

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA MUNDIAL DA BRUCELOSE HUMANA

Anna Paula Vitirito Maurelio¹
Bianca Paola Santarosa²
Danilo Otávio Laurenti Ferreira³
Mayra Teixeira Alas Martins²
Antonio Carlos Paes⁴
Jane Megid⁴

RESUMO

A brucelose é uma zoonose de grande relevância no contexto de saúde pública. A contaminação humana pode ocorrer por contato direto ou indireto com a fonte de infecção animal. A doença ocorre em humanos por quatro principais espécies de *Brucella*: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* e *Brucella canis*. Atualmente, a sua incidência é cerca de cinco vezes superior aos números oficiais, sobretudo devido à falta de diagnóstico e o não cumprimento da declaração obrigatória. A distribuição geográfica coincide com a endemia animal, sendo uma doença ocupacional e mais frequente em regiões rurais. Os mecanismos de patogênese da *Brucella* devem-se à sua capacidade de sobrevivência no meio intracelular, sendo que os lipopolissacarídeos exercem papel fundamental. A brucelose é uma doença sistêmica, e a sua apresentação e duração do quadro clínico permite caracterizá-la em formas aguda, crônica e localizada. Laboratorialmente, o teste sorológico de triagem preconizado é a soroaglutinação rápida com antígeno acidificado tamponado (AAT) e o confirmatório os testes de soroaglutinação lenta em soros tratados pelo 2-mercaptoetanol ou a fixação do complemento. O cultivo bacteriano e testes de reação em cadeia pela polimerase (PCR) são importantes para identificação da espécie de *Brucella* em questão. O tratamento é extremamente longo, em torno de 42 dias. O principal protocolo estabelecido utiliza doxiciclina em associação com rifampicina. A prevenção da brucelose em humanos depende do controle e erradicação da doença nos animais. Observaram-se altas taxas de prevalência em países subdesenvolvidos, como os do norte da África, Oriente Médio, América Central e América do Sul.

Palavras-chave: Brucelose, distribuição mundial, humanos, prevalência.

HUMAN BRUCELLOSIS EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN THE WORLD

ABSTRACT

Brucellosis is a zoonosis of great importance in the public health context. Human contamination can occur by direct or indirect contact with the source of animal infection. The disease occurs in humans by four main species of *Brucella*: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* and *Brucella canis*. Currently, its incidence is about five times higher than the official figures, mainly due to lack of diagnosis and failure to comply with the

¹ Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Área Enfermidades Infecciosas dos Animais, (FMVZ-UNESP/Botucatu.

² Departamento de Clínica Veterinária, Área Clínica de Grandes Animais. FMVZ-UNESP/Botucatu. Correspondência.

³ Casa da Agricultura de Agudos-SP, EDR de Bauru-SP. Coordenadoria de Assistência Técnica Integral (CATI), Secretaria da Agricultura e Abastecimento (SAA) do Estado de SP.

⁴ Professor(a) do Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, Área Enfermidades Infecciosas dos Animais. FMVZ-UNESP/Botucatu.

mandatory declaration. The geographic distribution coincides with animal endemic, being an occupational disease and more frequent in rural areas. The *Brucella* pathogenesis mechanisms are due to their ability to survive intracellularly, and the lipopolysaccharide play a fundamental role. Brucellosis is a systemic disease, and its presentation and duration of the clinical condition allows to characterize it as acute, chronic, localized forms. Laboratory, the recommended screening serologic test is the rapid agglutination test with buffered acidified antigen (AAT) and the confirmatory tests of slow agglutination test in sera treated by 2-mercaptoethanol or complement fixation. The bacterial culture and polymerase chain reaction (PCR) are important for identification of *Brucella* species in question. The treatment is extremely long, about 42 days. The main doxycycline established protocol used in combination with rifampicin. The prevention of brucellosis in humans depends on the control and eradication of the disease in animals. There are high prevalence rates in developing countries, such as the northern Africa, the Middle East, Central America and South America.

Keywords: Brucellosis, human, prevalence, worldwide distribution.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA MUNDIAL DE LA BRUCELOSIS HUMANA

RESUMEN

La brucelosis es una zoonosis de gran importancia en el contexto de la salud pública. Contaminación humana puede ocurrir por contacto directo o indirecto con la fuente de infección animal. La enfermedad ocurre en los seres humanos por cuatro principales especies de *Brucella melitensis*: *Brucella*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* y *Brucella canis*. Actualmente, su incidencia es aproximadamente cinco veces mayor que las cifras oficiales, debido principalmente a la falta de diagnóstico y el incumplimiento de la declaración obligatoria. La distribución geográfica coincide con endemia animal, siendo una enfermedad profesional y más frecuentes en las zonas rurales. Los mecanismos de la patogénesis de *Brucella* se deben a su capacidad de sobrevivir intracelularmente, y el lipopolisacárido juegan un papel fundamental. La brucelosis es una enfermedad sistémica, su presentación y duración de la condición clínica permite caracterizarla como, las formas agudas, crónicas localizadas. En laboratorio, la prueba serológica de detección recomendada es la prueba de aglutinación rápida con antígeno tamponado acidificado (AAT) y las pruebas confirmatorias de prueba de aglutinación lenta en sueros tratados con 2-mercaptoetanol o fijación del complemento. La reacción de la cultura y la cadena de la polimerasa bacteriana (PCR) son importantes para la identificación de especies de *Brucella* en cuestión. El tratamiento es muy largo, unos 42 días. El principal protocolo establecido doxiciclina se utiliza en combinación con rifampicina. La prevención de la brucelosis en humanos depende del control y la erradicación de la enfermedad en los animales. Se observaron altas tasas de prevalencia en los países en desarrollo, como el norte de África, Oriente Medio, América Central y América del Sur.

