

INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE
Pró-reitora de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação
Mestrado Profissional em Produção e Sanidade Animal



Dissertação

Distribuição espacial da tuberculose bovina em Santa Catarina, Brasil.

Luiz Felipe Crispim Lourenço

Concórdia, 2022

Luiz Felipe Crispim Lourenço

Distribuição espacial da tuberculose bovina em Santa Catarina, Brasil.

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Produção e Sanidade Animal do Instituto Federal Catarinense, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Produção e Sanidade Animal).

Orientador: Ricardo Evandro Mendes

Coorientadores: Carlos Eduardo Nogueira Martins,
Frederico Monfardini e
Karina Diniz Baumgarten

Concórdia, 2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática do ICMC/USP, cedido ao IFC e adaptado pela
CTI - Araquari e pelas bibliotecas do Campus de Araquari e Concórdia.

L892d Lourenço, Luiz Felipe Crispim
Distribuição espacial da tuberculose bovina em
Santa Catarina, Brasil. / Luiz Felipe Crispim
Lourenço; orientador Ricardo Evandro Mendes;
coorientador Frederico Monfardini; coorientadora
Karina Diniz Baumgarten; coorientador Carlos Eduardo
Nogueira Martins. -- Concórdia, 2022.
38 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto Federal
Catarinense, campus Concórdia, Concórdia, 2022.

Inclui referências.

1. Risco Relativo. 2. *Mycobacterium bovis*. 3.
Mapeamento. 4. Vigilância. 5. Epidemiologia. I.
Mendes, Ricardo Evandro, II. Monfardini, Frederico.
III. Baumgarten, Karina Diniz. IV. Martins, Carlos
Eduardo Nogueira. V. Instituto Federal Catarinense.
VI. Título.

Luiz Felipe Crispim Lourenço

Distribuição espacial da tuberculose bovina em Santa Catarina, Brasil.

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Curso de Pós-Graduação em Produção e Sanidade Animal, Pró-reitora de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense.

Data da Defesa: 13/07/22

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes (Orientador)

Doutor em Sanidade Animal pela *Universidad de Córdoba*, Espanha

Instituição de vínculo: Instituto Federal Catarinense

Prof. Dr. Ronaldo Michel Bianchi

Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Instituição de vínculo: Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina

Prof. Dr. José Henrique de Hildebrand e Grisi Filho

Doutor em Epidemiologia Experimental Aplicada Às Zoonoses pela Universidade de São Paulo

Instituição de vínculo: Universidade de São Paulo



Emitido em 13/07/2022

DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS - CAMPUS ARAQUARI Nº 10/2022 - PGPSA/ARAQ (11.01.02.22)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 03/11/2022 14:19)

IVAN BIANCHI
COORDENADOR DE CURSO - TITULAR
PGPSA/ARAQ (11.01.02.22)
Matricula: ###489#1

(Assinado digitalmente em 05/11/2022 12:01)

RICARDO EVANDRO MENDES
PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO
CGE/CON (11.01.04.01.03.02)
Matricula: ###178#3

Visualize o documento original em <https://sig.ifc.edu.br/documentos/> informando seu número: **10**, ano: **2022**, tipo: **DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS - CAMPUS ARAQUARI**, data de emissão: **03/11/2022** e o código de verificação: **3b218a0ccd**

Dedicatória

Dedico esta dissertação à minha esposa, Aline,
por ter pacientemente e amorosamente me apoiado
nos dias de vitórias e nos dias de dificuldades.

Agradecimentos

Agradeço à minha família pelo incentivo e compreensão e por acreditar em mim desde sempre. Agradeço aos colegas da Cidasc que me apoiaram, deram e discutiram ideias, em especial: Karina, Fabrício, Liege e Vanessa. Ao meu estatístico de bolso: Fred, pela paciência e dedicação em ensinar matemática a um veterinário.

Epígrafe

“Tem quem diga que o brasileiro é tratado como gado. Quem dera. Se fôssemos, teríamos testes, rastreamento de contatos e prioridade na vacinação contra a Covid, como temos na aftosa. Esse investimento em ciência, pesquisa e desenvolvimento tecnológico para a saúde do gado deu ótimos resultados”

Átila Iamarino – divulgador científico

Resumo

LOURENCO, Luiz Felipe Crispim. **Distribuição espacial da tuberculose bovina em Santa Catarina, Brasil**. 2022. 32f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Curso de Pós-Graduação em Produção e Sanidade Animal, Pró-reitora de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense, Araquari, 2022.

A tuberculose bovina é uma bacteriose causada pelo *Mycobacterium bovis*. Caracteriza-se por ser de difícil detecção, causar grandes prejuízos econômicos à bovinocultura e apresentar riscos à saúde pública. Desde 2017, o estado de Santa Catarina decidiu por erradicar a doença através da melhoria da vigilância e da política de eliminação de todos os animais positivos em uma propriedade foco. Para mensurar o risco relativo, os municípios foram padronizados de acordo com fatores de risco detectados previamente e incorporados em um modelo baseado em uma distribuição de *Poisson* contabilizando a dependência espacial que foi produzida utilizando o pacote INLA da linguagem de programação R. Os resultados mostraram que a tuberculose não está distribuída homoganeamente no estado, que a padronização é uma técnica útil para comparar municípios com perfis epidemiológicos diferentes; e que o número de casos humanos e o ingresso de fêmeas de outros municípios com focos influenciaram grandemente no risco relativo. Sugere-se que, estudos de redes de trânsito animal e uma abordagem de saúde única, podem contribuir para o entendimento da doença e para a melhoria do sistema de vigilância para tuberculose bovina em Santa Catarina, visando sua erradicação.

Palavras-chave: Risco relativo, *Mycobacterium bovis*, mapeamento, vigilância.

Abstract

LOURENÇO, Luiz Felipe Crispim. **Spatial Distribution of Bovine Tuberculosis in Santa Catarina state, Brazil.** 2022. 32f. Dissertation (Master degree in Science) - Curso de Pós-Graduação em Produção e Sanidade Animal, Pró-reitora de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense, Araquari, 2022.

Bovine tuberculosis is a bacterial disease caused by *Mycobacterium bovis*. The disease has difficult detection, important economic losses related to cattle production and considerable human health risks. Since 2017, the state of Santa Catarina, south of Brazil, established the necessity of eradicating the disease through improvement of surveillance and, the “test and cull” policy in all farms detected as positive. In order to determine the relative risk, cities in Santa Catarina state were standardized accordingly risk factors detected previously and incorporated in a *Poisson* based model, that accounts for spatial dependency and was produced using the INLA package from R programming language. The results showed that bovine tuberculosis is not equally distributed in the state; that standardization is a useful methodology to compare municipalities with different epidemiologic profiles; as well as, the occurrence of human cases and the introduction of bovine females of other municipalities with outbreaks did influence the relative risk. It is suggested that animal trading network studies and an ‘One-Health’ approach could contribute to the understatement of the disease and for the improvement of the bovine tuberculosis surveillance system in Santa Catarina, aiming the eradication of the disease.

Keywords: Relative Risk, *Mycobacterium bovis*, mapping, surveillance.

