

## Brucelose – uma revisão sistematizada

Brucellosis – a systematic revision

**Pedro Pessegueiro\***, **Conceição Barata\*\***,  
**José Correia\*\*\***

Resumo

**A brucelose é uma zoonose, derivando virtualmente todas as infecções humanas de contacto directo ou indirecto com a infecção animal. A doença é provocada no Homem apenas por quatro das sete espécies da bactéria: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* e *Brucella canis*.**

**Actualmente, a sua incidência deverá ser cinco vezes superior aos números oficiais, sobretudo devido ao não diagnóstico das formas frustres e ao não cumprimento da declaração obrigatória.**

**A sua distribuição geográfica coincide com a endemia animal, sendo, sobretudo, uma doença ocupacional que atinge, em especial, a faixa etária dos 55-64 anos, com predomínio masculino.**

**Os mecanismos de patogénese da *Brucella* devem-se, sobretudo, à sua capacidade de sobrevivência no meio intracelular, tendo o lipopolissacárido-liso (LPL-S) um papel fundamental.**

**A brucelose é uma doença sistémica. A sua apresentação e duração do quadro clínico permite caracterizá-la em formas aguda, crónica e localizada.**

**Laboratorialmente, o teste de sero-aglutinação de Wright assume-se como o meio de diagnóstico serológico mais precoce, na forma aguda, sendo o método tipo ELISA o teste de escolha para a neurobrucelose, brucelose crónica e para seguimento da doença activa. Outros métodos serológicos constituem alternativas. A**

\*Médico do Internato Complementar de Nefrologia

\*\*Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Serviço Medicina 1

\*\*\*Chefe de Serviço de Medicina Interna, Director do Serviço de Medicina 2

Unidade de Hemodiálise, Hospital do Espírito Santo, Évora  
Recebido para publicação a 31/01/2002

**cultura bacteriológica da *Brucella* é frequentemente positiva se as culturas permanecerem em meio apropriado por pelos menos quatro semanas.**

**Várias alternativas terapêuticas são propostas. No entanto, a associação doxyciclina e estreptomicina permanece a mais eficaz e com menor taxa de recidiva.**

**Palavras chave: Brucelose, zoonose, epidemiologia, métodos serológicos, IFI, ELISA**

Abstract

**Brucellosis is a zoonosis in which virtually all human infection is related to direct or indirect contact with animal infection. The disease in humans is caused by only four of the seven species of the bacteria: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* and *Brucella canis*.**

**Presently, its incidence is probably five times greater than the official figure, mostly due to misdiagnosis of the milder forms and non-compliance with compulsory notification.**

**Its geographic pattern coincides with the animal endemic distribution, being mostly an occupational disease, which involves mainly the 55-64 age-group, with a male predominance.**

**The *Brucella*'s pathogenic mechanisms are mostly due to its ability to survive in the intracellular environment, with smooth-lipopolyssacharide (LPL-S) having a fundamental role.**

**Brucellosis is a systemic disease. Its presentation and the duration of the clinical picture allow for its characterization in the acute, chronic and focalized forms.**

**Wright's sero-agglutination is the earliest means of serologic diagnosis in the acute form, with ELISA being the test of choice for diagnosing neurobrucellosis, chronic brucellosis and for follow-up of active disease. Other serologic tests appear as alternatives. The bacteriological culture of *Brucella* is frequently positive if the cultures remain in the appropriate medium for at least four weeks.**

**Several treatment options are proposed, but the association of doxycycline with streptomycin remains the most effective, with the lowest relapse rate.**

**Key words: Brucellosis, zoonosis, epidemiology, serological**

## Introdução

A saúde humana e animal estão inexoravelmente relacionadas. O Homem depende dos animais, para alimentação, desenvolvimento socio-económico e companhia. Todavia, os animais podem transmitir aos humanos um grande número de doenças. Estas doenças são designadas zoonoses e algumas delas podem ser potencialmente devastadoras.

A brucelose tem sido uma doença em permanente evolução desde a identificação da *B. melitensis*, por Bruce, em 1887. Subsequentemente, foi identificado um crescente número de espécies. Atendendo ao facto de cada espécie apresentar características epidemiológicas distintas, com cada novo agente identificado, a complexidade da interacção com o Homem tem vindo a aumentar.

Devido à identificação de novas espécies e à adaptação das já identificadas aos diferentes meios sociais e práticas agro-pecuárias, o quadro permanece incompleto.

## Agentes etiológicos

As bactérias pertencentes ao género *Brucella* são pequenos cocobacilos gram-negativos não capsulados, sem capacidade de locomoção e de formar esporos, parasitas intracelulares facultativos.

O género *Brucella* é composto actualmente por sete espécies: *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella abortus*, *Brucella ovis*, *Brucella neotomae*, *Brucella canis* e, mais recentemente, *Brucella maris*. A brucelose humana pode ser causada por uma de quatro espécies: *Brucella melitensis*, ocorrendo mais frequentemente na população geral, sendo mais invasiva e patogénica e cujos reservatórios são as cabras, as ovelhas e os camelos; *Brucella abortus*, presente no gado bovino; *Brucella suis* e *Brucella canis*, transmitidas pelos suínos e pelos cães, respectivamente.

## Epidemiologia

A brucelose é uma zoonose, derivando virtualmente todas as infecções humanas de contacto directo ou indirecto com a infecção animal.<sup>1</sup> A doença foi identificada em todo o mundo, mas especialmente na bacia do Mediterrâneo, na península arábica, no sub-contidente indiano, e partes do México, da América Central e do Sul.

Actualmente e de acordo com a OMS,<sup>2</sup> julga-se que, mesmo nos países desenvolvidos, a verdadeira incidência da brucelose poderá ser cinco ou mais vezes superior à que os números oficiais sugerem. Este facto é atribuído ao subdiagnóstico e à subdeclaração “obrigatória”.

A incidência humana varia consoante a densidade de gado caprino e ovino, o grau de endemia animal, o nível socio-económico e os hábitos alimentares.

