

BRUCELOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BRUCELLOSIS: A LITERATURE REVIEW

CARLOS ALBERTO MENEZES FONTES **CAL**¹, LAURA COTTA **VALENTE**¹, MARIA LUIZA CUNHA **PEREIRA**¹, MARLENE AREDES **MOTA**¹, VANESSA YURI **NAKAOKA ELIAS DA SILVA**², TATILIANA GERALDA BACELAR **KASHIWABARA**³

1. Acadêmicos de Medicina; 2. Acadêmica de Medicina, Graduada em Fisioterapia, Pós-graduada em Saúde Pública/PSF; Mestre em Imunopatologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, ex-docente Citologia, Histologia, Patologia, Parasitologia Faculdade Pitágoras; 3. Especialista Alergia & Imunologia Dermatologia/Imunopatologia das Doenças Infecto Parasitárias; Medicina do trabalho; Medicina Ortomolecular; Medicina do Trânsito; Nutrologia; Pediatria. Diretora Clínica da CLIMEDI. Coordenadora do Programa RespirAR Adulto em Ipatinga - MG. Professora de pediatria na Faculdade de Medicina de Ipatinga – MG. MSc. em Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade; Doutoranda em Gestão pela UTAD; Supervisora do PEP em Ipatinga, MG.

* IMES (FAMEVAÇO) – Av. Marechal Cândido Rondon 850, Ipatinga Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-314.
vasilva777@yahoo.com.br.

Recebido em 31/03/2014. Aceito para publicação em 05/04/2014

RESUMO

Brucelose é uma zoonose causada por bactérias da espécie *Brucella sp.* que infectam animais como suínos, caprinos, bovinos e cães, e dessa forma, direta ou indiretamente, os homens. É rara em países industrializados. Seu quadro clínico é inespecífico havendo necessidade de exames complementares, inclusive a confirmação diagnóstica se dá através da identificação dos anticorpos ou pelo isolamento do agente. O tratamento deverá ser feito por tempo prolongado e com a associação de antibióticos. A doença é evitável através de rastreio de rotina e vacinação dos animais.

PALAVRAS-CHAVE: Brucelose, zoonoses, *Brucella sp.*

ABSTRACT

Viral Brucella is a zoonotic disease caused by bacteria of the species *Brucella sp.* that infects animals such as swine, cattle, goat, sheep, and dogs, and so infect directly and indirectly men. The disease is rare in industrialized nations. Its clinical presentations is not specific with the need for additional tests, including diagnostic confirmation is through the identification of antibodies or isolation of the agent. The treatment should be done for a long time and with the combination of antibiotics. The disease is preventable by routine screening and vaccination of animals.

KEYWORDS: Brucellosis, zoonoses, *Brucella sp.*

1. INTRODUÇÃO

A brucelose, também conhecida como Febre de Malta ou febre ondulante (pois se observaram casos, na ilha de Malta, de febre intermitente, seguidos de morte), é um importante problema de saúde pública em determinadas áreas do mundo. Geralmente é caracterizada por febre de origem indeterminada, acompanhada de sinais e sintomas constitucionais como a perda ponderal e aste-

nia, além de clínica específica (lombalgia, artrite), entre outros. A rotina clínica e laboratorial pode não ser suficiente para prover o diagnóstico da patologia¹.

Esta patologia é determinada por meio da infecção de bactérias da espécie *Brucella sp.*, cuja as três principais são: *Brucella abortus*, *Brucella suis* e *Brucella melitensis*, através da exposição ocupacional ou doméstica à animais infectados (suínos, bovinos, ovinos, canídeos) ou produtos derivados dos mesmos. A Brucelose ocorre no mundo inteiro, mas é bem controlada em países mais desenvolvidos devido ao rastreio de rotina associado a programas de vacinação de gado doméstico e demais animais².

A doença é comum no Oriente Médio, Ásia, África, América do Sul e Central, a Bacia do Mediterrâneo e do Caribe. Os produtos de ovinos e caprinos são as principais fontes de infecção. Consequentemente, a Brucelose pode ser considerada um risco ocupacional para agricultores, veterinários e funcionários de frigoríficos. Fontes não ocupacionais de infecção incluem o consumo de produtos frescos, queijos e doce de leite sem tratamento².