Lista de Figuras

- Figura 1 Diagrama demonstrando o processo de criação das variáveis de trânsito.....12
- Figura 2 Municípios onde houve detecção de tuberculose bovina (esquerda) e número de focos detectados por municípios (direita) entre 2019 e 2021.....14
- Figura 3 Distribuição do risco relativo para tuberculose bovina (acima), incidência de casos humanos em 1000 habitantes (esquerda) e Número de Fêmeas acima de 24 meses ingressantes provenientes de municípios com focos detectados (direita).....15

Lista de Tabelas

Tabela 1	Fatores de Risco Apontados por Veloso <i>et al.</i> , 2006.....	8
Tabela 2	Composição dos estratos.....	10
Tabela 3	Novos focos detectados entre 2019 e 2021 por mesorregião.....	13
Tabela 4	Dados epidemiológicos dos estratos de propriedade com bovinos em Santa Catarina.....	14
Tabela 5	Efeitos dos componentes do modelo no Risco Relativo.....	16

SUMÁRIO

1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA E ESTADO DA ARTE.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
2.1	Geral.....	5
2.2	Específicos	5
3	DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA TUBERCULOSE BOVINA EM SANTA CATARINA, BRASIL	6
3.1	Introdução	6
3.2	Material e Métodos	9
3.3	Resultados	13
3.4	Discussão	16
3.5	Conclusão.....	20
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
5	REFERÊNCIAS	22

1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA E ESTADO DA ARTE

Conhecida desde o século XIX (ALMEIDA, 2010), a tuberculose bovina é uma doença bacteriana listada como de notificação obrigatória na Organização Mundial da Saúde Animal – OMSA/WOAH e no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA (MAPA, 2013; WOAH, 2020). A doença é causada principalmente pela bactéria *Mycobacterium bovis*, porém também pode ser causada por *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium africanum*. Além de afetar bovinos e bubalinos, já foram encontradas evidências de infecção em diversos mamíferos domésticos e selvagens, sendo a maior prevalência detectada em países da África e Ásia e menores prevalências na Europa e Américas (ALMEIDA, 2010; OMS, 2020; SKUCE; ALLEN; MCDOWELL, 2012). Em humanos, a tuberculose causada por *M. bovis* é chamada de tuberculose zoonótica (BRASIL, 2006b). E estima-se que tenham surgido 147.000 novos casos desta enfermidade mundialmente no ano de 2016 (OMS, 2020).

A transmissão entre bovinos ocorre por aerossol, água e alimentos contaminados. Após a entrada pela via aerógena, a bactéria chega nos alvéolos pulmonares onde é fagocitada por macrófagos. A partir deste ponto o resultado da infecção depende principalmente da imunidade do hospedeiro, da virulência do bacilo e da carga infectante. Caso o organismo não consiga eliminar o *Mycobacterium spp.*, este destrói os macrófagos e segue infectando outros macrófagos. A resposta imune se caracteriza por uma hipersensibilidade retardada mediada por células, pois a bactéria é parasita intracelular. Neste processo, o próprio tecido do organismo é destruído, produzindo lesões caseosas típicas da enfermidade. O pulmão é a localização mais comum das lesões, porém podem ser encontradas em qualquer tecido do organismo, principalmente fígado e linfonodos próximos ao sistema respiratório. Os sinais clínicos em bovinos são a tosse seca, curta e repetitiva; o emagrecimento progressivo; a mastite e a infertilidade. Geralmente bovinos acometidos por *Mycobacterium tuberculosis* não cursam com sinais clínicos ou lesões visíveis e também não a transmitem para outros bovinos (ALMEIDA, 2010; BRASIL, 2006b).

O diagnóstico padrão *in vivo* e mais aceito pelo programa de controle da doença em bovinos é o teste alérgico, podendo ter as seguintes variações: teste cervical simples (TCS), teste da prega caudal (TPC) e teste cervical comparativo (TCC). A diferença básica entre os

testes é a especificidade maior no teste cervical comparativo, pois o último considera a reação cruzada com as micobactérias do complexo MAIS (*M. avium*, *M. intracellulare* e *M. scrofulaceum*) (BRASIL, 2006b; SCHILLER *et al.*, 2010).

Devido à inspeção veterinária em frigoríficos, as lesões em carcaças de bovinos abatidos tornaram-se um importante meio de diagnóstico *post-mortem*. A sensibilidade deste método é influenciada pelo fato de que nem todos os animais acometidos pela tuberculose desenvolvem lesões visíveis macroscopicamente (CASWELL; WILLIAMS, 2016); e, ainda que visíveis, podem passar despercebidas pelo profissional responsável pela inspeção, principalmente quando o mesmo não tem o treinamento adequado (KANEENE; MILLER; MEYER, 2006; MENDES *et al.*, 2013; WELBY *et al.*, 2012). Por outro lado, outras doenças como neoplasias, doenças fúngicas ou mesmo reações inflamatórias contra corpos estranhos podem gerar lesões visualmente semelhantes às provocadas pelo *Mycobacterium bovis*, confundindo o diagnóstico e resultando em uma perda de especificidade. (DOWNS *et al.*, 2018; MENDES *et al.*, 2013; RAMOS; SILVA; DELLAGOSTIN, 2015). A confirmação laboratorial através de cultivo, isolamento, técnicas histopatológicas e/ou técnicas moleculares podem ser utilizadas para detectar falsos positivos, porém, pode influenciar negativamente na sensibilidade (ALZAMORA FILHO *et al.*, 2014; KANEENE; MILLER; MEYER, 2006; SICONELLI *et al.*, 2018; SOARES FILHO *et al.*, 2019).

Em virtude da natureza crônica, zoonótica e por vezes inaparente da tuberculose bovina, sua principal forma de controle e erradicação deve ser baseada em dois aspectos: conhecer a situação sanitária dos rebanhos e sanear os focos. Foco é definido como toda propriedade que possui pelo menos um animal positivo em seu rebanho, já saneamento diz respeito à eliminação dos positivos até comprovação de que a bactéria não esteja mais circulante no rebanho. Para o controle efetivo e eficiente de uma doença, é necessário elaborar um programa para que as ações sejam padronizadas e síncronas, bem como considerar os aspectos práticos da implementação das ações e trabalhar progressivamente em direção à rigorosidade das normas considerando o impacto econômico e social (CARNEIRO; KANEENE, 2018; DE SOUZA, 2018; OMS, 2020). No Brasil, a ideia da elaboração de um programa de controle e erradicação da tuberculose surgiu no final da década de 90, como segue:

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) iniciou, no ano 2000, o processo de elaboração de uma proposta de programa para o controle da brucelose e da tuberculose animal. O assunto era tema de discussão recorrente em eventos técnicos e científicos, em fóruns especializados, em teses de pós-graduação, ou, simplesmente, nas conversas entre veterinários e produtores pecuários (BRASIL, 2006, p. 9)

O Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose – PNCEBT foi instituído em 2001 pelo MAPA com o objetivo de reduzir a prevalência e a incidência da brucelose e tuberculose bovinas no país e certificar propriedades com um maior rigor sanitário. As estratégias implementadas quanto ao controle e erradicação da tuberculose são as seguintes: o controle do trânsito interestadual de animais destinados à reprodução e da participação de machos e fêmeas reprodutores em exposições, feiras, leilões e outras aglomerações animais; e a certificação voluntária de estabelecimentos de criação livres de brucelose e tuberculose. Como padronização das ações de controle e erradicação a serem executadas pelos serviços oficiais, o PNCEBT definiu o Teste Cervical Comparativo (TCC) como diagnóstico indireto padrão para tuberculose. Medidas a serem tomadas em caso de positividade incluem a interdição e saneamento dos focos, com eliminação dos positivos e reteste do rebanho até a comprovação de ausência da doença conforme a legislação vigente. Propriedades vizinhas de cerca ou que tiveram movimentações relacionadas com foco ou animal positivo podem ser consideradas, a critério do serviço veterinário oficial, propriedades vínculo e igualmente devem ser interditadas até o descarte da suspeita (SDA/MAPA, 2001).

Em 2017, usando como bases estudos de prevalência realizados pelos serviços oficiais em parcerias com universidades, foi definido um novo regulamento para o PNCEBT e a classificação de risco para brucelose e tuberculose de cada estado da federação. Santa Catarina apresentou baixa prevalência para a doença (VELOSO *et al.*, 2016) e foi classificada como risco A (risco muito baixo) (SDA/MAPA, 2017). A Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina – Cidasc, responsável pelo serviço veterinário oficial no estado, com o intuito de avançar para classificação de risco A3 (risco desprezível)

intensificou a vigilância ativa para detecção de focos e tornou obrigatório o saneamento dos focos encontrados.

