

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Helen Dias Brandão

Brucelose: Qual a importância dos demais animais, além de bovinos e bubalinos?

São Paulo

2023

HELEN DIAS BRANDÃO

Brucelose: Qual a importância dos demais animais, além de bovinos e bubalinos?

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde em Medicina Veterinária realizado pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Preceptor: Prof.^a Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira.

São Paulo

2023

Brandão, Helen Dias.

Brucelose: Qual a importância dos demais animais, além de bovinos e bubalinos? / Helen Dias Brandão – 2023. 48 f.: il.

Trabalho de conclusão de residência em área profissional de saúde em Medicina Veterinária apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Área de concentração: Saúde pública.

Orientador: Maria Claudia Araripe Sucupira.

1. Bactéria. 2. Epidemiologia. 3. Potencial zoonótico. I.

Sucupira, Maria Claudia Araripe. II. FMVZ – USP. III. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: BRANDÃO, Helen Dias

Título: Brucelose: Qual a importância dos demais animais, além de bovinos e bubalinos?

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde em Medicina Veterinária realizado pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Início meus agradecimentos à mulher da minha vida. Meu exemplo de força, perseverança, honestidade e alegria. Minha querida mãe, fonte de resiliência e amor, obrigada por tudo durante toda a minha vida. A senhora é minha guerreira e eu vou te amar para sempre.

Agradeço ao meu namorado, Pedro Henrique, por todo apoio, paciência, carinho, afeto e amor. Muitas vezes você foi meu aporte emocional e sem você eu não teria conseguido. Obrigada por tudo, meu amor.

Deixo aqui também meu registro para a minha família, em especial meus irmãos, Diego e Rodrigo, por todo o apoio, risadas, conversas e por sempre serem meu abrigo quando eu precisava. Com vocês tudo é mais leve e eu amo isso. Em especial, deixo meu agradecimento às crianças da minha vida (Igor, Júlia e Alice). O ânimo, a força e o amor que vocês me dão são sentimentos que transbordam e faz tudo valer a pena. Amo vocês.

Agradeço aos meus companheiros dessa jornada durante a residência, aos meus R2's, meus R1's, residentes de outros setores, funcionários, estagiários e a todos os professores que me ensinaram. Sou grata a cada um que se disponibilizou a me ensinar.

Deixo um agradecimento especial à minha orientadora, Prof.^a Dra. Maria Claudia, por ter aceitado me orientar e me proporcionar enriquecimento profissional e técnico, além de apoio durante esses dois anos.

Aqui fica minha singela homenagem ao homem da minha vida, meu primeiro exemplo de honestidade, carinho, comprometimento, responsabilidade, inteligência e claro, como toda a minha família, a ver as dificuldades da vida de forma mais leve. Obrigada por tudo, pai. A saudade sempre vai ser eterna, mas o seu legado sempre vai estar em meu coração.

Por fim, agradeço a Deus e ao meu senhor Jesus Cristo, que foi meu maior orientador em toda a minha vida, que ilumina meus caminhos, que me sustentou até aqui e que sempre me guia. Muito obrigada.

Não se turbe o vosso coração; credes em Deus, crede também em mim.

João 14;1 – Novo testamento.

RESUMO

Brandão, H.D. Brucelose: Qual a importância dos demais animais, além de bovinos e bubalinos? [Brucelose: Qual a importância dos demais animais, além de bovinos e bubalinos?], 2023. 48 f. Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde em Medicina Veterinária realizado na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023

A Brucelose é uma doença de caráter zoonótico que pode acometer diferentes espécies de animais. É causado pelo gênero *Brucella*, e têm variadas espécies, que podem infectar uma espécie animal específica ou acometer mais de um hospedeiro. Devido a sua transmissão horizontal e vertical, a doença desempenha grande impacto na cadeia de produção animal e têm importância significativa em questões de saúde única devido seu caráter zoonótico e ampla distribuição, sendo aderido por diversos países programas para o controle da brucelose em rebanhos de bovinos e bubalinos (*B. abortus*), de caprinos e ovinos (*B. melitensis*), e suínos (*B. suis*). Apesar das espécies consideradas clássicas terem ampla distribuição, certos países, como os EUA, Canadá e alguns países europeus são países considerados livres dessas espécies em seus rebanhos após aderirem aos programas estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde Animal. Entretanto, a doença é endêmica em rebanhos de diversos países, como no Brasil e tem alto potencial de risco zoonótico nos continentes africano e asiático. Apesar dos programas de controle para as espécies clássicas em rebanhos, a *Brucella* spp. vem se adaptando a novos hospedeiros e sendo descoberto novas espécies da bactéria que podem representar um potencial zoonótico futuro, além de introdução e/ou reintrodução da bactéria e suas variadas espécies em rebanhos através do contato de animais domésticos e silvestres, dependendo do seu sistema de produção. Por conta disto, é necessário medidas de biosseguridade e monitoração epidemiológica, tanto de infecção animal e humana, quanto para o efetivo controle da doença e evitar a reintrodução da bactéria em rebanhos considerados livres da bactéria.

Palavras chave: Bactéria, epidemiologia, potencial zoonótico.

ABSTRACT

Brandão, H.D. Brucellosis: What is the importance of other animals, apart from cattle and buffalo? [Brucellosis: What is the importance of other animals, apart from cattle and buffalo?] 48 f. Monograph presented to the Veterinary Medicine Residency Program at the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of the University of São Paulo, São Paulo, 2023.

Brucellosis is a zoonotic disease that can affect different species of animals. It is caused by the genus *Brucella*, and has various species, which can infect a specific animal species or affect more than one host. Due to its horizontal and vertical transmission, the disease has a major impact on the animal production chain and is of significant importance in single health issues due to its zoonotic nature and wide distribution. Several countries have adopted programs to control brucellosis in cattle and buffalo herds (*B. abortus*), goats and sheep (*B. melitensis*), and pigs (*B. suis*). Although the species considered classic are widely distributed, certain countries, such as the USA, Canada and some European countries are considered free of these species in their herds after adhering to the programs established by the *World Organization for Animal Health*. However, the disease is endemic in herds in several countries, such as Brazil, and has a high potential zoonotic risk on the African and Asian continents. Despite control programs for the classic species in herds, *Brucella* spp. has been adapting to new hosts and new species of the bacterium have been discovered that could represent a future zoonotic potential, in addition to the introduction and/or reintroduction of the bacterium and its various species into herds through contact with domestic and wild animals, depending on their production system. Because of this, biosecurity measures and epidemiological monitoring are necessary, both for animal and human contamination, and for effective control of the disease and avoiding the reintroduction of the bacterium into herds considered free of the bacterium.

Key words: Bacteria, epidemiology, zoonotic potential.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Representação da ação da bactéria na célula	18
Figura 2: Nesta figura é possível ver de forma simplificada a membrana externa da parede celular da Brucella.....	19
Figuras 3 - A, B e C: As figuras ilustram manifestações clínicas da brucelose em diferentes espécies animais.....	22
Figura 4 - A, B, C e D: Lesões <i>post-mortem</i> causada pela Brucella	22
Figura 5: Fluxograma.....	24
Figura 6: Teste de Placa de Rosa de Bengala.....	26
Figura 7: Teste do Anel do Leite	27
Figura 8: Cultura de bactéria do gênero <i>Brucella spp</i>	28
Figura 9: Hospedeiros definitivos das diferentes espécies de Brucella	30
Figura 10: Mapa de calor com a incidência anual de brucelose humana	35
Figura 11: Focos e prevalência de brucelose bovina com a classificação de risco por estado do Brasil.....	37

LISTA DE TABELAS

Quadro 1: Espécies de Brucella, seus hospedeiros e a patogenicidade em humanos...	17
Quadro 2: Testes usados no diagnóstico de Brucelose Bovina.....	25

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	13
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1	HISTÓRICO.....	14
3.2	ETIOLOGIA	16
3.3	ANIMAIS INFECTADOS.....	20
3.4	TRANSMISSÃO.....	23
3.5	DIAGNÓSTICO	25
3.6	POTENCIAL ZOONÓTICO	29
3.7	PREVENÇÃO.....	32
3.8	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	35
4	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A brucelose é uma doença de distribuição mundial e que pode acometer animais e humanos. A primeira espécie a ser isolada foi a *Brucella melitensis* por David Bruce, médico que pesquisava o agente causador da Febre do Mediterrâneo em 1884. Mas as vias de transmissão eram desconhecidas e durante muito tempo acreditou-se que a doença não tinha relação com o consumo de produtos de origem animal. Foi o médico maltês Themistocles Zammit em 1905 que comprovou a presença do agente em leite de cabras e que a transmissão poderia ser decorrente ao consumo do produto. Com o passar dos anos, foi possível o isolamento de novas espécies do gênero *Brucella* spp e hoje elas são classificadas como espécies clássicas (*B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis* e *B. canis*) que acometem principalmente os animais domésticos e as espécies exóticas (*B. neotomae*, *B. microti*, *B. ceti*, *B. pinnipedalis*, *B. papionis*, *B. inopinata*, *B. vulpis*) que vão acometer animais silvestres. Apesar do tropismo a hospedeiros específicos, a bactéria tem ampla disseminação por contaminação cruzada, o que potencializa o caráter zoonótico da doença.

Os animais que são acometidos pela doença podem apresentar abortamento, fetos natimortos, redução da ninhada ou leitegada e, de maneira geral, ocorre alta taxa de mortalidade neonatal. Os machos geralmente apresentam orquite e epididimite devido ao tropismo da bactéria a esses tecidos. Em humanos, os sintomas geralmente são inespecíficos. E a doença é mais frequente em certos segmentos da população como médicos veterinários, trabalhadores do setor da pecuária, funcionários de abatedouros e pessoas que atuam no processamento de produtos de origem animal, pois terão maior exposição a bactéria devido contato com vacinas com o agente vivo ou devido a contato com produtos e/ou fômites contaminados.

Devido ao alto grau de adaptação da bactéria ao hospedeiro, a doença é amplamente difundida. A ampla distribuição dos produtos de origem animal e o trânsito de animais favorecem a propagação da doença. Em muitos países são adotados programas para o controle e erradicação da bactéria em seus rebanhos. Entretanto, é necessário o monitoramento constante para dados epidemiológicos da doença e assim garantir o controle das diferentes espécies de *Brucella* e sua distribuição nos diferentes países, estabelecendo características específicas nos programas de controle.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é promover uma revisão de literatura sobre Brucelose, suas diferentes espécies que infectam os animais domésticos e silvestres, além dos riscos para a saúde pública.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

A Brucelose é conhecida como “febre ondulante”, “febre de Malta” ou “febre mediterrânea”. Sua transmissão para humanos ocorre por meio de contato direto e/ou indireto com animais, materiais ou produtos contaminados, podendo afetar diferentes faixas etárias e de ambos os sexos. É uma zoonoses subnotificada e apesar de ser uma enfermidade endêmica em muitos países (1).