Palabras clave: La brucelosis, la distribución en todo el mundo, humano, la prevalencia.

INTRODUÇÃO

A brucelose, também conhecida como “febre ondulante”, “febre do Mediterrâneo” ou “febre de Malta”, é uma importante zoonose e a infecção é quase sempre transmitida por contato direto ou indireto com animais infectados ou seus subprodutos. É uma enfermidade de distribuição universal, que acarreta problemas sanitários importantes e prejuízos econômicos marcantes, por acometer rebanhos (1).

É uma zoonose causada por bactérias do gênero *Brucella* spp, caracterizado nos seres humanos, principalmente, por quadro febril acompanhado por inúmeros sinais e sintomas inespecíficos. Destacam-se, entre eles, a mialgia e artralgia, que podem mimetizar uma série de doenças, infecciosas ou não, com tendência à cronificação e capaz de afetar qualquer aparelho ou sistema (2,3).

A brucelose, embora subdiagnosticada e subestimada, é uma das mais importantes zoonoses bacterianas, com mais de meio milhão de casos novos em humanos reconhecidos anualmente, principalmente em países em desenvolvimento. É considerada de elevada endemicidade em áreas do Mediterrâneo, Península Arábica, Índia, México, América Central e América do Sul. Com isso, mesmo locais livres de brucelose animal podem apresentar casos importados devido à circulação de pessoas de áreas livres em áreas endêmicas. Em algumas áreas chegam a apresentar prevalência de dez casos por 100.000 habitantes e, embora seja raramente fatal nos seres humanos (letalidade de 0,1%) compromete o desempenho profissional, podendo manifestar quadros clínicos severos e o tratamento é bastante prolongado (3).

Atualmente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (4), julga-se que, mesmo nos países desenvolvidos, a verdadeira prevalência da brucelose pode ser cinco ou mais vezes superiores aos números oficiais sugeridos. Este fato é atribuído ao subdiagnóstico e à subdeclaração "obrigatória". A estrutura para o diagnóstico da brucelose humana no Brasil ainda é incipiente, sendo importante e pertinente sua implantação e implementação (5).

Este trabalho se caracteriza como uma revisão dos principais aspectos da brucelose em humanos e a situação epidemiológica em diversas localidades do mundo.

REVISÃO DE LITERATURA

Histórico

A brucelose foi inicialmente descrita em humanos no início do século XIX, a partir de casos de febre sem causa específica, ocorridos na Ilha de Malta, no Mar Mediterrâneo, sendo por isso denominada Febre de Malta. A primeira descrição clínica da doença foi efetuada por Marston em 1859 (1,6).

Em 1887, David Bruce isolou o micro-organismo, até então denominado *Micrococcus melitensis*, responsável pela "febre de Malta" em um soldado britânico nas ilhas de Malta. Posteriormente, foi renomeado *Brucella melitensis* em sua homenagem (6).

Em 1905, Zammit demonstrou, ainda em Malta, a natureza zoonótica da *B. melitensis* realizando o isolamento da bactéria no leite de cabras. Bang e Stribolt, em 1917, isolaram o agente causador do aborto enzoótico dos bovinos e o chamaram de "*Bacillus abortus*" sendo posteriormente denominada *Brucella abortus* (7).

Agente Etiológico

As bactérias do gênero *Brucella* são pequenas bactérias Gram-negativas (0,6 x 0,6 x 1,5µm), cocobacilares e imóveis. Como não se decorem pelo ácido acético a 0,5% na técnica de coloração de Ziehl-Neelsen modificado (ZNM), são classificadas como ZNM-positivas. São aeróbicas, capnofílicas e catalase-positivas. Apresentam reação positiva à oxidase, com exceção de *B. ovis* e de *B. neotomae*. Todas as outras espécies de *Brucella* são urease-positivas, exceto *B. ovis*. Alguns biotipos de *B. abortus* e *B. ovis* requerem 5 a 10% de CO₂ para isolamento primário. Meios de cultura necessitam ser enriquecidos com sangue ou soro para o cultivo (8).

Atualmente são reconhecidas dez espécies de *Brucella*, classificadas com base em seus hospedeiros preferenciais. A *B. melitensis* acomete preferencialmente caprinos e ovinos; *B. abortus* bovinos e bubalinos; *B. suis* suídeos, lebres, renas e roedores; *B. neotomae* rato do deserto; *B. canis* caninos; *B. ovis* ovinos; *B. ceti* cetáceos; *B. pinnipedialis pinípedes* e *B. microti* camundongo de campo (9). Recentemente, foi isolada e caracterizada *Brucella inopinata* em infecção de implante mamário em humano (10). Isolou-se de sapo uma bactéria semelhante a *B. inopinata* que potencialmente pode ser uma nova espécie de *Brucella* spp (11).

As *Brucellas* não são espécie-específicas, portanto podem ser transmitidas a outras espécies animais (9).

