

BRUCELOSE

Nomes populares

Animais: Doença de Bang, Aborto Contagioso e Aborto Infeccioso.

Homem: Febre de Malta, Febre Ondulante, Febre de Gibraltar.

Agente causador

Coco-bacilo Gram-negativo do Gênero *Brucella*.

Espécies acometidas

Caprinos e ovinos: *Brucella melitensis*

Bovinos e bubalinos: *Brucella abortus*

Suídeos, lebres, renas, roedores: *Brucella suis*

Rato do deserto: *Brucella neotomae*

Caninos: *Brucella canis*

Ovinos: *Brucella ovis*

Cetáceos: *Brucella ceti*

Pinípedes: *Brucella pinnipedialis*

Camundongo do campo: *Brucella microti*

Sintomas nos seres humanos

Febre aguda ou insidiosa, suores noturnos, fadiga, anorexia, perda de peso, dor de cabeça e artralgia.

Sinais clínicos nos animais

Nas fêmeas prenhes produz placentite seguida de aborto, usualmente durante o terço final da gestação, e epididimite e orquite nos machos.

Formas de transmissão

Seres humanos: Por contato direto com materiais contaminados (fetos abortados, restos placentários) ou indiretamente por ingestão de produtos contaminados (lácteos não pasteurizados).

Animais: Contato com a bactéria em restos placentários (via oral, conjuntival, pele), inseminação artificial ou monta natural.

Diagnóstico

Seres humanos: Direto (isolamento bacteriano, PCR, imunohistoquímica) ou Indireto (sorologia)

Animais: Direto (isolamento bacteriano, PCR, imunohistoquímica) ou Indireto (sorologia).

Laboratórios e Serviços de Referência

Laboratório Nacional Agropecuário - LANAGRO/MG

Av. Rômulo Joviano, s/nº - Caixa postal: 35/50

CEP: 33600-000 - Pedro Leopoldo/MG

(31) 3660-9662

Notificação Obrigatória

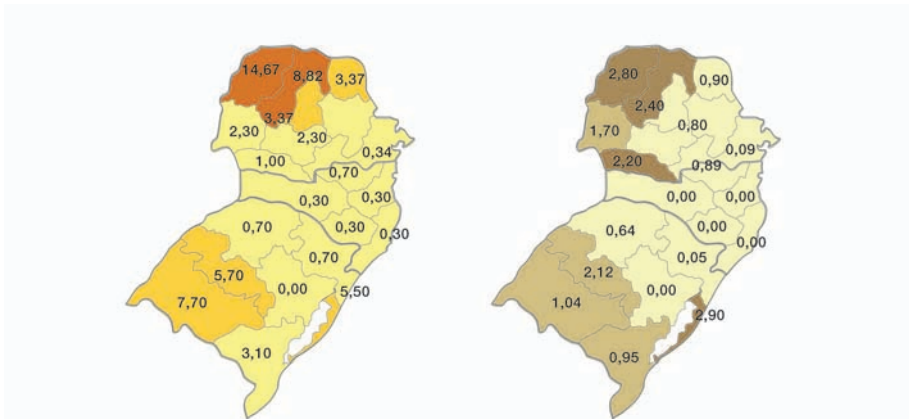
A brucelose bovina e bubalina é de notificação obrigatória, de acordo com art. 5º do Decreto 5.741/2006, que regulamenta o PNCEBT e com a IN 30/2006, que disciplina a habilitação de Médicos Veterinários.

1. HISTÓRICO

Apesar de ser uma enfermidade dos animais, a brucelose foi inicialmente descrita no homem no início do século XIX, a partir de casos de febre ondulante seguidos de morte, ocorridos na Ilha de Malta, no Mar Mediterrâneo, sendo por isso denominada Febre de Malta. A primeira descrição clínica da doença foi feita por Marston em 1859 e o isolamento do agente etiológico foi realizado por Bruce em 1887, que o denominou "*Micrococcus melitensis*". A bactéria foi mais tarde renomeada como *Brucella melitensis* em sua homenagem. Em 1905 Zammit demonstrou, ainda em Malta, a natureza zoonótica da *B. melitensis* através do isolamento da bactéria do leite de cabras. Em 1917, os veterinários dinamarqueses Bang e Stribolt isolaram o agente causador do aborto enzoótico dos bovinos e o chamaram de *Bacillus abortus*. Em 1918, a pesquisadora norte-americana Alice Evans publicou um trabalho importante para o conhecimento da brucelose. Esta autora demonstrou as semelhanças morfológicas, imunológicas e de cultivo entre as bactérias isoladas por Bruce e Bang. Em razão disto, Meyer e Shaw propuseram em 1920, a criação do Gênero *Brucella*, em homenagem ao autor do primeiro isolamento do agente. Em 1914, Traum isolou, a partir de fetos abortados de suínos, uma bactéria que, a princípio, foi confundida com a causadora dos abortos nos bovinos. Posteriormente, ficou comprovado ser diferente em função de algumas propriedades culturais, bioquímicas e antigênicas, sendo por isto incluída no gênero