A brucelose foi descrita há muito tempo. Há relatos históricos de ocorrência de enfermidade de caráter febril após o consumo de leite de cabras ou contato com os animais no Império Romano, na Ilha de Malta. O pesquisador Capasso identificou em 1999 lesões características de brucelose em esqueletos que sofreram com a erupção do Vesúvio em 79 a.C. Também observou bactérias, por meio de microscopia eletrônica, em formatos semelhantes ao da Brucella em queijo carbonizado (2,3).

Em 1884, o médico David Bruce isolou o agente *Micrococcus melitensis*, posteriormente chamado de *Brucella melitensis*, em fragmentos de baço humano na pesquisa do causador da Febre Familiar do Mediterrâneo que foi atribuída a transmissão para humanos através do consumo de leite de cabras contaminado (4).

Devido a ocorrência da doença, em 1905 foi formada a Comissão para a Febre do Mediterrâneo. Nesse período, acreditava-se que as cabras não transmitiam a doença, mas Themistocles Zammit, médico maltês, analisou amostras de sangue e leite de cabras e ao menos 10% das amostras isoladas foram positivas para o agente causador da brucelose através de um teste de aglutinação (Teste de Zammit) e cultura do leite. Ainda nesse ano, houve a exportação de cabras contaminadas com a Brucelose de Malta (*Brucella melitensis*), para Washington no navio S.S. Joshua Nicholson. Após os tripulantes consumirem o leite cru dos animais, passaram a apresentar sintomas da doença e a exportação foi barrada por David Bruce (5). Entre os anos de 1900 e 1906 foram registrados 3.631 casos de brucelose no Reino Unido. Para reduzir a taxa de infecção, em 1906 o consumo de leite de cabras foi proibido pelas Forças Armadas Britânicas e isso reduziu drasticamente o número de casos, sendo registrados apenas 21 em 1907 (6).

Em 1895, Bang, professor, patologista e bacteriologista veterinário isolou a bactéria *Brucella abortus* de um feto bovino. No ano de 1914 houve o primeiro isolamento da *B. suis* nos Estados Unidos. A bactéria foi isolada decorrente de um abortamento de um

suíno e por muito tempo foi classificada no mesmo gênero e espécie da *B. abortus*. A *B. ovis* foi isolada em 1953 na Austrália e na Nova Zelândia, enquanto a *B. canis* foi descoberta entre 1966 e 1967 nos Estados Unidos (5,7,8).

Além das espécies citadas acima, foram descobertas, nos últimos anos, novas espécies do gênero Brucella, como a *B. neotomae* e *B. microti* (roedores), *B. ceti* (cetáceos), *B. pinnipedalis* (pinípedes), *B. papionis* (macacos), *B. inopinata* (incerto), *B. vulpis* (raposas vermelhas) (9,10).

Houve um período em que a classificação taxonômica das espécies de Brucella foram definidas em espécie única (*B. melitensis*), devido as relações imunológicas e genéticas da bactéria estarem relacionadas e sendo assim, as outras espécies seriam classificadas como biovaras (9). Todavia, essa classificação caiu em desuso devido os diferentes tipos de virulência e grau de patogenicidade entre as espécies que acometem animais e/ou humanos (2).

Em 1913 foi relatado o primeiro caso de brucelose humana no Brasil por Carneiro (11). A brucelose bovina foi diagnosticada pela primeira vez em 1914 por Seixas, no Rio Grande do Sul e, em 1917, Pompeu Sobrinho observou abortos em bovinos, equinos e ovinos, mas não foi observado um padrão na ocorrência dessas perdas. Icibaci realizou a primeira descrição de foco de brucelose no Brasil, no município de São Carlos – SP em 1922 após estudo epidemiológico e exame microscópico de material coletado de fetos abortados (12).

A expansão industrial de produtos de origem animal, bem como a importação e exportação de animais, além da falta de manejos higiênicos e manipulação de alimentos contaminados contribuem para a transmissão da brucelose humana (1). A *B. abortus* é a espécie com maior prevalência e impacto no Brasil, seguida pela *B. suis*. Devido a ocorrência da brucelose bovina no país, foram estudadas diversas formas e programas para se estabelecer um protocolo preventivo. Em 1958 foi feita a Resolução nº 438 que regulamentou a importação e exportação de animais, assim como o de controle interno, sendo exigido testes sorológicos para a doença. A Portaria nº 23 foi elaborada em 1976, exigia medidas de profilaxia, notificação e eliminação dos focos. Em 2001, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) aceitou a proposta apresentada pela Associação Brasileira de Buiatria, lançando o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT). O programa foi destinado a produtores de carne e leite de bovinos e bubalíneos (4,12,13).

3.2 ETIOLOGIA

A brucelose é uma bactéria Gram negativa do filo Proteobactéria, classe α2-proteobactéria, da ordem Rhizobiales, família *Brucellaceae* e gênero *Brucella*. A bactéria é classificada como um cocobacilo de 0,5 a 0,7 µm de diâmetro e 0,6 a 1,5 µm de largura, sendo observado algumas cepas com flagelos (*B. melitensis*, *B. ovis*, *B. canis* e *B. microti*). As colônias bacterianas têm como característica serem transparentes, convexas, lisas e de superfície brilhante. São aeróbicas, imóveis e há variadas cepas (2).

A classificação das bactérias do gênero *Brucella* são por preferência de hospedeiro, pela patogenicidade, fenótipo e características físico/químicas, como as produções de dióxido de carbono (CO₂) e sulfeto de hidrogênio (H₂S); a atividade da enzima urease; a sensibilidade aos reagentes fucsina básica e tionina; a lise por bacteriófagos; e a aglutinação com soro mono específico (10,14).

A *Brucella* evoluiu ao longo do tempo para acometer organismos celulares eucarióticos e infectar grande variedade de animais. Os mamíferos acometidos incluem os bovinos, camelos, alces e bisontes (*B. abortus*), caprinos (*B. melitensis*), suínos (*B. suis*), ovinos (*B. ovis*), caninos (*B. canis*), roedores (*B. neotomae*, *B. microti*) e macacos (*B. papionis*). Além dessas espécies, a brucelose também acomete mamíferos marinhos, tais como focas, botos, golfinhos e baleias (*B. pinnipedialis* e *B. ceti*) (15,16). A *B. inopinata* é uma variante híbrida que foi isolada a partir de um processo inflamatório de um implante mamário e também de pulmão em humano, mas sua origem ainda é incerta (17,18). Há estirpes que infectam animais de sangue frio, como anfíbios, répteis e até mesmo peixes que tem a estirpes semelhantes a *B. inopinata* e a *B. microti* (10). As que apresentam potencial zoonótico são: *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* (biovar 1 e 4), *B. canis* que *B. neotomae* e a *B. ceti* (genótipo ST27) (9).

Apesar do potencial zoonótico das bactérias citadas e de serem classificadas como risco biológico de classe III, há diferenças significativas em relação à gravidade e a contaminação em humanos. *B. melitensis*, *B. suis* e *B. abortus* são consideradas mais graves em comparação com *B. canis* e *B. neotomae* que são de menor interesse em saúde pública devido à baixa frequência da infecção destas espécies em humanos (14,17,19). Abaixo tem uma tabela com as diferentes espécies de *Brucella* e seu potencial zoonótico em humanos (tabela 1.)

Quadro 1: Espécies de Brucella, seus hospedeiros e a patogenicidade em humanos.

Espécies	Fenótipo da colônia	Autores e ano que foram reportadas	Biovar	Hospedeiro preferencial	Patogenicidade em humanos
<i>B. melitensis</i>	Lisa	Hughes, 1893	1 a 3	Ovelhas, cabras	Elevado
<i>B. abortus</i>	Lisa	Bang, 1897	1 - 6, 9	Bovinos	Elevado
<i>B. suis</i>	Lisa	Traum, 1914	1 e 3	Suino	Elevado
			2	Javali, lebre	Moderado
			4	Renas, caribus	Elevado
			5	Roedor	Sem risco
<i>B. ovis</i>	Rugosa	Buddle, 1956	-	Ovinos	Sem risco
<i>B. neotomae</i>	Lisa	Stoenner and Lackman, 1957	-	Rato do mato do deserto	Moderado
<i>B. canis</i>	Rugosa	Carmichael and Bruner, 1968	-	Cães	Moderado
<i>B. ceti</i>	Lisa	Foster et al., 2007	-	Cetáceos	Moderado
<i>B. pinnipedalis</i>	Lisa	Foster et al., 2007	-	Pinípedes	Moderado
<i>B. microti</i>	Lisa	Sholtz et al., 2008	-	Rato, raposas	Não descrito
<i>B. inopinata</i>	Lisa	Sholtz et al., 2010	-	Humanos	Moderado
<i>B. papions</i>	Lisa	Whatmore et al., 2014	-	Babuíno	Não descrito
<i>B. vulpis</i>	Lisa	Sholtz et al., 2016	-	Raposas vermelhas	Não descrito

Fonte: Adaptado de Kurmanov et al., 2022.

As espécies de Brucella, apesar de terem seus hospedeiros específicos, podem causar contaminação cruzada entre as espécies de animais domésticos mantidos em sistemas de criação misto. A exceção é a *B. ovis*, que contém alta porcentagem de pseudogenes e outros elementos genéticos que reduz a suscetibilidade a outro hospedeiro (20–22).

Para a infecção se estabelecer no organismo, os fatores determinantes são a susceptibilidade e idade do hospedeiro; a quantidade de bactérias que está sendo exposto; e do grau da virulência deste agente. A Brucella tem predileção pelos macrófagos e será fagocitada através da interação de cadeias laterais com o lipopolissacarídeo (LPS) que possui grande quantidade de colesterol na membrana. Dessa forma a Brucella, ficará hospedada na célula de oito a doze horas. No fagossoma formado no interior da célula, o processo de acidificação induz alteração gênica da brucela e beneficia a sua sobrevivência. Na fusão do fagossoma com o retículo endoplasmático rugoso, forma-se uma estrutura chamada “brucelossoma”. As proteínas da célula hospedeira (Sar1, IRE1α, Yip1A, Atg9, WIPI1), vão contribuir para a sua extensa replicação e vão garantir neste processo características de autolisossomas para a saída da bactéria da célula e assim iniciar novos ciclos intracelulares (16,24). A Figura 1 ilustra a ação da bactéria na célula fagocitária.

