

ÂNGELA IMPERIANO DA CONCEIÇÃO

IMPORTÂNCIA DA BRUCELOSE BOVINA COMO ZOONOSE

GARANHUNS-PE

Dezembro - 2017

ÂNGELA IMPERIANO DA CONCEIÇÃO

IMPORTÂNCIA DA BRUCELOSE BOVINA COMO ZOONOSE

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde em Medicina Veterinária – Sanidade de Ruminantes, realizado na Clínica de Bovinos de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Preceptor: MSc. Luiz Teles Coutinho

GARANHUNS-PE

Dezembro - 2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

C744i Conceição, Ângela Imperiano da
Importância da brucelose bovina como zoonose / Ângela Imperiano da
Conceição. – 2017.
51 f.: il.

Orientador: Luiz Teles Coutinho.
Trabalho de Conclusão de Curso (Residência) – Universidade
Federal Rural de Pernambuco, Programa de Residência em Área Profissional
da Saúde, Sanidade de Ruminantes, Clínica de Bovinos, Garanhuns, BR-PE,
2017.

Inclui referências.

1. Bovinos
 2. B. abortus
 3. Saúde Pública
 4. Segurança alimentar
 5. Zoonose
- I. Coutinho, Luiz Teles, orient. II. Título

CDD 636.089

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE RESIDENCIA MULTIPROFISSIONAL
CLÍNICA DE BOVINOS, CAMPUS GARANHUNS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE -
MEDICINA VETERINÁRIA
SANIDADE DE RUMINANTES

IMPORTÂNCIA DA BRUCELOSE BOVINA COMO ZOONOSE

Monografia elaborada por
ÂNGELA IMPERIANO DA CONCEIÇÃO

Apresentada em: 12/12/2017

Aprovada em: 12/12/2017

BANCA EXAMINADORA

MSc. Luiz Teles Coutinho – Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE
Orientador

Dr. José Augusto Bastos Afonso – Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE

MSc. Jobson Filipe de Paula Cajueiro – Clínica de Bovinos de Garanhuns/ UFRPE

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as suas dádivas em minha vida e por me mostrar por onde caminhar.
Minha fé em ti transforma meus sonhos em possibilidades.

A minha família, pelo incentivo, apoio incondicional, cuidado, dedicação e amor. Pai (*Loester Imperiano*) e mãe (*Elizete Ana*), vocês são meus exemplos de vida e meu alicerce. Obrigada por aceitarem minhas escolhas, por nunca soltarem a minha mão, por sempre me esperarem felizes e ansiosos para os nossos almoços dos domingos, que se tornaram raros nesses dois anos.

Aos meus irmãos, *Wédipo e Hértilla Imperiano*, por serem exatamente como são! Vocês são referência de casa e acalento. À minhas sobrinhas, *Júlia e Ana Beatriz Imperiano*, em quem meu coração faz morada. Aos meus primos queridos, *Italo e Ismênia Imperiano*, meus companheiros de vida, por dividirem tantos sorrisos e sentimentos comigo. A minha amiga, *Monique Avelino*, pelo carinho, dedicação, cumplicidade e olhares compreendidos. Os amo verdadeiramente!

A *Clínica de Bovinos de Garanhuns - CBG*, por proporcionar tantos ensinamentos, científicos e de vida, diariamente. Aqui diante de inúmeros desafios reafirmei internamente meu desejo de vida profissional, e dei os primeiros passos para alcançá-lo.

A todos os funcionários que fazem a CBG ser a referência que é, por suas entregas e dedicações, em especial ao corpo técnico, nas pessoas de *Nivaldo Azevedo Costa, José Augusto Bastos Afonso, Carla Lopes de Mendonça, Maria Isabel de Souza, Luiz Teles Coutinho, Nivan Antônio Alves da Silva, Jobson Filipe de Paula Cajueiro e Rodolfo José Cavalcanti Souto*. Todos vocês são exemplos de profissionais.

Ao meu orientador da residência, Dr. *Luiz Teles*, por toda paciência e tudo que me ensinou durante estes dois anos. Agradeço de todo coração cada palavra de incentivo, todas as “broncas” que sempre somaram, pelos momentos de descontração, pelo empenho e disposição com nossos projetos e por me ajudar a crescer profissionalmente.