com a denominação de *Brucella suis* (Pacheco e Melo, 1956). A partir de então outras espécies foram acrescentadas ao Gênero. Cronologicamente seguiram-se: *Brucella ovis* (Buddle e Boyes, 1953), *Brucella neotomae* (Stoenner e Lackman, 1957), *Brucella canis* (Carmichael e Bruner, 1968), *Brucella pennipedialis* (focas e golfinhos) (Ross et al. 1994), *Brucella ceti* (baleias) (Foster et al, 1996) e mais recentemente a *Brucella microti* (Scholz et al., 2008).

1.1 Distribuição Geográfica e Áreas Vulneráveis (Mapa - Região Sul)



Focos de brucelose% (fonte: MAPA)

Fêmeas soropositivas % (fonte: MAPA)

O conhecimento da real situação epidemiológica da brucelose por Estados e regiões é de extrema importância quando se pretende implementar um programa de controle e erradicação, por duas razões principais: (1) permite escolher as melhores estratégias; (2) permite acompanhar o andamento do programa e julgar, racionalmente, se há necessidade de promover correções, evitando o desperdício de tempo e recursos. A partir de 2001, iniciou-se uma nova fase no controle e erradicação da brucelose no Brasil com o lançamento oficial do PNCEBT.

A partir de então, julgou-se necessário a realização de estudos de prevalência que visassem elucidar a situação epidemiológica dessa zoonose nos plantéis bovinos brasileiros. Estes estudos, alguns ainda em andamento, contam com a parceria entre a Universidade de São Paulo (USP), a Universidade de Brasília (UnB) e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), tendo sido já concluídos em 15 estados brasileiros. A situação nos três estados da região sul é apresentada a seguir. O Para-

ná, apresentou uma divisão do estado em duas regiões distintas: a região noroeste revelou uma prevalência mais elevada, com 2,8% de animais infectados e 14,7% de focos e na região sul, a prevalência foi mais baixa, com 0,09% de animais positivos e 0,34% de focos.

Já em Santa Catarina, as prevalências foram muito baixas, justificando a implementação de estratégias de erradicação em todo o estado, com a recomendação de retirada da vacinação, detecção e saneamento dos focos ainda existentes. Os resultados do levantamento neste estado revelaram na região norte 0,34% de animais positivos e 0,89% de focos, sendo que nas demais regiões do estado não foi detectado nenhum animal positivo.

No Rio Grande do Sul, a região sul-sudeste apresentou prevalências mais elevadas, com valores entre 0,95-2,61% de animais positivos e 3,11-7,52% de focos e prevalências mais baixas no norte do estado, região vizinha ao estado de Santa Catarina, com prevalências entre 0-0,64% de animais positivos e 0-0,64% de focos.

2. CICLO EPIDEMIOLÓGICO

A brucelose é uma zoonose que acomete primariamente várias espécies de animais domésticos e silvestres, podendo infectar o homem. De todas as espécies do gênero *Brucella*, quatro podem transmitir-se dos animais ao homem, sendo raríssima a transmissão entre pessoas.

A *B.melitensis* (biovariedades 1- 3), que infecta caprinos e ovinos, é a mais patogênica para o homem. A presença desta espécie bacteriana nunca foi reconhecida no Brasil.

A *B.suis* (biovariedades 1-5), que infecta primariamente suínos, está presente no Brasil, mas com uma prevalência muito baixa.