Em Portugal, durante o ano 2000, de acordo com Instituto Nacional de Estatística e a Direcção Geral da Saúde, foram notificados 506 casos de brucelose, o que corresponde a uma incidência de 5,08 casos por 100 000 habitantes. Todavia, estes valores representam metade dos registados cin-

co anos antes, constatando-se diminuição em relação ao triénio anterior.

A brucelose tem apresentado sempre grande assimetria regional, associada à criação e comércio de gado. As regiões que permanecem mais afectadas são as regiões norte e centro, sendo Bragança e Guarda as sub-regiões com maior número de casos. A brucelose apresenta também uma assimetria na distribuição por sexos, constatando-se maior incidência no sexo masculino, com uma razão de 2:1, com a moda localizada na faixa etária dos 55 aos 64 anos, sendo rara na infância (provavelmente, por menor exposição deste grupo etário à contaminação cutânea e respiratória). Aparentemente, é uma zoonose dos meses de Primavera, com um pico de diagnóstico de novos casos nos meses de Abril, Maio e Junho, coincidindo com o aumento do número de partos animais (em especial dos pequenos ruminantes) e, também, com o aumento da quantidade de leite cru disponível para consumo e transformação.

Nos animais, a brucelose é uma infecção crónica que persiste por toda a vida. A localização das bactérias nos órgãos reprodutores é responsável pelas manifestações principais: esterilidade e aborto.<sup>3</sup> As brucelas encontram-se em grande número no leite, urina e produtos abortivos de animais infectados. Consequentemente, a brucelose tornou-se uma doença ocupacional para agricultores, veterinários, trabalhadores dos centros de abate e técnicos de laboratório.<sup>4</sup> As vias de transmissão humana incluem o contacto directo com animais (60 % dos casos) ou o contacto com as suas secreções, através de soluções de continuidade cutâneas, aerossóis contaminados, inoculação no saco conjuntival ou ingestão de produtos não pasteurizados (25% dos casos).<sup>5</sup> Neste último caso, a *Brucella* pode sobreviver de duas semanas até três meses.<sup>2</sup> Os consumos de sangue e medula óssea foram também implicados como veículos de transmissão.<sup>6,7</sup>

A ingestão de carne é uma origem de infecção pouco habitual, visto o número de bactérias no músculo ser baixo e raramente ser consumida carne crua.<sup>8</sup> A temperaturas abaixo de 5° C, o seu crescimento e multiplicação são inibidos, mas persistem mesmo a temperaturas de congelação. Outro condicionante da viabilidade da brucela é a acidez, sendo a bactéria eliminada a pH inferior a 4.<sup>2</sup> A brucela é destruída em 15 segundos à temperatura de 72° C e em três minutos a 62-63° C (pasteurização). No entanto, em zonas endémicas, é preconizado o uso de temperaturas mais elevadas (85° C), para garantir a inocuidade, dado que o período de tempo decorrido desde a obtenção do produto e o seu processamento pode ser grande e a sua conservação insuficiente, permitindo, dessa forma, proliferação elevada das bactérias.

A presença de patogénios em queijo curado permanece controverso. Apesar de alguns autores terem identificado bactérias viáveis em queijos até 100 dias,<sup>2</sup> parece ser aceitável considerar 60 dias de cura como tempo suficiente para garantir a inocuidade do produto.

Outra das formas de apresentação de queijo — o requeijão — parece ser seguro se obtido pela acidificação do leite. No entanto, se obtido do leite coalhado com coalho, as *Brucella* podem sobreviver até 30 dias.<sup>2</sup>

Há outras formas de transmissão humana possíveis, mas muito improváveis, salientando-se a contaminação dos vegetais por fezes e urina de animais infectados.<sup>2</sup>

A transmissão inter-humana é rara. Todavia, foram identificados casos de transmissão sexual, intra-uterina e por aleitamento materno.<sup>9,10</sup>

## Genética molecular

A caracterização da genética molecular do género *Brucella* ocorreu quase exclusivamente nos últimos 10 anos. A complexidade molecular média do genoma é de  $2,37 \times 10^9$  daltons.<sup>11</sup> O género, em si, é extremamente homogéneo, com todos os membros a apresentar uma homologia superior a 95% nos estudos de paridade DNA-DNA, classificando, desta forma, *Brucella* como um género mono-específico.<sup>12</sup>

## Composição antigénica

Foi identificado número substancial de componentes antigénicos da *Brucella*. Todavia, o antigénio responsável pela resposta imunitária é o lipopolissacárido S (LPS-S). Outros antigénios conhecidos, localizados nas faces interior e exterior da membrana celular e no citoplasma, são identificados pelo sistema imunitário, durante a infecção, sendo potencialmente úteis em testes de diagnóstico.<sup>13</sup> Desta forma, testes como o Western-blot contra extractos de bactérias poderão ter vantagens sobre testes mais quantitativos que usem antigénios isolados purificados.<sup>14</sup> Recentemente, as proteínas ribossómicas emergiram como componentes imunológicos importantes, tendo sido estabelecido que as proteínas L7/L12 são responsáveis pela estimulação da resposta mediada por células,<sup>15,16</sup> tornando-se em potenciais candidatas a componentes de uma vacina.

## Fisiopatologia

Organismos virulentos de *Brucella* podem infectar células fagocitárias ou não fagocitárias, por mecanismos ainda não completamente caracterizados. No interior das células não fagocitárias, as brucelas tendem a localizar-se no retículo endoplasmático rugoso. Nos polimorfonucleares ou células mononucleares, estes microrganismos usam um grande número de mecanismos para evitar ou suprimir a resposta bactericida.