Mensurar a situação de uma doença de controle oficial e avaliar um sistema de vigilância e erradicação é uma tarefa complexa. Os aspectos econômicos devem ser levados em consideração e o sucesso depende de uma abordagem baseada em risco, ou seja, a tomada de decisão deve considerar o custo benefício, a sensibilidade e a especificidade, bem como a probabilidade de detecção da doença alvo nos diversos componentes do sistema de vigilância (CAMINITI *et al.*, 2016; CARNEIRO; KANEENE, 2018; VANDERWAAL *et al.*, 2017). A prevalência para tuberculose bovina em cenários controlados costuma ser estável e reduzir lentamente, sendo que a ampla testagem dos animais apresenta um baixo custo-benefício nestes casos (ÁLVAREZ *et al.*, 2014; PICASSO *et al.*, 2017; VANDERWAAL *et al.*, 2017). É neste estágio que medidas de risco relativo como a taxa de incidência padronizada, ou do inglês *Standardized Incidence Ratio - SIR*, tomam grande importância (PAN AMERICAN HEALTH ASSOCIATION, 2002). Apesar de ser um bom indicador, o SIR muitas vezes não é adequado para demonstrar a incidência de uma doença quando a população é muito pequena, frequentemente criando falsos extremos. Os modelos espaciais utilizam a informação de unidades geográficas vizinhas para suavizar estes extremos, gerando índices de risco relativo na forma de médias da curva posterior (ALBERTI *et al.*, 2020; ALLEPUZ *et al.*, 2011; GARCIA-SAENZ *et al.*, 2014, p.; MADDEN *et al.*, 2021; MORAGA, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Obter parâmetros de risco e vigilância para tuberculose bovina em Santa Catarina como subsídio para a tomada de decisão em um contexto de erradicação.

2.2 Específicos

Determinar indicadores para mensurar a situação atual da tuberculose bovina e sua detecção;

Avaliar como a tuberculose bovina está distribuída no estado;

Propor diretrizes para melhorar o sistema de vigilância baseadas nos resultados encontrados.

3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA TUBERCULOSE BOVINA EM SANTA CATARINA, BRASIL

Autores

Lourenço, Luiz Felipe Crispim,¹ Martins, Carlos Eduardo Nogueira², Monfardini, Frederico³, Baumgarten, Karina Diniz⁴, Mendes, Ricardo Evandro⁵

¹Médico veterinário, discente de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Produção e Sanidade Animal – PPGPSA, Instituto Federal Catarinense, Araquari, SC, Brasil
Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina, CIDASC, Florianópolis, Brasil. E-mail: luiz_lourenco@cidasc.sc.gov.br

²Doutor, Professor do Instituto Federal Catarinense, Araquari, SC, Brasil.
E-mail: carlos.martins@ifc.edu.br

³Estatístico, discente de doutorado do IB-USP
E-mail: fred.monf@gmail.com

⁴Médica Veterinária, discente de Doutorado em Ciência, Universidade de São Paulo, USP. Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina, CIDASC, Florianópolis, Brasil. E-mail: kdiniz@cidasc.sc.gov.br

⁵Doutor, Professor do Instituto Federal Catarinense, Concórdia, SC, Brasil. E-mail: ricardo.mendes@ifc.edu.br

3.1 Introdução

Conhecida desde o século XIX (ALMEIDA, 2010), a tuberculose bovina é uma doença bacteriana listada nas listas de notificação obrigatória da Organização Mundial da Saúde Animal – OMSA/WOAH e do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA (MAPA, 2013; WOAH, 2020). A doença é causada principalmente pela bactéria *Mycobacterium bovis*, porém também pode ser causada por *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium africanum*. Além de afetar bovinos e bubalinos, já foram encontradas evidências de infecção em diversos mamíferos domésticos e selvagens, sendo a maior prevalência detectada em países da África e Ásia e menores prevalências na Europa e Américas (ALMEIDA, 2010; OMS,

2020; SKUCE; ALLEN; MCDOWELL, 2012). Em humanos, a tuberculose causada por *M. bovis* é chamada de tuberculose zoonótica (BRASIL, 2006b), estima-se que tenham surgido 147.000 novos casos desta enfermidade mundialmente no ano de 2016 (OMS, 2020). Além do risco como zoonose, a tuberculose bovina é responsável por grandes impactos econômicos na produção animal, principalmente por seu controle ser majoritariamente através de restrições de trânsito, testagem e eliminação de animais positivos, medidas que apresentam alto custo de execução (CAMINITI *et al.*, 2016). Com o objetivo de controlar a tuberculose bovina no Brasil, foi instituído em 2001 pelo Ministério da Agricultura, o Programa Nacional de Controle de Erradicação da Brucelose e Tuberculose. Suas principais estratégias envolviam, a princípio, o controle de trânsito de bovídeos com finalidade de reprodução e destino à aglomerações animais e a certificação voluntária de propriedades como livres de brucelose e tuberculose (BRASIL, 2006a). No país, as atividades de controle, prevenção e erradicação de doenças em animais são executadas pelos Órgãos Executores de Sanidade Agropecuária - OESAs, coordenados pelo MAPA em uma estrutura hierárquica denominada Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária – SUASA (BRASIL, 2006a). A Cidasc - Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina, é o OESAs responsável pela sanidade animal no estado de Santa Catarina e, em 2012, executou um estudo de prevalência para determinar a situação da enfermidade bovina. Os resultados deste estudo demonstraram que a prevalência entre rebanhos em Santa Catarina era de 0,5%, com fatores de risco para o tipo de produção e o número de fêmeas, acima de 24 meses, como mostrado na tabela 1 (VELOSO *et al.*, 2016). A baixa prevalência no estado indicou que o objetivo de controle da doença no estado havia sido atingido e o programa passou a ter como meta a erradicação da doença.

Tabela 1 - Fatores de Risco Apontados por Veloso *et al.*, 2006.

Variável		Odds Ratio	95% IC	valor de p
Número de fêmeas	Até 18	Referência		
	19 ou mais	7,68	1,22 - 48,39	0,030
Tipo de produção	Corte ou dupla aptidão	Referência		
	Leite	10,43	2,00 - 54,25	0,005

Adaptado de Veloso *et al.*, 2006.

Para se avaliar um sistema de vigilância para doenças são necessários indicadores da situação epidemiológica. A prevalência para tuberculose bovina em cenários controlados costuma ser estável e reduzir lentamente, sendo que a ampla testagem dos animais apresenta um baixo custo-benefício nestes casos (ÁLVAREZ *et al.*, 2014; PICASSO *et al.*, 2017; VANDERWAAL *et al.*, 2017). É neste estágio que medidas de risco relativo como a taxa de incidência padronizada, ou do inglês *Standardized Incidence Ratio - SIR*, tomam grande importância (PAN AMERICAN HEALTH ASSOCIATION, 2002). Apesar de ser um bom indicador, o SIR muitas vezes não é adequado para demonstrar a incidência de uma doença quando a população é muito pequena, frequentemente criando falsos extremos. Os modelos espaciais utilizam a informação de unidades geográficas vizinhas para suavizar estes extremos, gerando índices de risco relativo na forma de médias da curva posterior (ALBERTI *et al.*, 2020; ALLEPUZ *et al.*, 2011; GARCIA-SAENZ *et al.*, 2014, p.; MADDEN *et al.*, 2021; MORAGA, 2018).

O mapeamento de risco é uma importante ferramenta de análise espacial que vem sendo utilizada com frequência tanto na epidemiologia humana quanto animal. Seus usos incluem: analisar padrões e tendências espaciais e temporais (ALLEPUZ *et al.*, 2011; BIHRMANN; NIELSEN; ERSBØLL, 2016; SCHWARZ *et al.*, 2021), determinar fatores de risco e sua relação com a estrutura espacial (GARCIA-SAENZ *et al.*, 2014; LIM *et al.*, 2019; MADDEN *et al.*, 2021; VERNAL *et al.*, 2021), apontar áreas de maior risco para determinada enfermidade (GAO; MA, 2021; MORAGA, 2018), e avaliar sistemas de vigilância (SCHRÖDLE *et al.*, 2011). Nos últimos anos, o método computacional INLA (*Integrated Nested Laplace Approximation*) vem se destacando no mapeamento de risco por apresentar a vantagem de ser mais rápido e

requerer menos recursos computacionais que o MCMC (Markov Chain Monte Carlo) (BLANGIARDO *et al.*, 2013; RUE; MARTINO; CHOPIN, 2009).

