulmonar.

Postulado de Rit

Rit postulou que a probabilidade do indivíduo adoecer é:

$$D = N \times V \times H / R_n \times R_a$$

Onde:

N = número de bactérias.

V = virulência.

H = nível de hipersensibilidade tardia.

R_n = resistência inata.

R_a = resistência adquirida.

Método de Ziehl-Neelsen

Este método consiste em se tratar o esfregaço por fucsina e, em seguida por uma mistura de álcool (97%) e ácido clorídrico (3%). Depois de lavado com água, o esfregaço é corado com azul de metileno. As bactérias que retêm a fucsina (BAAR) adquirem a cor deste corante (vermelho), e as que não retêm, se coram pelo azul de metileno.

Assim como adicionei o Método de Ziehl-Neelsen por acreditar ser uma possível questão de prova, descrevo abaixo os meios diagnósticos bacteriológicos para detecção da TB pulmonar, bem como suas vantagens e desvantagens (que já foram alvo de questionamento em avaliações). A princípio gostaria que fosse dada especial atenção ao fato de que o PPD (Teste de Mantoux) não é um método diagnóstico e simplesmente indica se um indivíduo está infectado ou não, podendo também significar em caso de positivo, que o paciente teve uma tuberculose curada.

A) Baciloscopia de escarro (exame bacteriológico para pesquisa de bactérias no escarro):

Vantagens: Simples, barato e é o mais utilizado.

Desvantagens: Pouca sensibilidade e especificidade.

B) Cultura do escarro:

Vantagens:

- Maior sensibilidade: detecta a presença de bacilos em menores quantidades do que a baciloscopia (ideal para as fases iniciais da doença).
- Mais específico.
- Permite testes com antimicrobianos devido ao isolamento da micobactéria.

Desvantagens:

- Caro.
- Mais lento: o tempo de geração da bactéria é de 18 horas e o crescimento só começa a ser observado entre 20 a 30 dias depois da incubação.

A seguir segue um texto sobre Tuberculose e Hanseníase que foi retirado do site de microbiologia da UNICAMP. Sugiro a leitura.

Micobactérias

O gênero *Mycobacterium* contém grande número de espécies, microrganismos saprófitas que não causam tuberculose micobacteriana e microrganismos parasitas, incluindo os dois principais patógenos humanos, *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*.

As micobactérias são bacilos finos, diferentes das demais bactérias em uma série de propriedades, muitas das quais estão relacionadas com a quantidade e tipos de lipídeos complexos que estes germes contêm na parede celular. São germes aeróbios estritos. Várias evidências sugerem que a predileção do *Mycobacterium tuberculosis* pelos pulmões está relacionada com a tensão de CO₂ neste órgão.

As células bacterianas são de crescimento lento, imóveis, não esporuladas. A lentidão do crescimento parece também estar relacionada à absorção mais demorada de nutrientes, provavelmente devido a grande quantidade de lipídeos da parede. Além do interesse diagnóstico, o crescimento lento está relacionado com o quadro clínico da tuberculose.

A temperatura ótima de crescimento das micobactérias é variável. As que crescem o melhor em temperatura inferior a 37 C, como *Mycobacterium marium* e *M. ulcerans*, geralmente causam somente uma infecção cutânea, uma vez que a temperatura da pele é mais baixa que a das regiões mais profundas do organismo. Presume-se

também que a localização preferencial da lepra nas extremidades do corpo (dedos, nariz, lóbulos da orelha) esteja relacionada por sua preferência a temperaturas baixas.

As micobactérias são ácido-álcool resistentes (BAAR), o que significa que durante os procedimentos de coloração pela fucsina, não se deixam decorar por uma mistura de álcool e ácido clorídrico. Esta propriedade parece decorrer da firme fixação da fucsina a certos lipídeos da parede. O método para se verificar se uma bactéria é BAAR, é o de Ziehl-Neelsen.