A *Jobson Filipe*, por toda ajuda com as atividades da residência, pelos “puxões de orelha” que me fizeram estudar mais, por reconhecer os acertos, por estender a mão quando algo não dava certo, por saber quando um dia estava difícil, por me escutar sem nunca reclamar. Obrigada por cada ensinamento, e por me mostrar que devo sempre procurar ser melhor do que

fui ontem. A *Maria Isabel*, por cada abraço acolhedor de mãe que recebi, por todos os lanches deliciosos, pelos ensinamentos, carinho, ajuda e apoio. A *Carla Lopes*, por me fazer sentir parte da CBG desde a primeira semana da residência, pela preocupação, atenção, e por ser um ser humano tão gentil.

A *Uila Almeida*, *Regina Nóbrega*, *Rodolpho Rebolças* e *Leonardo Magno*, meus R2, que tanto me ajudaram e me deram apoio quando aqui cheguei. Vocês são pessoas e profissionais maravilhosos e generosos!

A *Lucas Dutra*, *Tayrla Polessa*, *Darlan Rodrigues* e *Nitalmo Leite*, meus R1, parceiros de plantões cheios de partos e de companheirismo. Nossa equipe, de tão diferente que é se tornou para mim muito querida e única. Jamais esquecerei nosso ano e risadas.

A *Ana Clara*, *Laís Paulino* e *Tatiane Vitor*, minhas companheiras de residência, de estudos, conversas, sorrisos, choros, filmes, e de tantas outras coisas. Vocês tornaram até os dias mais tensos e saudosos de casa mais leves. Obrigada por me incentivarem, entenderem, aceitarem e por fazerem esses 2 anos felizes e harmoniosos.

Aos estagiários que passaram pela CBG durante o período de minha residência, que além da ajuda diária na rotina me fizeram crescer como pessoa, trazendo tantos sotaques, costumes e conhecimentos de locais tão diferentes.

A *Cilene*, *Elaine* e *Luciana* pelo bom humor e ajuda diárias. Aos tratadores por toda ajuda e disponibilidade, mesmo nos partos em plena madrugada, em especial ao *Sebastião (Gago)* e Sr. *Cícero (Cição)*.

Ao MEC pela concessão da bolsa que me permitiu cursar a residência que idealizei.

Aos *animais*, dignos de toda dedicação, cuidado e respeito.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

Sou Grata!

*“Nem tão longe que eu não possa ver
Nem tão perto que eu possa tocar
Nem tão longe que eu não possa crer que um dia chego lá.”*

(Humberto Gessinger)

RESUMO

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a brucelose bovina, dando ênfase a sua estreita relação com a saúde pública, em função do seu caráter zoonótico, somada a importância econômica para a pecuária. Trata-se de uma antropozoonose infecto-contagiosa, crônica, causada por bactérias do gênero *Brucella* spp., composto, até o momento, por nove espécies diferentes, cada uma acometendo, com maior frequência, um determinado hospedeiro. Na espécie humana pode ser causada por quatro dessas espécies (*Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* e *B. canis*), enquanto que os bovinos e bubalinos são suscetíveis à *B. suis*, *B. melitensis* e a *B. abortus*, sendo esta última o agente etiológico da brucelose bovina, principal responsável pelas implicações econômicas e sanitárias no país. As principais fontes de infecção para os animais são as próprias fêmeas gestantes infectadas, fetos e restos fetais abortados, leite e sêmen contaminados. Para o homem, o contato direto com secreções de animais infectados, inalação de aerossóis, auto-inoculação accidental com vacinas vivas e a ingestão de leite, carne ou seus derivados contaminados e mal processados, representam as fontes mais comuns de contágio da doença. Devido à sua importância epidemiológica, sanitária e econômica, o status da brucelose pode ser motivo de restrições ao mercado internacional de animais e produtos de origem animal. Por este motivo, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, lançou em 2001, o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose – PNCEBT. O propósito desse programa é diminuir o impacto negativo da zoonose na saúde humana e animal, visto que o fator de risco para a brucelose humana é a ocorrência primária nos animais além de promover o desenvolvimento e competitividade da pecuária nacional.