A *B.abortus* (biovariedades 1-6,9) infecta primariamente bovinos e bubalinos, assim como o homem, sendo que maiores prejuízos causa à bovinocultura do país, em função da extensão dos rebanhos brasileiros e de áreas com prevalências altas.

A *B.canis* é a que apresenta menor patogenicidade para o homem e está bastante difundida no Brasil, especialmente nas grandes cidades.

A *B.ovis* (ovinos), presente no Brasil, e a *B.neotomae* (rato do deserto), não encontrada no Brasil, não são patogênicas para o homem. Quanto às espécies marinhas, há poucos registros de infecções humanas, na maioria dos casos ocasionada por acidentes em laboratórios.

As brucelas não são hospedeiro-específicas e sob determinadas condições podem transmitir-se a outras espécies animais. A infecção no hospedeiro preferencial é seguida por aborto e subsequente infertilidade temporária ou permanente. Os animais infectados eliminam a bactéria nas descargas uterinas que seguem o aborto ou o parto, ou através do colostro e do leite.

A brucelose é uma doença de rebanho e dissemina-se primariamente pela ingestão de materiais contaminados. Infecções venéreas podem ocorrer, mas são mais comuns com a *B.suis*. Infecções congênitas (*in útero*) ou perinatais podem também ocorrer originando infecções latentes. A disseminação da doença entre rebanhos ocorre usualmente pela introdução de animais assintomáticos cronicamente infectados.

A infecção em humanos é caracterizada por um período de incubação variável (de poucos dias a meses), ao que se seguem os sinais clínicos de febre irregular ou intermitente por períodos variáveis, acompanhados de dores de cabeça, suores profusos, depressão e perda de peso. Em pessoas não tratadas, o curso da doença pode ter uma duração variável com tendência à cronicidade. Em função dos sintomas difusos da brucelose tanto em humanos como em animais, a suspeita clínica deve ser confirmada por testes sorológicos e de preferência confirmados pelo isolamento e identificação do agente.

A brucelose é uma doença de ocorrência mundial, exceto em alguns poucos países que lograram erradicá-la. Entre os que obtiveram êxito em atingir este estágio destacam-se a Austrália, Canadá, Dinamarca, Finlândia, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Suécia, Reino Unido e Japão. Países europeus da região mediterrânea, países da África, Oriente Médio, Índia, Ásia Central, México, América Central e do Sul são especialmente afetados.

As fontes de infecção para humanos e as espécies de *Brucella sp.* encontradas variam bastante de acordo com as regiões geográficas. As formas mais comuns de infecção humana são devidas à atividade profissional das pessoas envolvidas ou através da ingestão de alimentos infectados.

3. EVOLUÇÃO DA DOENÇA

A via mais comum de infecção nos animais é o trato gastrointestinal. Após a ingestão, as bactérias são endocitadas pelas células epiteliais do intestino delgado (células M das placas de Peyer) e se alojam inicialmente nos linfonodos regionais, onde proliferam no interior dos fagócitos. A invasão dos vasos linfáticos e a posterior bacteremia, permitem a disseminação e colonização de vários tecidos, especialmente os dos órgãos genitais dos machos, útero gestante e glândulas mamárias das fêmeas.

Em fêmeas gestantes, a infecção fetal ocorre após a multiplicação da bactéria nas células trofoblásticas, a qual leva à necrose destas células, vasculite, separação da placenta materna e fetal e ulceração da membrana corioalantóide.

Nos animais, as brucelas possuem grande afinidade pela placenta, o que leva à ocorrência de placentite, morte fetal e aborto. A afinidade das brucelas pelo trofoblasto, parece estar relacionada à presença na placenta de elevadas concentrações de eritritol (açúcar que favorece a multiplicação bacteriana) e progesterona.

Diferentemente das espécies animais, onde o aborto é a principal manifestação da infecção, na espécie humana este evento não é uma causa comum e o risco da mulher gestante abortar por brucelose, não é diferente do risco de abortar por outras infecções associadas a um estado febril. A principal característica da brucelose na espécie humana é, na sua fase inicial, a presença de febre aguda ou sub-aguda, quase sempre intermitente, acompanhada de mal estar geral, anorexia e prostração. Na ausência de tratamento específico, este quadro pode persistir por várias semanas ou meses. Esta fase aguda tende a evoluir para uma fase crônica com uma sintomatologia difusa conhecida como síndrome da fadiga crônica .