O LPS-S tem papel fundamental na sobrevivência intracelular. Comparado com o lipopolissacárido das enterobactérias, o LPS-S tem baixa toxicidade para os macrófagos, baixa pirogenicidade e baixa actividade ferropénica. É também um fraco indutor do interferão e do factor de necrose tumoral, mas, paradoxalmente, é um indutor da interleucina 12 e dos linfócitos Th1.<sup>17,18</sup>

A eliminação das estirpes virulentas de *Brucella* depende

de macrófagos activados, pelo que requer o desenvolvimento de respostas de imunidade celular tipo T helper 1 (Th1) a antigénios proteicos<sup>19</sup>. Um importante factor determinante da virulência é a produção de adenina e guanina monofosfato, que inibem a fusão dos fagolisossomas, a desgranulação e activação do sistema de Zn-Cu-superóxido dismutase e a produção de factor de necrose tumoral.<sup>18,20</sup>

## Caracterização clínica

Os sintomas de brucelose são inespecíficos, sendo o seu início agudo ou subagudo, geralmente após duas a quatro semanas da inoculação.<sup>3</sup> Comparativamente com a miríade de queixas somáticas, os sinais físicos são menos exuberantes.

A brucelose é uma doença sistémica na qual qualquer órgão ou tecido do organismo pode ser envolvido. De acordo com alguns autores,<sup>21</sup> a classificação da doença em formas agudas, subagudas ou crónicas é puramente arbitrária; todavia, as implicações prognósticas, principalmente em alguns tipos de localizações, sugerem alguma vantagem na discriminação das várias formas. Um dos problemas clínicos mais frequentes é o de diferenciar as formas aguda e crónica.

Sendo necessário tratar doentes por longos períodos, as recidivas não são raras, especialmente se a terapêutica for interrompida, ocorrendo a maioria três a seis meses após interrupção da medicação.<sup>22,23</sup>

A recaída não é habitualmente consequência de resistência ao esquema antibiótico, dado os microrganismos identificados não terem sensibilidade antimicrobiana diferente das bactérias originais, o que sugere infecção pela mesma estirpe de *Brucella*. Sendo assim, será mais correcto designar o episódio como recidiva e não como recorrência.<sup>24</sup>

Considera-se brucelose crónica quando a infecção persiste por um período superior a dois meses. A brucelose crónica resulta de localizações persistentes de infecção, sendo caracterizada por títulos séricos persistentemente altos de imunoglobulina G (IgG).<sup>25,26</sup>

Desta forma, poder-se-á caracterizar a brucelose nas suas formas de evolução aguda e focalizada.

## Formas de evolução aguda (correspondem à primo-infecção)

Após um período de incubação de 2-3 semanas, a fase aguda é, em regra, de evolução insidiosa, caracterizando-se pela tríade sintomática de febre, sudação profusa e dor.

A febre alta (superior a 38°C) pode apresentar-se de forma remitente, intermitente, irregular ou ondulante (esta menos frequente, desde o advento dos antibióticos); todavia, apresenta, caracteristicamente, acentuação vespertina, prolongando-se durante a noite, com períodos de remissão matinal.

A sudorese é profusa, predominantemente nocturna, com cheiro activo e desagradável.

As queixas álgicas incluem artralguas de pequenas e grandes articulações, mialgias e cefaleias.

Outros sintomas frequentemente observados são anorexia, astenia, obstipação, náuseas, vômitos, tosse seca, alterações comportamentais, humor depressivo, alterações do sono, e perda ponderal (*Quadro I*).

Na observação do doente, os achados físicos podem ser algo esparsos, identificando-se infrequentemente adenomegalias não dolorosas e móveis, hepatomegalia indolor e esplenomegalia em apenas 20-30% dos casos.<sup>27</sup>

### **Formas localizadas** (predominantemente formas crónicas)

Distinguem-se por longa evolução marcada por frequentes recidivas.

A brucelose localizada pode ser a primeira manifestação da doença, podendo seguir-se directamente ao episódio agudo ou declarar-se após uma remissão.

Como qualquer doença sistémica, a brucelose pode, atingir quaisquer órgãos ou sistemas. No entanto, poderá sobressair ou predominar o atingimento de um órgão, correspondendo às formas complicadas.

#### Localizações osteo-articulares

Ocorrem em 20-60% dos casos,<sup>28</sup> atingindo frequentemente várias articulações de forma assimétrica, sobretudo grandes articulações de carga (por ordem de frequência, coluna lombar, articulação sacro-íliaca, articulação coxo-femural, joelho e articulação tíbio-társica). Muitas vezes, o doente recorre ao seu médico assistente por cialgia, por atingimento da articulação sacro-íliaca ou por osteomielite sacro-lombar.

A osteomielite é uma lesão que ocorre predominantemente

na coluna (mais frequentemente no segmento lombar), sendo raro o seu desenvolvimento noutra localização. Atinge, caracteristicamente e de forma precoce, a região anterior da face superior do corpo vertebral, evoluindo para uma espondilodiscite com lesões erosivas, com ou sem formação de abscessos paravertebrais e posterior fusão dos corpos vertebrais.

O espectro de lesões ósteo-articulares inclui, para além de artrite e osteomielite espondilítica, tenossinovites e bursites.

A análise do líquido sinovial revela predominância de linfócitos mononucleares, sendo possível identificar a bactéria em até 50% dos casos.<sup>21,29</sup>

Na tomografia axial computadorizada (TAC) observam-se alterações típicas ou sugestivas de osteomielite vertebral antes destas serem visíveis na radiologia convencional. No entanto, apresenta um número elevado de falsos negativos em doentes com abscesso epidural.<sup>29</sup>

A ressonância magnética é a técnica radiológica mais sensível e específica para detectar osteomielite vertebral.<sup>30</sup>

Os estudos com isótopos radioactivos são utilizados, sobretudo, em casos em que radiografia convencional e a TAC são equívocos mas a suspeita clínica de osteomielite é elevada. Estes tipos de estudos radiológicos apresentam sensibilidade razoável mas baixa especificidade, sendo a cintigrafia óssea com gálio o método com melhores resultados<sup>31</sup>.