Este método consiste em se tratar o esfregaço por fucsina e, em seguida por uma mistura de álcool (97%) e ácido clorídrico (3%). Depois de lavado com água, o esfregaço é corado com azul de metileno. As bactérias que retêm a fucsina (BAAR) adquirem a cor deste corante (vermelho), e as que não retêm, se coram pelo azul de metileno.

Provavelmente devido à riqueza em lipídeos, as micobactérias também são mais resistentes do que as outras bactérias ao hidróxido de sódio, ácido sulfúrico e a certos anti-sépticos. Esta propriedade é explorada no diagnóstico laboratorial, pois permite destruir a microbiota normal, presentes nos espécimes clínicos, sem afetar a viabilidade das micobactérias. Os lipídeos podem explicar a maior resistência das micobactérias a muitos antibióticos, bem como o mecanismo de ação da isoniazida (usada no tratamento), que interfere na síntese de ácidos graxos.

São germes intracelulares facultativos, que proliferam no interior de macrófagos. As células são adjuvantes, uma vez que, quando injetadas com um antígeno, estimulam a produção de anticorpos contra estes antígenos. As micobactérias não produzem fatores de virulência que possam explicar as manifestações clínicas de suas infecções. Estas são predominantemente decorrentes da resposta do hospedeiro à infecção e aos antígenos das micobactérias.

De modo geral, as infecções causadas por micobactérias acompanham um quadro de hipersensibilidade tardia e de imunidade celular. Os dois fenômenos têm sido mais estudados na tuberculose, onde aparecem ao mesmo tempo e estão sempre associados. A pesquisa de hipersensibilidade tardia e de imunidade celular pode ser feita com injeção intradérmica de tuberculina. Esta substância é na realidade, uma mistura de proteínas de baixo peso molecular, produzidas pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Quando parcialmente purificada, recebe a designação PPD (purified protein derivate).

Mycobacterium tuberculosis

Patogenicidade:

O microrganismo é geralmente transmitido por gotículas de secreções (como de tosse) provenientes de uma pessoa com tuberculose ativa. É muito estável em tais gotículas e no escarro, podendo permanecer viável mesmo no escarro seco por até seis semanas. O *M. tuberculosis* das gotículas é então, inalado e atinge um ambiente altamente aeróbio do pulmão, onde produz uma pneumonite não-específica. Histologicamente, a resposta inicial é exsudativa, seguida por uma resposta granulomatosa, durante o qual o paciente desenvolve a hipersensibilidade tardia que é característica da doença.

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* geralmente se inicia no parênquima dos lobos pulmonares inferiores, passando em seguida para os nódulos linfáticos da região hilar, de onde é levada para vários órgãos e tecidos, pela corrente sanguínea. A infecção do parênquima pulmonar e dos nódulos linfáticos da região hilar é chamada complexo primário e este, juntamente com os focos infecciosos que se formam nos diferentes órgãos e tecidos, infecção primária.

Estes focos são encontrados principalmente nos órgãos e tecidos onde uma tensão apropriada de O₂ favorece a proliferação do *Mycobacterium tuberculosis*, isto é, ápices pulmonares, rins, extremidades dos ossos longos, nódulos linfáticos e etc. Embora a bactéria esteja viva nestes focos, ela se encontra em estado de latência, uma vez que não se multiplica ou o faz de maneira insignificante e irregular. Este estado infeccioso é denominado de tuberculose-infecção, para contrastar com o estado oposto, que é denominado de tuberculose doença. Na grande maioria das vezes, o único sinal de existência de tuberculose-infecção é a presença de hipersensibilidade tardia, que pode ser demonstrada pela injeção intradérmica de tuberculina ou PPD. Alguns indivíduos, entretanto, podem também apresentar o complexo primário calcificado, chamado complexo de Gonh, que só pode ser demonstrado pelo exame radiológico dos pulmões.