A brucelose pode ser transmitida direta ou indiretamente do animal ao homem, mas não habitualmente de um ser humano a outro, e a profilaxia no homem se atém ao combate e à eliminação da doença nos animais. Uma vaca brucélica pode eliminar quantidades suficientes da bactéria para contaminar todo o rebanho de uma região, seja através das membranas fetais, dos corrimentos puerperais ou do leite. Os meios de contaminação mais frequentes para o homem são produtos alimentícios derivados do leite cru de animais infectados, legumes crus contaminados por excrementos de animais infectados, vísceras, medula espinhal e gânglios linfáticos de carnes infectadas, nas quais a *Brucella* pode permanecer viável

por períodos superiores à um mês após o abate, e mais tempo ainda se congelada ou refrigerada, além da água de cisternas e poços contaminados por excrementos de animais doentes³.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica sobre a Brucelose nas bases de dados Pubmed, LiLACS e SciELO tendo como palavras-chave: Brucelose (Brucellosis), zoonoses (zoonoses), *Brucella sp* (*Brucella sp*). Foram selecionados e revisados os artigos de maior relevância correspondente ao período dos anos entre 1977 a 2014, de acordo a relevância para o presente estudo.

3. RESULTADOS

As bactérias do gênero *Brucella* são bastonetes curtos Gram-negativos ou cocobacilos. Geralmente são encontradas isoladas e, às vezes, em cadeias curtas. Classifica-se como parasita intracelular facultativo carecido de cápsula, aflagelado e não forma esporos. Seu crescimento *in vivo* é lento⁴.

As *Brucellas* adentram no organismo dos bovídeos principalmente pela mucosa orofaríngea. Já nos humanos a porta de entrada são as mucosas do trato digestório, nasal ou genital, soluções de continuidade da pele ou conjuntiva ocular. São levadas do trato digestório superior até os linfonodos e os macrófagos realizam a fagocitose e neles podem conservar-se quiescentes por muito tempo. A bacteremia pode acontecer com as *Brucellas* livres no plasma ou contidas nos macrófagos, fixando-se em tecidos que possuem grande quantidade de células do sistema mononuclear fagocitário, como, por exemplo, fígado, baço, linfonodos e principalmente onde existam elementos que estimulem sua multiplicação em grande quantidade⁴.

A Brucelose manifesta-se inicialmente com quadros inespecíficos, comuns a diversas patologias. Então como forma de facilitar de diagnosticar essa doença, classifica-se, clinicamente, em forma subclínica, aguda/subaguda, localizada e complicações, enfermidade recidivante e doença crônica (Quadro 1)⁵.

Em crianças, a patologia frequentemente é branda e autolimitada se comparada à doença de caráter mais crônico observada em adultos⁵.

O diagnóstico da brucelose humana é difícil de ser realizado devido à inespecificidade dos sintomas clínicos e do exame físico. Por isso é importante investigar detalhadamente a história da pessoa na qual existe a suspeita da presença da doença, como, por exemplo, contato com animais, ocupação, ingestão de alimentos de risco (produtos lácteos não pasteurizados) e viagens a áreas endêmicas⁸.

Quadro 1. Forma subclínica, aguda/subaguda, localizada e complicações, enfermidade recidivante e doença crônica relativas à Brucelose.

Forma Subclínica	Período assintomático (grupos de risco: trabalhadores de abatedouros, fazendeiros, veterinários e crianças em áreas endêmicas). Detecção por sorologia com altos títulos de anticorpos anti- <i>Brucella</i> .
Forma Aguda e Subaguda	Após incubação (semanas a meses), inicia-se de forma branda, transitória, ou mesmo explosivamente e tóxica. Quadro agudo ou insidioso, com sintomas inespecíficos (mal-estar, calafrios, sudorese, cefaleia, anorexia, artralgia, febre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia). Febre (>39,4 °C), padrão intermitente ou ondulante incomum. Anemia, linfopenia, neutropenia, linfocitose, trombocitopenia e ou pancitopenia. Prognóstico bom, evoluindo na maioria das vezes sem sequelas, se diagnosticados e tratados precocemente.
Forma Localizada e Complicações	Bactérias encontradas nos ossos, articulações, sistema nervoso central, pulmão, baço, coração, rim, vesícula biliar, testículos, próstata e pele. Sintomas da forma localizada variam conforme a região acometida, e podem se apresentar, simultaneamente, em várias áreas. Complicação mais associada à forma crônica, mas pode se manifestar em quadros agudos.
Forma Recidivante	Presente em até 10% dos pacientes tratados. Incidem de 2 a 3 meses após o primeiro episódio e se manifestam com os mesmos sintomas da fase aguda, porém mais acentuados. Associam-se a tratamento incorreto ou resistência a antimicrobianos.
Doença crônica	Persiste por mais de um ano e geralmente se associa a tratamento inicial incorreto. Apresenta-se com quadro neuropsiquiátrico, febre baixa persistente, fadiga, mal estar e depressão, podendo ser confundida com a síndrome da fadiga crônica. Laboratorialmente, os títulos sorológicos estão baixos com cultura negativa. Pode haver infecções localizadas associadas.