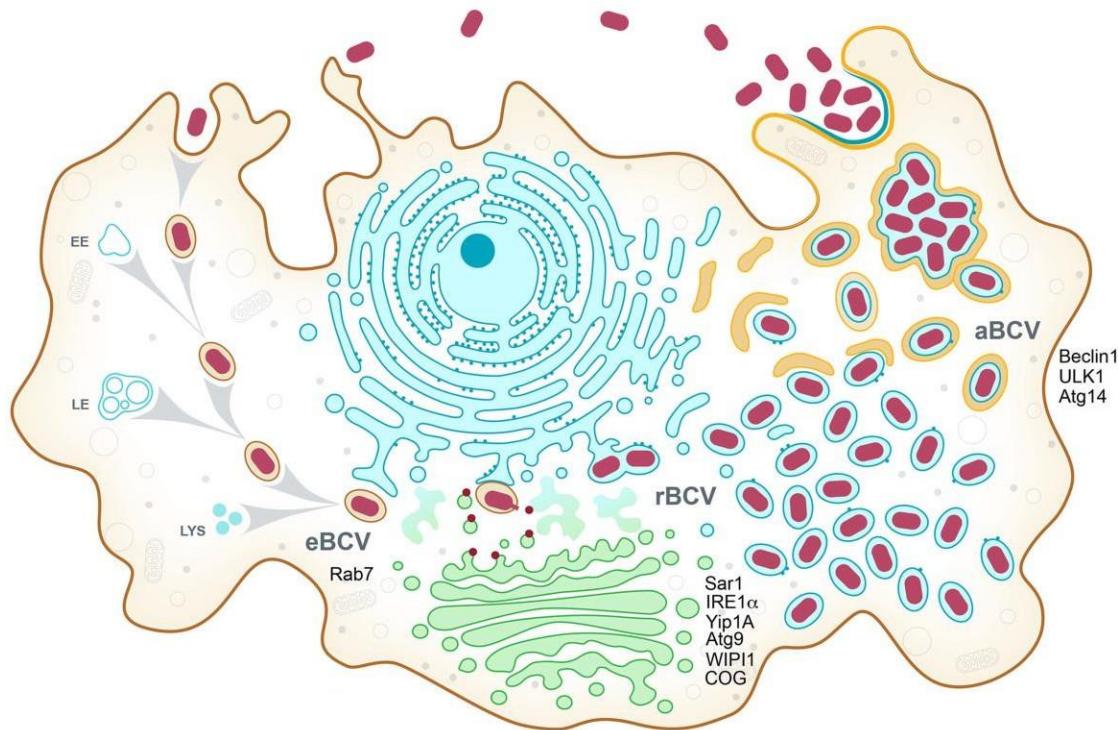


Figura 1: Representação da ação da bactéria na célula fagocitária. A EE representa o endossoma precoce, primeira interação da bactéria dentro da célula. Os endossomas tardios (LE) e os Lisossomas (LYS) se unem à bactéria e se tornam o vacúolo endossomico contendo a *Brucella* (eBCV). A interação com o complexo de Golgi e a translocação de proteínas em vermelho favorecem a maturação do eBVC que passa a ser replicativo (rBVC). As proteínas Sar1, IRE1 α , Yip1A, Atg9, WIPI1 contribuem para a replicação e então as bactérias são envolvidas por estruturas de autofagossoma e junto às proteínas do hospedeiro (Beclin1, ULK1 e Atg14), vão formar a aBCV. Essa estrutura com o autolisossoma favorece a saída da bactéria da célula para iniciar novos ciclos intracelulares. Fonte: Celli, 2019.

As diferentes espécies de *Brucella* podem ser caracterizadas de acordo com a estrutura da parede celular, podendo ser diferenciada em amostra lisa (*B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. ceti*, *B. pinnipedialis*, *B. microti*, *B. inopinata*); e amostra rugosa (*B. canis*, *B. ovis*). As amostras lisas são caracterizadas pela presença de lípido A, ácidos graxos, manose, glicose, quinovosamina, glucosamina, açúcares indefinidos e cadeia O no LPS; diferente das amostras rugosas nas quais a cadeia O pode estar em poucas concentrações e sua especificidade é determinada principalmente pelo polissacarídeo central (2). A figura 2 mostra uma ilustração sobre como é a membrana externa da *Brucella*.

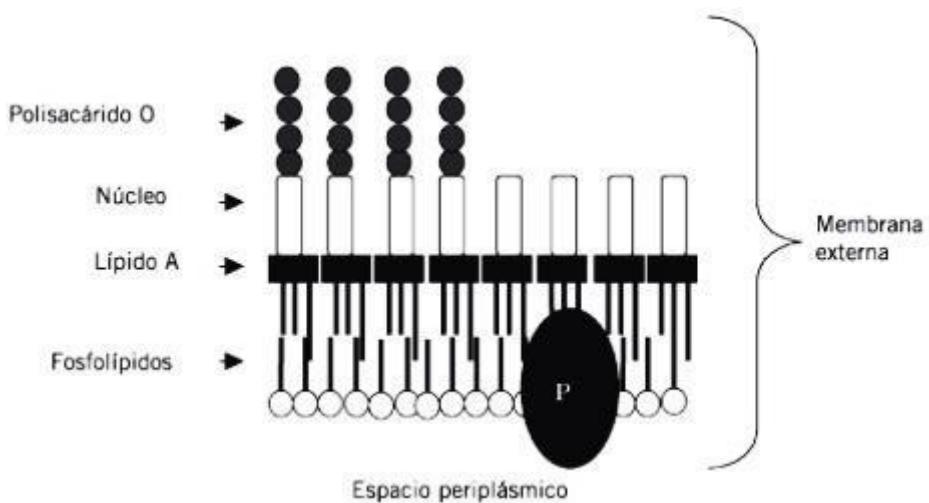


Figura 2: Nesta figura é possível ver de forma simplificada a membrana externa da parede celular da Brucella. Como citado no parágrafo anterior, o polissacarídeo O vai ser o fator diferencial entre amostras lisas e rugosas, já que ele está em baixas concentrações ou ausente em amostras rugosas. O P na imagem é representando a proteína na membrana. Fonte: Castro, 2005.

3.3 ANIMAIS INFECTADOS

Após a *Brucella* estabelecer bacteremia no hospedeiro, ela migra, por meio dos tecidos linfáticos, para se infiltrar em células fagocitárias. Pela via linfo-hematógena a bactéria vai para os tecidos que têm maior tropismo, como órgãos reprodutivos (masculino e feminino), feto, placenta e glândula mamária. A preferência por esses tecidos se deve ao eritritol, álcool polihídrico presente em altas concentrações em placentas de bovinos, caprinos, ovinos e suínos, além da glândula mamária e epidídimos. A bactéria também pode estar em outros tecidos como linfonodos, baço, fígado, articulações, olhos, ossos e, eventualmente, no cérebro (2,24).

Devido ao tropismo por alguns tecidos, os animais (inclusive fêmeas que não estejam prenhas), podem apresentar artrite, higroma, osteomielite, discoespondilite, uveíte, endocardite, meningoencefalite e abscessos (9).

A infecção nos animais pode ser caracterizada por três fases. A primeira é a fase que corresponde ao período inicial da bactéria no hospedeiro, sem o paciente apresentar manifestações clínicas. A fase aguda, que é a fase de replicação ativa da bactéria nos tecidos e a fase crônica, onde a replicação bacteriana se estabiliza e ocorrem as manifestações clínicas. Na fase crônica e em animais sexualmente maduros, as bactérias se concentram principalmente nos órgãos reprodutivos. Os machos apresentam epididimite e orquite e as fêmeas têm como principais manifestações clínicas a placentite e o aborto, principalmente em terço final da gestação (25–27).

Infecções cruzadas entre as espécies de animais é frequente no gênero *Brucella*. Animais de vida livre, cativeiro ou destinados à produção podem ser portadores de *B. abortus*, *B. melitensis* e *B. suis*. Bovinos podem ser infecções por *B. melitensis*, assim como a *B. suis* pode ser transmitida para cães. Além de ser encontrada em mamíferos, a *B. melitensis* já foi encontrada em algumas rãs e em peixe-gato do Nilo (9).

A *B. abortus* pode acometer bovinos e búfalos em diferentes idades, porém é mais frequente em animais sexualmente maduros e com maior prevalência em gado leiteiro. A doença pode ocorrer em surtos em rebanhos não vacinados e, caso o bezerro venha a sobreviver de uma fêmea com brucelose, o mesmo pode ser um portador da doença no rebanho (2,4). Os ruminantes geralmente apresentam gestação normal após o primeiro abortamento, mas cães tendem a ter perdas frequentes da ninhada. A *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis* e *B. ceti* induzem manifestação clínica semelhante à da *B. abortus*, causando principalmente perdas reprodutivas (abortos, natimortos, diminuição do tamanho da

ninhada/leitegada, mortalidade neonatal, epididimite e orquite) (9).

Das espécies citadas acima, a *B. melitensis* é a que tem maior potencial zoonótico. As fêmeas infectadas podem apresentar abortamento precoce (3 a 4 semanas de gestação), e os machos vão apresentar inflamação nos órgãos genitais (26,27).

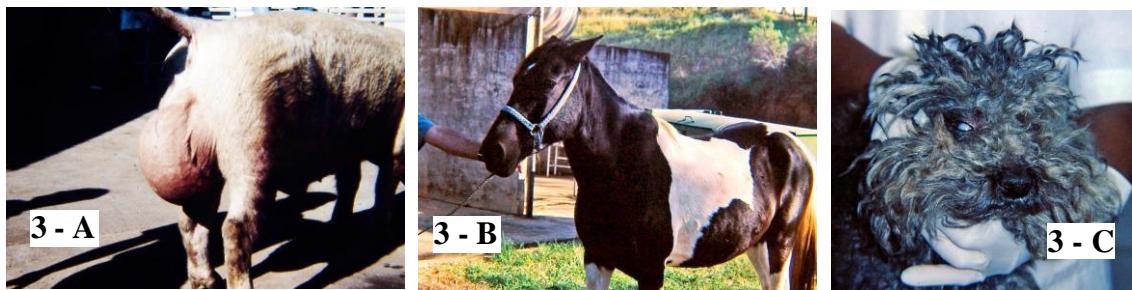
Os cães infectados pela *B. canis* vão apresentar baixa mortalidade e alta morbidade, com bacteremia de duas a três semanas. Os principais sintomas observados em cães são ninhadas prematuras, falhas na concepção e o abortamento tardio. Após o abortamento a fêmea infectada pode manifestar secreção mucoide, serosanguinolento, de coloração amarronzada ou cinza que pode persistir por 6 semanas. Os machos vão apresentar epididimite, orquite e prostatite severa. Dependendo da bacteremia, os cães também podem apresentar discoespondilite, meningite, encefalite, osteomielite, uveíte e abscessos em órgãos internos (26).

A *B. ovis* geralmente fica no local inicial da infecção por cerca de 1 mês e passa a ter o pico da bacteremia após o segundo mês da infecção. Tem tropismo pelos órgãos sexuais, baço, rins e fígado; e forma abscessos, fibrose e calcificação em processos crônicos devido a ação fagocitária deficiente na destruição da bactéria (2).

Em suínos, a *B. suis* causa infecção sistêmica que leva a problemas reprodutivos e vão manifestar como sinais clínicos abortamento, nascimentos de leitões fracos, orquite, epididimite, espondilite, infertilidade, artrite, claudicação e/ou paralisia dos membros posteriores, mas raramente leva o animal a óbito (26).

A espécie equina pode ser infectada pela *B. abortus* e eventualmente pela *B. suis*. A transmissão pode ser por contato com animais infectados, alimento e água contaminada, contato do agente com pele ou membrana mucosa do animal. Pode ocasionar pirexia leve, mas as éguas não apresentam abortamento. As principais manifestações são inflamação da membrana supraespinhosa e da bursa supra-atlantal (26).