O tempo necessário para a reativação de um foco de infecção latente é bastante variável, podendo ser meses ou anos. Em muitos indivíduos ele permanece latente por toda vida. Existem na literatura diversos estudos sobre a provável influência da idade, sexo, fatores étnicos e constituição genética. De qualquer modo, os fatores que realmente predominam no processo de reativação não são bem conhecidos, mas estão intimamente ligados a uma diminuição das defesas orgânicas. A doença é geralmente associada com falta de higiene e condições de moradia em locais aglomerados.

Diagnóstico:

O diagnóstico pode ser feito pelo exame microscópio de esfregaços corados pelo método de Ziehl-Neelsen e pela cultura. O material clínico selecionado para exame depende da localização da doença. Nas infecções pulmonares, colhe-se o escarro; nas urinárias, a urina.

A cultura é o método de escolha para o diagnóstico das infecções por micobactérias, porque além de permitir o diagnóstico específico, possibilita o isolamento da bactéria para a realização de testes de sensibilidade aos antibióticos.

Também tida como bastante útil no diagnóstico laboratorial da tuberculose, a inoculação de cobaias com espécimes clínicos, apresenta hoje algumas desvantagens: contaminação de pessoas que manipulam estes animais, a doença experimental demora de 4 a 6 semanas para se desenvolver, geralmente a inoculação é por via intramuscular, e não dispensa o cultivo e identificação da bactéria a partir das lesões encontradas nestes animais.

Recentemente foram preparadas sondas genéticas que permitem a rápida identificação das espécies *M. tuberculosis*, *M. avium*, entre outras.

A pesquisa de hipersensibilidade tardia também é um recurso de diagnóstico bastante útil. Esta pesquisa geralmente é feita pelo teste de Mantoux, que consiste na injeção intradérmica, na face anterior do antebraço, de 0,1 mL de tuberculina ou PPD. Considera-se o teste positivo, quando aparece, em 48 horas, no local da injeção, uma área endurecida de pelo menos 5mm de diâmetro. O teste de Mantoux positivo não indica doença, mas apenas hipersensibilidade tardia, que pode ter se originado de uma infecção primária (assintomática) ou de uma tuberculose curada. O teste negativo indica que o indivíduo não deve ter tido contato com o bacilo da tuberculose, ou teve contato e nunca desenvolveu a doença.

Tratamento:

As drogas mais usadas no tratamento das infecções causadas pelo *M. tuberculosis* costumam ser divididas em drogas de primeira e segunda linha. As de primeira linha são as preferidas, por serem mais ativas e menos tóxicas, e as de segunda linha são menos ativas e mais tóxicas. As drogas de primeira linha são: isoniazida, pirazinamida, estreptomicina e etambutol. São consideradas de segunda linha o ácido para-amino-salicílico (PAS), etionamida (derivado do ácido micólico), tiacetozona, e os seguintes antibióticos: canamicina, viomicina, capreomicina e amicacina.

Imunidade:

No Brasil, a vacina usada é a BCG (bacilo de Calmette-Guérin), que é uma mutante atenuada do *Mycobacterium bovis*. Embora cause infecção no homem, esta mutante não provoca doença. A proteção conferida pela vacinação não é total, mas é bastante satisfatória.

Os indivíduos vacinados adquirem hipersensibilidade tardia, passando a reagir positivamente ao teste de Mantoux.

Mycobacterium leprae

Este microrganismo é também conhecido como bacilo de Hansen, o agente etiológico da lepra, uma doença degenerativa capaz de causar deformações nos pacientes. A lepra continua sendo uma doença bastante freqüente. Calcula-se que existam 12 milhões de leprosos no mundo.

Como as demais micobactérias, o bacilo da lepra é BAAR. Até o presente momento esta bactéria não foi cultivada in vitro, mas prolifera formando granulomas, quando inoculadas nas patas de camundongos. O tatu (*Dasyus novacintus*) também é susceptível ao *Mycobacterium leprae*, desenvolvendo manifestações semelhantes às da lepra lepromatosa humana.