As espécies *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis* e *B. ovis* possuem biotipos e são classificadas de acordo com a caracterização fenotípica, sorotipagem, fagotipagem, sensibilidade a corantes, necessidade de CO₂ para crescimento, produção de H₂S, multiplicação na presença de tionina e fucsina básica e aglutinação com anti-soros monoespecíficos (A, M, R) (9,12). *B. abortus* possui sete biotipos, designados 1 a 6 e 9; *B. melitensis* três biotipos 1 a 3 e *B. suis* cinco biotipos designados de 1 a 5. A diferenciação dessas variantes é de grande importância epidemiológica e em menor extensão quanto à gravidade da doença em seres humanos (1).

Epidemiologia

A brucelose é uma zoonose de âmbito internacional de extrema relevância em termos de saúde pública. A doença, em humanos, já foi identificada em todo o mundo, mas especialmente na bacia do Mediterrâneo, na península arábica, no subcontinente indiano, e partes do México, da América Central e do Sul.

Atualmente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (4), julga-se que, mesmo nos países desenvolvidos, a verdadeira incidência da brucelose não é precisa devido à falta de diagnósticos precisos e à falta de notificação de casos, que deveriam ser de caráter compulsório. A incidência humana varia de acordo com a densidade populacional dos rebanhos locais, o grau de endemia animal, o nível socioeconômico e os hábitos alimentares da população (13).

Além da acentuada assimetria regional, a brucelose também apresenta disparidade na distribuição por sexos, constatando-se maior incidência no sexo masculino, com razão de 2:1, com principal 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 pico de diagnóstico de novos casos nos meses de abril, maio e junho, coincidindo com o aumento do número de partos dos animais (em especial dos pequenos ruminantes) e, também, com o aumento da quantidade de leite cru disponível para consumo (14).

Nos animais, a brucelose é caracterizada por infecção de caráter crônico e persistente. A localização da *Brucella* preferencialmente em órgãos reprodutores é responsável pelas principais manifestações clínicas, que são esterilidade e abortamento (1). As *Brucellas* podem ser encontradas em grande quantidade no leite, urina e produtos de abortamento oriundo de animais infectados. Consequentemente, a brucelose tornou-se uma doença ocupacional para agricultores, veterinários, trabalhadores dos centros de abate e técnicos de laboratório (15).

As vias de transmissão para a espécie humana incluem o contato direto com animais ou com suas secreções, em soluções de continuidade cutâneas, aerossóis contaminados, inoculação no saco conjuntival ou ingestão de produtos não pasteurizados, em torno de 25% dos casos (16). Neste último caso, a *Brucella* pode permanecer viável de duas semanas até três meses (13), por isso, a ingestão de produtos lácteos contaminados é considerada a via de

transmissão mais importante para humanos. Os principais alimentos implicados na transmissão de *Brucella abortus* aos humanos são leite cru e queijos processados com este produto (17,18). O consumo de produtos lácteos e queijo do México implicaram em 45% dos casos humanos reportados na Califórnia de 1973 a 1992 (19).

A ingestão de carne é uma origem de infecção pouco habitual, devido à baixa concentração do micro-organismo na musculatura (20). Em temperaturas abaixo de 5° C, o seu crescimento e multiplicação são inibidos, mas persistem mesmo a temperaturas de congelamento. Outro condicionante da viabilidade da *Brucella* é a acidez, sendo a bactéria inativada em pH inferior a 4,2. É inativada em 15 segundos à temperatura de 72°C e em três minutos a 62 a 63°C (pasteurização). No entanto, em zonas endêmicas, 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, desta forma, proliferação elevada das bactérias. A presença de *Brucella* em queijo curado permanece controversa. Apesar de alguns autores terem identificado bactérias viáveis em queijos até 100 dias (21) parece ser aceitável considerar 60 dias de cura como tempo suficiente para garantir a inocuidade do produto.

Outras formas de apresentação de queijo, como o requeijão, mostrou-se seguro quando obtido pela acidificação do leite. No entanto, se obtido do leite coalhado, as *Brucella* podem sobreviver até 30 dias (21).

Há outras formas de transmissão humana possíveis, mas muito improváveis, salientando-se a contaminação dos vegetais por fezes e urina de animais infectados (21). A transmissão inter-humana é rara. Todavia, foram identificados casos de transmissão sexual, intrauterina e por aleitamento materno (22,23).

Notificação de Brucelose Humana

A brucelose representa impacto importante no mundo inteiro sobre a saúde humana e a indústria animal. Na maioria dos países, a brucelose é uma doença de notificação obrigatória (24).

De acordo com a Portaria do Ministério da Saúde nº 104, de 25 de janeiro de 2011, os surtos de brucelose, assim como de outras doenças de veiculação hídrica e alimentar, são enquadrados como eventos de potencial relevância em saúde pública quando existe alteração no padrão epidemiológico da doença (25).

Dessa forma, no Brasil, quanto à notificação, não é obrigatória quando ocorrem casos isolados, mas na vigência de surtos, deve ser notificada, realizada a investigação epidemiológica e adotadas as medidas de controle indicadas (26).

No entanto, no estado do Tocantins (26), há determinação para que todos os casos suspeitos de brucelose humana sejam notificados, conforme o Protocolo de Direcionamento para Suspeita Clínica, Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento dos Casos de Brucelose Humana. Este documento objetiva orientar os profissionais da rede estadual de atenção do SUS e das áreas técnicas de vigilância estadual para o manejo dos casos em sua área de abrangência.