### **Localizações no sistema nervoso**

As manifestações neurológicas da doença resultam da localização da *Brucella* no sistema nervoso central, particularmente nas meninges (neuromeningobrucelose). Apesar de a sintomatologia depressiva ser frequente nesta doença, a invasão do sistema nervoso central ocorre em apenas 5% dos casos.<sup>32</sup> Esta pode traduzir-se por meningite (ocorrendo rigidez da nuca em menos de 50% dos casos),<sup>33</sup> meningoencefalite, meningoradiculonevrite, meningomielite ou lesão de pares cranianos (sendo mais frequentemente atingido o VIII par). O LCR apresenta linfocitose, proteinorraquia elevada e glicorraquia normal ou baixa. O exame bacteriológico directo é negativo e as culturas só são positivas em 25% dos casos. O diagnóstico é feito por titulação de anticorpos no LCR.<sup>34</sup>

### **Localizações uro-genitais**

As localizações renais são raras. Numa fase precoce, dominam os quadros de glomerulonefrite e pielonefrite,<sup>35,36</sup> ao contrário das fases tardias, em que a pielonefrite crónica domina.

Das localizações genitais, as mais frequentes são a orquite e a orqui-epididimite, que ocorre em até 20% dos homens. Nas mulheres, observam-se raros casos de salpingite, cervicite e abscesso pélvico.

Apesar das principais manifestações de brucelose em animais serem a esterilidade e os abortos espontâneos, no

### **Quadro I – Brucelose humana: Sinais e sintomas mais prevalentes**

Sintomas	Sinais
Calafrios	Perda ponderal
Adinamia	Febre
Anorexia	Sudorese
Cefaleias	Tosse
Dor abdominal	Esplenomegalia
Alteração trânsito intestinal	Hepatomegalia
Dor testicular	Icterícia
Humor depressivo	Sinais neurológicos focais
Alteração do sono	Uveíte
Artralguas	Adenopatias
Artrite	Exantema cutâneo
Mialgias	Sopro cardíaco

Homem não parece claro que ocorram mais frequentemente do que em outras infecções bacteriêmicas.<sup>37,38</sup>

### **Localizações hepato-biliares**

Sendo o fígado o maior órgão retículo-endotelial, está provavelmente sempre envolvido na infecção por *Brucella*. A função hepática apresenta-se apenas ligeiramente alterada.

Doença granulomatosa indistinguível da sarcoidose está geralmente presente na infecção por *B. abortus*,<sup>39</sup> mas encontra-se mais frequentemente uma inflamação hepática difusa muito similar à observada nas hepatites virais, sobretudo na infecção por *B. melitensis*.<sup>40</sup> Abscessos granulomatosos hepáticos e esplênicos são mais frequentes na infecção por *Brucella suis*.<sup>41</sup> As lesões hepáticas resolvem-se com antibioterapia, sendo raro, na ausência de outras causas, a evolução para cirrose.

Alguns autores identificam a *Brucella* como possível etiologia de colecistite aguda,<sup>42</sup> pancreatite<sup>43</sup> e peritonite bacteriana espontânea.

#### Localizações cardiovasculares

Embora rara (menos de 2% dos casos), a endocardite é responsável pela maioria da mortalidade. A valvulopatia é mais exuberante e frequente na válvula aórtica, atingindo quer válvulas nativas, quer próxéticas.<sup>44</sup> Outra situação identificada é a dos aneurismas micóticos, principalmente aórticos, e também a pericardite.<sup>45</sup>

O tratamento engloba obrigatoriamente terapêutica médica e cirúrgica.<sup>46</sup>

### **Localizações cutâneas**

Relativamente raras, predominando lesões de hipersensibilidade, sob a forma de exantema máculo-papular, petéquias ou úlceras, destacando-se o eritema nodoso.<sup>47</sup>

### **Localizações hematológicas**

Ocorrem, em até 75% dos casos, pequenos granulomas da medula óssea que, em conjunto com o quadro infeccioso, contribuem para o aparecimento de anemia, leucopenia e trombocitopenia.

### **Localizações respiratórias**

Frequentemente encontradas em contexto de contaminação por aerossolização (trabalhadores em matadouros e técnicos de laboratório, por exemplo), variando a sua apresentação desde síndromes gripais até pneumonias, abscessos pulmonares, derrame pleural e adenopatias hilares.<sup>48-52</sup> Raramente são identificados os microrganismos na expectoração.

### **Localizações oftalmológicas**

Predominam os quadros de exoftalmite. A uveíte é uma consequência tardia, mediada por fenómenos imunes.

## **Diagnóstico**

Uma vez que a sintomatologia da brucelose é, muitas vezes, inespecífica, é importante, para a suspeita clínica, obter uma história detalhada, que inclua a ocupação, o contacto com animais, viagens a áreas endémicas e a ingestão de alimentos de risco (produtos lácteos não pasteurizados, por exemplo).

O hemograma é pouco útil, podendo demonstrar anemia, contagem de leucócitos normal ou baixa, com linfocitose relativa e trombocitopenia.<sup>53</sup> A proteína C reactiva (PCR) está geralmente elevada e a velocidade de sedimentação (VS) é variável, tendo pouca importância diagnóstica.<sup>54</sup> Pode ainda haver elevação das provas hepáticas, também inespecífica.

Assim, o diagnóstico definitivo obtém-se, apenas, pelo isolamento do agente ou pela identificação de anticorpos.

A *Brucella* pode ser isolada do sangue, da medula óssea ou, mais raramente, de outros líquidos orgânicos (líquido céfalo-raquidiano, líquido sinovial ou pus dos abscessos). As culturas são positivas em 50 a 70% dos casos, sendo o agente isolado do sangue em 15 a 70% dos casos (a probabilidade de isolamento no sangue é maior na primeira semana de doença, fase de bacteriemia mais elevada).<sup>55-57</sup> A miolocultura tem uma taxa de isolamento superior,<sup>58</sup> já que, após a primeira semana, as bactérias se alojam, preferencialmente, no sistema retículo-endotelial. O crescimento da bactéria é lento, pelo que, perante suspeita clínica, é fundamental que o laboratório seja avisado para manter as culturas, por pelo menos, quatro semanas, devendo usar-se meios de cultura particulares (nomeadamente a triptose), sobretudo com presença de CO<sub>2</sub> a 10%. Um tempo de isolamento mais curto foi conseguido com o recurso ao método de concentração por lise.<sup>59</sup> O isolamento do agente pode permitir uma identificação, apenas presuntiva, da espécie envolvida, baseada em características morfológicas e culturais.