B. microti induziu a quadro de caquexia, linfadenopatia, edema, artrite, abscessos subcutâneos e orquite em um surto em ratos. Já a *B. papionis* foi isolada de filhotes natimortos de babuínos mantidos em cativeiro. Em experimento com a inoculação da *B. neotomae* em porquinhos da índia, a bactéria causou lesões mínimas, diferente da inoculação da *B. inopinata* em alguns ratos, que causou manifestações neurológicos (9). As Figuras 2 - A, 2 – B e 2 - C ilustram manifestações clínicas da *B.suis* em javali, *B.abortus* em um cavalo e *B.canis* em um cão, respectivamente.



Figuras 3 - A, B e C: As figuras ilustram manifestações clínicas da brucelose em diferentes espécies animais. Na figura 3 - A; *B. suis* em javali. Na figura 3 - B; *B. abortus* em cavalo. A figura 3 - C; *B. canis* em um cão. Fonte: Megid et al, 2010.

No post-mortem, a placenta dos animais infectados podem estar edemaciada e hiperêmica, principalmente se houver abortamento. Em ruminantes, os placentomas são afetados de formas variáveis e os fetos podem estar normais, autolisados ou com lesões características de sepse. Em outras espécies, como o caso da *B. microti* em ratos, podem ser incluídos achados como linfadenopatia, edema de extremidades, artrite, abscessos subcutâneos, orquites e granuloma em cavidade peritoneal (9). As figuras 4 - A, B, C e D ilustram alterações causadas pela *B. abortus* em placenta (Fig4-A); e em vértebra de bovino (Fig4-B). Nas imagens seguintes mostra-se região do corpo de uma rena com infecção (Fig4-C); e conteúdo purulento decorrente da contaminação por *B. suis* biovar 4 (Fig4-D).

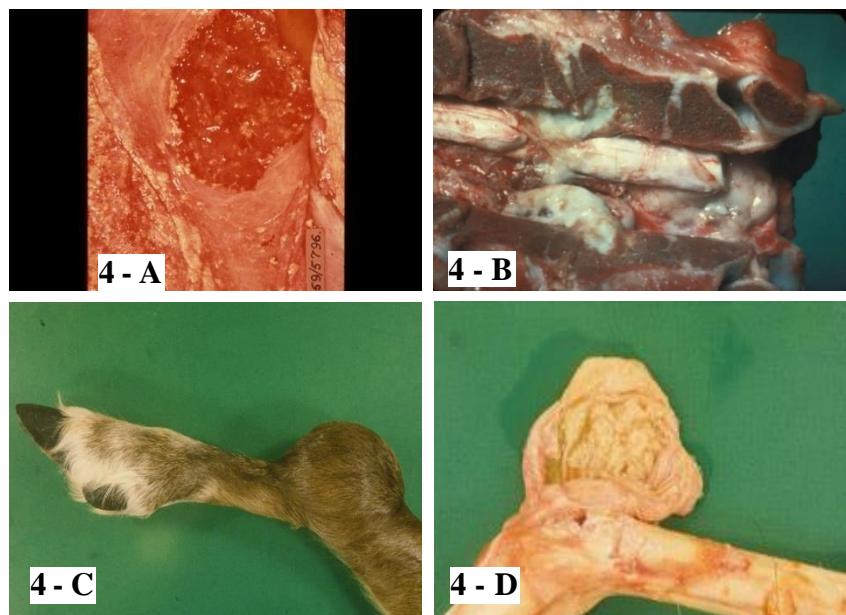


Figura 4 - A, B, C e D: Lesões post-mortem causada pela *Brucella sp.* Na figura 4 - A é observado a placenta de um bovino com exsudato aglomerado e espalhado pelo córion e cotilédone causado pela *B. abortus*. A figura 4 - B trata-se da imagem de uma vértebra de bovino com secreção purulenta que se estende ao canal espinhal adjacente que também foi causado pela *B. abortus*. As figuras 4 - C e 4 - D são da região do corpo de uma rena com inchaço e conteúdo purulento decorrente da infecção por *B. suis* biovar 4. Fonte: Spickler, 2018.

3.4 TRANSMISSÃO

A exposição a fatores de estresse ácidos decorrente do ambiente (solo, alimento), trato gastrointestinal e de compartimentos intracelulares da célula hospedeira pode levar a redução da atividade enzimática, desnaturação proteica, danificar a membrana e o DNA da bactéria. Em decorrência destes fatores, a bactéria se adaptou com diferentes estratégias moleculares com mecanismos resistentes ao ácido, como o efluxo de íons hidrogênio da célula hospedeira, a captura do íon durante reações bioquímicas, o uso de chaperonas para proteger a integridade das proteínas da membrana da bactéria e alteração na composição lipídica da membrana (10,28).

A transmissão da brucelose ocorre através das mucosas intestinal, sexual, respiratória, conjuntiva ou por abrasão cutânea. Outro local alternativo que pode atuar como porta de entrada para algumas espécies da bactéria (*B. ovis*, *B. abortus* biovar 1) são as amígdalas (10,29,30).

A liberação através da placenta, do feto ou dos fluídos fetais, corrimundos vaginais, sêmen, urina e leite são os principais meios de transmissão para a bactéria se espalhar pelo ambiente e contaminar outros animais. Os animais de produção e os cães têm, como principal forma de transmissão, os anexos fetais. Essa transmissão e contaminação podem acontecer por longos períodos quando há animais contaminados. A *B. ovis* tem um período de infecção mais curto, e é transmitida de forma venérea entre os machos e fêmeas. Além do método de transmissão convencional, há estudos que mostram a detecção de *B. melitensis* e *B. abortus* em alguns artrópodes sugadores de sangue, porém não há estudos aprofundados sobre o impacto epidemiológico desse achado. Em animais marinhos, pode ocorrer a transmissão da brucelose por se alimentarem de peixes contaminados (9).

A Figura 5 ilustra o fluxograma com aspectos epidemiológicos gerais e vias de transmissão da brucelose animal.

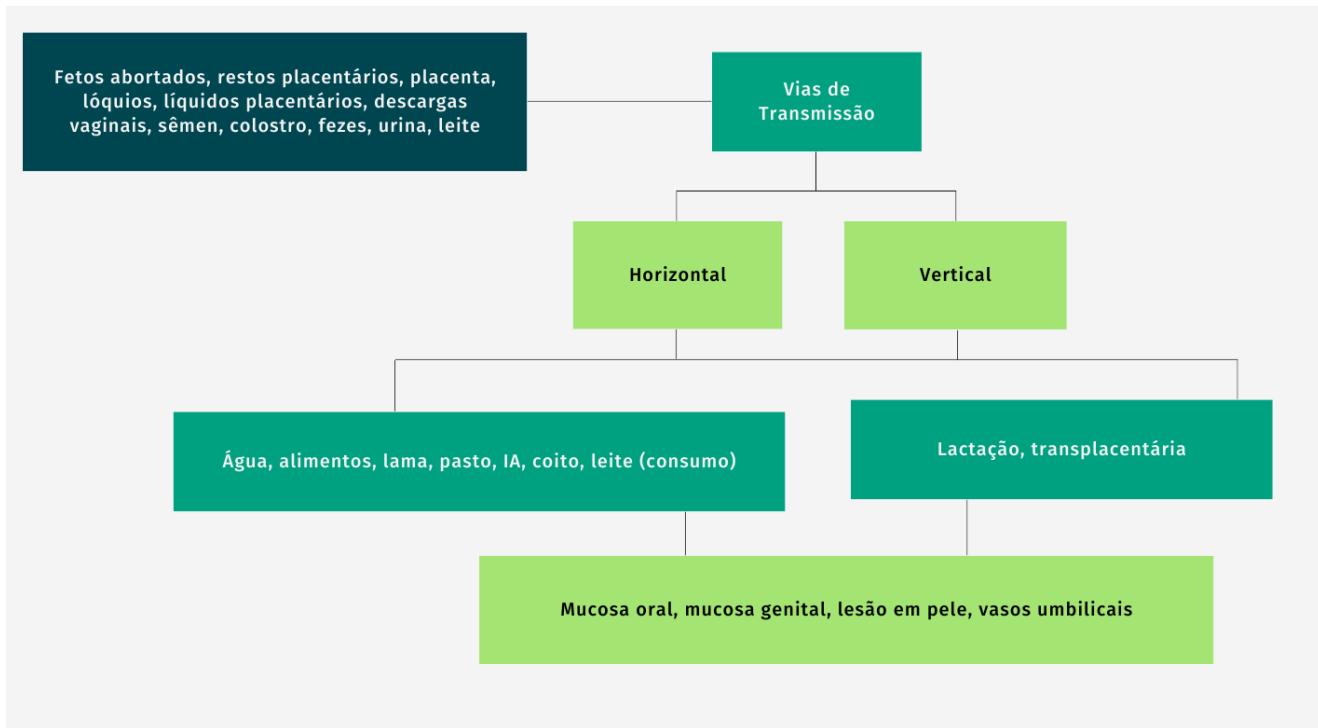


Figura 5: Fluxograma mostrando os aspectos gerais epidemiológicos e vias de transmissão da brucelose animal.
Fonte: Adaptado de Megid e Mathias, 2016.

3.5 DIAGNÓSTICO

A identificação do agente e seu isolamento são de extrema importância para o diagnóstico definitivo em humanos e animais contaminados, fornecendo também dados epidemiológicos importantes para o monitoramento e controle da doença (1).

A Tabela 2 mostra alguns dos testes utilizados para o diagnóstico da brucelose bovina.

Quadro 2: Testes usados no diagnóstico de Brucelose Bovina.

Teste	Descrição
Anel do leite	Teste realizado em amostras de leite para monitorar infecções em granjas leiteiras. É um teste sensível, porém pode não ser confiável em grandes rebanhos.
Antígeno Acidificado Tamponado (AAT)	Teste qualitativo de aglutinação de agente com anticorpos (IgG1) com pH ácido (3,6).
Fixação do complemento	Teste confirmatório e amplamente aceito para o diagnóstico individual dos animais.
ELISA indireto	Teste de rastreio e de confirmação fiável.
ELISA competitivo (usando anticorpos monoclonais)	Detecta todas as classes de imunoglobulinas, além de diferenciais a reação de bovinos vacinados com B19 dos infectados pela brucelose.
Soroaglutinação	Teste de aglutinação que tem pouca especificidade ou sensibilidade. O IgG1 pode não ser detectado e pode levar a um falso-negativo.
Antiglobulina	Teste para a detecção de anticorpos não aglutinantes.

Fonte: Adaptado de Quinn, 2011.

Basicamente os testes usados em rebanhos são divididos em duas categorias: os que detectam resposta imune com reação ao antígeno ou que detectam a presença da bactéria. Os testes sorológicos podem ser feitos no soro sanguíneo, no leite, no soro do leite, no muco vaginal e no plasma seminal para a detecção de anticorpos. Os testes de aglutinação são testes padrão em rebanhos, entretanto inclui algumas limitações, como a detecção de anticorpos não específicos por infecções causadas pela *Yersinia enterocolitica* O:9; *Salmonella* sp; *Escherichia coli* O:157; ou *Pseudomonas* sp.; e anticorpos específicos decorrente da vacinação com B19 (4,13).