Portanto, após uma fase inicial da doença caracterizada por febre intermitente, suores profusos, dores de cabeça e prostração, segue-se um período longo de sintomas difusos, em que predominam artralgias, artrites, perda de apetite e de peso, constipação, dores abdominais, tosse, dores testiculares, perturbações do sono, linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia. A única situação em que o paciente pode ir a óbito é pela localização da bactéria no endocárdio. Esta condição, no entanto, é bastante incomum.

4. FORMAS DE TRANSMISSÃO

As brucelas são transmitidas entre os animais por contato com placentas, fetos, fluidos fetais e descargas vaginais de animais infectados. Animais podem transmitir a bactéria seja através do aborto ou do parto a termo. Após o primeiro aborto, as fêmeas são as-sitomáticas. Apesar disso, tornam-se portadoras crônicas e continuam a eliminar *Brucella* no leite e descargas uterinas durante os partos subsequentes, quando poderão abortar ou não. A partir da terceira gestação após a infecção, o aborto já não ocorre, devido a uma resposta imune celular e também porque o número de placentomas necrosados diminui consideravelmente, permitindo o nascimento a termo.

A entrada da bactéria no organismo ocorre principalmente por ingestão, através das mucosas ou da pele. A maioria das espécies de *Brucella* é encontrada no sêmen, já que os machos podem eliminá-la por esta via por longos períodos.

A importância da transmissão venérea varia com a espécie. É a primeira via de transmissão para *B.ovis* e *B.suis* e a *B.canis* é também disseminada por esta fonte com alguma frequência. A *B. abortus* e a *B.melitensis* podem ser também encontradas no sêmen, mas a transmissão venérea destas espécies é pouco comum.

Cuidados especiais devem ser tomados com o sêmen empregado em inseminação artificial, pois sendo aplicado diretamente no útero, lá encontra o ambiente propício para a sua multiplicação. A transferência de embriões, se efetuada conforme técnicas padronizadas de lavagens dos embriões, tem sido considerada uma prática com riscos desprezíveis de transmissão da infecção. A bactéria pode ser também disseminada por fômites, incluindo-se água e alimentos. Em condições de umidade alta ou baixas temperaturas, em ausência de raios solares diretos, o organismo pode permanecer viável por vários meses na água, fetos abortados, esterco, lã, feno, equipamentos e roupas. A bactéria pode resistir ao dessecamento e a temperaturas de congelamento, particularmente se estiver protegida por material orgânico. Equinos, que convivem com animais infectados, podem adquirir brucelose e a manifestação clínica mais comum é a presença de abscessos (fistulados ou não) na região da cernelha, lesão conhecida como mal da cernelha ou mal das cruces. Animais nestas condições devem ser eliminados.

Humanos normalmente se infectam por contato direto com produtos de aborto, ou pela ingestão da bactéria em alimentos, geralmente derivados lácteos não pasteuriza-

dos (queijos, manteigas, iogurtes, sorvetes). Nos laboratórios e abatedouros, a bactéria é geralmente transmitida sob a forma de aerossóis. A carne não é uma fonte importante de transmissão da bactéria, a não ser quando estiver pouco cozida ou mal assada. A medula óssea e vísceras mal cozidas podem ser importantes fontes de infecção humana. O contacto com culturas de laboratório, com amostras de tecidos contaminados e a injeção acidental de vacinas vivas são importantes fontes de infecção para humanos.

A transmissão entre pessoas, embora possível, é um acontecimento bastante raro em brucelose. Há casos na literatura de transmissão por meio de transfusão de sangue, transplante de medula e até por relação sexual.

5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Todo aborto deve ser considerado como suspeito de brucelose e por isso deve ser investigado. O quadro clínico não é patognomônico, embora o histórico do rebanho possa ajudar. O diagnóstico inequívoco da brucelose é feito pelo isolamento e identificação da bactéria. Entretanto, naquelas situações onde este tipo de exame não é possível de ser realizado, o diagnóstico deve ser baseado em métodos sorológicos.