Fonte: Adaptado de Corbel; Beeching (2010)⁶; Lawinsky *et al.* (2010)⁷.

Com relação aos exames laboratoriais, sabemos que o hemograma pode evidenciar anemia, contagem de leucócitos normal ou baixa, com linfocitose relativa e trombocitopenia. A proteína C reativa (PCR) normalmente é elevada e a velocidade de sedimentação (VHS) pode variar, não apresentando grande relevância para o diagnóstico. As provas hepáticas podem encontrar-se elevadas, mas também são inespecíficas. Dessa forma, a confirmação do diagnóstico é possível apenas pela identificação dos anticorpos ou pelo isolamento do agente⁹.

A *Brucella* pode ser isolada em culturas de sangue, urina, medula óssea, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial ou pus dos abscessos. Nos casos crônicos, existe

maior probabilidade das culturas serem negativas¹⁰.

Devido à inexistência de uma técnica específica para a identificação da brucelose em humanos, os testes sorológicos indicados são os mesmos utilizados para o diagnóstico da doença em bovinos, determinados pelo Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose - PNCEBT, implantado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA⁸.

Rosa de Bengala é uma prova utilizada como rastreio, e muito útil em estudos epidemiológicos. É rápida, permite identificar IgM e IgG e representa boa correlação com a seroaglutinação. É possível que seja negativa no princípio da doença ou em casos arrastados. Se positiva devem ser realizados outros testes para confirmação do diagnóstico⁹.

As provas mais comuns e mais fáceis de serem executadas são o Teste de Aglutinação Sérica (TAS), Reação de Wright e de Huddleson. O TAS é realizado em tubo, por isso é o mais confiável, porém tem a desvantagem de ter o resultado somente após 24 horas. O teste de Huddleson é realizado em lâmina, tem resposta mais rápida. Na primeira semana da doença estes testes têm pouca utilidade, pois os títulos de anticorpos considerados expressivos só surgem após quinze dias, estes valores devem ser superiores a 1/160 ou a 1/320 em regiões endêmicas⁹.

As provas devem ser repetidas depois de duas a quatro semanas, pois a elevação dos títulos é que sustenta a confirmação do diagnóstico, principalmente em locais endêmicos. Na brucelose humana inicialmente são produzidos anticorpos IgM, e IgG e IgA no decorrer da segunda semana. Depois ocorre redução de IgM, independente da realização de tratamento para a doença; no entanto, os títulos podem ser expressivos por longo tempo. Já a IgG e a IgA, em menor intensidade, podem permanecer em alta por muito tempo (até 3 anos)⁹.

A cura é avaliada pela diminuição da positividade da IgG, que, às vezes, é negativa na brucelose subaguda e sempre na forma crônica. O prognóstico está relacionado com o fato dos títulos de IgG não reduzirem mesmo após o tratamento; isto indica cronicidade ou recidiva. Títulos de IgG decrescentes podem determinar infecção tratada corretamente ou exposição no passado⁹.

Para complementar o TAS, pode ser realizado o teste de Coombs anti-brucella, que identifica IgG e IgA. Infecções por *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae* ou *Francisella tularensis* podem provocar falso positivo devido à reação cruzada. Também existem outros métodos menos utilizados como a imunofluorescência indireta e teste de fixação pelo complemento. As sorologias disponíveis podem identificar antígenos da *B. abortus*, que faz reação cruzada com *B. melitensis* e a *B. suis*, e não com a *B. canis*. Esta espécie

pode ser encontrada através de testes específicos, pouco disponibilizados⁸.