3.2 Material e Métodos

Obtenção dos dados

Um estudo ecológico retrospectivo foi conduzido utilizando-se dados pré-existentes de bovinos e propriedades do estado de Santa Catarina entre os anos de 2019 e 2021. Os dados foram coletados de duas fontes: no banco de dados do sistema Sigen+ da CIDASC (Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina), onde todas as propriedades rurais do estado, com animais de produção, estão cadastradas e georreferenciadas; bem como, a partir do fim de 2016, todos os resultados de exames de tuberculose realizados por médicos veterinários habilitados pelo PNCEBT; e do Banco de Dados do DataSUS (BRASIL, 2022), onde estão disponíveis os casos de tuberculose humana em cada município.

Padronização, composição dos estratos e Taxa de Incidência Relativa (SIR)

A incidência de focos calculada com base nos exames não é útil para comparar municípios com perfis epidemiológicos diferentes, atribuindo muito peso para municípios com uma grande quantidade de propriedades com maior probabilidade de apresentar a doença. Para contornar este problema, recorreu-se a uma técnica denominada padronização (PAN AMERICAN HEALTH ASSOCIATION, 2002), na qual divide-se a população em estratos com características em comum e que são relacionadas com a incidência da doença.

Deste modo, esta etapa do trabalho consistiu em separar as propriedades com rebanhos bovinos em estratos conforme os fatores de risco encontrados por Veloso *et al.* (2016) e verificar se a incidência de focos corresponde à prevalência conhecida (tabela 2).

Tabela 2 - Composição dos estratos.

Estrato	Número de fêmeas acima de 24 meses	Tipo de produção
1	0-18	leite
2	0-18	outra
3	19 ou mais	leite
4	19 ou mais	outra

Para verificar a taxa de incidência padronizada (SIR) em cada município, dividiu-se o número de focos observados pelo número de focos esperados. O número de focos esperados em cada município corresponde a taxa de incidência no estrato, multiplicado pela população de cada estrato no município (PAN AMERICAN HEALTH ASSOCIATION, 2002). Através do número de casos esperados e observados foi possível calcular a taxa de incidência padronizada (SIR), uma medida epidemiológica útil para comparar a situação epidemiológica da doença em diferentes municípios, mas que costuma possuir valores extremos em unidades geográficas com pequenas populações (MORAGA, 2018) .

Especificação do modelo

A modelagem foi realizada através do pacote INLA[®] (RUE; MARTINO; CHOPIN, 2009) da linguagem de programação R[®](TEAM, 2013) que utiliza aproximação gaussiana para estimar o efeito de covariáveis e da dependência espacial em um modelo hierárquico. Assume-se que a contagem segue uma distribuição do tipo *Poisson*, como segue:

$$Y_i \sim Po(E_i \times \theta_i), i = 1, \dots, n.$$

Onde, Y_i são os casos observados, E_i os casos esperados frutos da padronização e θ_i o risco relativo. O modelo do risco relativo então assume a seguinte forma:

$$\log(\theta_i) = \alpha + Z'B + u_i + v_i.$$

Onde, α denota o nível de risco geral, Z é uma matriz de covariáveis e \mathbf{B} seus coeficientes, u_i é o efeito aleatório espacial estruturado que modela a dependência espacial e o risco relativo, e v_i é o efeito aleatório espacial responsável por modelar o ruído não correlacionado.

O modelo de efeito espacial utilizado foi o Besag-York-Molié (Besag *et al.*, 1991 citado por Moraga *et al.*, 2018). Este modelo utiliza a adjacência dada por uma matriz de vizinhos para modelar o componente estrutural através de uma distribuição com autocorrelação regressiva (CAR).

Seleção de variáveis

As primeiras variáveis geradas foram variáveis descritivas básicas, como o número total de propriedades, o número total de propriedades examinadas e o número de bovinos nos municípios. Como apontado por diversos autores (AVILA; GONÇALVES; PEREZ, 2018; CARDENAS *et al.*, 2021a; POZO *et al.*, 2019), o ingresso de animais é a principal forma de introdução da tuberculose bovina em rebanhos.

Com o objetivo de verificar o efeito da movimentação animal no risco relativo à tuberculose, 8 variáveis foram criadas através de classificações destes ingressos. A primeira classificação é quanto ao município de origem, se o município registrou um ou mais casos de tuberculose foi considerado de alto risco (AR), se não apresentou, de baixo risco (BR). Após isto, considerando que a tuberculose bovina, como uma doença crônica e progressiva, mais frequentemente diagnosticada em animais acima de 24 meses (ALBERTI *et al.*, 2020; TODESCHINI *et al.*, 2018; VELOSO *et al.*, 2016), os ingressos foram divididos em rebanho total (RT) e rebanho acima de 24 meses (RA). Por fim, para capturar o efeito da quantidade de animais ingressados, foram criadas variáveis a nível de movimento (M) e a nível de animais movimentados (A). Este processo pode ser observado na figura 1.

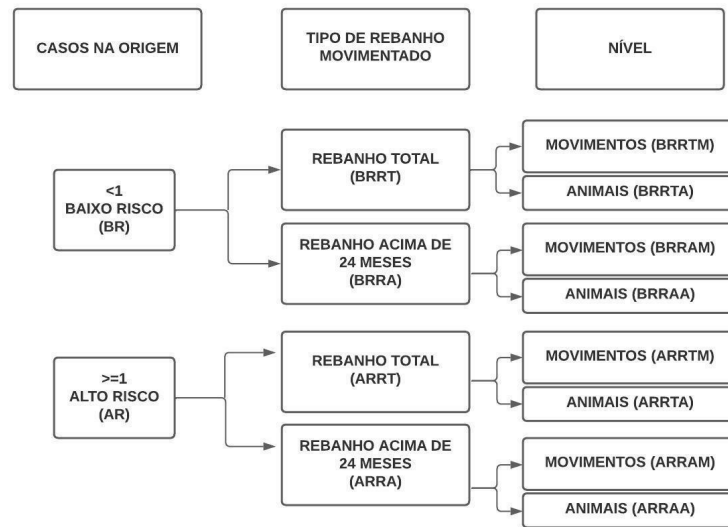


Figura 1 – Diagrama mostrando o processo de criação das variáveis de trânsito

A variável relacionada a casos humanos foi extraída do banco de dados do DataSUS (BRASIL, 2022). A sua transformação envolveu dividir o total de casos pela população e multiplicar por mil, obtendo-se a incidência de casos humanos a cada 1.000 habitantes.

A seleção do modelo foi realizada através da avaliação do WAIC (critério de informação Watanabe-Akaike). A primeira etapa foi avaliar o modelo apenas com os componentes espaciais, após isso, uma a uma, as variáveis foram adicionadas e mediu-se o WAIC, sendo o menor valor o selecionado. Ao primeiro modelo selecionado, adicionou-se todas as combinações de variáveis, uma a uma, e selecionou-se o menor WAIC novamente. Este processo foi repetido até a escolha do modelo que apresentou WAIC com menor valor. É importante notar que à medida que o processo avançou, a diferença entre os WAIC dos modelos foi diminuindo até menos de uma unidade. Para as variáveis selecionadas, foi observado que estas eram multicolineares através da análise de componentes principais (PCA), e a interpretação dos efeitos das variáveis se tornava menos evidente. Por se tratar de uma análise exploratória e levando em consideração os resultados destas duas análises, o modelo final escolhido desconsiderou os passos em que as variáveis adicionaram menos que uma unidade do WAIC.

3.3 Resultados

No período selecionado para este estudo, foram detectados 462 focos. O número de focos detectados por mesorregião está expresso na tabela 3. Os mapas de detecção de focos e número de focos por município podem ser visualizados na figura 2.

Tabela 3 - Novos focos detectados entre 2019 e 2021 por mesorregião.