Patogenia

O estabelecimento e as consequências da infecção por bactérias do gênero *Brucella* variam de acordo com a quantidade de micro-organismos e a suscetibilidade do hospedeiro. Ao penetrar no organismo do hospedeiro, as *Brucellas* são fagocitadas nas membranas das mucosas, e são transportadas para os linfonodos regionais. Persistem dentro de macrófagos driblando o sistema imune, inibindo a função do fagolisossomo, principal mecanismo de

sobrevivência intracelular. A produção de superóxido dismutase e de catalase desempenha importante papel na resistência bacteriana frente aos processos oxidativos celulares (8).

A bacteremia intermitente resulta na disseminação e na localização junto aos órgãos reprodutivos e glândulas acessórias. Em casos crônicos, a bactéria pode se localizar em articulações, em discos intervertebrais, sistema nervoso central, pericárdio, rins, sistema oftálmico e pele (1,8,27).

Manifestações clínicas

B. abortus, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis* e *Brucellas* de mamíferos marinhos são considerados importantes patógenos humanos. Nos seres humanos, brucelose pode ser uma enfermidade séria, debilitante e, por vezes, doença crônica que pode afetar uma variedade de órgãos. A maioria dos casos ocorre devido à exposição ocupacional ou a ingestão de produtos lácteos não pasteurizados (27,28).

A brucelose é caracterizada como uma enfermidade de caráter febril, com evolução aguda ou subaguda, geralmente marcada por febre intermitente acompanhada por mal estar, anorexia, prostração, e que, na ausência de tratamento específico, pode persistir durante semanas ou meses. Em geral, alguns sinais mais específicos podem ocorrer, porém a hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia presentes são extremamente inespecíficos e podem ocorrer em diversas enfermidades. A fase aguda pode progredir para uma crônica com recaída, levando ao quadro denominado "síndrome da fadiga crônica" (1).

O período de incubação é de uma a três semanas, podendo se estender até vários meses. *B. melitensis* é a causa mais importante da brucelose humana em todo o mundo, e está associada com infecção aguda, que apresenta manifestações clínicas em período inferior a dois meses, enquanto que a infecção com outras espécies de *Brucella* é geralmente subaguda, manifestando clínica entre dois meses a um ano ou crônica, que inicia os sintomas com mais de um ano pós infecção (1,28).

Evolução aguda

A febre alta (superior a 38°C) pode apresentar-se de forma remitente, intermitente, irregular ou ondulante (menos frequente, desde o advento dos antibióticos); todavia, apresenta, acentuação vespertina, prolongando-se durante a noite, com períodos de remissão matinal. A sudorese é profusa, predominantemente noturna. As queixas algícas incluem artralgias 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 (14).

Evolução crônica

Distinguem-se por longa evolução marcada por frequentes recidivas. Como outras doenças sistêmicas, a brucelose pode atingir quaisquer órgãos ou sistemas. No entanto, poderá sobressair o envolvimento de um órgão específico. Envolvimento do sistema osteoarticular pode ocorrer em 20 a 60% dos casos, atingindo frequentemente várias articulações de forma assimétrica, sobretudo grandes articulações de carga (por ordem de frequência, coluna lombar, articulação sacroilíaca, articulação coxofemural, joelho e articulação tibiotársica). Muitas vezes, o doente recorre ao seu médico por fortes dores na articulação sacroilíaca ou sacrolombar (29).

A osteomielite é uma lesão que ocorre predominantemente na coluna (mais frequentemente no segmento lombar), sendo raro o seu desenvolvimento em outra

localização. Atinge, caracteristicamente e de forma precoce, a região anterior da face superior do corpo vertebral, evoluindo para espondilodiscite com lesões erosivas, com ou sem formação de abscessos paravertebrais e posterior fusão dos corpos vertebrais. O espectro de lesões osteoarticulares inclui artrite, osteomielite espondilótica, tenossinovites e bursites (14).

As manifestações neurológicas da doença resultam da localização da *Brucella* no sistema nervoso central, particularmente nas meninges (neuromeningobrucelose). O envolvimento do sistema nervoso central que ocorre em apenas 5% dos casos é caracterizado por meningite (ocorrendo rigidez da nuca em menos de 50% dos casos), meningoencefalite, meningorradiculonevrite, meningomielite ou lesão de nervos cranianos, sendo mais frequentemente atingido o VIII par (27).

As manifestações renais são raras. Em fase precoce, predominam os quadros de glomerulonefrite e pielonefrite, ao contrário das fases tardias, em que a pielonefrite crônica é mais frequente. Apesar das principais manifestações de brucelose em animais ser a esterilidade e os abortamentos espontâneos, em humanos não é mais frequente quando comparado a doenças bacterianas de outras origens (2).

Lesões em trato reprodutivo podem ocorrer, sendo comum apresentação clínica de orquite, epididimite e vesiculite seminal (27).

Lesões hepatobiliares podem ocorrer com frequência, pois o fígado é um importante órgão reticuloendotelial, levando a doença hepática granulomatosa indistinguível clinicamente de outras enfermidades (14).

Lesões cardiovasculares, embora de rara ocorrência (menos de 2% dos casos), a endocardite é responsável pela maioria da mortalidade. A valvulopatia é mais exuberante e frequente na válvula aórtica, outra situação identificada é a dos aneurismas micóticos, principalmente aórticos, e também a pericardite (30).

Relativamente raras, as formas cutâneas são caracterizadas predominantemente por lesões de hipersensibilidade, sob a forma de exantema máculo-papular, petéquias ou úlceras, destacando-se o eritema nodoso (1).