Palavras chave: bovinos, *B. abortus*, saúde pública, segurança alimentar, zoonose.

ABSTRACT

The aim of this work is to do a literature review about bovine brucellosis, emphasizing its close relationship with public health, because of its zoonotic condition, added to economic importance for livestock. This is a chronic infectious contagious anthropozoonosis, caused by bacteria in genre *Brucella* spp., composed by nine different species, each one affecting with higher frequency a specific host. In humans, it can be caused by four of these species (*Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* and *B. canis*), while cattle and buffaloes are susceptible to *B. suis*, *B. melitensis* and *B. abortus*, being the last one the etiologic agent of bovine brucellosis, main responsible for the sanitary and economic implications in the country. The main sources of infection for animals are the pregnant females infected, fetuses and aborted fetal remains, and contaminated milk and semen. For humans, direct contact with secretions of infected animals, inhalation of aerosols, accidental self-inoculation with live vaccines and the ingestion of contaminated and poorly processed milk, meat and their byproducts represent the most common sources of disease contagion. Because of its epidemiological, sanitary and economic importance with, even, restrictions to the international trade of animals and products of animal origin, the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply released in 2001 the National Program of Control and Eradication of Brucellosis and Tuberculosis – PNCEBT. The purpose of this program is to reduce the negative impact of the zoonosis in the human and animal health, since the risk factor for human brucellosis is the primary occurrence in animals; in addition to promoting the development and competitiveness of national livestock.

Keywords: bovine, *B. abortus*, public health, food security, zoonosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1. Mecanismos de transmissão da brucelose em seres humanos 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das espécies de <i>Brucella</i> spp.	18
--	----

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	iii
LISTA DE TABELAS	iv
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1 HISTÓRICO	16
3.2 ETIOLOGIA	18
3.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	20
3.4 PATOGENIA E TRANSMISSÃO	22
3.4.1 BRUCELOSE BOVINA	22
3.4.2 BRUCELOSE HUMANA	25
3.5 SINAIS CLÍNICOS	26
3.5.1 BRUCELOSE BOVINA	26
3.5.2 BRUCELOSE HUMANA	27
3.6 DIAGNÓSTICO	29
3.6.1 BRUCELOSE BOVINA	29
3.6.2 BRUCELOSE HUMANA	32
3.7 TRATAMENTO	33
3.8 CONTROLE E PROFILAXIA	34
3.8.1 VACINAS	37
4 BRUCELOSE BOVINA E SAÚDE PÚBLICA	40
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42

1 INTRODUÇÃO

A pecuária, por motivos históricos socioeconômicos e geográficos, representa um dos grandes esteios da economia do país, sendo responsável por 30% do produto interno bruto do agronegócio em 2015. Esta atividade além de abastecer o mercado nacional, promove empregos para a população, e desempenha papel significativo no comércio internacional, proporcionando ao Brasil o segundo e quarto lugar no ranking mundial de países exportadores de carne bovina e de produção de leite, respectivamente (AGRAER, 2015; CEPEA, 2016; IBGE, 2017).

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) elucidam que o rebanho bovino brasileiro em 2015 já detinha um efetivo de 215.199,488 cabeças, correspondendo a 22,5% de todo o rebanho mundial, estando atrás apenas da Índia. No primeiro trimestre de 2017 foram abatidas 7,37 milhões de cabeças de bovinos sob algum tipo de serviço de inspeção sanitária (Federal, Estadual ou Municipal), comercializadas em cerca de 200 países nos cinco continentes, liderados por China, Hong Kong e Rússia. No que se refere a produção de leite, até março de 2017, o volume de leite cru recebido pelos estabelecimentos submetidos a inspeção sanitária superou os 5,8 bilhões de litros, e o Estado líder em produção foi Minas Gerais com 25,8% do total. O Estado do Pernambuco foi responsável por 7,1% da aquisição nacional neste mesmo período, totalizando mais de 416 milhões de litros (SOLA et al., 2014; IBGE, 2017).