O teste com o Rosa de Bengala é um teste de soroaglutinação com antígeno acidificado tamponado que pode ser usado para o diagnóstico da *B. abortus*, *B. melitensis* e *B. suis*. Esse teste tem como princípio a capacidade do antígeno (concentração de 8%), se ligar ao

anticorpo IgG1 em pH baixo (3,65) e ser corado com o Rosa de Bengala. É um teste qualitativo e usado como triagem de rebanho, mas que pode ser sensível às reações falso-positivas citadas anteriormente, mas que tem a vantagem de detectar precocemente infecções recentes (1,13). A Figura 6 ilustra uma placa com a prova de Rosa de Bengala mostrando amostras positivas (aglutinadas) e negativas.

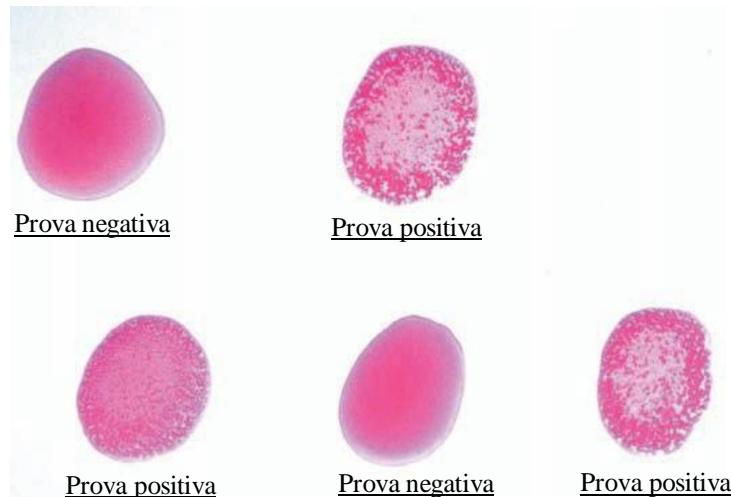


Figura 6: Teste de Placa de Rosa de Bengala. Teste de triagem onde é possível ver resultado positivos quando há aglutinação na reação. Fonte: Corbel, 2006.

O teste de fixação de complemento dificilmente apresenta reações inespecíficas e é boa opção para o diagnóstico de *B. melitensis*. Além disso, auxilia na diferenciação de títulos de bezerras vacinadas com a B19. Entretanto, é um teste de execução complexa e que necessita de equipe treinada (1,4).

O leite é uma amostra coletada geralmente de rebanhos leiteiros bovinos e nele é feito o teste do anel. É usado抗ígenos corados com hematoxilina com um pequeno volume de leite em um recipiente. Em casos positivos será formado um anel azulado decorrente da reação do antígeno-anticorpo (Figura 7). Para o leite de ovinos e caprinos, o teste recomendado é o ELISA e o de fixação de complemento do soro do leite. A figura 7 mostra o exemplo de reação ao teste do anel do leite (1,13).

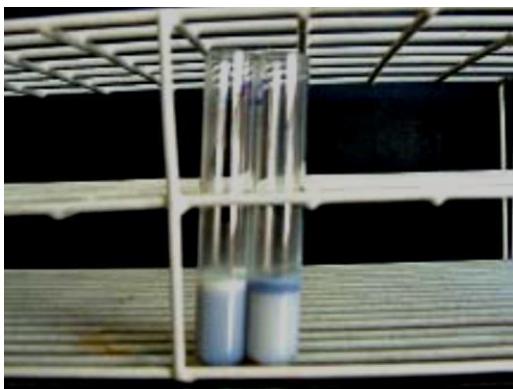


Figura 7: Teste do Anel do Leite. Na imagem, o tubo da esquerda tem o resultado negativo em comparação ao resultado positivo do tudo da direita. Fonte: PNCEBT, 2006.

Outros testes que são feitos são o de soroaglutinação em tubos e o teste do 2-Mercaptoetanol. O de soroaglutinação em tubos é uma prova sorológica lenta e antiga que é usada em conjunto com o teste do 2-Mercaptoetanol que identifica IgG no soro em casos de infecção crônica (13).

O ELISA é um teste que têm fácil execução, sensibilidade e especificidade para o agente. Para a brucelose bovina, podemos citar o teste de ELISA indireto e o ELISA competitivo. Além de ter bom resultado na *B. abortus*, é um método com resultados superiores para *B. melitensis* e *B. suis*. O teste de Polarização de Fluorescência também pode ser feito (1,13).

Para o diagnóstico da *B. canis* é necessário o isolamento do organismo, podendo ser realizado a hemocultura. Nesse agente, os testes sorológicos são menos satisfatórios e outra opção é o teste ELISA, mas que é pouco disponível para esse agente em específico. Também temos o teste de imunodifusão e imunocromatografia (1, 52).

Para os testes de cultura, podem ser realizadas coletas de muco vaginal, leite, placenta, conteúdo estomacal fetal, assim como baço e pulmão dos mesmos. No *post-mortem*, o agente pode ser isolado de alguns materiais como tecidos intramártios e linfonodos supramamários, ilíacos internos e retrofaríngeos, úbere, útero e testículos (1,31). O Kuzdas, Morse e o Farrell são os meios seletivos mais empregados para a cultura da Brucella pois são meios que impedem o crescimento de outras bactérias. A cultura decolônias lisas terão cores amarelo-pálido e as rugosas podem ser coradas de vermelho, roxo ou azul e de aparência opaca (Figura 8) (31,32).

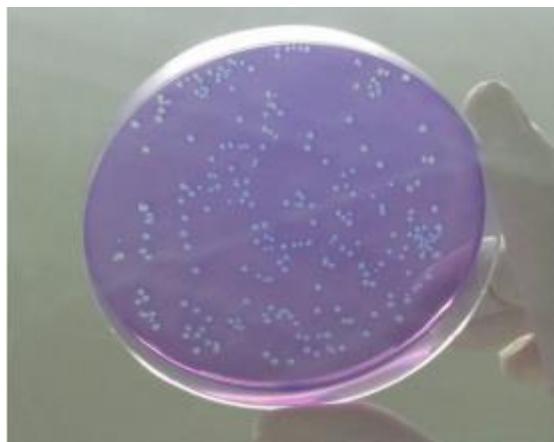


Figura 8: Cultura de bactéria do gênero *Brucella* spp. com coloração Cristal Violeta realizado no procedimento de verificação da qualidade de vacina. Fonte: Campôlo, 2019.

Após a identificação na cultura, é possível classificar a espécie de *Brucella* e seus biovariares em laboratório especializado. Nesses testes serão avaliados dióxido de carbono, sulfeto de hidrogênio, aglutinação e metabolismo oxidativo (31).

O método de coloração Ziehl Neelsen pode ser empregado em amostras de secreções vaginais, cotilédones e de conteúdo estomacal de fetos abortados. Na presença da *Brucella*, haverá agregados intracelulares com morfologia correspondente a bactéria. Entretanto, a morfologia da *Brucella* se assemelha ao da *Coxiella burnetti* e *Clamydia* spp., havendo necessidade de diagnóstico diferencial (1,32). O método molecular da Reação em Cadeia da Polimerase é importante para o diagnóstico, caracterização, estudos epidemiológicos e taxonômicos da brucelose (31).

Os testes oficiais determinados pelo MAPA no programa nacional para o controle e erradicação da brucelose e tuberculose (PNCEBT) e que são aplicados atualmente no Brasil são classificados em testes de triagem e confirmatórios. Os testes de triagem são os de antígeno acidificado tamponado e anel do leite. Os confirmatórios são o 2-Mercaptoetanol e fixação de complemento (13).

3.6 POTENCIAL ZOONÓTICO

Como já mencionado, as espécies de *Brucella* podem apresentar especificidade para seus hospedeiros. Entretanto, as espécies podem causar infecção cruzada entre as espécies de animais e isso inclui a espécie humana, destacando assim o caráter zoonótico da doença, que causa manifestações debilitantes no homem e pode acometer diversos órgãos (9).

Os meios de infecção da *Brucella* em humanos podem ser por meio do contato com animais infectados, consumo de alimentos ou contato com ambientes contaminados. Quando contaminados, o leite e seus derivados não pasteurizados ou carnes mal cozidas são os principais produtos responsáveis pela transmissão. Em casos excepcionais, pode haver transmissão através de transfusão de sangue, transplante de medula óssea, material de parto contaminado, relações sexuais e amamentação. Em relação a contaminação ambiental, o principal meio de transmissão pode ser através da inalação. O contato com superfícies contaminadas pode favorecer a transmissão pela pele ou conjutivas. A *Brucella* pode também ser transmitida através de poeira, esterco, água, chorume e solo (1,9).

Os médicos veterinários, fazendeiros, tratadores, funcionários de abatedouros e envolvidos diretamente no processamento de produtos de origem animal, além de técnicos de laboratórios são profissionais que tem maior exposição e risco de contaminação pela *Brucella*. A inalação da bactéria pode ser uma das principais vias de transmissão para os funcionários de laboratórios e de abatedouros, mas outras vias principais são a conjuntiva e pele através de cortes ou abrasões, ingestão accidental e autoinoculação accidental de vacinas (B19 e *B. melitensis* Rev. 1). Os caçadores de animais silvestres também podem ser infectados pela bactéria durante o abate dos animais caçados contaminados (1,33). A Figura 9 mostra os hospedeiros definitivos das diferentes espécies de *Brucella* sp. e seu potencial zoonótico.