Afecções respiratórias em geral, são observadas quando ocorre contaminação por aerossóis, mais frequentemente observadas em magarefes e técnicos de laboratório. Apresentação clínica pode variar desde síndromes gripais até pneumonias, abscessos pulmonares, derrame pleural e adenopatias hilares. Raramente são identificados os micro-organismos na expectoração. Quando há acometimento do sistema oftalmológico observam-se quadros de exoftalmite, sendo a uveíte uma consequência tardia, mediada por fatores imunológicos (14).

Diagnóstico

O diagnóstico da brucelose humana não pode ser efetuado exclusivamente pelos achados clínicos devido à grande variedade de manifestações clínicas da doença. É essencial a realização de testes bacteriológicos e sorológicos. Em pacientes febris oriundos de áreas endêmicas ou que viajaram recentemente para estes locais, a brucelose deve ser considerada como um diagnóstico diferencial. Além de outros quadros de febre de origem obscura, endocardite bacteriana, febre tifoide, dentre outras infecções. Por esta razão, a anamnese é essencial para direcionar o diagnóstico. Um teste rápido de triagem deve ser realizado: aglutinação em placa com antígeno acidificado tamponado, corado pelo Rosa Bengala, que é rápido e sensível, porém seus resultados necessitam ser confirmados por testes bacteriológicos ou testes sorológicos (1,14,27).

É necessário conhecer as vantagens e limitações de cada um para aplicação e interpretação mais precisa. As provas sorológicas atuais permitem diagnóstico preciso em mais de 95% dos casos, porém é necessário combinar algumas provas, como o teste Rosa

Bengala e aglutinação em soro que detecte anticorpos aglutinantes (IgM, IgG e IgA), com outras que detectem os anticorpos não-aglutinantes que aparecem em etapas mais tardias, como o teste de Coombs Ig-G ou o ELISA-IgG. Estes métodos não se aplicam a *B. canis* e *B. ovis*, cujos diagnósticos requerem provas que detectem anticorpos que reagem aos antígenos lipopolissacarídeos específicos do fenótipo rugoso. As provas devem ter nível ótimo de especificidade e de sensibilidade. Os métodos podem ser diretos ou indiretos (detecção de anticorpos contra *Brucella* spp). Os métodos diretos incluem o isolamento e a identificação do agente, imunoistoquímica e métodos de detecção de ácidos nucleicos, principalmente a reação da polimerase em cadeia (PCR). Quanto aos métodos indiretos, o conhecimento da dinâmica das imunoglobulinas nos diferentes estágios da resposta imune tem orientado o desenvolvimento de inúmeros testes sorológicos. Estes testes visam demonstrar a presença de anticorpos anti-*Brucella* spp em vários fluidos corporais, como soro sanguíneo, leite, muco vaginal e sêmen. A resposta sorológica à infecção por *Brucella* sofre influência de muitos fatores, como o período de incubação da doença, que é muito variável e durante o qual a sorologia pode ser negativa; outros fatores são a natureza do desafio e a variação individual à infecção. Os testes sorológicos são classificados de acordo com o antígeno utilizado na reação. Nos testes de aglutinação (lenta, Rosa Bengala, de Coombs), de fixação do complemento ou imunofluorescência indireta, os antígenos são células inteiras de *Brucella* spp. Já nos testes de imunodifusão em gel (dupla ou radial), ELISA (indireto e competitivo) e outros, o antígeno é representado pelo lipopolissacarídeo da parede celular (S-LPS) da *Brucella* spp. semipurificado (29).

Tratamento

O elemento essencial no tratamento de todas as formas de brucelose humana é a administração de antibióticos eficazes para um período de tempo adequado. A antibioticoterapia deve ser instaurada precocemente, mesmo em pacientes que apresentem melhora clínica espontânea. Em pacientes com complicações, tratamento adicional, incluindo intervenção cirúrgica, será necessário. Brucelose aguda não complicada, quase que invariavelmente, responde bem ao adequado tratamento antibiótico. Uma variedade de fármacos antimicrobianos tem atividade *in vitro* contra as espécies de *Brucella*, no entanto, os resultados dos testes de sensibilidade de rotina nem sempre se correlacionam com a eficácia clínica *in vivo* (1).

A Organização Mundial da Saúde (4) elaborou protocolos específicos para tratamento da brucelose. O esquema de tratamento preferencial do paciente adulto e criança de oito a 14 anos consiste na administração de doxiciclina associada à rifampicina, com intervalo de 12 horas pelo período de 42 dias sem interrupção. Em crianças menores de oito anos, preconiza-se o uso de sultametoxazol com trimetoprim associado à rifampicina a cada 12 horas por 42 dias, ou ainda estreptomicina a cada 24 horas por 21 dias ou gentamicina a cada 24 horas durante 10 dias. A OMS ainda elaborou protocolos alternativos para gestantes, lactentes e pessoas que apresentem intolerância à rifampicina e para tratamento de infecções causadas pelas estirpes vacinais RB51 e B-19 (3).

Prevenção e Controle

O controle da brucelose requer colaboração multidisciplinar entre os serviços médicos humano e animal na vigilância ativa em nível local, e monitoramento integrado da doença em nível regional, nacional e internacional (31).

Medidas de controle da brucelose são baseadas na prevenção dos fatores de risco. A vigilância é um elemento fundamental para a gestão de programas de prevenção e controle (24).

