

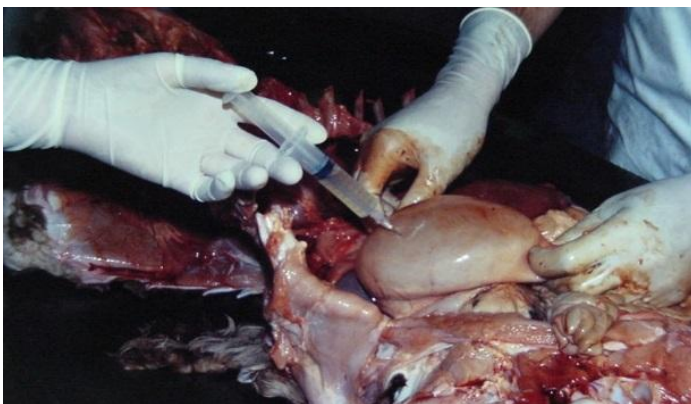
## BRUCELOSE HUMANA X BRUCELOSE ANIMAL

**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 H<sub>2</sub>S,

geralmente requerem atmosfera de 10% de CO<sub>2</sub> 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**

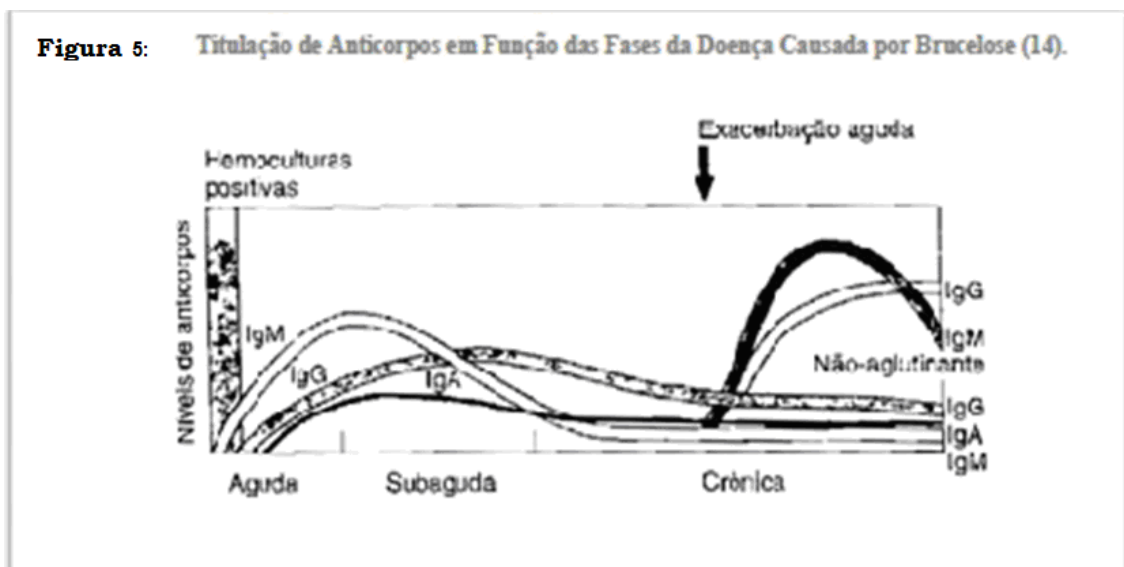
### **BRUCELOSE HUMANA: Diagnóstico**

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.

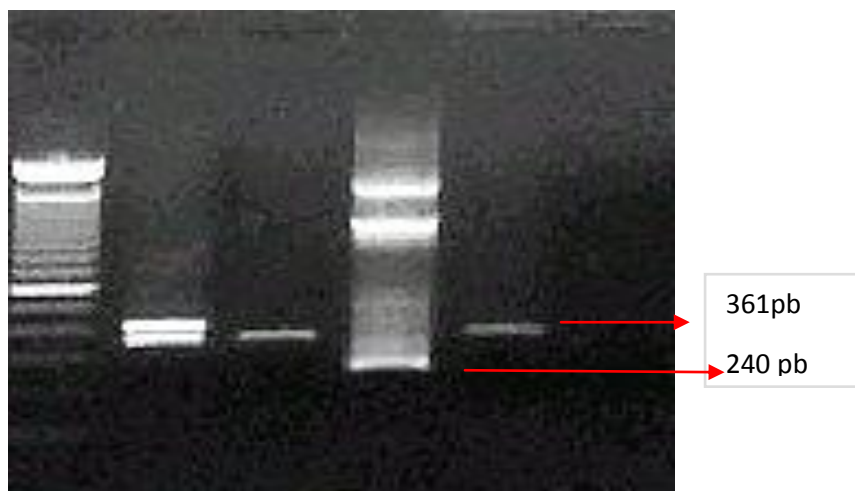


Fonte:

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:reded.pcr@gmail.com)) e Dra. Suely Sanae Kashino também do Centro de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz, pela sorologia ([skashinobr@yahoo.com](mailto: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.