

BRUCELOSE HUMANA X BRUCELOSE ANIMAL

Dra Margareth Elide Genovez, médica-veterinária, Pesquisadora Científica VI do Instituto Biológico, SAA-SP, tesoureira do CRMV-

A brucelose é uma importante zoonose de distribuição mundial, causada pelo gênero *Brucella spp.*. Acomete os animais principalmente afetando a esfera reprodutiva e o homem com sintomas gerais. Acarreta perdas econômicas da ordem de 10 a 20% da produção animal.

Nos últimos anos reemerge *como* sério problema de saúde pública, acometendo os seres humanos em caráter ocupacional, porém subdiagnosticada e subnotificada pelos órgãos de saúde.

Médicos veterinários, inseminadores, auxiliares de campo, ordenhadores, magarefes adoecem pela lida com animais de produção ou de companhia como o cão. Os suscetíveis, neste caso, se infectam pela lida com animais doentes e portadores, onde ocorre contato direto com urina, descargas uterinas, sêmen, produtos de abortamento, carcaças infectadas ou por meio de procedimentos de necropsias, acidentes laboratoriais nos centros de diagnóstico e com a manipulação a campo da vacina B19 ou RB51 e ainda, pelo contato indireto com utensílios e ambiente contaminado com brucelas. A inalação de aerossóis durante a excreção urinária dos animais ou aqueles produzidos acidentalmente na execução de procedimentos laboratoriais e de necropsias assumem enorme importância na infecção humana.

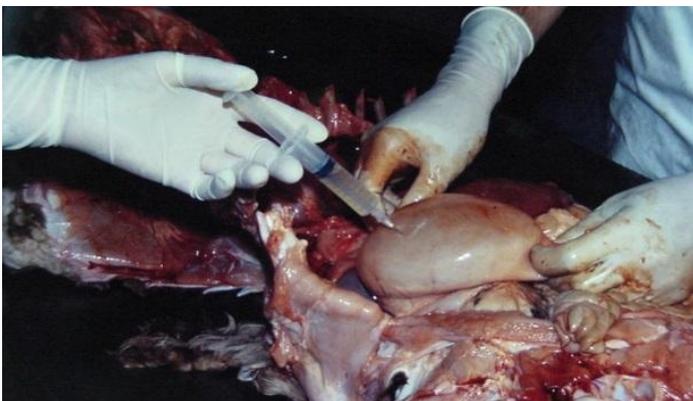


Figura 1: Aspiração de conteúdo abomasal de feto bovino durante necrópsia

Soluções de continuidade cutâneas e mucosas como orofaríngea, nasal, gastrointestinal e geniturinária se constituem em portas de entrada das brucelas, cuja dose infectante extremamente baixa, da ordem de 10 microrganismos pode conduzir a infecção. A OMS classificou a bactéria de grau III no Manual de Biossegurança em Laboratório por sua elevada virulência, e preconizou que os procedimentos de segurança mínimos para o manipulação de amostras e culturas sejam realizados em câmaras de fluxo laminar de tipos II ou III.

O consumo de leite não pasteurizado e seus derivados e de carne *in natura* provenientes de animais infectados e doentes, transmite a infecção ao homem. A capacidade da bactéria se manter viável em queijos frescos e curados por cerca de 100 dias, mostrou ser possível fonte de infecção para o homem.

Casos de transmissão inter-humana por meio de transplante de órgãos e tecidos, sobretudo medula óssea; transfusão de sangue; aleitamento materno; transmissão intra-uterina e contato sexual já foram confirmados.

A incidência da brucelose humana varia predominantemente com a prevalência regional da enfermidade em animais de produção: bovinos, ovinos, caprinos, suínos e equinos. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente, a verdadeira incidência da brucelose humana pode ser cinco ou mais vezes superior aos números oficiais; uma vez que é sub-diagnosticada e sub-notificada. Estimam-se cerca de 500.000 casos de infecção humana ao ano no mundo.

ETIOLOGIA

São coco bacilos, gram negativos, intracelulares facultativos, imóveis, não esporulada, não capsulada. Catalase e urease positivos, produzem H₂S,

geralmente requerem atmosfera de 10% de CO₂ no primo isolamento. Classificam –se em:

Lisas:

Brucella abortus : 8 biotipos : bovinos

Brucella suis : 5 biotipos : suínos, renas (*Rangifer tarandus*) e roedores

Brucella melitensis : 3 biotipos : caprinos, ovinos e camelídeos

Rugosas:

Brucella canis : canídeos

Brucella ovis: ovinos

Brucella microti : roedores

Brucella neotomae : roedores

Brucella pinnipedialis : focídeos

Brucella ceti : cetáceos

Brucella inopinata : humanos

Em 2010, dois casos clínicos distintos de brucelose atípica foram relatados na Austrália: o isolamento de uma bactéria a partir de uma ferida infectada oriunda de implante de mama, em paciente de 71 anos com sinais clínicos de brucelose, e de um paciente . de 52 anos com pneumonia crônica. A partir de análises fenotípicas e moleculares, identificou-se um perfil muito distinto das outras brucelas, tendo sido reconhecida uma nova espécie: *Brucella . inopinata*

Quatro espécies podem causar infecção em humanos: *Brucella abortus*, *B. canis*, *B. suis* e *B. melitensis*; esta última embora não detectada no Brasil, é responsável pela doença clínica mais severa.

Brucelose no animais de produção

Os programas de combate à brucelose baseiam-se principalmente em vacinação das bezerras e detecção seguida do sacrifício de animais infectados. Em 2001, o Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento instituiu o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose sendo obrigatória a

vacinação com vacina B19 de fêmeas bovinas e bubalinas entre 3 e 8 meses de idade; e em 2007 regulamentou o uso especial da vacina RB51, ambas vivas e atenuadas para essas espécies. Entretanto, são patogênicas ao homem, devendo os profissionais tomarem cuidado com o manuseio de agulhas ou respingos de vacina na conjuntiva ocular e mucosa oronasal. Ainda não foi encontrada qualquer vacina eficaz e segura para o homem. A vacina B19 induz anticorpos aglutinantes detectados nas provas sorológicas; porém a RB51 é atenuada por passagem em Rifampicina, e perde a sua capacidade aglutinante impedindo o diagnóstico sorológico em indivíduos que se infectaram acidentalmente durante a manipulação dessa vacina. É crucial saber como o paciente se infectou, para adequado tratamento, pois a RB51 é resistente a rifampicina, um dos antibióticos de escolha na terapia humana

Quadro 1: Características das vacinas B19 e RB 51 empregadas no Programa de Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose Bovina (PCEBT) – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento –MAPA, Brasil

B19	RB 51
<i>Brucella abortus</i> , estirpe 1119 L, mutante lisa com parte do gene <i>ery</i> ausente	<i>Brucella abortus</i> , estirpe 2308, mutante rugosa por sucessivas passagens em rifampicina ou penicilina.
Uso permitido: Fêmeas 3 a 8 meses	Uso permitido: Fêmeas > 8 meses não vacinadas B19 (vazias) Fêmeas adultas, não reagentes, focos
Uso proibido: Machos de qualquer idade Fêmeas adultas	Uso proibido: Macho de qualquer idade Fêmeas até oito meses Fêmeas gestantes
Dose única – subcutânea	Dose única- subcutânea
Há interferência nos testes sorológicos por até 18 meses pós vacinação: aglutinante	Não há interferência nos testes sorológicos: não aglutinante
Excreção intermitente pelo leite e urina	Excreção ainda desconhecida

por toda vida animal	
Patogênica para humanos	Patogênica para humanos

Pela análise de restrição por endonuclease verificou-se a presença de genes omp2, dnaK, htr e ery (dehidrogenase eritrose fosfato). O gene ery é responsável pela sensibilidade da estirpe B19 ao eritritol, e portanto responsável pela sua atenuação. A B19 é uma variante deletada em 7,2 Kpb da B abortus.



Figura 2: Magarefes em abate clandestino, sem qualquer proteção pessoal

Trabalhos recentes apontam para a intermitência da excreção da vacina B19 pela urina e leite em vacas vacinadas. Em caso de acidentes vacinais ou de inalação de aerossóis urinários, as respostas sorológicas à infecção pela estirpe B19, podem variar quanto a sua detecção nos testes usuais de diagnóstico. Entretanto, não é totalmente conhecida a duração da excreção da vacina com estirpe RB51, mutante rugosa por sucessivas passagens em rifampicina ou penicilina, porém em casos acidentais, os testes sorológicos podem continuar negativos.

Brucelose em animais de Companhia

O número de casos de brucelose canina é desconhecido pois não é exigida a notificação às autoridades de saúde. O animal infectado pode transmitir a

doença para animais saudáveis por longo período. Proprietários de cães, funcionários de canis de reprodução e médicos veterinários são grupos com risco especial para contraírem a infecção. Em pessoas idosas, imunossuprimidas, gestantes e crianças, a doença por *B. canis* apresenta diferentes graus de severidade. Os cães são os principais hospedeiros da *Brucella canis* e em raras ocasiões se infectam por outras espécies de *Brucellas* que acometem os animais de produção. As brucelas são excretadas pela urina; e nos machos também pelo sêmen, causando falha na concepção e aborto em fêmeas e atrofia testicular e dermatite escrotal no macho. A transmissão ocorre pelo contato oro-nasal e cópula. O tratamento de cães é controverso, por não responderem adequadamente, recomendando-se a eutanásia. A investigação da brucelose canina vem ganhando importância pelo aumento expressivo do número de cães nos lares, o que exige maior alerta das autoridades sanitárias e profissionais .