De acordo com o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT) (Manual, 2006), são aceitos hoje como testes sorológicos oficiais, o teste do Antígeno Acidificado Tamponado (AAT) e o teste do Anel em Leite (TAL) como testes de triagem. Os soros com resultado positivo no AAT, devem ser submetidos aos testes confirmatórios do 2-Mercaptoetanol (2ME) e/ou Fixação do Complemento (FC). Os resultados positivos no teste do anel, devem ser investigados por testes sorológicos. A combinação de testes de triagem e confirmatórios tende a aumentar a especificidade do diagnóstico (Brasil, 2004).

Com relação às brucelas rugosas (*B.canis* e *B.ovis*), o diagnóstico sorológico não pode ser efetuado com os testes de rotina empregados para brucelas lisas, pois as espécies rugosas não apresentam cadeia O no lipopolissacarídeo da parede celular. Nestes casos, emprega-se um antígeno solúvel termo-extraído de amostras rugosas, sendo a prova de imunodifusão em gel a mais comumente empregada na rotina.

Nos humanos, toda sintomatologia febril deve ser pesquisada para descartar a brucelose, ainda mais se o paciente é proveniente de área rural ou tiver contato frequente com

animais. Na fase sub-aguda e crônica da enfermidade, torna-se difícil o diagnóstico clínico pois os sintomas são bastante vagos e se confundem com outras doenças. O diagnóstico bacteriológico ou sorológico pode ajudar a confirmar a suspeita.

O tratamento de bovinos e suínos com antibióticos não é prático nem tampouco econômico, pois além do alto valor dos medicamentos e do longo período exigido, não raro ocorrem recidivas. Além disso, o uso prolongado de antibióticos pode ter reflexos na saúde pública, uma vez que tendem a persistir na carne e no leite.

Em cães e ovinos de alto valor zootécnico, o tratamento com antibióticos, apesar de caro, pode ter algum sucesso, apesar dos animais apresentarem uma fertilidade baixa em ausência da bactéria.

Na espécie humana, o tratamento com antibióticos é recomendado e quando realizado nas fases iniciais (aguda) da enfermidade, os resultados são bastante satisfatórios. Os antibióticos de eleição são a doxiciclina, aplicada por no mínimo 6 semanas e a estreptomicina. Quando não houver envolvimento da vacina RB51 (resistente à rifampicina), a estreptomicina pode ser substituída pela rifampicina. Com este tratamento, a literatura refere que a percentagem de recaídas é inferior a 5%. O cotrimoxazol (combinação de trimetoprim e sulfametoxazol) é também eficiente, mas são frequentes as recaídas (ao redor de 30%). Para as dosagens corretas e o período de tratamento adequado, recomenda-se o acompanhamento de um médico.

6. PREVENÇÃO E CONTROLE

A eliminação da doença no homem depende fundamentalmente da eliminação da enfermidade nos animais. A fonte mais importante de contaminação para humanos é o contato com animais infectados ou os seus produtos. Logo, a prevenção deve ser baseada na eliminação destas fontes. Torna-se, portanto, fundamental a adoção de medidas que reduzam o risco de infecção como medidas de proteção nas diferentes atividades profissionais (proteção individual ao manipular fetos ou produtos de abortos) associadas à higiene alimentar (pausterização de produtos lácteos).

A inexistência de vacinas, faz com que as medidas profiláticas sejam pouco importantes na prevenção da brucelose humana. Nos bovinos, isto pode ser obtido pela vacinação dos animais de reprodução, visando aumentar a imunidade dos rebanhos e

diminuir os riscos de abortos, seguido da eliminação de animais mediante segregação e sacrifício dos infectados.

A brucelose é usualmente introduzida num rebanho por meio de animais infectados. Portanto, animais só devem ser adquiridos de outros rebanhos ou áreas livres. Animais de outras fontes devem ser isolados e testados antes de serem adicionados ao plantel.

De acordo com o PNCEBT (Brasil, 2004), instituído para bovinos e bubalinos, a vacina oficial e obrigatória no Brasil é vacina B19, aplicada somente nas fêmeas entre 3 e 8 meses de idade. A restrição na idade de vacinação das fêmeas é devido à interferência na sorologia em animais vacinados acima deste período, confundindo o diagnóstico. Em função disto, as fêmeas vacinadas dentro da idade recomendada, só poderão ser testadas depois dos 24 meses de idade. O programa brasileiro permite, em situações especiais, o uso da vacina RB51 em fêmeas adultas. Sendo elaborada com uma amostra não aglutinogênica, esta vacina não interfere no diagnóstico sorológico, podendo por isso ser aplicada em fêmeas com qualquer idade (Brasil, 2007).