A prevenção da brucelose em humanos depende, sobretudo, do controle e erradicação da doença nos animais (14). A vacinação e o controle sanitário dos rebanhos (eliminação dos animais doentes) são as principais medidas de controle (26). Intervenções no rebanho devem sempre ser acompanhadas por informação massiva, educação e programas de comunicação (32).

Torna-se, também, fundamental a adoção de medidas de proteção nas diferentes atividades profissionais como a proteção individual ao manipular fetos ou produtos de abortos (9). Em uma exploração animal, as pessoas devem utilizar equipamentos de proteção individual (EPIs): luvas, óculos, máscaras e botas; fazer a eliminação (abate sanitário) dos animais excretadores (doentes), assim como dos produtos excretados de animais doentes (sangue, vísceras, abortos, carcaças), além de cuidados no momento da imunização dos animais (33). Nos laboratórios deve-se atentar para o atendimento aos quesitos de biossegurança e boas práticas laboratoriais (26).

Ações e medidas de vigilância sanitária para reprimir a atividade clandestina de abate de animais para consumo humano devem ser postas em execução, como objetivo de prevenir o risco potencial de infecção brucélica de caráter zoonótico (34). A inspeção sanitária dos produtos de origem animal é uma medida de controle importante (26), visto que, de acordo com o artigo 163 do Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal – RIISPOA, Decreto nº 30.691, de 29 de março de 1952, devem ser condenadas as carcaças bovinas com lesões extensas de brucelose e nos casos de lesões localizadas, encaminham-se as carcaças à esterilização pelo calor depois de removidas e condenadas as partes atingidas (35).

A população deve ser orientada para apenas consumir leite ou derivados lácteos pasteurizados ou fervidos (26).

Situação Epidemiológica Mundial da Brucelose Humana

Estudos realizados sobre a frequência de casos de brucelose humana no mundo foram realizados analisando-se dados nacionais, ou subnacionais quando consideradas as regiões específicas do país. Foram baseados em taxas de casos diretamente reportados e estudos de soroprevalência. Observou-se grande variação regional na incidência de brucelose, um exemplo seria a disparidade no Norte da África e Região do Oriente Médio em que a incidência foi calculada a partir de um estudo de soroprevalência no Iraque resultando em 52,3 casos a cada 100.000 pessoas por ano em região rural, e 268,8 casos a cada 100.000 pessoas por ano em área considerada semirural. Os valores encontrados no período de 2002 a 2012 segundo o País e região são apresentados na Tabela 1 (36).

Tabela 1. Incidência de casos de brucelose por país (Casos por 100.000 pessoas/ano). Registros relacionados ao período de 2002 a 2012 (36).

PAÍS	NÍVEL DO ESTUDO	INCIDÊNCIA POR 100.000 PESSOAS/ANO
Norte da África e Oriente Médio		
Egito	Subnacional	0,28-70,00
Iraque	Subnacional	52,29-268,81
Iran	Subnacional	073-141,60
Jordânia	Nacional	25,70-130,00
Omã	Subnacional	11,01
Palestina	Subnacional	8,00
Arábia Saudita	Nacional	137,61
	Subnacional	6,00-149,54
Turquia	Subnacional	11,93-49,54
África Subsaariana		
Chade	Subnacional	34,86
Europa Ocidental		
Alemanha	Nacional	0,03
Grécia	Subnacional	4,00-32,49
Itália		1,4
Ásia Central		
Quirguistão	Nacional	88,00
América Central e Sul da América Latina		
Argentina	Subnacional	12,84
México	Subnacional	25,69
América do Norte		
EUA	Subnacional	0,02-0,09

No continente Africano, a brucelose já foi constatada em 40 dos 49 países africanos, representando 82%. Em 40,8% (20/49) desses países, representa um grande problema, em 20,4% (10/49), um problema moderado e nos outros dez países, um problema menor para a saúde humana e economia. Porém em nove deles que não referem à enfermidade avalia-se que apresentem a enfermidade, porém não realizaram a devida notificação. Dentre os países com brucelose detectada, 35 (48,5%) referem prevalência extremamente elevada, tornando-se importante problema de saúde pública e economia (37).

No sul da Arábia Saudita foram analisadas amostras sorológicas de 4900 indivíduos selecionados aleatoriamente com 19,2% de positividade, sendo que dentre os positivos apenas 2,3% apresentavam a doença na sua forma ativa. Os principais fatores de risco identificados foram contato com animais domésticos e consumo de produtos de origem animal sem tratamento térmico (38).

Cetinkaya et al. (39) avaliaram uma área rural do oeste de Anatólia, na Turquia. Foram selecionados aleatoriamente 1052 indivíduos, colhidas amostras de sangue e submetidas a testes sorológicos. Dentre elas, 51 (4,8%) eram soropositivas para *Brucella* spp.

No Noroeste da península do Peloponeso, na Grécia, em uma região rural foram sorologicamente testados para *Brucella* spp 414 pessoas, representando 7,5% da população do município investigado. Foi encontrado soropositividade em 140 amostras (33,8%) (40).

Foi realizado estudo retrospectivo na América Latina a partir de 1.933 estirpes de *Brucella* isoladas de seres humanos e animais. Foram selecionadas amostras em países da América Latina entre 1986 e 1991 e na Argentina entre 1994 e 2006. Durante o primeiro período 50% das estirpes eram de seres humanos, principalmente da Argentina, México e Peru, *B. suis* foi a principal causa de infecção na Argentina e *B. melitensis* foi responsável pela maioria das infecções em outros países. Na Argentina, nos anos posteriores, *B. melitensis*

e *B. suis* foram observadas mais frequentemente do que no primeiro período, enquanto o isolamento de *B. abortus* diminuiu comparativamente (41).