BRUCELOSE HUMANA

O período de incubação da brucelose em humanos varia entre cinco a 60 dias, ou até meses antes dos primeiros sintomas. Os sintomas podem ser inaparentes ou muito variados: fadiga, astenia, adinamia acompanhadas de cefaleia, anorexia e perda de peso, desânimo, depressão, alteração do sono, exacerbação da sensibilidade ao frio, exantema, tosse, icterícia, dor abdominal e alteração do trânsito intestinal, sudorese intensa principalmente à noite com odor alterado, ardor ao urinar, lesões cutâneas como eritema nodoso e vasculite e febre intermitente.



Figuras 2e 3: Vasculite e eritema nodoso

No homem, há dor testicular devido a orquite e epididimite; nas mulheres, casos de salpingite, cervicite, abscesso pélvico e abortamento são descritos. Em ambos os sexos, com o emprego da Polimerase Chain Reaction-PCR no diagnóstico, constatou-se elevadíssima frequência do comprometimento gênito-urinário. Complicações osteoarticulares podem ocorrer em 60% dos casos, comprometendo o andar pela dor intensa advinda de artrites, bursites e calcificações articulares. Espondilodiscites (40%) e demais alterações na coluna vertebral, principalmente lombar são muito frequentes e limitantes ao trabalho. Nos casos ainda mais severos, são descritas encefalite, meningite (neurobrucelose) , neurites periféricas, endocardite bacteriana (2%) que podem evoluir ao óbito se não diagnosticadas precocemente. Comumente ao exame clínico são detectadas hepatomegalia, esplenomegalia e adenopatias.



Figura 4: RM de Coluna Lombo-Sacra: Abaulamento discal posterior difuso em L4-L5 e L5-S1



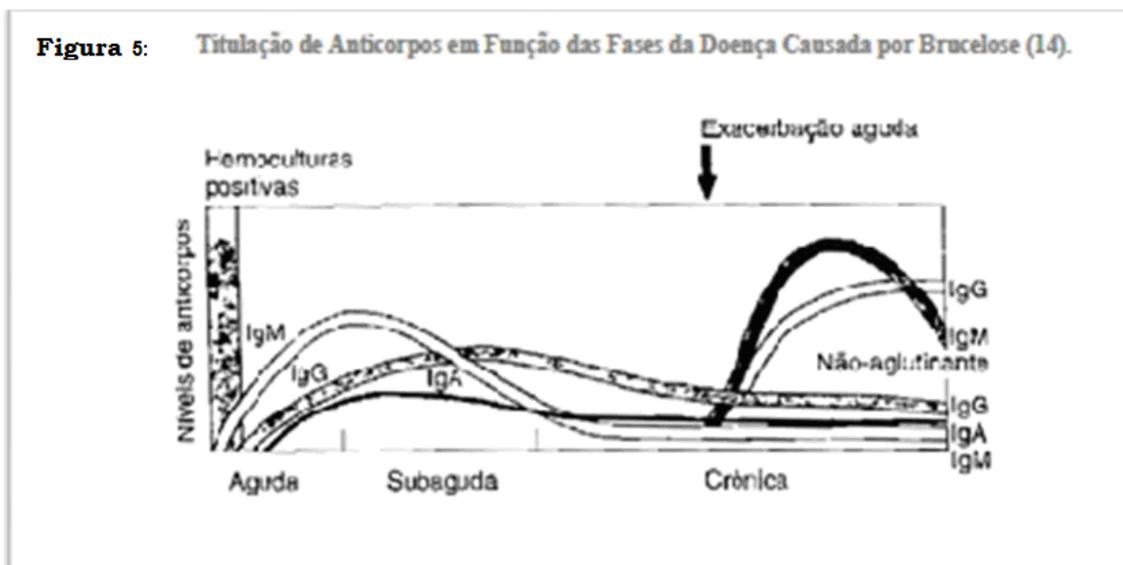
Figura 5: Exame raio X: Trocanter maior com calcificações compatível com bursite trocantérica

BRUCELOSE HUMANA: Diagnóstico

A suspeição clínica de exposição aos fatores de risco é de suma importância, para isso o médico deve estar atento a estória do paciente.