Quando a confirmação bacteriológica não é possível, o diagnóstico baseia-se na detecção de títulos elevados ou da subida de título de anticorpos específicos, existindo diversos testes serológicos disponíveis. (*Quadro II*)

O teste de rosa de Bengala é apenas um método de rastreio rápido, usado sobretudo em estudos epidemiológicos, e os resultados positivos devem obrigatoriamente ser confirmados por outros testes. Consiste numa prova de aglutinação que utiliza o antigénio brucélico corado de Rosa de Bengala e tamponado a pH 3,65 (pelo que também é designado por prova do antigénio tamponado). Sendo positiva um pouco mais tarde que a reacção de aglutinação (já que só põe em evidência a IgG), continua positiva para além deles, é de fácil execução e leitura rápida. Tem o inconveniente de não fornecer resultados quantitativos.

Os mais vulgarmente utilizados e de fácil execução são os testes de aglutinação sérica (TAS) de Wright e de Hudd-

**Quadro II – Brucelose: Diagnóstico serológico em função do estadio evolutivo.**

	<b>Brucelose aguda</b>	<b>Brucelose localizada</b>	<b>Brucelose crónica</b>
Hemoculturas/mielocultura	+++	±	±
Testes de Wright e de Huddleson (TAS)	+++ (na 1 <sup>a</sup> -2 <sup>a</sup> semana)	±	-
Teste rosa de Bengala	+ (na 2 <sup>a</sup> semana)	+	±
Teste de 3-mercaptop-etanol	+ (na 2 <sup>a</sup> semana)	++	±
Fixação do complemento	++ (na 3 <sup>a</sup> -4 <sup>a</sup> semana)	++	±
Imunofluorescência indirecta	++ (na 2 <sup>a</sup> -3 <sup>a</sup> semana)	++	+
ELISA	+ (na 1 <sup>a</sup> -2 <sup>a</sup> semana)	+	+

leson.<sup>60</sup> O primeiro é mais fiável, por ser realizado em tubo, embora apenas dê resultados após 24 horas. O teste de Huddleson é de resposta mais rápida, sendo feito em lâmina. Estes testes têm uma utilidade diminuta na primeira semana de doença, já que os títulos de anticorpos considerados significativos (superiores a 1/160 ou a 1/320 em áreas endémicas), geralmente, só surgem após a segunda semana. Os testes devem repetir-se após duas a quatro semanas, já que a subida do título é a forma mais segura de diagnóstico, sobretudo nas áreas endémicas.

Estes testes são os que mais precocemente se tornam positivos (a partir da 2<sup>a</sup> semana), sendo sempre positivos na brucelose aguda, já que põem em evidência a IgM, a qual é dezenas de vezes mais eficaz a provocar a aglutinação do que a IgG. À medida que a doença evolui para a cura diminui a sua positividade, sendo negativa, por vezes, nas formas subaguda e quase sempre na brucelose crónica

Podem surgir falsos negativos nos TAS, devido a fenómenos de pró-zona provocados pela presença de anticorpos bloqueantes, fenómenos esses que podem ser evitados usando diluições elevadas. O teste de Coombs anti-brucella, que detecta estes anticorpos bloqueantes (sobretudo IgG e IgA), também pode ser usado como complemento aos TAS.<sup>61</sup> Os falsos positivos podem surgir por reacção cruzada com infecções por *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae* ou *Francisella tularensis*, mas as diluições elevadas também podem evitá-los.

Os TAS medem os anticorpos aglutinantes totais (embora sobretudo da classe IgM), mas é possível diferenciar os anticorpos IgG usando testes de aglutinação com 2-mercaptop-etanol. Um título elevado de IgM sugere exposição recente (primeira semana de infecção), enquanto os anticorpos IgG aumentam a partir da segunda semana de doença,<sup>62</sup> havendo correlação entre títulos elevados de IgG e infecção activa.<sup>63</sup> O facto de não haver descida das IgG com a terapêutica tem valor prognóstico, indicando infecção crónica ou recidivas.<sup>25,26</sup> Títulos baixos de IgG podem significar exposição no passado ou infecção tratada com sucesso.

Outros métodos menos utilizados são a imunofluorescência indirecta (IFI) e teste de fixação pelo complemento (FC).

A reacção de fixação pelo complemento identifica a presença de IgG, tornando-se positiva após três a quatro semanas do início clínico da doença, apresentando uma sensibilidade equivalente aos TAS, tendo a vantagem de permanecer positiva para além destes. Alguns autores referem a sua positividade em 60% das bruceloses crónicas.<sup>64</sup> Porém, é de execução difícil, apresenta as mesmas reacções cruzadas e a positividade varia com a técnica e as preparações antigénicas usadas.

A imunofluorescência indirecta tem (IFI) particular interesse no diagnóstico serológico da brucelose. A sua positividade inicia-se pouco depois dos TAS e mantém-se quando as outras reacções serológicas já são negativas. Tem a vantagem de não se dirigir a uma determinada imunoglobulina, não dependendo do resultado do momento em que empregamos o método, bem como apresentar menos reacções cruzadas e positivar mesmo na presença de anticorpos bloqueantes. A IFI é o meio de diagnóstico mais frequentemente positivo na brucelose crónica e foi desenvolvido para corrigir as deficiências do teste de aglutinação.

Recentemente, passou a ser possível usar também o teste imuno-enzimático (teste tipo ELISA) para diagnóstico serológico da brucelose, com bons resultados, pelo que estas são actualmente consideradas entre as melhores provas de diagnóstico de neuro-brucelose, brucelose crónica e seguimento da doença aguda tratada.<sup>55,65-67</sup> O teste tipo ELISA, em comparação com os testes convencionais, tem como vantagens uma maior sensibilidade, uma maior especificidade e demonstra queda mais rápida de anticorpos com o tratamento bem sucedido.