Mesorregião	Número de focos
Oeste Catarinense	349
Sul Catarinense	65
Vale do Itajaí	22
Serrana	14
Grande Florianópolis	9
Norte Catarinense	3
Total	462

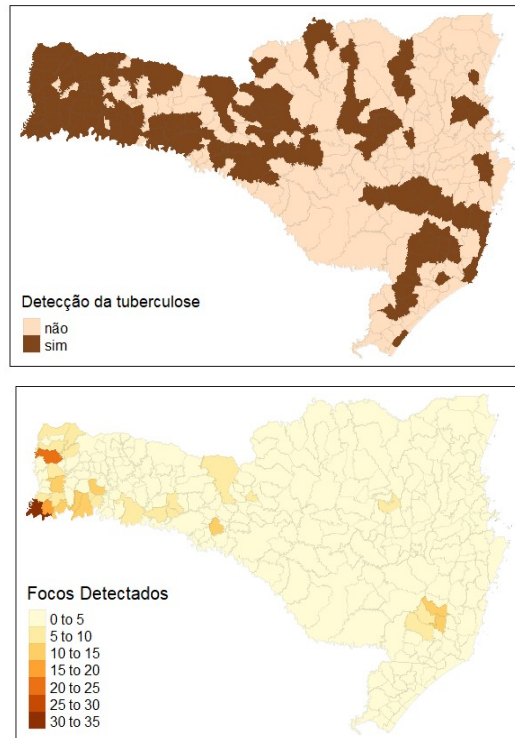


Figura 2 – Municípios onde houve detecção de tuberculose bovina (esquerda) e número de focos detectados por municípios (direita) entre 2019 e 2021.

A tabela 4 expressa uma comparação dos dados epidemiológicos obtidos com a razão de chances obtida no último estudo de prevalência (VELOSO *et al.*, 2016).

Tabela 4 - Dados epidemiológicos dos estratos de propriedade com bovinos em Santa Catarina.

idade das Fêmeas	tipo de Produção	n	ex (%)	p	i	OR*
0-18	leite	7.671	41	3	0,0391	10,43
0-18	outra	155.729	6	30	0,0193	0
19+	leite	20.502	62	338	1,6486	80,1
19+	outra	28.671	27	91	0,3174	7,68

n = número de propriedades, ex = proporção de propriedades examinadas, p = número de propriedades positivas, i = incidência de focos, OR = Razão de chances, * Veloso *et al.*, 2016.

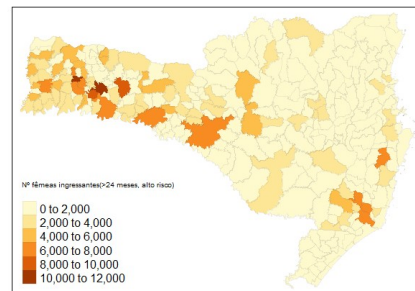
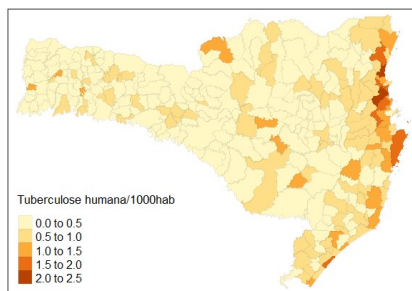
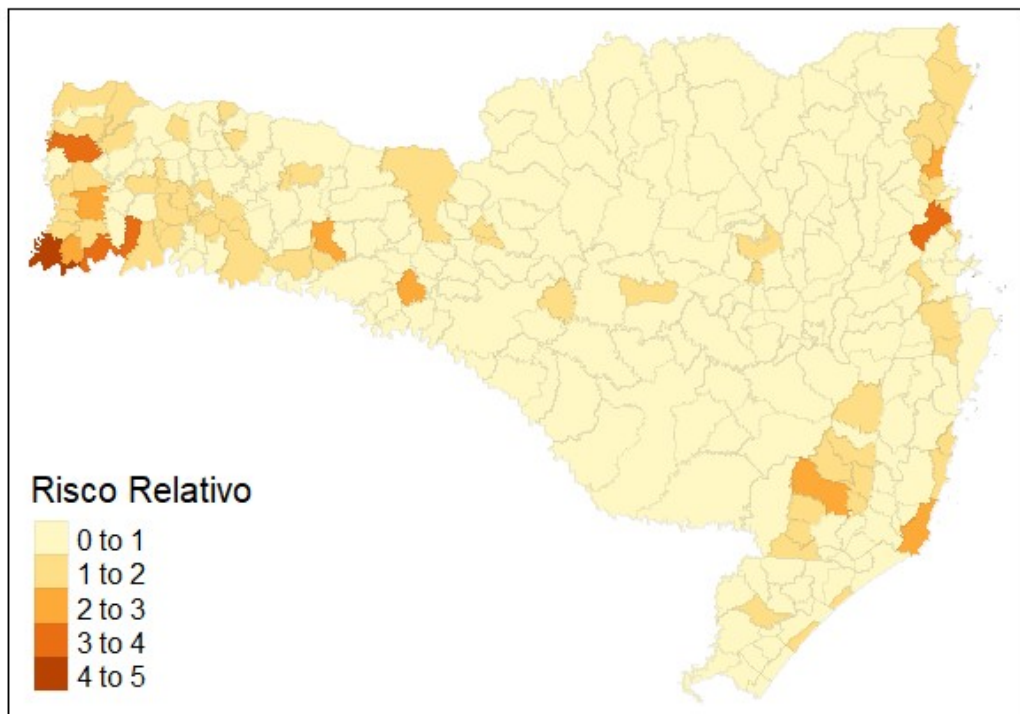


Figura 3 – Distribuição do risco relativo para tuberculose bovina (acima), incidência de casos humanos em 1000 habitantes (esquerda) e Número de Fêmeas acima de 24 meses ingressantes provenientes de municípios com focos detectados (direita).

As variáveis selecionadas para o modelo final foram: casos humanos em 1.000 habitantes, número de fêmeas acima de 24 meses ingressantes provenientes de municípios com focos detectados, número total de propriedades examinadas e número total de bovinos (tabela 5). Pode-se observar que o risco relativo é uma composição principal das duas variáveis de maior peso (Figura 3); ou seja, incidência de casos humanos e número de fêmeas ingressantes com mais de dois anos de idade.

Tabela 5 – Efeitos dos componentes do modelo no Risco Relativo

Componente	Média	Quartil 0,025	Quartil 0,975
Intercepto	13,130	0,063	81,045
Nº Fêmeas (ARRTA)*	1,804	1,206	2,632
Casos humanos	1,944	1,219	2,922
Propriedades examinadas	1,003	1,002	1,004
Número de bovinos*	0,398	0,174	0,776

(*) Variáveis transformadas para escala logarítmica (log10).

3.4 Discussão

É notório que o oeste catarinense detém 47% do rebanho bovino do estado, seguido da região serrana com 18,1%, sul catarinense com 13,0%, vale do Itajaí com 10,3%, norte com 6,9% e grande Florianópolis com 4,7% (Epagri, 2021). Além disso, o rebanho bovino da região Oeste é majoritariamente de leite, e da região serrana de corte. Percebe-se mais uma vez que o tamanho da população suscetível não é fator determinante na distribuição espacial da tuberculose bovina, pois há grande influência do perfil produtivo (DIAS *et al.*, 2016; ROCHA *et al.*, 2016; VELOSO *et al.*, 2016).

É importante salientar que a percepção de situação epidemiológica de uma doença baseada em dados coletados de forma não-aleatória tem caráter exploratório, pois a relação entre a incidência da doença e a sensibilidade do sistema de vigilância é difícil de ser estimada (DREWE *et al.*, 2012). Porém, os dados expressos na tabela 4 indicam que o sistema de vigilância em Santa Catarina prioriza os estratos da população que possuem maior probabilidade de ocorrência da tuberculose bovina, o que traz maior confiabilidade de que a incidência de focos é próxima a incidência real da enfermidade.

É possível observar na figura 2 que a mesorregião Oeste Catarinense possui a maior densidade de municípios com focos detectados. Este fato está de acordo com VELOSO *et al.* (2016) que concluiu que a prevalência é maior nesta mesorregião e que as políticas de erradicação deveriam ser intensificadas nesta área. Apesar das regras de vigilância no estado não terem, até o momento, estabelecido um zoneamento de risco como recomendado por Carneiro e Kaneene (2018), as políticas de testes integrantes da vigilância demonstraram ser capazes de detectar mais focos nesta mesorregião (tabela 3).