O diagnóstico baseia-se principalmente na suspeição clínica de exposição de risco, seguido da confirmação laboratorial por meio de hemoculturas, culturas

de medula óssea e de tecidos infectados, exames sorológicos e fundamentalmente pela PCR de urina e líquor. A cultura é sensível e específica, entretanto, necessita incubação prolongada. Aumento de quatro vezes a titulação sorológica ou uma única titulação maior ou igual a 1:60 podem ser usadas para confirmar o diagnóstico clínico. A localização intracelular da bactéria e seu pequeno tamanho dificultam a utilização de microscopia direta para fins diagnósticos. Dependendo da fase clínica da doença, o resultado sorológico pode ser falso negativo, sendo essencial o emprego de várias técnicas diagnósticas concomitantemente. O exame de PCR da urina tem se mostrado excelente nos pacientes cujos demais exames falharam em confirmar a brucelose.

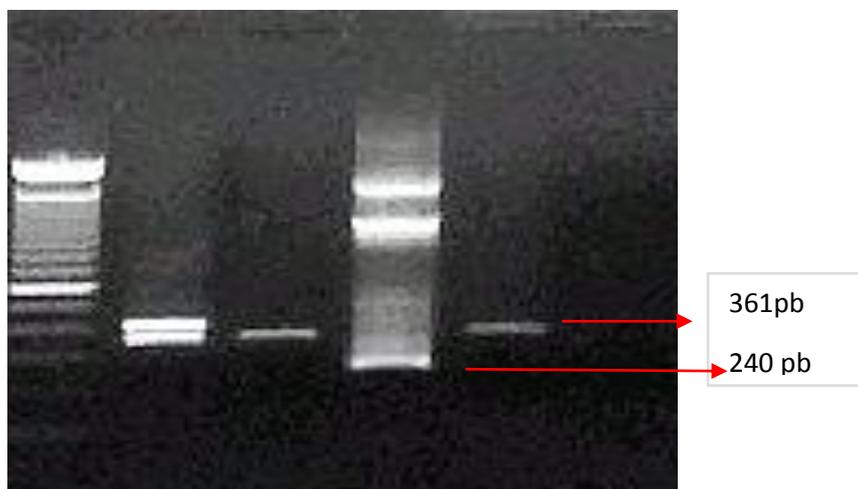


Fonte:

ALMEIDA, T. ; UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, Portugal , maio /2009

Figura 6: Hemi-nested PCR para diferenciação de DNA de *Brucella* spp de campo e cepa vacinal de *Brucella abortus* (B19)

Primers gênero-específicos (240 pb) e primers que flanqueiam a região deletada do gene *ery* da B19 (361 pb.)



Fonte: Miyashiro et al, RAIB, 2010

- 1- Padrão Molecular 100 bp
- 2- Amostra sangue (361 pb)
- 3- Amostra urina (361 pb)
- 4- Controle positivo *Brucella abortus* campo (240 pb)
- 5- Controle positivo B19 (361 pb)
- 6- Controle negativo (água)

PROBLEMAS COM O DIAGNÓSTICO DA BRUCELOSE HUMANA

- ▶ HISTÓRICO COMPLEXO/FALHA NA SUSPEIÇÃO CLÍNICA
- ▶ DIFERENTES FATORES DE RISCO
- ▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO VARIÁVEL (1-3 SEMANAS A MESES)
- ▶ MÚLTIPLOS SINTOMAS

O diagnóstico humano conta com o serviço do Ambulatório de Zoonoses do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo-SP; localizado a Av. Dr. Arnaldo no.165, tel: 38961200 (PABX), Prédio dos Ambulatórios, sob responsabilidade do Dr. Marcos Vinicius da Silva (marcos.silva@emilioribas.sp.gov.br ou mvsilva@pucsp. br, as consultas

poderão ser agendadas por telefone ou no site do Instituto de Infectologia Emílio Ribas . A confirmação laboratorial é obrigatória por meio de hemoculturas e urocultura, culturas de medula óssea e exames sorológicos. A PCR da urina tem se mostrado fundamental nos pacientes cujos demais exames falharam em confirmar a brucelose. O diagnóstico laboratorial é realizado no Instituto Adolfo Lutz, na Av. Dr. Arnaldo, 355, São Paulo – SP, Telefone: (11) 3088-3041; Dra.Maristela Marques Salgado do Centro de Imunologia, responsável pela PCR([rede.pcr@gmail.com](mailto:redes.pcr@gmail.com)) e Dra. Suely Sanae Kashino também do Centro de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz, pela sorologia (skashinobr@yahoo.com). O Laboratório de Doenças Bacterianas da Reprodução do Instituto Biológico–SAA-SP, Av. Cons.Rodrigues Alves, 1252, Telefone (11) 5087-1770 acreditado pelo MAPA, apresenta equipe de excelência no diagnóstico animal.