Importa referir que os testes serológicos habitualmente utilizados detectam antígenos da *Brucella abortus*, que fazem reacção cruzada com a *Brucella melitensis* e a *Brucella suis*, mas não com a *Brucella canis*. A identificação desta espécie requer testes específicos raramente disponíveis.

**Terapêutica**

A antibioterapia na brucelose produz alívio da sintomatologia, diminui a duração da doença e reduz a incidência das complicações. *In vitro*, vários antimicrobianos são activos

*continua na página 98*



contra a *Brucella*, mas nem sempre há correspondência com a sua eficácia clínica. Há que ter em conta que as bactérias do género *Brucella* são microrganismos intracelulares, o que requer antibióticos com boa penetração. Está também demonstrado que a terapêutica deve ser prolongada (geralmente, seis semanas) e que deve ser usada terapêutica combinada, já que as taxas de recidiva com monoterapia são demasiado elevadas.

Os antimicrobianos mais utilizados são as tetraciclina, os aminoglicosídeos, a rifampicina, o cotrimoxazol, as quinolonas e as cefalosporinas de 3ª geração. A escolha da associação antimicrobiótica está em dependência directa de vários factores, nomeadamente a idade, gravidez, toxicidade potencial e gravidade do quadro clínico.

O esquema terapêutico mais eficaz parece ser a combinação de doxiciclina (100mg de 12 em 12h, oral, durante seis semanas) com estreptomina (1 g/dia, IM, nas primeiras três semanas).<sup>68-70</sup> Alguns autores são unânimes em concluir que a politerapia reduz as recidivas, principalmente se um dos antibióticos usados for a estreptomina.<sup>55,71</sup> A estreptomina deve ser evitada a partir dos 55 anos, devido à sua ototoxicidade, e estudos recentes sugerem que esta deve mesmo ser substituída em todos os casos pela gentamicina (3 a 5 mg/kg/dia, em toma única diária, IM ou EV lenta), dada a sua menor toxicidade.

Um esquema alternativo consiste no uso de doxiciclina (na dose já referida) combinada com rifampicina (600 a 900 mg/dia, oral, toma única), ambas durante seis semanas.

Apesar de, desde 1986, a FDA e a OMS recomendarem, como esquema de eleição, a associação doxiciclina e rifampicina, e de acordo com alguns autores, o uso do tuberculostático, apesar de económico, cómodo e com boa penetração intracelular, apresenta um importante número de desvantagens, sugerindo a sua substituição pela estreptomina. Segundo Colmenero & col.,<sup>72</sup> a rifampicina induz o aumento da velocidade de metabolização hepática da doxiciclina, tornando difícil prever os níveis séricos de ambos os antimicrobióticos, quando associados. Outros argumentos são a toxicidade intrínseca da rifampicina para o organismo humano e o uso reservado da rifampicina como tuberculostático.

Na gravidez e nas crianças com menos de oito anos, opta-se geralmente por um esquema que combina cotrimoxazol com rifampicina ou aminoglicosídeo, durante oito a 12 semanas, dada a contra-indicação das tetraciclina nestes casos.<sup>73</sup>

As quinolonas e as cefalosporinas de 3ª geração são úteis apenas como terapêutica adjuvante nos casos mais graves, como a meningite a *Brucella*. Nestes casos, que incluem também a endocardite, opta-se muitas vezes por um regime triplo de doxiciclina, aminoglicosídeo e rifampicina. A endocardite requer, na maioria dos casos, terapêutica combinada médica e cirúrgica. Em relação à neurobrucelose, não está comprovada a utilidade dos corticosteróides.

Importa referir que os sintomas da brucelose desaparecem após os primeiros quatro a 14 dias de terapêutica anti-biótica, mas esta não deve então ser interrompida. Após o início do tratamento de qualquer das formas de brucelose pode haver um agravamento agudo e intenso da sintomatologia, que é transitório e não requer interrupção terapêutica.

Os doentes tratados devem ser seguidos, clínica e serologicamente, de três em três ou seis em seis meses até, pelo menos, dois anos, já que as localizações tardias são relativamente frequentes.

Serologicamente, uma boa resposta à terapêutica implica descida do título de anticorpos e desaparecimento das IgM.

Nas formas localizadas e crónicas, o tratamento prolonga-se por pelo menos três a seis meses, sugerindo-se a decisão da duração da terapêutica pela evolução clínica, laboratorial e radiológica. Os esquemas terapêuticos nestas formas são flexíveis, salientando-se, no entanto, que a associação tripla de doxiciclina, rifampicina e estreptomina é o esquema de eleição (a associação tripla resulta da impossibilidade de uso prolongado da estreptomina). As formas localizadas graves ósteo-articulares e a endocardite têm indicação para terapêutica cirúrgica coadjuvante.<sup>55,71</sup>

## Prevenção

A prevenção da brucelose no Homem depende sobretudo do controlo ou erradicação da doença nos animais. Existem vacinas animais disponíveis para estirpes de *Brucella abortus* e *Brucella melitensis*, mas não para *Brucella suis* ou *Brucella canis*.

Outras medidas importantes são os cuidados de higiene, para limitar os riscos de exposição de algumas actividades ocupacionais, e a pasteurização ou fervura dos produtos lácteos e outros alimentos de risco.

Até ao presente, não foi encontrada qualquer vacina eficaz e segura para o Homem,<sup>74</sup> embora já tenham sido usadas vacinas vivas atenuadas e vacinas criadas a partir de subunidades da *Brucella*. Estas demonstraram pouca utilidade prática (conferiam protecção para as formas mais graves por um período inferior a dois anos) e riscos elevados no caso das vacinas vivas.