Neste trabalho foi demonstrado com sucesso que a modelagem utilizando covariáveis e efeitos espaciais forneceu uma medida mais ponderada que a incidência de focos, o que já foi explorado por diversos outros autores (ALLEPUZ *et al.*, 2011; BLANGIARDO *et al.*, 2013; GARCIA-SAENZ *et al.*, 2014; MADDEN *et al.*, 2021). Este é o primeiro estudo que se tem conhecimento da utilização desta técnica em Santa Catarina. Observou-se que o risco para tuberculose bovina não é homogeneamente distribuído pelo estado, como também observado em Minas Gerais (BAPTISTA *et al.*, 2021); assim como, é predominante em áreas com produção leiteira, como observado em Goiás (ROCHA *et al.*, 2016).

O resultado do modelo demonstrou que o número de fêmeas ingressantes acima de 24 meses provenientes de municípios com focos tem influência na variável resposta, sendo que o aumento de 10 vezes nessa variável corresponde a um incremento de 1,8 no risco relativo. Em contrapartida, as variáveis de ingresso sem o peso dos animais, as variáveis de movimentação de animais de qualquer idade e as relacionadas a municípios de origem sem focos não acrescentaram melhoria na qualidade do modelo, sendo eliminadas no *stepwise*.

O comércio de animais entre propriedades é amplamente documentado como forma importante de transmissão da tuberculose bovina (BERRIAN *et al.*, 2012; CARDENAS *et al.*, 2021a; PALISSON; COURCOUL; DURAND, 2016), sendo mais importante até mesmo que a transmissão local (FIELDING *et al.*, 2021). Apesar disto, a mensuração desse efeito depende principalmente de dois fatores: a confiabilidade do registro de movimentações animais (AVILA; GONÇALVES; PEREZ, 2018) e a sensibilidade do sistema de vigilância (VANDERWAAL *et al.*, 2017). Os resultados encontrados neste estudo demonstram que o sistema de vigilância em Santa Catarina possui eficiência suficiente para estabelecer uma relação de causa e consequência do risco de tuberculose com o trânsito animal. Porém, estudos que estimem o impacto do trânsito não documentado e a sensibilidade do sistema de vigilância devem aprofundar o conhecimento sobre este efeito, contribuindo ainda mais para a eficiência do sistema de vigilância.

Considerando que a probabilidade de infecção de um animal dentro de um rebanho é ligada ao número de animais infectados, ao número de animais susceptíveis e à taxa de contato entre animais (ÁLVAREZ *et al.*, 2014), pode-se assumir que o número de animais movimentados entre propriedades tem uma relação positiva direta com dois desses fatores, aumentando a taxa de contato e o número de animais infectados. Isso pode explicar o maior

peso do número de animais comparado ao número de movimentações no modelo proposto neste estudo.

O risco relacionado a fêmeas acima de 24 meses concorda com o último estudo de prevalência conduzido em Santa Catarina, que considerou que propriedades com maior número de fêmeas acima de 24 meses (19 ou mais) tendem a receber com mais frequência este tipo de animal, aumentando o risco de introdução da doença (VELOSO *et al.*, 2016). Outros estados também detectaram resultados similares. No Rio Grande do Sul, dois estudos que avaliaram fatores de risco em propriedades associaram animais mais velhos com a maior chance de apresentar positividade para tuberculose e explicaram que isto está diretamente relacionado à patogenia da doença (ALBERTI *et al.*, 2020). É de grande importância aprofundar a exploração destes resultados através de outras técnicas mais adequadas, como o uso de redes sociais e simulações (CARDENAS *et al.*, 2021b; FIELDING *et al.*, 2021; POZO *et al.*, 2019).

No modelo utilizado neste estudo, cada caso registrado de tuberculose humana por 1.000 habitantes elevou o risco relativo dos municípios em 1,95 vezes (1,21 - 2,92). É importante notar que os casos humanos de tuberculose disponíveis no sistema de informação do SUS podem ser provenientes de infecções por *Mycobacterium bovis*, chamada tuberculose zoonótica, ou por *Mycobacterium tuberculosis*, haja vista que o diagnóstico confirmatório para notificação é a bacterioscopia e, apenas recentemente, Santa Catarina elaborou um protocolo específico para tuberculose zoonótica (SANTA CATARINA, 2020). Há poucas evidências de uma rota de transmissão do *M. bovis* de humanos para os bovinos, porém um relato recente na Polônia concluiu que os proprietários foram a provável fonte de infecção de um surto de tuberculose causada por *M. bovis* em três rebanhos bovinos (KRAJEWSKA-WEDZINA *et al.*, 2019). Já a transmissão de *M. tuberculosis* do homem para bovinos tem sido relatada com mais frequência em alguns países, um conceito que é conhecido como zoonose reversa. O primeiro caso de transmissão de *M. tuberculosis* de um humano para bovinos foi confirmado por técnicas moleculares na Eslovênia em 2005 (OCEPEK *et al.*, 2005). Na Espanha, casos de tuberculose bovina por *M. tuberculosis* em três fazendas apresentaram o mesmo perfil molecular de um caso humano relacionado epidemiologicamente (ROMERO *et al.*, 2011). Pesquisadores na Etiópia relataram que bovinos criados extensivamente foram contaminados com *M. tuberculosis* e apontaram a prática de mascar fumo e cuspir nas pastagens como uma possível rota de transmissão entre humanos e bovinos (AMENI *et al.*, 2011). Na Índia, pesquisadores comunicaram a presença de fragmentos de DNA exclusivos de *M. tuberculosis*

em amostras de tecido pulmonar de bovinos, bem como a presença de sinais clínicos e lesões sugestivas de tuberculose nestes animais (MITTAL *et al.*, 2014); e, posteriormente em uma área endêmica para tuberculose humana, evidências moleculares mostraram uma maior prevalência do patógeno comparada a *M. bovis* em bovinos com e sem lesões sugestivas de tuberculose (SWEETLINE ANNE *et al.*, 2017). Transmissão zoonótica reversa também foi evidenciada na Nigéria através de técnicas moleculares (ADESOKAN *et al.*, 2019).

Nos Estados Unidos, país com situação epidemiológica semelhante à de Santa Catarina, um estudo reconheceu a importância da transmissão humana-bovina para a introdução do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* nos rebanhos americanos após a confirmação molecular de quatro casos desde 2013 (LOMBARD *et al.*, 2021). Em suma, os resultados apresentados neste trabalho sugerem que esta via de transmissão entre humanos e animais possa estar ocorrendo em Santa Catarina, visto que houve uma elevação estatística do risco de detecção da tuberculose em bovinos quando há o registro de casos humanos no mesmo município. Este risco, atualmente negligenciado, pode estar levando à casos não detectados tanto pelas técnicas de diagnóstico serem voltadas apenas ao *M. bovis* quanto por não atenção a diferentes fatores de risco relacionados a uma possível transmissão zoonótica reversa. É possível observar nos mapas da figura 3 que os casos em humanos influenciaram o risco relativo especialmente no litoral catarinense, considerando que a região é extremamente urbanizada e tem pecuária leiteira menos expressiva, isto pode indicar que esta via de infecção seja mais intensa nesta área. Sugere-se que uma abordagem de saúde única, com um compartilhamento de informações e o estabelecimento de estratégias conjuntas pode beneficiar o combate à tuberculose humana e animal.

Um efeito discretamente positivo foi observado proveniente da variável que quantificou as propriedades examinadas, o que pode ser explicado pela relação entre a pressão de vigilância e a detecção da doença (VANDERWAAL *et al.*, 2017). Já o número total de bovinos no município mostrou um efeito negativo sobre o risco para tuberculose bovina, o que provavelmente é explicado pela maior quantidade de bovinos em propriedades com um perfil pecuário extensivo e com predominância de animais jovens; ambos fatores que representam baixo risco para a doença (VELOSO *et al.*, 2016).