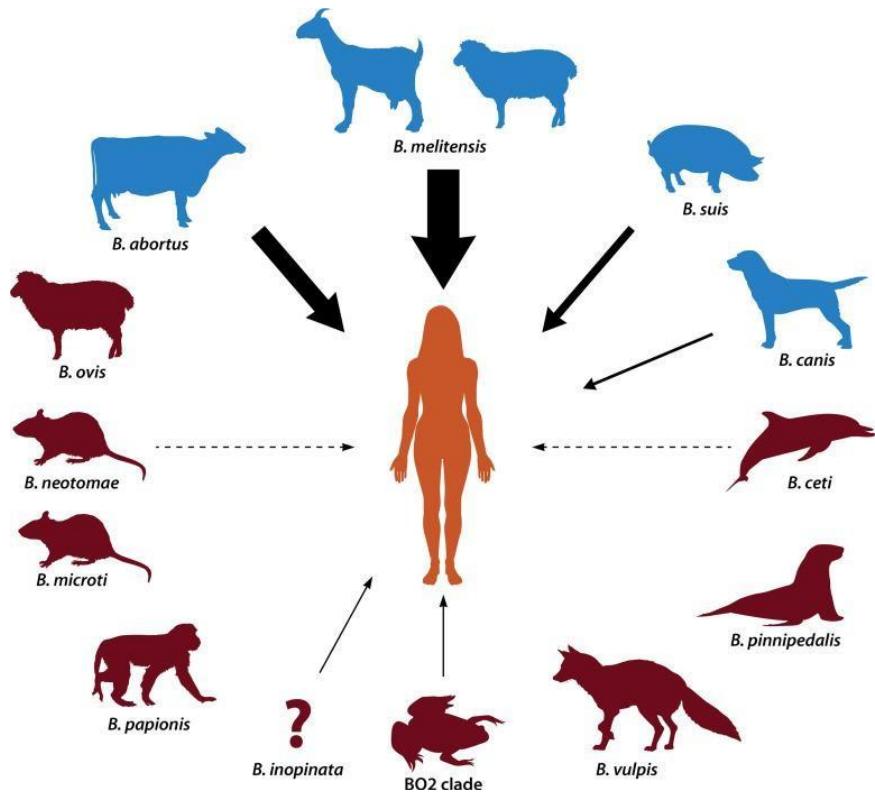


Figura 9: A figura mostra os hospedeiros definitivos das diferentes espécies de *Brucella* sp. e seu potencial zoonótico. A espessura das setas mostra a frequência que esses hospedeiros vão servir como fonte de infecção. As que estão tracejadas foram isoladas em humanos. Em azul estão identificadas as espécies clássicas que são reconhecidas como zoonoses. O ponto de interrogação na *B. inopinata* indica que seu hospedeiro é desconhecido.

As manifestações da brucelose humana sistêmica podem ser inespecíficas. São caracterizados por febre, mal estar, anorexia, fadiga e sudorese. Em casos da persistência da infecção podem ocorrer febres recorrentes, fadiga, depressão, artrite, orquite, endocardite, hepatoesplenomegalia e envolvimento neurológico (33).

Em 40% dos casos da brucelose humana há envolvimento de ossos e articulações. Quando a transmissão é por via oral, principalmente no caso da *B. melitensis*, a sintomatologia pode se assemelhar a da febre tifoide, pois os sintomas sistêmicos predominantes são gastrointestinais. A *B. suis* pode causar úlceras cutâneas, abscessos, linfangite, abscessos hepáticos e lesões supurativas. Em casos de contaminação pela *B. abortus* na gestação, há o risco de abortamento ou transmissão para o feto principalmente se ocorrer no terço inicial da gestação. A endocardite infecciosa é uma das principais manifestações que pode levar uma pessoa a óbito. O envolvimento neurológico pode envolver 5% dos casos e é considerada uma complicação grave, ocorrendo principalmente pela contaminação da *B. melitensis*, geralmente manifestando meningite ou meningoencefalite (1,33).

Para o diagnóstico da brucelose em humanos, o isolamento bacteriano geralmente é o padrão ouro através da hemocultura, porém para obter resultado vai depender da presença das bactérias no sangue. Em casos agudos há mais chances de taxa de sucesso no diagnóstico. Outros métodos são por meio da sorologia e PCR. Em casos crônicos é difícil isolar o microrganismo (9,31,33).

O tratamento em humanos deve ser feito precocemente com antibióticos e podem ser usadas tetraciclinas, aminoglicosídeos, rifampicina, fluorquinolonas, sulfametoxazol e trimetoprim. O tratamento é prolongado e geralmente são combinados dois ou mais antibióticos. Em alguns casos pode ser necessária intervenção cirúrgica (1,9).

3.7 PREVENÇÃO

Para o controle da doença é necessária a redução da exposição de humanos e animais domésticos a conteúdo, materiais e animais contaminados. A pasteurização e cozimento adequado da carne e órgãos, inclusive de peixes ou rãs, reduzem a taxa de transmissão pela alimentação. Além disso, é necessário uso de equipamentos de proteção individual para profissionais com maior exposição a bactéria (9).

O uso da vacinação é de suma importância para o controle da brucelose em rebanhos de países endêmicos. É importante frisar a idade correta para a vacinação dos animais e o controle dessas vacinações para garantir qualidade e eficiência na imunidade e diagnóstico de animais positivos, evitando resultados falsos-positivos em testes diagnósticos decorrentes da vacinação (1).

A vacinação de bovinos é feita com a cepa 19 da *B. abortus* e, para ovinos e caprinos, a cepa Rev.1 da *B. melitensis*.. A RB51 também é usada como vacina oficial para a *B. abortus*. Para o controle da doença em suínos, não existem vacinas adequadas (34).

O diagnóstico, eliminação e vacinação de bovinos e bubalinos são os principais pilares para o controle efetivo da doença em rebanhos. Em canis é recomendado manejos de higiene e diagnóstico periódico dos animais. Em granjas suínas, devido à dificuldade de identificação de cada indivíduo infectado, pode ser recomendado eliminação do plantel em casos de diagnósticos positivos (2,4,7).

Programas de controle são estabelecidos com o objetivo de diminuir o impacto da doença sobre a saúde humana e sobre a economia, estabelecendo nível aceitável de infecção e são de duração permanente. Os princípios para um programa se aplicam na redução da exposição a Brucella e o aumento da resistência à infecção dos animais. Os procedimentos para obter esse objetivo são testes gerais de rebanho, isolamento, abate de animais positivos, higiene, controle de trânsito dos animais e vacinação (1).

No Brasil, é estabelecido pelo MAPA o PNCEBT para bovinos e bubalinos, que tem como principais objetivos reduzir a prevalência e a incidência da brucelose e tuberculose, além de ter números significativos de propriedades certificadas monitoradas ou livres, promovendo consumo de produtos de origem animal com baixo risco sanitário. A proposta promove medida compulsória que possibilita diagnóstico, vacinação, controle de trânsito animal, notificação obrigatória e abate sanitário de animais positivos para brucelose e tuberculose (13).

Os cães criados como animais de estimação positivos para a brucelose podem ser

submetidos a tratamento com associação de antibióticos. O período do tratamento vai variar de acordo com a medicação, mas geralmente ocorre por cerca de um mês. No tratamento, o animal deve ser castrado e deve-se realizar acompanhamento sorológico e hemocultura seis meses após término do tratamento a fim de monitoração. Já em canis, as fêmeas podem ser submetidas ao tratamento, mas os machos não são recomendados devido a bactéria se manter na próstata e pelo possível desenvolvimento de esterilidade irreversível. Deve-se salientar o risco da transmissão para o proprietário e nesse caso a eutanásia é uma opção (2).

Para os suínos é estabelecido pelo MAPA a Instrução Normativa Nº 19 de 15 de fevereiro de 2002, com normas de certificação para granjas de reprodutores de suídeos que estabelece provas sorológicas semestralmente para brucelose. Os casos positivos devem ser notificados e a granja perde a certificação. Deve-se fazer a eliminação dos animais positivos e é necessário novo teste em 30 dias. Para a granja ser considerada livre, é necessário que os animais estejam livres de brucelose por 3 anos seguidos (7).

A brucelose em ovinos é de notificação compulsória e em casos positivos para a doença, é recomendado a identificação e o descarte dos animais para o controle devido à ausência de tratamento para a enfermidade. O controle pode ser feito através da vacinação com a *B. melitensis* Rev. 1, entretanto essa estratégia não deve ser usada em países livres da *B. melitensis*, como no Brasil (35).

Para que tenha a erradicação do patógeno em determinado território é necessário planejamento, organização e medidas sanitárias em programas de controle. O sistema de vigilância com apoio laboratorial é crucial para este objetivo. É necessário também a compreensão partilhada em relação aos benefícios da erradicação pelas partes interessadas. Os programas de erradicação mobilizam recursos financeiros e humanos em grande escala, com vigilância epidemiológica adequada, aplicação de decisões técnicas e políticas (1).

A Organização Mundial de Saúde Animal (*Word Organisation for Animal Health – WOAH*), estabelece critérios para um país ser livre de brucelose nos animais de produção. No caso da brucelose bovina, ovina, caprina e em suínos o país é considerado livre quando não necessitam mais da vacinação e o rebanho é negativo nos testes regulares para o controle da doença por no mínimo 3 anos seguidos, a doença é de notificação obrigatória,

quando têm medidas de detecção precoce da doença, exigência do serviço veterinário oficial de animais testados e certificados negativos para a brucelose (36).

3.8 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A brucelose tem distribuição mundial de suas diversas espécies. Em países com sistemas de produção de animais desenvolvidos, as espécies consideradas clássicas (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*), foram eliminadas. Todavia, esse microrganismo ainda é endêmico nas regiões do Oriente Médio, Ásia e América Latina. A distribuição nas espécies de animais silvestres e marinhos ainda é pouco conhecida (9).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que a brucelose é uma doença de distribuição mundial, entretanto é uma doença negligenciada e subnotificada. (37).

Em um estudo utilizando métodos de estatística foi possível estimar que a incidência anual global da brucelose em humanos é de 2,1 milhões. A África e a Ásia são os continentes com os maiores números de casos (38). A Figura 10 mostra um mapa de calor com a incidência anual de brucelose humana estimada a pôr 1 milhão de pessoas em risco.

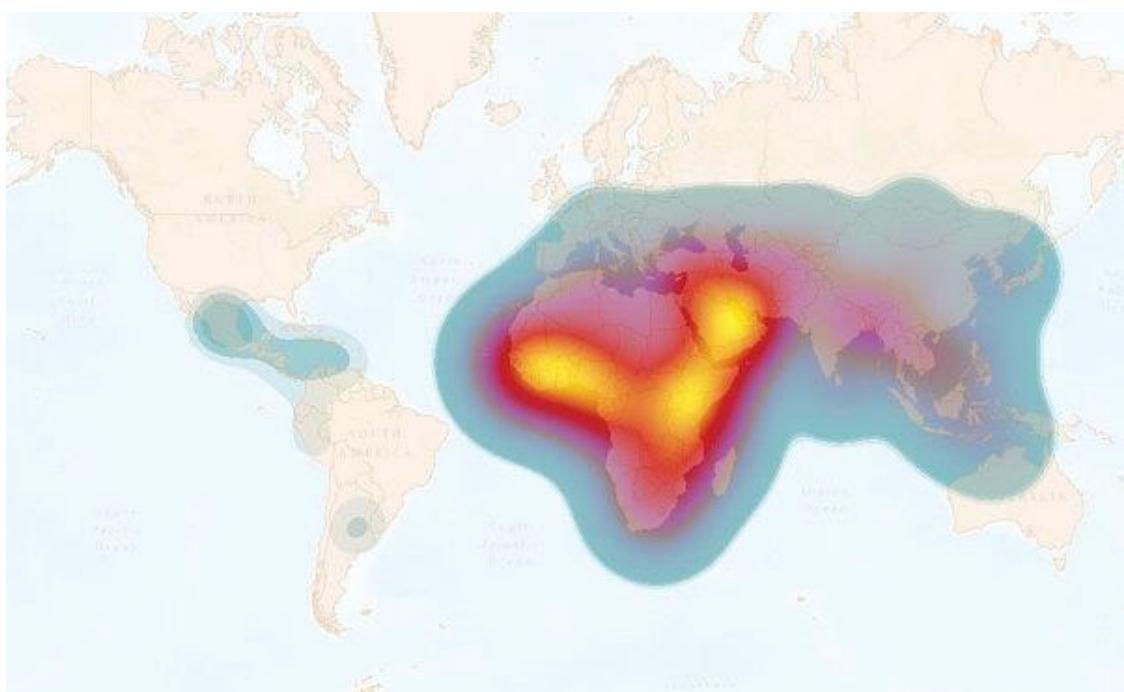


Figura 10: A imagem mostra um mapa de calor com a incidência anual de brucelose humana estimada a pôr 1 milhão de pessoas em risco. Nesse mapa o risco global é definido através da média ponderada de dados de interpopulação através do seguinte cálculo: número total de novos casos/população total em risco x 1 milhão. Com isso, mostra-se a estimativa de ≈ 500 casos para 1 milhão de pessoas em risco. Na escala de cores, amarelo mostra alto risco (> 4.000 casos) e azul mostra o risco reduzido (< 1 caso). É possível ver nessa representação de áreas transnacionais que requerem controle prioritário da doença e medidas de vigilância. Fonte: Laine, 2023.