Assim, dada a necessidade evidente duma vacina humana, os estudos prosseguem, estando a ser avaliada a potencial aplicação nos humanos de vacinas derivadas de mutantes de *Brucella melitensis*, que parecem ser seguros nos animais.<sup>75</sup>

## Bibliografia

1. Corbel MJ. Brucellosis: Epidemiology and prevalence worldwide. In Young EJ, Corbel MJ, eds. Brucellosis: Clinical and laboratory aspects. Boca Raton, Fla: CRC Press 1989: 25-40.
2. Carvalho MS, Barroso MR, Pinhal F, Mota Tavares F. Brucelose, alguns aspectos epidemiológicos. Medicina Int 1995; 2 (4): 259-261.
3. Young EJ. Human Brucellosis. Infect Dis. 1983; 5: 321-342.
4. Young EJ, Suvannoparrat U. Brucellosis outbreak attributed to ingestion of unpasteurized goat cheese. Arch Intern Med 1975; 135: 240-243.

5. Syrjamaki C, Migliazza A, Yarborough JW et al. Brucella abortus endocarditis following ingestion of cow's blood. *Nebr Med J* 1984; 69: 141-143.
6. Chan J, Baxter C, Wenmam WM. Brucellosis in an Inuit child probably related to caribou meat consumption. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 337-338.
7. Sadler WW. Present evidence on the role of meat in the epidemiology of human brucellosis. *Am J Public Health* 1960; 50: 540-544.
8. Enright FM. The pathogenesis and pathobiology of Brucella infection in domestic animals. In: Nielson K, Duncan JR, eds. *Animal Brucellosis*. Boca Raton, Fla: CCR Press 1990: 301-320.
9. Rubin B, Band Jd, Wong P et al. Person-to-person transmission of Brucella melitensis. *Lancet* 1991; 1: 14-15.
10. Barnett B: Brucellosis. Congenital transmission in Galveston. *Disease Prevention News*. Texas Department of Health 1996; 56: 1-2.
11. De Ley J, Manheim W, Segers P, Lievens A. Ribosomal ribonucleic acid cistron similarities and taxonomic neighborhood of Brucella and CDC group. *Internat J Syst Bacteriol* 1987; 37: 35-42.
12. Verger JM, Grimont F, Grimont PA, Grayon M. Brucella A monospecific genus as shown by deoxyribonucleic acid hybridization. *Int J Syst Bacteriol* 1985; 35: 292-295.
13. Goldbaum FA, Leoni J, Walach J, Fossati CA. Characterization of an 18-kilodalton Brucella cytoplasmic protein which appears to be a serological marker of active infection of both human and bovine brucellosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2141-2145.
14. Goldbaum FA, Morelli L, Wallach J, Rubbi CP, Fossati CA. Human brucellosis: immunoblotting analysis of three Brucella abortus antigenic fractions allows the detection of components of diagnostic importance. *Medicina* 1991; 51: 227-232.
15. Bachrach G, Banai M, Bardenstein S, et al. Brucella ribosomal protein L7 / L12 is a major component in the antigenicity of Brucellin INRA for delayed hypersensitivity in Brucella-sensitized guinea-pigs. *Infect Immun* 1994; 62: 5361-5366.
16. Oliveira S, Splitter GA. Immunization of mice with recombinant L7 / L12 ribosomal protein confers protection against Brucella abortus infection. *Vaccine* 1996; 14: 959-962.
17. Zhan Y, Cheers C. Differential activation of Brucella-reactive CD4+ cells by Brucella infection or immunization with antigenic extracts. *Infect Immun* 1995; 63: 969-995.
18. Caron E, Peyrard T, Kohler S et al. Live Brucella spp. fail to induce tumour necrosis factor alpha excretion upon infection of U937-derived phagocytes. *Infect Immun* 1994; 62: 5267-5274.
19. Dubray G. Protective antigens in brucellosis. *Annales de l'Institut Pasteur, Microbiologie* 1987 ; 138: 84-87.
20. Canning PC, Roth JA, Deyoe BL. Release of 5'-guanosine monophosphate and adenine by Brucella abortus and the intracellular survival of the bacteria. *J Infect Dis* 1986; 154: 464-470.
21. Young EJ. Brucellosis: current epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Top Infect Dis* 1995; 15: 115-128.
22. Ariza J, Corredoira J, Pallares R et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1241-1249.
23. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinoza A et al. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect Dis* 1998 ; 36: 85-92.
24. Ariza J, Bosch J, Gudiol F et al. Relevance of in vitro antimicrobial susceptibility of Brucella melitensis to relapse rate in human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 958-960.
25. Pelice T, Ariza J, Foz A et al. Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis* 1988; 157: 918-924.
26. Gazapo E, Lahoz JG, Subiza JL et al. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: Importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis* 1989; 159: 219-225.
27. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with Brucella melitensis infection: A study of 530 cases. *Medicine* 1996;75:195-211.
28. Rotes-Querol J. Osteo-articular sites of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 63-68.
29. Khateeb MI, Araj GF, Majeed SA et al. Brucella arthritis : A study of 96 cases in Kuwait. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 994-998.
30. Carragee EJ. The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine* 1997; 22: 780.
31. Hadjipavlon AG, Cesani-Vazquez F, Villaneuva-Meyer J, Maden J. The effectiveness of gallium citrate Ga67 radionuclide imaging in vertebral osteomyelitis revisited. *Am J Orthoped* 1998; 27: 179.
32. Young EJ. Overview of brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 283-289.
33. Madkour MM, Sharif HS, Abed MY et al. Osteo-articular brucellosis: Results of bone scintigraphy in 140 patients. *AJR* 1988; 150: 1101-1105.
34. Sanchez-Sousa A, Torre C, Campello MG et al. Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Clin Pathol* 1990; 43: 79-81.
35. Odeh M, Oliven A. Acute brucellosis associated with massive proteinuria. *Nephron* 1996; 72: 688-689.
36. Orte L, Teruel JL, Bellas C et al. Nefropatia brucelosa: Descripción de tres casos. *Rev Clin Esp* 1979; 152: 461-464.
37. Porreco RP, Haverkamp AD. Brucellosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 597-602.
38. Seoud M, Saade G, Awar G et al. Brucellosis in pregnancy. *J Reprod Med* 1991; 36: 441-445.
39. Spink WW, Hoffbauer FW, Walker WW, et al. Histopathology of the liver in human brucellosis. *J Lab Clin Med* 34: 40-58.
40. Gotuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS et al. Articular involvement in human brucellosis: A retrospective analysis of 304 cases. *Sem Arthritis Rheum* 1982; 12: 245-255.
41. Spink WW. Host-parasite relationship in human brucellosis with prolonged illness due to suppuration of the liver and spleen. *Am J Med Sci*; 247: 129-136.
42. Shahee S, El-Taweel AZ, Al Awadi NZ et al. Acute calculous cholecystitis associated with Brucella melitensis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 336-337.
43. Odeh M, Oliven A. Acute pancreatitis associated with brucellosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 691-692.
44. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 1993; 7: 135-152.
45. Gomez-Huelgas R, De Mora M, Parras JJ et al. Brucella and acute pericarditis: Fortuitous or casual association? *J Infect Dis* 1986; 144-154.
46. Al-Kasab S, Al-Fagih MR, Al-Yousef S et al. Brucella infective endocarditis: Successful combined medical and surgical therapy. *J Thorac Surg* 1988; 95: 862-870.
47. Ariza J, Servitje O, Pallares R et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989; 1858-1868.
48. Al-Jam'a AH, Elbashir AM, Al-Faris SS. Brucella pneumonia: A case report. *Ann Saudi Med* 1993; 13: 74-77.
49. Patel PJ, Al-Suhaibami H, Al-Aska AK et al. The chest radiograph in brucellosis. *Clin Radiol* 1988; 39: 39-41.
50. Garcia-Rodriguez JA, Garcia-Sanchez JE, Bellido JLM et al. Review of pulmonary brucellosis: A case report on brucellar pulmonary edema. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 11: 53-60.
51. Rowen JL, Englund JA. Brucellosis presenting with cough. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 721-722.
52. Papiris AS, Maniati MA, Haritou A et al. Brucella haemorrhagic pleural effusion. *Eur Resp J* 1994; 7: 1369-1370.
53. Crosby E, Llosa L, Quesada M et al. Hematologic changes in Brucellosis. *J Infect Dis* 1984 ; 150 : 419-424.
54. Agnew S, Spink WW. The erythrocyte sedimentation rate in brucellosis. *Am J Med Sci* 1949 ; 217 : 211-215.
55. Cabrita M, et al. Brucelose humana, casuística dos serviços de medicina do hospital distrital de Santarém 1986-92. *Port D Infect* 1994; 17 (3): 139-143.
56. Diaz R, Maravi-Pome E, Fernandez JL, Garcia Merlo S, Rivero-Puente A. Brucellosis : estudio de 222 casos. Parte IV: Diagnostico de la brucelose humana. *Rev Clin Esp* 1982; 166 (3-4): 107-110.
57. Shehabi A, Shakir K, El-Khater M et al. Diagnosis and treatment of 106 cases of human brucellosis. *J Infect* 1990; 20 (1): 5-10.