Estudos ecológicos agregam resultados e conclusões por unidade geográfica, neste estudo a unidade geográfica do município visou facilitar a comunicação dos resultados, mas como desvantagem apresenta uma discrepância no efeito da dependência espacial por não

possuir homogeneidade na construção da matriz de vizinhos, o que pode ter interferido na suavização do parâmetro em municípios muito ou pouco extensos. Sugere-se que estudos utilizando metodologias de rede de trânsito ou caso-controle com base em regiões de maior risco sejam de grande valia para aumentar o conhecimento da situação epidemiológica da tuberculose bovina em Santa Catarina.

3.5 Conclusão

Demonstrou-se neste estudo que a distribuição espacial da tuberculose bovina em Santa Catarina não é homogênea. Apesar de uma incerteza causada pela origem não-aleatória dos dados, essa é indicativa da incidência real da enfermidade. Isto porque, tanto a incidência de focos e o esforço de vigilância, representados pelo número de propriedades examinadas, predominam nas três mesorregiões em que se concentram a maior população dos estratos de risco: Oeste Catarinense, Sul catarinense e Vale do Itajaí. Ficou evidente que a incidência de focos é uma medida que não permite uma comparação justa entre os municípios, por não considerar o perfil epidemiológico e o efeito da dependência espacial. Uma técnica de modelagem bayesiana foi utilizada para amenizar este problema e como resultado obtiveram-se riscos relativos de cada município. Este parâmetro permitiu comparar municípios com perfis epidemiológicos diferentes quanto ao risco para tuberculose bovina, bem como, explorar as covariáveis relacionadas. Foi possível observar que o ingresso de fêmeas acima de 24 meses provenientes de municípios com focos, e o número de casos humanos por 1.000 habitantes, foram predominantes na explicação do risco relativo. Assim como, o número de propriedades examinadas e número de bovinos, influenciaram-o fracamente.

Esta foi uma análise exploratória inicial, porém apresenta concordância com outros autores que estudaram a epidemiologia da tuberculose bovina em Santa Catarina, no Brasil e no mundo. Sugere-se que a exploração da dinâmica de trânsito animal, utilizando-se modelos de redes sociais e simulações, pode ajudar a rastrear e entender melhor a transmissão da doença; e a investigação da relação humano-animal em uma abordagem de saúde única podem contribuir para o objetivo de erradicação da tuberculose bovina estabelecido pela Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina (CIDASC).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É inegável que a melhor metodologia para avaliar uma doença em uma população deriva da incidência e prevalência reais, avaliadas através do diagnóstico de todos os indivíduos de uma população ou da estimativa desses parâmetros através de uma amostragem aleatória. Porém, para a erradicação da tuberculose bovina em Santa Catarina, a repetição periódica deste tipo de estudo representaria um custo muito alto, com benefício duvidoso, tendo em vista que os modelos de transmissão da doença em populações com baixa prevalência indicam que um esforço mínimo de controle do sistema de vigilância é capaz de diminuir a transmissão com eficácia. Apesar disto, considerando que o estado é formado por diversas unidades geográficas e, tanto a dinâmica da doença, quanto o esforço de vigilância não são homogêneos, é de grande importância a utilização de técnicas que permitam mensurar discrepâncias e explicá-las.

Outra questão importante é a comunicação e a utilidade desses resultados para o serviço oficial veterinário, representado no estado pela Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina. Serão elaborados mapas interativos e fomentadas discussões sobre os resultados aqui apresentados.

5 REFERÊNCIAS

- ADESOKAN, H. K. *et al.* Reverse zoonotic tuberculosis transmission from an emerging Uganda I strain between pastoralists and cattle in South-Eastern Nigeria. *BMC Veterinary Research*, v. 15, n. 1, p. 437, dez. 2019.
- ALBERTI, T. S. *et al.* Epidemiological analysis of bovine tuberculosis in the southern region of Rio Grande do Sul from 2000 to 2015. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 40, n. 2, p. 77–81, fev. 2020.
- ALLEPUZ, A. *et al.* Analysis of the spatial variation of Bovine tuberculosis disease risk in Spain (2006–2009). *Preventive Veterinary Medicine*, v. 100, n. 1, p. 44–52, jun. 2011.
- ALMEIDA, M. A. Z. DE. Tuberculose. *Manual De Zoonoses Região Sul vol 1 2 ed.* [S.l.]: CRMV-PR, CRMV-RS, CRMV-SC, 2010. p. 142–162.
- ÁLVAREZ, J. *et al.* Bovine tuberculosis: Within-herd transmission models to support and direct the decision-making process. *Research in Veterinary Science*, v. 97, p. S61–S68, out. 2014.
- ALZAMORA FILHO, F. *et al.* Identificação de *Mycobacterium bovis* em carcaças de bovinos abatidos no estado da Bahia, Brasil, por métodos bacteriológico e molecular. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 66, n. 5, p. 1585–1591, out. 2014.
- AMENI, G. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* infection in grazing cattle in central Ethiopia. *The Veterinary Journal*, v. 188, n. 3, p. 359–361, jun. 2011.
- AVILA, L. N.; GONÇALVES, V. S. P.; PEREZ, A. M. Risk of Introduction of Bovine Tuberculosis (TB) Into TB-Free Herds in Southern Bahia, Brazil, Associated With Movement of Live Cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 5, p. 230, 2 out. 2018.
- BAPTISTA, T. F. S. *et al.* Spatial and temporal analyses of culls due to bovine tuberculosis in slaughterhouses of Minas Gerais state, Brazil, 2008 to 2012. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 41, p. e06933, 2021.
- BERRIAN, A. M. *et al.* Risk of bovine tuberculosis for cattle sold out from herds during 2005 in Ireland. *Veterinary Record*, v. 170, n. 24, p. 620–620, 16 jun. 2012.
- BIHRMANN, K.; NIELSEN, S. S.; ERSBØLL, A. K. Spatial pattern in prevalence of paratuberculosis infection diagnosed with misclassification in Danish dairy herds in 2009 and 2013. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*, v. 16, p. 1–10, fev. 2016.
- BLANGIARDO, M. *et al.* Spatial and spatio-temporal models with R-INLA. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*, v. 7, p. 39–55, dez. 2013.
- BRASIL. 5741. . DECRETO Nº 5.741, DE 30 DE MARÇO DE 2006. , 30 jun. 2006 a.
- BRASIL. *Manual Técnico do Programa Nacional de Erradicação da Brucelose e Tuberculose - PNCEBT.* [S.l: s.n.], 2006b.

BRASIL. *TUBERCULOSE - CASOS CONFIRMADOS NOTIFICADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO - BRASIL*. [S.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

CAMINITI, A. *et al.* Control and eradication of tuberculosis in cattle: a systematic review of economic evidence. *Veterinary Record*, v. 179, n. 3, p. 70–75, jul. 2016.

CARDENAS, N. C. *et al.* Use of Network Analysis and Spread Models to Target Control Actions for Bovine Tuberculosis in a State from Brazil. *Microorganisms*, v. 9, n. 2, p. 227, 22 jan. 2021a.

CARDENAS, N. C. *et al.* Use of Network Analysis and Spread Models to Target Control Actions for Bovine Tuberculosis in a State from Brazil. *Microorganisms*, v. 9, n. 2, p. 227, 22 jan. 2021b.

CARNEIRO, P. A. M.; KANEENE, J. B. Bovine tuberculosis control and eradication in Brazil: Lessons to learn from the US and Australia. *Food Control*, v. 93, p. 61–69, nov. 2018.

CASWELL, J. L.; WILLIAMS, K. J. Chapter 5 - Respiratory System. In: MAXIE, M. G. (Org.). *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2 (Sixth Edition)*. Sixth Edition ed. [S.l.]: W.B. Saunders, 2016. p. 465-591.e4. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702053184000115>>.

DE SOUZA, G. N. Epidemiologia veterinária aplicada ao desenvolvimento de programas sanitários e controle de focos. p. 29, dez. 2018.

DIAS, R. A. *et al.* Prevalence and risk factors for bovine tuberculosis in the State of São Paulo, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 37, n. 5Supl2, p. 3673, 9 nov. 2016.

DOWNS, S. H. *et al.* Methodology and preliminary results of a systematic literature review of ante-mortem and post-mortem diagnostic tests for bovine tuberculosis. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 153, p. 117–126, maio 2018.