Ao mesmo passo que o Brasil busca aumentar seus índices de produtividade, sente a necessidade de melhorar a qualidade de seus produtos, principalmente a sanitária, uma vez que saúde animal e a humana são intrinsecamente relacionadas. Os programas de segurança alimentar e de sanidade animal, com enfoque nas etapas de produção, propiciam um controle de qualidade efetiva para toda a cadeia alimentar, desde a produção envolvendo a profilaxia e erradicação de doenças, o armazenamento, e a distribuição do alimento *in natura*, requisitos estes fundamentais para que o país possa manter-se como exportador competitivo no mercado (DIAS e CASTRO 2011; DIAZ, 2011).

Neste contexto, devido à importância epidemiológica, sanitária, econômica e as restrições comerciais severas do mercado internacional de animais e produtos de origem animal, em 1976, o Ministério da Agricultura do Brasil instituiu a portaria nº23, regulamentando medidas profiláticas contra a brucelose animal. Esta, é uma antropozoonose infecto-contagiosa, ocupacional, de caráter crônico e grande importância na saúde pública, provocada por bactérias do gênero *Brucella* spp., que acarreta problemas sanitários e prejuízos econômicos grandiosos (BRASIL, 2006; RADOSTITS et al., 2007; TENÓRIO et al., 2008; DIAS e CASTRO 2011).

Em 2001, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), lançou o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose – PNCEBT, com objetivo de diminuir o impacto negativo dessas zoonoses na saúde humana e animal, além de promover o desenvolvimento e competitividade da pecuária nacional. O regulamento técnico do programa foi aprovado posteriormente em 2004 (PAULIN e FERREIRA NETO, 2002; BRASIL, 2006; CLEMENTINO e AZEVEDO, 2016).

Segundo instituições como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), a disseminação da brucelose é mundial, com os maiores índices registrados nos países em desenvolvimento. Além disto, a brucelose é uma das 116 doenças de animais, infecções e infestações de notificação obrigatória da OIE (PAPPAS et al., 2006; MESQUITA FILHO, 2013; OIE, 2017).

Esta enfermidade é endêmica, com distribuição heterogênea da prevalência no rebanho bovídeo brasileiro, e apesar de haver maiores registros em regiões com maior densidade populacional de bovinos, ainda não se tem uma caracterização epidemiológica bem definida (POESTER et al., 2009).

Os prejuízos diretos oriundos da brucelose são descritos principalmente por abortos, baixos índices reprodutivos, aumento do intervalo entre partos, morte de bezerros, queda da produção de leite (10 a 25%) e da conversão alimentar (10 a 15%), interrupção de linhagens genéticas, depreciação dos produtos no mercado e desvalorização da pecuária (PAULIN, 2003; TENÓRIO et al., 2008; CARDOSO, et al., 2012). No Brasil, em 2013, essa perda superou os 800 milhões de reais (SANTOS et al., 2013).

O caráter zoonótico da doença acarreta ainda perdas indiretas, que resultam de custos com os diagnósticos de rebanhos bovinos, tratamento em humanos e o período de ausência no trabalho durante a convalescença, principalmente quando a enfermidade não é tratada na fase aguda. Além disto, doenças transmitidas por alimentos, como a brucelose, são causa de morbidade considerável nas populações em várias partes do mundo, tendo um grande impacto, principalmente em crianças e idosos (NIELSEN e DUCAN, 1990; QUINN et al., 2005; WHO, 2006; MESQUITA FILHO, 2013).

Anualmente, surgem mais de meio milhão de novos casos de brucelose humana, geralmente afetando pessoas pertencentes a grupos profissionais específicos, nos quais há contato direto com animais, o que coloca a doença em lugar de destaque em saúde ocupacional, ou pessoas que consomem produtos lácteos ou cárneos oriundos de animais infectados que não são submetidos a processamentos adequados. Vale ressaltar ainda que a estimativa de que a

verdadeira incidência da enfermidade é de no mínimo cinco vezes à que os números oficiais sugerem, mesmo nos países desenvolvidos. Este fato é atribuído ao subdiagnóstico e a não obrigatoriedade de notificação de novos casos, em humanos (POESTER et al., 2002; PESSEGUEIRO et al., 2003; PAPPAS et al., 2006).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma revisão literária sobre a brucelose bovina, dando ênfase a sua estreita relação com a saúde pública em função do seu caráter zoonótico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a enfermidade, no animal e no homem, pontuando sua etiopatogenia, manifestações clínicas, formas de diagnóstico, tratamento, controle e prevenção;
- Evidenciar o impacto da brucelose bovina sobre a saúde pública;
- Ressaltar a importância da educação sanitária e populacional, como ferramenta de controle e profilaxia da brucelose bovina e humana.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 HISTÓRICO