Deve ser realizado diagnóstico diferencial de brucelose com doenças febris agudas, como, por exemplo, mononucleose, tularemia, influenza, febre Q e febre entérica. A brucelose crônica pode ser confundida com tuberculose, doença de Hodgkin, malária, infecção por HIV e infecções fúngicas (histoplasmose e coccidioidomicose). O acometimento vertebral pela brucelose dificulta a realização do diagnóstico diferencial já que se assemelha a várias doenças, como hérnia de disco, espondilodiscite tuberculosa, lesões metastáticas, osteomielite piogênica, actinomicoses e plasmocitoma. A tuberculose vertebral, devido à sua alta prevalência no Brasil, é considerada o diagnóstico diferencial de maior importância¹.

A eficácia do tratamento depende de antibioticoterapia precoce e continuidade, mesmo na remissão dos sintomas. A terapia com melhores resultados para o tratamento da Brucelose aguda não focal (duração < 4 semanas) em adultos, consiste em estreptomicina intramuscular (1g/dia, por 2 a 3 semanas) associado a doxiciclina oral (100mg, 12/12h, por 6 semanas)^{11,12,13}.

Uma alternativa, menos eficaz, seria a associação entre rifampicina (0,6g-0,9g/dia) com doxiciclina (0,1g,12/12h) ambos via oral e por 6 semanas. Em crianças e/ou mulheres grávidas indica-se o uso de sulfametoxazol-trimetropim (2-3 comprimidos, 12/12h, de acordo com o peso) ou associados à rifampicina por 3 semanas e 5 a 7 dias, respectivamente. Em acometidos com idade acima de 55 anos determina a troca de estreptomicina por gentamicina (4mg/kg/dia em dose única diária, via intramuscular ou endovenosa), devido alto risco de toxicidade. A fim de se avaliar a resposta terapêutica utiliza-se título de anticorpos e desaparecimento de IgM^{11,12,13}.

Alguns estudos defendem o uso da gentamicina (5mg/kg/dia, por no mínimo 14 dias) substituindo a estreptomicina. No caso de doença complicada é utilizado prolongar o tratamento por até 12 semanas ou optar por esquema triplice de fármacos (por exemplo, um ciclo inicial de aminoglicosídeo associado a rifampicina e doxiciclina)^{11,12,13}.

Quando o paciente apresenta doença neurológica significativa decorrente de cepas de *Brucella* é indicado tratamento estendido (3-6 meses) complementado com uso de cefalosporina de terceira geração. Na complicação do tipo endocardite infecciosa utiliza-se por 6 meses a associação de tetraciclina, aminoglicosídeo e rifampicina, e alguns acrescentam ainda a fluoroquinolona e a ceftriaxona que diminuem a chance de intervenção cirúrgica para troca valvar^{11,12,13}.

Em casos de Brucelose localizada é indicado drena-

gem cirúrgica do abscesso coadjuvante à antibioticoterapia por seis semanas^{11,12,13}.

A profilaxia com monoterapia (doxiciclina) por 6 semanas é indicada em casos de significativa exposição a aerossol ou material injetado, suspeitos. A doença leva a um estado de queda imunológica e vulnerabilidade do hospedeiro e por isso alto risco de recidiva, o que sugere acompanhamento médico pós-tratamento^{10,11,12,13}.

As complicações mais comuns são a endocardite, meningoencefalite e as lesões osteoarticulares, como a artrite supurativa (geralmente monoarticular) e a espondilite. Colecistite, hepatite e pneumonia com derrame pleural são mais raras¹⁰.

Pacientes com início do tratamento ainda no primeiro mês apresentam altos índices de cura e baixo risco de desenvolver complicações como brucelose crônica ou doenças localizadas. A recuperação ocorre de forma lenta e muitas vezes o portador pode apresentar cansaço e hipotonia, prejudicando suas atividades rotineiras por até 8 semanas. Em até 1/3 dos doentes com adesão insatisfatória ao tratamento o risco de recidiva é elevado^{13,14}.