Spinola e Costa (42) efetuaram investigação sorológica da brucelose em trabalhadores de frigorífico que apresentam contato direto com animais e na área de abate em Salvador-BA. Foram examinadas amostras sorológicas de 85 pessoas com positividade de 66,4%, também foi realizado questionário epidemiológico e nenhum dos trabalhadores apresentava sinais clínicos da enfermidade.

Realizou-se inquérito epidemiológico na região Norte do Paraná, com o emprego de questionário e exames sorológicos de 150 trabalhadores de um frigorífico, com objetivo de determinar a sua prevalência e identificar o risco ocupacional. Foi observada prevalência de 0,66%, não sendo considerada nesta região como enfermidade predominantemente ocupacional (43).

Em Jataizinho, Paraná, foi realizado um levantamento sorológico de brucelose avaliando-se 63 propriedades rurais. Foram colhidas amostras de soro de 270 pessoas, das quais 25 (12,1%) mostraram-se positivas aos testes sorológicos (44).

Em maio de 2012, em um laboratório localizado em Minas Gerais, Brasil, foi detectado um surto de brucelose entre seus funcionários após falhas mecânicas em importantes componentes laboratoriais de segurança, a capela de fluxo laminar e a capela de segurança. Dentre os 11 indivíduos expostos, três deles apresentaram soroconversão e manifestações clínicas (45) demonstrando o risco da manipulação deste agente potencialmente patogênico.

No Brasil, de acordo como Sistema de Informações Hospitalares do SUS - SIH/SUS (25), do Ministério da Saúde, de janeiro de 2008 a abril 2011, houve 108 internações devido à brucelose, no âmbito do SUS, sendo 13 na Região Norte, 17 na Região Nordeste, 34 na Região Sudeste, 38 na Região Sul e seis na Região Centro-Oeste. A média de dias de internação por brucelose no Brasil, naquele período, foi de 9,5 dias. Com relação ao número de óbitos ocorridos, foram quatro durante este mesmo período, sendo um óbito na Região Nordeste, um na Região Sudeste e dois na Região Sul do Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão revelou que a brucelose humana descrita em quase todo mundo pode ser provocada pelas diversas espécies de *Brucella* já descritas. É uma enfermidade de difícil tratamento e com variadas formas clínicas já relatadas. Os casos estão associados, em sua grande maioria, com a doença ocupacional e ingestão de subprodutos de origem animal sem tratamento térmico prévio.

Baseando na alta prevalência da enfermidade, principalmente em áreas rurais, ressalta-se a importância da educação continuada em saúde no que se refere ao consumo de produtos de origem animal não pasteurizado, aos cuidados a serem tomados na manipulação de animais e a importância dos programas nacionais de controle e erradicação da brucelose como medida de controle da enfermidade animal minimizando o risco para a saúde humana.

Uma abordagem integrada entre saúde humana e serviços veterinários permitiria a melhor compreensão da dinâmica da enfermidade na espécie humana, colaborando assim para novas pesquisas e conseqüentemente refletindo em melhorias na saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Corbel MJ, Ariza J, Banai M, Cosivi O, Diaz R, Dranovskaya EA, et al. Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Young EJ. Human Brucellosis. Infect Dis. 1983;5:321-42.

3. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Estado de Santa Catarina. Protocolo Estadual de vigilância e manejo clínico da brucelose humana. Florianópolis: DIVE; 2012. p.1-30.
4. Organização Mundial da Saúde. Comitê mixto FAO/OMS de expertos en brucelosis. Geneva: OMS; 1986. p.149. (Informes Técnicos 740).
5. Ferreira Neto JS. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Brasil: bases para as intervenções. Goiânia; 2009 [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://www.revistas.ufg.br/index.php/vet/article/viewFile/7669/5442>.
6. Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard JP, Kohler S, Fretin D, Walravens K, et al. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Vet Res.* 2005;36:313-26.
7. Pacheco G, Melo MT. Brucelose. Rio de Janeiro: IBGE; 1956.
8. Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJC, Leonard FC, Maguire D. Microbiologia veterinária e doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 2007.
9. Poester FP. Brucelose. In: Napoli L, Sartor DR, Martins JP. Manual de zoonoses. Porto Alegre: CMRV; 2009. p.9-21.
10. Scholz HC, Nöckler K, Göllner C, Bahn P, Vergnaud G, Tomaso H, et al. *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010;60:801-8.
11. Eisenberg T, Hamann H-P, Kaim U, Schlez K, Seeger H, Schauerte N, et al. Isolation of potentially novel *Brucella* spp. from frogs. *Appl Environ Microbiol.* 2012;10:301-15.
12. Cloeckaert A, Vizcaíno N. DNA Polymorphism and Taxonomy of *Brucella* Species. In: López-Goñi I, Moriyón, I. *Brucella: molecular and cellular biology*. Pamplona: Horizon Bioscience; 2004. p.1-23.
13. Carvalho MS, Barroso MR, Pinhal F, Mota Tavares F. Brucelose, alguns aspectos epidemiológicos. *Med Interna.* 1995;2:259-61.
14. Pessegueiro P, Barata C, Correia J. Brucelose: uma revisão sistematizada. *Med Interna.* 2003;10:91-100.
15. Young EJ, Suvannoparrat U. Brucellosis outbreak attributed to ingestion of unpasteurized goat cheese. *Arch Intern Med.* 1975;135:240-3.
16. Syrjamaki C, Migliazza A, Yarborough JW, Meyer LE. *Brucella abortus* endocarditis following ingestion of cow's blood. *Nebr Med J.* 1984;69:141-2.
17. Langoni H, Ichihara SM, Silva AV, Pardo RB, Tonin FB, Mendonça LJP, et al. Isolation of *Brucella* spp from milk of brucellosis positive cows in São Paulo and Minas Gerais states. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2000;37(6).