58. Gottuzo E, Carrilo C, Guerra J et al. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: The value of bone marrow cultures. *J Infect Dis* 1986; 153: 122-125.
59. Kolman S, Maayan MC, Gotesman G et al. Comparison of BACTEC and lysis concentration methods for recovering *Brucella* species from clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 647-648.
60. Wright AE, Smith F. On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid fever and Malta fever. *Lancet* 1987; 1: 656-659.
61. McCullough NB. Immune response to *Brucella*. In Rose NR, Friedman H, eds. *Manual of Clinical Immunology*. Washington, DC: American Society for Microbiology 1976: 304-311.
62. Polt SS, Schaefer J. A microagglutination test for *Brucella canis* antibodies. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 740-744.
63. Reddin JL, Anderson RK, Jenness R, et al. Significance of 7S and macroglobulin brucella agglutinins in human brucellosis. *N Engl J Med* 1965; 272: 1263-1268.
64. Pillot Y, Konyoumdjan S, Grangeot L. Sero-diagnostic de la brucellose humaine. *La Nouv Pres Med* 1975; 4 (2): 105.
65. Gozapo E, Gonzalez-La Hoz J, Subica JL et al. Changes in IgM and IgG antibody concentration in brucellosis over time: Importance for diagnosis and follow up. *J Infect Dis* 1989; 159 (2): 219-225.
66. Araj GF, Brown GM, Haj MM, Medhaven NN. Assessment of brucellosis card test in screening patients for brucellosis. *Epidemiol Infect* 1988; 100 (3):389-398.
67. Morahavi-Pome E, Murie M, Gamboa J, Diaz R, Rivero-Puente A. Brucellosis: Estudio sobre 222 casos. Parte III: Brucelose crónica: Estudio clinico prospectivo de 36 casos. *Ver Clin Esp* 1982; 166 (3-4): 101-105.
68. Acocella G, Bertrand A, Beytout J et al. Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis: A multinational study. *J Antimicrob Agents Chemother* 1989; 23: 433-439.
69. Ariza J, Gudiol F, Pallares R et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. *Ann Intern Med* 1992; 117: 25-30.
70. Luzzi GA, Brindle R, Sockett PN et al. Brucellosis: Imported and laboratory acquired cases, and an overview of treatment trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 138-141.
71. Schinger A, Nichols DR, Martin WJ, Wellman WE, Weed LA. Brucellosis : Experiences with 224 patients. *Mayo Clinic Proc* 1960; 52 (4): 827-837.
72. Colmenero JD et al. Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of Brucellosis. *Antimicrob Agents & Chemother* 1994; 38 (12): 2798-2802.
73. Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 75-78.
74. Corbel MJ. Vaccines against bacterial zoonoses. *J Med Microbiol* 1997;46: 267-269.
75. Crawford RM, Van De Verg L, Yuan L et al. Deletion of purE attenuates *Brucella melitensis* infection in mice. *Infect Immun* 1996; 64: 2188-2192.