No continente africano, apenas quatro países não são considerados de alto risco de contaminação por brucelose para humanos. Os locais críticos se localizam nas regiões equatoriais do leste, oeste, região sul e sub-região do norte do Saara. Na Ásia todos os países são considerados em risco, principalmente nas sub-regiões central, sul e sudeste do continente. A América Central é a região que apresenta maior risco de brucelose humana comparada a América do Sul e do Norte, predominantemente em regiões norte e sul do continente. Na América do Sul os focos são na região norte e sul do continente e a América do Norte é a região com reduzido risco de adquirir a doença. Na Europa o risco é muito reduzido, entretanto a área do Mediterrâneo Oriental é um foco de ocorrência da doença (38).

Para ter o controle eficaz da zoonose é necessário o controle da doença nos animais. Em países desenvolvidos a incidência da doença é reduzida. Porém os países em desenvolvimentos são endêmicos, mas muitos deles tem reduzida ou nula informação sobre a doença. Nesses países há complicações sobre o atendimento veterinário necessário para o controle da doença, mortes causadas pela brucelose e prejuízos econômicos decorrentes da incidência da doença (39–41). Essa contaminação está intimamente relacionada ao baixo nível socioeconômico, com setores de criação extensivos, minimamente industrializado e devido a isso com a inspeção e o controle da doença reduzidos (42).

No Brasil, há poucos dados epidemiológicos de pessoas diagnosticados com brucelose. Estima-se que o país perde cerca de 179 milhões de dólares devido a brucelose bovina. A preocupação com as perdas econômicas e com a saúde única tem levado a medidas para o diagnóstico da brucelose no país. A escassez desses dados pode estar relacionada a doença não ser de notificação obrigatória pelo Ministério da Saúde. O estado de Santa Catarina realizou um estudo retrospectivo dos casos positivos de brucelose em humanos entre 2013 a 2018. Foram examinadas 3.671 pessoas para brucelose e 125 indivíduos apresentaram resultado positivo para a doença. Desses indivíduos, 63 eram trabalhadores rurais, 4 eram veterinários e 2 eram técnicos agrícolas. O estudo reforça a necessidade de dados epidemiológicos no país para o controle da doença (43,44).

Oficialmente os EUA, o Canadá, a Austrália, Nova Zelândia, Japão, Israel e grande parte do Norte da Europa são regiões oficialmente livres da *B. abortus* através do controle e erradicação da bactéria em seus rebanhos (2,45). A *B. melitensis* ocorre principalmente

nos países do Mediterrâneo, Oriente Médio, Ásia Central, ao redor do Golfo Pérsico e também em alguns países da América Central. A *B. suis* foi erradicada na suinocultura do EUA, no Canadá e em alguns países europeus. Entretanto, ainda é presente em suínos selvagens. A *B. ovis* têm ampla distribuição na ovinocultura e está presente na Austrália, Nova Zelândia, América do Norte, América do Sul, África do Sul e muitos países da Europa. Os países livres da *B. canis* são a Nova Zelândia e a Austrália. O isolamento de espécies marinhas ocorreram ao norte do oceano Atlântico, Mar Mediterrâneo, mar Ártico, costa do Peru, América do Norte, Austrália, Nova Zelândia, Havaí, Ilhas Salomão e Antártica (2).

A *B. abortus* é a espécie endêmica predominante no Brasil. A segunda mais prevalente é a *B. suis* biovar tipo 1, entretanto a controvérsias na literatura devido a exploração altamente tecnificada ter reduzido a incidência da bactéria, porém há escassos dados da epidemiologia da brucelose suína no país. A *B. canis* têm caráter cosmopolita e a *B. ovis* têm maior prevalência no sul do país (2,7). Até o momento, não houve relatos de *B. melitensis* no Brasil. A Figura 15 ilustra a prevalência de focos de brucelose bovina por unidade da federação brasileira.

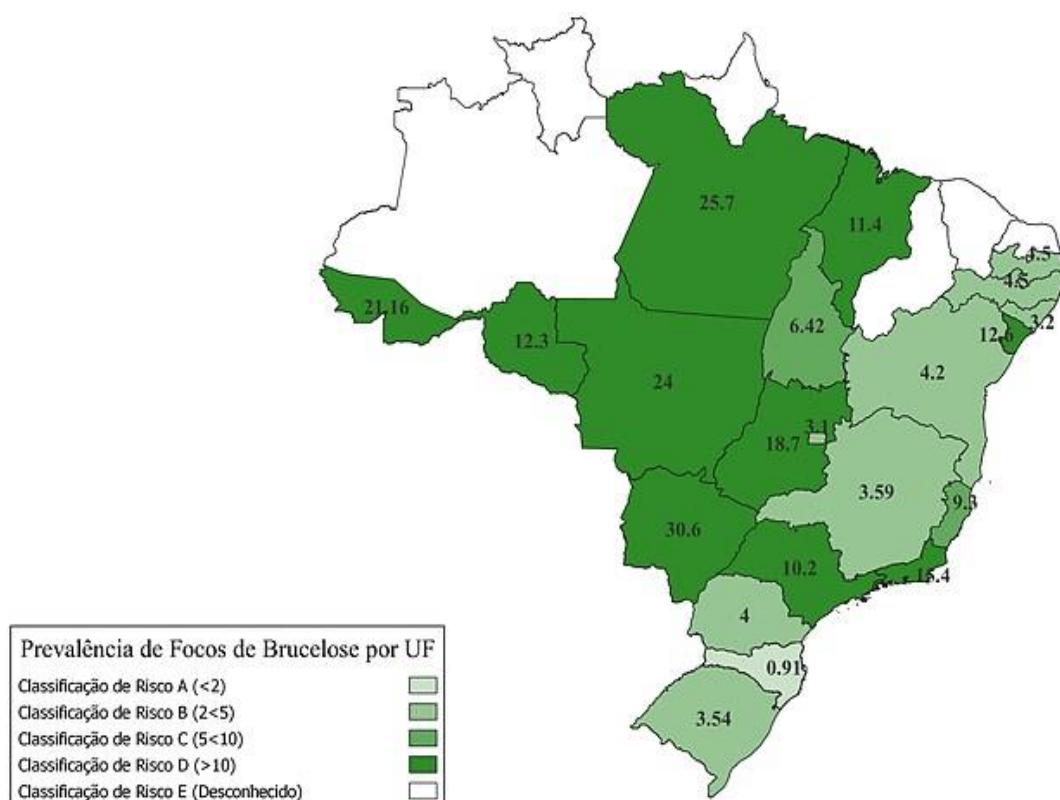


Figura 11: Focos e prevalência de brucelose bovina com a classificação de risco por estados do Brasil. Fonte: MAPA, 2022.

Apesar do controle e erradicação de alguns países, a ligação epidemiológica entre rebanhos e animais selvagens deve ser considerada (46,47). Na Espanha e Itália existem diversos estudos que mostram que animais silvestres que tem contato ou vivem próximos de rebanhos têm maior sorologia positiva para a brucelose (46,48). A transmissão entre os animais de rebanhos e silvestres tem influência na epidemiologia da doença. É importante determinar, em casos positivos para brucelose em animais silvestres, se essa infecção veio de rebanhos domésticos ou da fauna selvagem. Em países livres da brucelose essa determinação pode ser de grande valor, já que a infecção em animais silvestres pode favorecer a reintrodução da zoonose no rebanho. Entretanto é difícil mensurar o impacto global da infecção pela *Brucella* em animais silvestres e a possível emergência da doença em rebanhos ou a transmissão para seres humanos devido a pouca descrição desse tipo de transmissão (46,49).

Em 2021 foi realizada uma meta-análise de dados na literatura que concluiu que a *Brucella* na fauna silvestre é endêmica. Nesse estudo, foi possível ver a seguinte classificação, de acordo com o número de animais silvestres positivos para brucelose: Itália e EUA – 38; Botsuana – 21; Espanha – 20; Coréia do Sul – 14; França – 14; Zimbabue – 13; Brasil e África do Sul – 8; Zâmbia – 7; Áustria – 6; Austrália, Hungria, Paquistão – 5; Canadá, Japão, Reino Unido – 4; China e Alemanha – 3; Croácia, Quênia e Moçambique – 2, México, Tanzânia e Argentina – 1. Alguns países na Europa, em especial a Itália, França e Espanha têm programas de vigilância da fauna silvestre. Esse monitoramento auxilia no controle de ameaças epidêmicas e na transmissão da doença entre animais silvestres, rebanho domésticos e ser humano (46).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a brucelose é uma doença de caráter endêmico ao redor do mundo. Embora alguns países sejam considerados livres de algumas espécies, como nos casos da *B. melitensis*, *B. abortus* e *B. suis*, há outras espécies que podem estar presentes e favoreçam a contaminação cruzada, especialmente se não houver manejos de biosseguridade e monitoramento na região. Apesar da bactéria ter hospedeiros específicos, a mesma apresenta alta adaptabilidade a diferentes hospedeiros.

Ademais, a doença que é de potencial zoonótico, vai variar a gravidade de acordo com a bactéria infectante. Devido a doença apresentar manifestações inespecíficas, a notificação e o diagnóstico definitivo são prejudicados e isso agrava os dados epidemiológicos da doença em humanos. O status socioeconômico do país também está intimamente ligado a difusão da doença. Em países mais pobres a notificação da zoonose é maior do que em países desenvolvidos.

Além dos programas de erradicação da brucelose que tem foco nas espécies clássicas da bactéria, é necessário o monitoramento epidemiológico das outras espécies devido ao alto risco de contaminação cruzada, introdução de nova doença no rebanho e infecção em humanos.

O Brasil é um país endêmico para a brucelose em bovinos e bubalinos. O foco estratégico para o controle e erradicação da brucelose se focam nessas espécies animais, tendo bons resultados nos últimos anos com o PNCEBT. Entretanto, é necessário dados epidemiológicos e monitoração de outras espécies de *Brucella sp.* para evitar a contaminação cruzada entre as espécies e riscos de surtos decorrentes de espécies atípicas no país.