O estado clínico do paciente é mais significativo que os parâmetros laboratoriais, quanto ao risco de recorrência. Níveis de IgG podem permanecer aumentados por mais de 24 meses após finalização do tratamento. Os índices de mortalidade são inferiores a 1% dos casos e destes a grande maioria, apresentam endocardite envolvendo válvula aórtica comprometida e menos frequente por doença neurológica grave^{13,14}.

A prevenção se baseia no controle dessa doença nos animais, através da vacinação para erradicação da doença. Como forma de prevenção se enquadra, também, o consumo de produtos laticínios após a pasteurização, o que é suficiente para evadir da transmissão através desses, além de evitar o consumo de carnes cruas e mal passadas. Para a população de risco ocupacional, deve-se frisar a importância do uso de equipamentos de proteção individual e proteção de lesões cutâneas presentes¹⁵.

4. CONCLUSÃO

Os Portanto, em qualquer contexto clínico-epidemiológico, o principal fator de risco da brucelose humana é a ocorrência primária da doença nos animais, especialmente envolvendo a espécie bovina.

Sua gênese encontra-se estreitamente associada ao manejo das criações e seus produtos como o leite e o queijo. Em geral, a transmissão da infecção animal é potencializada para as pessoas em decorrência da inobservância de normas adequadas no manejo sanitário das criações e de práticas insalubres das pessoas na lida sistemática com o gado bovino.

A maior dificuldade de identificar e caracterizar a

dinâmica da infecção em humanos é a inexistência de uma técnica específica para esse fim, sendo, por isso, utilizados diferentes tipos de técnicas. Sem dúvida, a prevenção da doença e o tratamento precoce, são as duas maneiras de diminuir a incidência e evitar agravos respectivamente.

REFERÊNCIAS

- [1] Mello CCF, Souza DU, Glória, FAC, *et al.* Espondilodiscite por brucelose: relato de caso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2007; 40(4):469-72.
- [2] Lopes LB, Nicolino R, Haddad JPA. Brucellosis - Risk Factors and Prevalence: A Review. The Open Veterinary Science Journal. 2010.
- [3] Souza AP, Filho DCM, Fávero M. Investigação Da Brucelose Em Bovinos E Em Consumidores Humanos Do Leite. Revista Saúde Pública, São Paulo. 1977; 11: 238-47.
- [4] Paulin LMS, Neto JSF. Brucelose em Búfalos. Arq Inst Biol., São Paulo. 2008; 75(3):389-401.
- [5] Leão E, *et al.* Pediatria Ambulatorial. 5 ed. Belo Horizonte: Coopmed. 2013.
- [6] Corbel MJ, Beeching NJ, Brucelose. In: Ausiello D, Goldman L. Cecil. Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Elsevier / Medicina Nacionais, 2010; 1296-300.
- [7] Lawinsky MLJ, Faria NC, Ohara PM, *et al.* Estado da arte da brucelose em humanos. Rev Pan-Amaz Saude. 2010; 1(4):75-84.
- [8] Tenório TGS, Melo LEH, Mota RA, *et al.* Pesquisa de Fatores de Risco para a Brucelose Humana associados à Presença de Brucelose Bovina no Município de Correntes, Estado de Pernambuco, Brasil. Arq. Inst. Biol. 2008; 75(4):415-21.
- [9] Cunha M, Miguel N, Manso JA. Brucelose em Pediatria. Secção de Infecciologia Pediátrica. 2002.
- [10] CURRENT medicina: diagnóstico e tratamento / Organizadores, Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis; Organizador associado, Michael W. Rabow – 51. ed. – Porto Alegre: AMGH. 2013.
- [11] Tierney Junior LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Atheneu. 2001; 1506.
- [12] Pessegueiro P, Barata C, Correia J. Brucelose – uma revisão Sistematizada. Medicina Interna. 2003; 10(2).
- [13] Salata RA. Brucelose. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, *et al.* Medicina Interna de Harrison. Nova York: McGraw Hill. 2012; 2592-5.
- [14] Santos HP, Teixeira WC, Oliveira MMM, *et al.* Brucelose bovina e humana diagnosticada em matadouro municipal de São Luís - MA, Brasil. Ciênc Vet Tróp. 2007; 10:86-94.
- [15] Schein FB, Santos MD, Siqueira AAF, *et al.* Prevalência de brucelose em bovinos de leite e fatores de risco associados à transmissão em seres humanos. Arq Inst Biol. 2004; 71:1-749.