No contexto do PNCEBT, além da vacinação, os criadores podem aderir a um programa voluntário de manutenção de rebanhos livres ou monitorados, dependendo do tipo de exploração (leite ou carne). Por outro lado, profissionais envolvidos com estes rebanhos, devem passar por atualizações técnicas, mediante comparecimento a cursos em entidades reconhecidas, quando tornam-se habilitados a atuarem dentro das normas padronizadas pelo programa. Para as demais espécies animais, com exceção da *B. melitensis* contra a qual existe uma vacina eficaz (Rev1), não existem vacinas disponíveis. Nestes casos, a prevenção e o controle recaem na aplicação de princípios epidemiológicos e boas práticas criatórias. Entre estas medidas destacam-se: a cuidadosa seleção de animais de reposição; o isolamento destes animais por pelo menos 30 dias (durante a execução dos testes sorológicos); evitar o contato com rebanhos de status desconhecido ou com brucelose; realizar estudo aprofundado das causas de abortos ou nascimentos prematuros (isolar os animais até concluir o diagnóstico); destino apropriado de placentas e fetos abortados (queima ou enterramento) e investigação, em cooperação com áreas da saúde, de possíveis casos humanos. No caso dos cães, que possuem um contato mais íntimo com o ser humano, o diagnóstico em casos de alterações reprodutivas permite a implementação de medidas de controle e tratamento rápidas, evitando a transmissão ao homem.

7. REFERÊNCIAS

BRASIL. Secretaria de Defesa Agropecuária, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa Nº 6 de 8 de janeiro de 2004**. Aprova o Regulamento Técnico do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Animal. Diário Oficial da União, Brasília, 12 jan. 2004, Seção 1, p. 6 - 10.

BRASIL. Secretaria de Defesa Agropecuária, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa Nº 33 de 24 de agosto de 2007**. Estabelece as condições para a vacinação de fêmeas bovinas contra brucelose, utilizando vacina não indutora da formação de anticorpos aglutinantes, amostra RB51. Diário Oficial da União, Brasília, 28 ago.2007, Seção 1, p. 6-7.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Situação epidemiológica da brucelose bovina e bubalina no Brasil (Primeiro relatório parcial)**. 2006. 83p.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Manual Técnico do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose - PNCEBT**. 2006. 184p.

BUDDLE, M. B.; BOYES, B.W. **A Brucella mutant causing genital disease of sheep in New Zealand**. Aust. Vet. J., v.29, n.6, p.145-153, 1953.

CARMICHAEL, L.E.; BRUNER, D.W. **Characteristic of a newly-recognized species of Brucella responsible for infectious canine abortions**. Cornell Vet., v.58, n.4, p.579-592, 1968.

FOSTER, G.; JAHANS, K. L.; REID, R. J.; ROSS, H. M. **Isolation of Brucella species from cetaceans, seals and an otter**. Vet. Rec., v.138, p.583-586, 1996.

PACHECO, G.; MELO, M.T. **Brucelose**. Rio de Janeiro: Serviço Gráfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 1956. 727p. (Monografias do Instituto Oswaldo Cruz).

ROSS, H.M.; FOSTER, G.; REID, R.J.; JAHANS, K.L.; MacMILLAN, A.P. **Brucella species infection in sea-mammals**. Vet.Rec., v.134, n.14, p.359, 1994.

SCHOLZ, H.C.; HUBALEK, Z.; SEDLÁČEK, I. et al. **Brucella microti sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis***. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. v.58, p.375-382, 2008.

STOENNER, H.; LACKMAN, D. A new species of *Brucella* isolated from the desert wood rat, *Neotoma lepida*, Thomas. Am. J. Vet. Res., v.18, n.69, p.947-951, 1957.

Site do MAPA:

www.agricultura.gov.br

Links:

www.oie.int

www.who.int

8. AUTOR

Méd. Vet. Fernando Padilla Poester

Doutor pela Universidade Federal de Minas Gerais

Pesquisador do Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor (Secretaria de Ciência e Tecnologia do RS - aposentado).

Membro do Comitê Científico Consultivo do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (MAPA).