BRUCELOSE HUMANA :Tratamento e recidivas

O tratamento se baseia na antibioticoterapia, com esquemas terapêuticos pré-estabelecidos de acordo com a condição do paciente. O sucesso da cura sem recidivas está na persistência do tratamento mesmo diante da melhora clínica e aparente remissão dos sintomas que podem ocorrer nas primeiras semanas !!! Nos seis primeiros meses após o término do tratamento pode ocorrer recidiva em 5% a 23%, devida a terapêutica inadequada e ao tempo insuficiente de tratamento. Efeitos adversos da medicação: náusea, vômitos, epigastralgia, desequilíbrio, vertigem, fotossensibilidade, nefro-toxicidade, reações de hipersensibilidade e a possível ocorrência de ototoxicidade, desestimulam a continuidade do tratamento. Nos casos de comprometimento osteoarticular o tempo mínimo é de 4 meses, podendo ser maior na dependência da avaliação médica. O monitoramento pela PCR da excreção urinária de *Brucella* spp. ao longo do tratamento é uma medida auxiliar importante para ser avaliado o êxito do protocolo terapêutico escolhido e a duração necessária para que não ocorram recidivas.

PREVENÇÃO DA BRUCELOSE HUMANA

- Erradicação da brucelose animal: Programas sanitários obrigatórios aos rebanhos e notificação compulsória de casos
- Educação sanitária sobre o perigo do consumo de leite e derivados não pasteurizados, assim como sobre consumo de carne *in natura* ou mau cozida, sem conhecimento da origem ou de abate clandestino
- Adoção de medidas preventivas com obrigatoriedade de uso de IPIs para os grupo de riscos : doença ocupacional.

QUADRO 2: PRINCIPAIS ESQUEMAS TERAPEUTICOS NA BRUCELOSE HUMANA

ESQUEMA	DROGA	DOSE	INTERVALO	DURAÇÃO
preferencial do adulto	doxiciclina + rifampicina	100 -200 mg 300 mg	12/12hs	42 dias
preferencial de crianças de 8 a 14 anos	doxiciclina + rifampicina	1-2 mg/Kg/dose 7,5-10 mg/Kg/dose	12/12 H	42 dias
preferencial de crianças menores de 8 anos	SMZ-TMP + rifampicina ou estreptomicina (1) ou gentamicina (1)	4mg/Kg/dose (do TMP) + 7,5-10 mg/Kg/dose + 30/mg/Kg/dose 5 mg/Kg/dose	12/12 h 24h 24h	42 dias 21 dias 10 dias
alternativo para adultos com intolerância/alergia a rifampicina e para tratamento de profissional infectado pela vacina RB51 (3)	doxicilina + estreptomicina (1) ou gentamicina (1)	100 mg 1g 160 mg	12/12 h 24h 24h	42 dias 14 dias 14 dias
alternativo para adultos com intolerância/alergia a doxiciclina	ciprofloxacina + rifampicina	500 mg 300 mg	12/12 H	42 dias
preferencial para (4) gestantes e nutrizes	rifampicina + SMZ-TMP(2) ou	300 mg 800+160mg 500 mg	12/12 H 12/12 H 6/6 H	42 dias

	Estearato de Eritromicina			
--	---------------------------	--	--	--

Fonte: adaptado de <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/Noticias/2012/>

(1) IV ou IM

RECIDIVAS

São observadas recidivas geralmente nos seis primeiros meses após o tratamento em 5% a 23% dos pacientes tratados. Estão associadas à terapêutica inadequada e ao tempo insuficiente de tratamento

O sucesso da cura está na persistência do tratamento mesmo diante da melhora clínica e aparente remissão dos sintomas que podem ocorrer nas primeiras semanas !!! Efeitos adversos da medicação como náusea, vômitos, desconforto abdominal, epigastralgia, desequilíbrio, vertigem, fotossensibilidade, nefro-toxicidade, reações de hipersensibilidade e a possível ocorrência de ototoxicidade, desestimulam a continuidade do tratamento, cujo sucesso depende diretamente da sua duração. Nos casos osteoarticulares o tempo mínimo é de 4 meses, podendo ser maior na dependência da avaliação médica.

O monitoramento pela PCR da excreção urinária de *Brucella* spp. ao longo do tratamento é uma medida auxiliar importante para avaliar o êxito do protocolo terapêutico escolhido e a duração necessária para evitar recidivas.