18. Namiduru M, Gungor K, Dikenso YO, Baydar I, Ekinci E, Darooglan I, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract.* 2003;51:20-4.
19. Chomel B, Debess E, Mangiamele D, Reilly K, Farver T, Sun R, et al. Changing trends in the epidemiology of human brucellosis in California from 1973 to 1992: a shift toward foodborne transmission. *J Infect Dis.* 1994;170:1216-23.
20. Enright FM. The pathogenesis and pathobiology of *Brucella* infection in domestic animals. In: Nielson K, Duncan JR. *Animal Brucellosis.* Boca Raton, Fla: CCR Press; 1990. p.301-20.
21. Carvalho MP, Souza LS, Carvalho JA, Araújo BM. Fatores de risco e soroprevalência da Brucelose em assentamento rural no Município de Aragominas - TO, Brasil. *Cad UniFOA.* 2013;22:81-93.
22. Ruben B, Band JD, Wong P, Colville J. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis.* *Lancet.* 1991;337:14-5.
23. Barnett B. Brucellosis: congenital transmission in Galveston. *Dis Prev News.* 1996;56:1-2.
24. Pan American Health Organization. Case definitions: Anthrax, Brucellosis and Rabies. *Epidemiol Bull.* 2000;21:12-14.
25. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 104, de 25 de Janeiro de 2011. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
26. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
27. Acha NP, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. 3rd ed. Washington: PAHO; 2003. vol.1.
28. Megid J, Mathias A, Robles CA. Clinical manifestations of Brucellosis in domestic animals and humans. *Open Vet Sci J.* 2010;4:119-26.
29. Lawinsky MLJ, Ohara PM, Elkhoury MR, Faria NC, Cavalcante KRLJ. Estado da arte da brucelose em humanos. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2010;1:75-84.
30. Gomez-Huelgas R, De Mora M, Parras JJ, Nuño E, SanRoman CM. *Brucella* and acute pericarditis: fortuitous or causal association? *J Infect Dis.* 1986;154:544.
31. World Health Organization. Operational research in tropical and other communicable diseases: final report summaries 2001-2002. Cairo: WHO; 2004.

32. Zinsstag J, Schelling E, Roth F, Bonfoh B, Savigny D, Tanner M. Human benefits of animal interventions for zoonosis control. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:527-31.
33. Nociti RP, Nociti DLP, Silva GCP, Avila MO. Fatores de risco associados à brucelose em médicos veterinários com predisposição ocupacional em Mato Grosso, Brasil. In: *Anais 35º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária*; 2008; Gramado. Gramado: CONBRAVET; 2008.
34. Freitas JA, Galindo GAR, Santos EJC, Sarraf KA, Oliveira JP. Risco de brucelose zoonótica associado a suínos de abate clandestino. *Rev Saude Publica.* 2001;35:101-2.
35. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Decreto nº 30.691, de 29 de Março de 1952. Aprova o novo Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal. Brasília: MAPA; 1952.
36. Dean A, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLOS Negl Trop Dis.* 2012;6:1-9.
37. Thimm B, Wundt W. The epidemiological situation of brucellosis in Africa. *Dev Biol Stand.* 1976;31:201-17.
38. Alballa SR. Epidemiology of human brucellosis in southern Saudi Arabia. *J Trop Med Hyn.* 1995;98:185-9.
39. Cetinkaya Z, Aktepe OP, Ciftci IH, Demirel R. Seroprevalence of human brucellosis in a rural area of Western Anatolia, Turkey. *J Health Popul Nutr.* 2005;23:137-41.
40. Bikas C, Jelastopulu E, Leotsinidis M, Kondakis X. Epidemiology of human brucellosis in a rural area of north-western Peloponnese in Greece. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:267-74.
41. Lucero NE, Ayala SM, Escobar GI, Jacob NR. *Brucella* isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. *Epidemiol Infect.* 2008;136:496-503.
42. Spinola AG, Costa MD. Brucelose humana em operários de um frigorífico no município de Salvador, Bahia, Brasil. *Rev Saude Publica.* 1972;6:157-65.
43. Gonçalves DD, Teles PS, Reis CR, Lopes FMR, Freire RL, Navarro IT, et al. Seroepidemiology and occupational and environmental variables for leptospirosis, brucellosis and toxoplasmosis in slaughterhouse workers in the Paraná State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2006;48:135-40.
44. Gonçalves DD, Benitez A, Lopes-Mori FM, Alves LA, Freire RL, Navarro IT, et al. Zoonoses in humans from small rural properties in Jataizinho, Parana, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2013;44:125-31.
45. Rodrigues ALC, Silva SKL, Pinto BLA, Silva JB, Tupinambás U. Outbreak of laboratory-acquired *Brucella abortus* in Brazil: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46:791-4.

Recebido em: 03/12/2014

Aceito em: 28/09/2016