DREWE, J. A. *et al.* Evaluation of animal and public health surveillance systems: a systematic review. *Epidemiology and Infection*, v. 140, n. 4, p. 575–590, abr. 2012.

FIELDING, H. R. *et al.* Characterization of potential superspreader farms for bovine tuberculosis: A review. *Veterinary Medicine and Science*, v. 7, n. 2, p. 310–321, mar. 2021.

GAO, H.; MA, J. Spatial distribution and risk areas of foot and mouth disease in mainland China. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 189, p. 105311, abr. 2021.

GARCIA-SAENZ, A. *et al.* Spatio-temporal variability of bovine tuberculosis eradication in Spain (2006–2011). *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*, v. 10, p. 1–10, jul. 2014.

KANEENE, J. B.; MILLER, R.; MEYER, R. M. Abattoir surveillance: The U.S. experience. *Veterinary Microbiology*, v. 112, n. 2–4, p. 273–282, fev. 2006.

KRAJEWSKA-WEDZINA, M. *et al.* Human as a potential vector of bovine tuberculosis in cattle. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, v. 26, n. 3, 2019.

- LIM, J.-S. *et al.* Spatial analysis to assess the relationship between human and bovine brucellosis in South Korea, 2005–2010. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 6657, dez. 2019.
- LOMBARD, J. E. *et al.* Human-to-Cattle *Mycobacterium tuberculosis* Complex Transmission in the United States. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, p. 691192, 12 jul. 2021.
- MADDEN, J. M. *et al.* Spatio-temporal models of bovine tuberculosis in the Irish cattle population, 2012-2019. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*, v. 39, p. 100441, nov. 2021.
- MAPA, M. DA A., Pecuária e Abatecimento. INSTRUÇÃO NORMATIVA No 50, DE 24 DE SETEMBRO DE 2013. , 2013. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadoencasanimaisdenotificacaoobrigatoria.pdf>>.
- MENDES, R. E. *et al.* ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO EM TECIDOS CONDENADOS PELO SERVIÇO DE INSPEÇÃO FEDERAL (SIF) POR SUSPEITA DE TUBERCULOSE. *Ciência Animal Brasileira*, v. 14, n. 4, p. 448–453, 17 dez. 2013.
- MITTAL, M. *et al.* Evidence of Presence of *Mycobacterium tuberculosis* in Bovine Tissue Samples by Multiplex PCR: Possible Relevance to Reverse Zoonosis. *Transboundary and Emerging Diseases*, v. 61, n. 2, p. 97–104, abr. 2014.
- MORAGA, P. Small Area Disease Risk Estimation and Visualization Using R. *The R Journal*, v. 10, n. 1, p. 495, 2018.
- OCEPEK, M. *et al.* Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from Human to Cattle. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 7, p. 3555–3557, jul. 2005.
- OMS, O. M. DA S. *Zoonotic Tuberculosis*. Disponível em: <<https://www.who.int/tb/areas-of-work/zoonotic-tb/en/>>.
- PALISSON, A.; COURCOUL, A.; DURAND, B. Role of Cattle Movements in Bovine Tuberculosis Spread in France between 2005 and 2014. *PLOS ONE*, v. 11, n. 3, p. e0152578, 28 mar. 2016.
- PAN AMERICAN HEALTH ASSOCIATION. Standardization: a classic epidemiological method for the comparison of rates. v. 23, n. 3, p. 9–12, 2002.
- PICASSO, C. *et al.* Epidemiological investigation of bovine tuberculosis outbreaks in Uruguay (2011–2013). *Preventive Veterinary Medicine*, v. 138, p. 156–161, mar. 2017.
- POZO, P. *et al.* Analysis of the cattle movement network and its association with the risk of bovine tuberculosis at the farm level in Castilla y Leon, Spain. *Transboundary and Emerging Diseases*, v. 66, n. 1, p. 327–340, jan. 2019.
- RAMOS, D. F.; SILVA, P. E. A.; DELLAGOSTIN, O. A. Diagnosis of bovine tuberculosis: review of main techniques. *Braz. J. Biol.*, v. 75, n. 4, p. 830–837, 2015.
- ROCHA, W. V. *et al.* Prevalence and herd-level risk factors of bovine tuberculosis in the State of Goiás, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 37, n. 5Supl2, p. 3625, 9 nov. 2016.

ROMERO, B. *et al.* Humans as source of *Mycobacterium tuberculosis* infection in cattle, Spain. *Emerging infectious diseases*, v. 17, n. 12, p. 2393–2395, 2011.

RUE, H.; MARTINO, S.; CHOPIN, N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models using integrated nested Laplace approximations (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society*, B. 2009.

SANTA CATARINA. PROTOCOLO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA E MANEJO CLÍNICO DE TUBERCULOSE HUMANA DE ORIGEM ZOONÓTICA. p. 21, 2020.

SCHILLER, I. *et al.* Bovine Tuberculosis: A Review of Current and Emerging Diagnostic Techniques in View of their Relevance for Disease Control and Eradication: Review of Bovine Tuberculosis Diagnostics. *Transboundary and Emerging Diseases*, p. no-no, 18 jun. 2010.

SCHRÖDLE, B. *et al.* Using integrated nested Laplace approximations for the evaluation of veterinary surveillance data from Switzerland: a case-study: Evaluation of Veterinary Surveillance Data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, v. 60, n. 2, p. 261–279, mar. 2011.

SCHWARZ, D. G. G. *et al.* Spatiotemporal distribution and temporal trends of brucellosis and tuberculosis in water buffalo (*Bubalus bubalis*) in Brazil. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 193, p. 105417, ago. 2021.

SDA/MAPA, M. DA A., Pecuária e Abastecimento. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 2, DE 10 DE JANEIRO DE 2001. . INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 2, DE 10 DE JANEIRO DE 2001. , 2001.

SDA/MAPA, M. DA A., Pecuária e Abastecimento. INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA No 10, DE 3 DE MARÇO DE 2017. . Regulamento Técnico do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal - PNCEBT. , 2017, p. 23.

SICONELLI, M. J. L. *et al.* Difficulties in diagnosis of bovine tuberculosis in suggestive lesions on post-mortem inspection in carcasses. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, v. 40, 2018. Disponível em: <<http://rbmv.org/index.php/BJVM/article/view/24>>. Acesso em: 19 jun. 2022.

SKUCE, R. A.; ALLEN, A. R.; MCDOWELL, S. W. J. Herd-Level Risk Factors for Bovine Tuberculosis: A Literature Review. *Veterinary Medicine International*, v. 2012, 2012.

SOARES FILHO, P. M. *et al.* Evaluation of post-mortem diagnostic tests' sensitivity and specificity for bovine tuberculosis using Bayesian latent class analysis. *Research in Veterinary Science*, v. 125, p. 14–23, ago. 2019.

SWEETLINE ANNE., N. *et al.* Molecular identification of *Mycobacterium tuberculosis* in cattle. *Veterinary Microbiology*, v. 198, p. 81–87, jan. 2017.

TEAM, R. C. R: A language and environment for statistical computing. 2013.

TODESCHINI, B. *et al.* Ocorrência de brucelose e tuberculose bovinas no Rio Grande do Sul com base em dados secundários. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 38, n. 1, p. 15–22, jan. 2018.

VANDERWAAL, K. *et al.* Optimal surveillance strategies for bovine tuberculosis in a low-prevalence country. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 4140, dez. 2017.

VELOSO, F. P. *et al.* Prevalence and herd-level risk factors of bovine tuberculosis in the State of Santa Catarina. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 37, n. 5, p. 3659–3672, 2016.

VERNAL, S. *et al.* Geoclimatic, demographic and socioeconomic characteristics related to dengue outbreaks in Southeastern Brazil: an annual spatial and spatiotemporal risk model over a 12-year period. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 63, p. e70, 2021.

WELBY, S. *et al.* Bovine tuberculosis surveillance alternatives in Belgium. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 106, n. 2, p. 152–161, set. 2012.

WOAH, W. O. F. A. H. *Bovine Tuberculosis*. Disponível em: <<https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/animal-diseases/Bovine-tuberculosis/>>.