REFERÊNCIAS

1. Corbel MJ. Brucellosis in humans and animals Brucellosis in humans and animals. Food Agric Organ United Nations, World Heal Organ World Organ Anim Heal. 2006;1–88.
2. Megid, J.; Mathias, L.A. Brucellose. In: Doenças Infeciosas em Animais de Produção e de Companhia. 2016. p. 21 a 55.
3. Capasso L. Brucellosis at Herculaneum (79AD). Int J Osteoarchaeol [Internet]. 1999 Sep;9(5):277–88. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1099-1212\(199909/10\)9:5%3C277::AID-OA489%3E3.0.CO;2-0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1099-1212(199909/10)9:5%3C277::AID-OA489%3E3.0.CO;2-0)
4. RADOSTITS, O. M. et al. Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 10^a edição ed. Edinburgh: Saunders Ltd., 2007.
5. Nicoletti P. A short history of brucellosis. Vet Microbiol [Internet]. 2002 Dec;90(1–4):5–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378113502002092>
6. WYATT, HP. Lessons from the history of brucellosis. Rev Sci Tech l’OIE [Internet]. 2013 Apr 1;32(1):17–25. Available from: <https://doc.oie.int/dyn/portal/index.xhtml?page=alo&aloId=31505>
7. Sabes, M. M. A. F., Girardi, M. D. A. M., & de Oliveira LG. PREVALÊNCIA, CONTROLE E ERRADICAÇÃO DA BRUCELOSE SUÍNA. Investigaçāo. 2016;15:77–82.
8. Cosford KL. *Brucella canis*: An update on research and clinical management. Can Vet J = La Rev Vet Can [Internet]. 2018 Jan;59(1):74–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302106>
9. Spickler AR. Brucellosis. Cent Food Secur Public Heal [Internet]. 2018;1–14. Available from: <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis.pdf>
10. Occhialini A, Hofreuter D, Ufermann CM, Al Dahouk S, Köhler S. The Retrospective on Atypical *Brucella* Species Leads to Novel Definitions. Microorganisms. 2022;10(4).
11. Poester FP, Gonçalves VSP, Lage AP. Brucellosis in Brazil. Vet Microbiol [Internet]. 2002 Dec;90(1–4):55–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378113502002456>

12. Paulin LM, Ferreira Neto JS. A Experiência Brasileira No Combate À Brucelose Bovina. Arq Inst Biol. 2002;69(2):105–12.
13. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE E ERRADICAÇÃO DA BRUCELOSE E DA TUBERCULOSE ANIMAL - PNCEBT. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/pnceb>>.
14. Alton, G.G.; Jones, L.M.; Angus, R.D.; Verger JM. Techniques for the Brucellosis Laboratory. Inst Natl la Rech Agron. 1988;(Paris, France).
15. Moreno E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. Front Microbiol. 2014 May 13;5.
16. Celli J. The Intracellular Life Cycle of *Brucella* spp. Microbiol Spectr. 2019 Apr 12;7(2).
17. Ficht T. Brucella taxonomy and evolution. Future Microbiol [Internet]. 2010 Jun;5(6):859–66. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.10.52>
18. De BK, Stauffer L, Koylass MS, Sharp SE, Gee JE, Helsel LO, et al. Novel Brucella Strain (BO1) Associated with a Prosthetic Breast Implant Infection. J Clin Microbiol [Internet]. 2008 Jan;46(1):43–9. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01494-07>
19. Alton, G. G., Jones, L. M., Pietz DE. Laboratory techniques in brucellosis. World Heal Organ. 1975;
20. Verger JM, Garin-Bastuji B, Grayon M, Mahé AM. [Bovine brucellosis caused by *Brucella melitensis* in France]. Ann Rech Vet [Internet]. 1989;20(1):93–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2930137>
21. El-Sayed A, Awad W. Brucellosis: Evolution and expected comeback. Int J Vet Sci Med [Internet]. 2018 Jan 3;6(sup1):S31–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1016/j.ijvsm.2018.01.008>
22. Matle I, Ledwaba B, Madiba K, Makhado L, Jambwa K, Ntushelo N. Characterisation of *Brucella* species and biovars in South Africa between 2008 and 2018 using laboratory diagnostic data. Vet Med Sci [Internet]. 2021 Jul 11;7(4):1245–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/vms3.483>
23. Whatmore AM. Current understanding of the genetic diversity of *Brucella*, an expanding genus of zoonotic pathogens. Infect Genet Evol [Internet]. 2009

- Dec;9(6):1168–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134809001579>
24. QUINN, P. J. Chapter 33 - *Brucella* species. In *Veterinary microbiology and microbial disease*. 2nd ed. 2011.
25. González-Espinoza G, Arce-Gorvel V, Mémet S, Gorvel J-P. *Brucella: Reservoirs and Niches in Animals and Humans*. Pathogens [Internet]. 2021 Feb 9;10(2):186. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/2/186>
26. Megid J, Antonio Mathias L, A. Robles C. Clinical Manifestations of Brucellosis in Domestic Animals and Humans. *Open Vet Sci J* [Internet]. 2010 May 30;4(1):119–26. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOVSJ-4-119>
27. POESTER, F. P.; SAMARTINO, L. E.; SANTOS, R. L. Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. *Revue Scientifique et Technique de l’OIE*, v. 32, n. 1, p. 105–115, 1 abr. 2013.
28. Lund P, Tramonti A, De Biase D. Coping with low pH: molecular strategies in neutralophilic bacteria. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2014 Nov;38(6):1091–125. Available from: <https://academic.oup.com/femsre/article-lookup/doi/10.1111/1574-6976.12076>
29. KACZKOWSKI, K. MINIREVIEW * Corresponding author: P. Głowacka, Biological Threats Identification and Countermeasure Center of the General. *Polish Journal of Microbiology*, v. 67, n. 2, p. 151–161, 2018.
30. Gorvel JP, Moreno E, Moriyón I. Is *Brucella* an enteric pathogen? *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009 Mar 27;7(3):250–250. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2012-c1>
31. Padilla Poester F, Nielsen K, Ernesto Samartino L, Ling Yu W. Diagnosis of Brucellosis. *Open Vet Sci J* [Internet]. 2010 May 30;4(1):46–60. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOVSJ-4-46>
32. Campêlo VRL. *Métodos diagnósticos para brucelose : revisão bibliográfica*. Univ Brasília [Internet]. 2019;39. Available from: <https://bdm.unb.br/handle/10483/32333>
33. Shakir R. Brucellosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2021 Jan;420:117280. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X2030616X>

34. BRUCELLOSIS (INFECTION WITH *B. ABORTUS*, *B . MELITENSIS* AND *B . SUIS*). In: WOAH (Word Organisation for Animal Health) Terrestrial Manual 2022.
35. NOGUEIRA, A.; FERRARI, C.; CURCI, V. BRUCELOSE OVINA (BRUCELLA OVIS). [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.agricultura.sp.gov.br/documents/1007647/0/56.%20BRUCELOS_E%20OVINA.pdf/32bb1e5a-dea5-9ad3-b142-b1e0e9964c21>. Acesso em: 16 fev. 2024.
36. WOAH. Terrestrial Code Online Access. Disponível em: <<https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/>>.
37. Hull NC, Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. *Infect Ecol Epidemiol* [Internet]. 2018 Jan 24;8(1):1500846. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20008686.2018.1500846>
38. Laine CG, Johnson VE, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Global Estimate of Human Brucellosis Incidence. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2023 Sep;29(9). Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/9/23-0052_article
39. Avila-Calderón ED, Lopez-Merino A, Sriranganathan N, Boyle SM, Contreras-Rodríguez A. A History of the Development of Brucella Vaccines. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013;2013:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/743509/>
40. Khoshnood S, Pakzad R, Koupaei M, Shirani M, Araghi A, Irani GM, et al. Prevalence, diagnosis, and manifestations of brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Vet Sci* [Internet]. 2022 Dec 22;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.976215/full>
41. Lalsiamthara J, Lee JH. Development and trial of vaccines against Brucella. *J Vet Sci* [Internet]. 2017;18(S1):281. Available from: <https://vetsci.org/DOIx.php?id=10.4142/jvs.2017.18.S1.281>
42. Pappas G. Brucellosis. In: *Encyclopedia of Food Safety* [Internet]. Elsevier; 2023. p. 90–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128225219000307>
43. Bernardi F, Possa MG, Rossi CE, Benevenuto LGD, Nascif Junior IA, Jesus J de, et al. Epidemiological characterization of notified human brucellosis cases in

- Southern Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo [Internet]. 2022;64.
44. Santos RL, Martins TM, Borges ÁM, Paixão TA. Economic losses due to bovine brucellosis in Brazil. Pesqui Veterinária Bras [Internet]. 2013 Jun;33(6):759–64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2013000600012&lng=en&tlang=en
 45. Mahendra Pal; Gemechu Berhanu Kerorsa; Chaltu Desalegn; Venkataramana Kandi. Human and Animal Brucellosis: A Comprehensive Review of Biology, Pathogenesis, Epidemiology, Risk Factors, Clinical Signs, Laboratory Diagnosis, Public Health Significance, Economic Importance, Prevention and Control. Am J Infect Dis Microbiol. 2020;118–26.
 46. Dadar M, Shahali Y, Fakhri Y, Godfroid J. The global epidemiology of *Brucella* infections in terrestrial wildlife: A meta-analysis. Transbound Emerg Dis [Internet]. 2021 Mar 3;68(2):715–29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tbed.13735>
 47. Godfroid J. Brucellosis in livestock and wildlife: zoonotic diseases without pandemic potential in need of innovative one health approaches. Arch Public Heal [Internet]. 2017 Dec 11;75(1):34. Available from: <http://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-017-0207-7>
 48. De Massis F, Zilli K, Di Donato G, Nuvoloni R, Pelini S, Sacchini L, et al. Distribution of *Brucella* field strains isolated from livestock, wildlife populations, and humans in Italy from 2007 to 2015. Cloeckaert A, editor. PLoS One [Internet]. 2019 Mar 22;14(3):e0213689. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0213689>
 49. Godfroid J. *Brucella* spp. at the Wildlife-Livestock Interface: An Evolutionary Trajectory through a Livestock-to-Wildlife “Host Jump”? Vet Sci [Internet]. 2018 Sep 18;5(3):81. Available from: <http://www.mdpi.com/2306-7381/5/3/81>
 50. KURMANOV, B. et al. Assays for Identification and Differentiation of *Brucella* Species: A Review. Microorganisms, v. 10, n. 8, p. 1584, 6 ago. 2022.
 51. Castro H. A, González S. R., Prat M. I. Brucellosis: una revisión práctica. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2005;39(2):203-216. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53539208>
 52. RODRIGUES, F. et al. Brucelose Canina: Revisão de Literatura. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5763263.pdf>>. Acesso em: 16 fev. 2024.

53. ROOP, R. M. et al. Uncovering the Hidden Credentials of Brucella Virulence. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 85, n. 1, 17 fev. 2021.