Patogenicidade:

O *M. leprae* é aparentemente transmitido de lesões cutâneas infectadas através de ferimentos de pele onde ele pode permanecer latente por vários meses ou décadas. Forma-se uma lesão granulomatosa crônica semelhante àquela da tuberculose, com células epitelióides gigantes, porém sem necrose caseosa. O *M. leprae* afeta principalmente a pele e o tecido nervoso. As formas cutâneas de lepra resultam na produção de numerosos nódulos endurecidos. As formas neurais resultam em paralisia e anestesia do nervos periféricos.

Pacientes com esta forma de lepra são passíveis de ferimentos nas extremidades com o desenvolvimento de infecção secundária e danos estéticos graves.

São reconhecidas duas formas polares de lepra e várias intermediárias. As formas polares são a lepra lepromatosa (LL) e a lepra tuberculóide (LT). Uma diferença entre LL e LT, refere-se a reação do paciente ao teste de Mitsuda. Os primeiros são Mitsuda negativo, e os segundos, positivos. O teste de Mitsuda é realizado inoculando-se na pele do braço do paciente 0,1 mL de lepromina e verificando-se após 30 dias, a reação

desenvolvida. A lepromina é uma suspensão de bacilos da lepra, obtidos de leproma (granuloma da lepra), mortos pelo calor.

Quando o teste é positivo, há a formação de um nódulo no local da injeção, com diâmetro superior a 5mm, apresentam também uma área de endurecimento, após 24 e 48 horas da injeção. Os indivíduos Mitsuda positivo são mais difíceis de adquirir infecção, e caso desenvolvam será a forma mais benigna (tuberculóide). Os indivíduos Mitsuda negativos apresentam risco de desenvolver a forma mais grave (lepromatosa).

Diagnóstico:

O diagnóstico bacteriológico da lepra é feito pelo exame de esfregaços corados pelo método de Ziehl-Neelsen.

Tratamento:

Atualmente as drogas mais usadas no tratamento da lepra são a dapsona, rifampicina e clofazimina. Imunoterapia da lepra com injeção intradérmica de *M. vaccae*, uma micobactéria ambiental não-patogênica, e antígenos protéicos de *M. tuberculosis* juntamente com quimioterapia tem levado a resposta em testes de pele em pacientes com lepra lepromatosa e retirada do bacilo do tecido.

Ainda não há conclusão definitiva sobre o valor da BCG na profilaxia da lepra. Os resultados obtidos em estudos são conflitantes.

Mycobacterium bovis

O *Mycobacterium bovis* causa tuberculose no gado bovino, sendo também bastante virulento para o homem. A grande maioria dos casos de tuberculose humana por esta bactéria é transmitida pelo leite não-pasteurizado, proveniente de vacas tuberculosas. Os bacilos ingeridos penetram pela mucosa da orofaringe e do trato digestivo, invadindo respectivamente, os nódulos mesentéricos. A partir destes focos, a doença pode se disseminar para outros tecidos ou órgãos.

Quando o *Mycobacterium bovis* é inalado, pode provocar tuberculose idêntica à causada pelo *M. tuberculosis*.

Mycobacterium avium

Os organismos do complexo *M. avium* são ubíquos no ambiente e são adquiridos por pacientes, em geral, aéreos através da alimentação, água, solo e poeira, levando à colonização do trato gastro-intestinal (GI), ou pulmões após disseminação hematogênica. A relação entre GI e colonização pulmonar e subsequente disseminação, ainda não é clara. O *M. avium* é fagocitado por macrófagos e carregado aos órgãos do sistema monócito-fagocitário. Os sintomas mais prevalentes da infecção causada são: febre, sudorese, anorexia, fraqueza e às vezes diarreia.

O diagnóstico da infecção por *M. avium* é feito através de cultura de sangue periférico e de tecido. O organismo também pode ser observado histologicamente em nódulos linfáticos, medula óssea e biópsia de material de fígado. A resistência do complexo *M. avium* é um desafio para o tratamento. Com base em teste de sensibilidade e dados clínicos, um regime de tratamento ideal deve incluir clofazimina, etambutol, rifampicina, ciprofloxacina e amicacina.