Dados literários elucidam que a enfermidade foi inicialmente apontada com curso infeccioso no homem, em 460 A.C., quando Hipócrates, fez referências a pacientes com sintomas compatíveis com o da brucelose. Em 1751, um cirurgião do exército britânico, servindo em uma ilha do território da Espanha, relatou casos de uma doença com as mesmas características. No entanto, a brucelose passou a ser popularmente conhecida só em 1859, sendo chamada de “febre ondulante”, “febre do Mediterrâneo” ou “febre de Malta”. A enfermidade era assim denominada porque, na ilha de Malta, situada ao sul da Sicília (Itália), soldados britânicos contraíram uma doença, reconhecida e descrita por Marston, também cirurgião do exército britânico, cujo sinais clínicos eram febre, mal-estar, linfadenopatia, e geralmente culminava em choque e morte (PAULIN e FERREIRA NETO, 2002; POESTER, 2009).

No ano de 1887, o governo britânico enviou o médico David Bruce para a região na qual ocorria a doença, e este, através de amostras de baço, colhidas na autopsia de militares que morreram vítimas deste mal, isolou um microorganismo, na época chamado de *Micrococcus melitensis*, que posteriormente, passou a ser reconhecido como *Brucella melitensis*. (CARDOSO, et al., 2012)

Em 1895, os Médicos Veterinários patologistas e bacteriologistas dinamarqueses, Benhard Bang e Stribolt, isolaram de um feto bovino abortado uma bactéria que foi denominada *Bacillus abortus*. Os sinais clínicos foram reproduzidos em novilhas gestantes infectadas experimentalmente e a doença foi chamada de “doença de Bang”. Ainda neste ano, os pesquisadores Wright e Smith desenvolveram o teste de Wright ou teste soroaglutinação lenta em tubos (SALT) para o diagnóstico da septicemia causada pelo agente encontrado por Bruce (NICILETTI, 2002; PAULIN e FERREIRA NETO, 2002).

Mais tarde em 1905, o médico da República de Malta, Themistokles Zammit, demonstrou que cabras infectadas com o microrganismo, previamente identificado por Bruce, eram a fonte da infecção para os soldados britânicos, uma vez que os mesmos bebiam o leite desses animais *in natura*, fato que levou à proibição do consumo do produto em todo o Reino Unido, o que reduziu o número de mortes dos soldados britânicos. Em 1914, nos Estados Unidos, foi isolado uma outra espécie de *Brucella*, desta vez a partir de um feto suíno abortado, evidenciando, já naquela época, a distribuição global da brucelose (NICILETTI, 2002; TENÓRIO et al., 2008; POESTER, 2009; CARDOSO, et al., 2012).

No Brasil, a doença no homem foi relatada pela primeira vez em 1913, por Gonçalves Carneiro, um professor microbiologista da Faculdade de Porto Alegre, quando após ingerir leite de vaca, uma pessoa, no Rio Grande do Sul, veio a apresentar sintomas que foram associados aos da brucelose (PAULIN e FERREIRA NETO, 2002).

No ano de 1918 um importante estudo, feito pela pesquisadora americana Alice Evans, mostrou semelhanças morfológicas, imunológicas e de cultivo entre as bactérias isoladas por Bruce e Bang, e em detrimento deste fato, em 1920, Meyer e Shaw, também pesquisadores, propuseram a criação do Gênero *Brucella*, homenageando à David Bruce. (POESTER, 2009).

Posteriormente, foram sendo identificadas outras espécies de *Brucellas* em diferentes espécies animais como na ovina, canina, entre outras. A partir de 1922, diversos países lançaram leis e regulamentos específicos na tentativa de impedir a introdução ou o alastramento da brucelose, mas apenas na década de 1930 houve o reconhecimento da natureza zoonótica da mesma, e foi iniciado o desenvolvimento de vacinas contra a enfermidade (POESTER, et al., 2002; CARDOSO, et al., 2012).

Em 1922, Tineciro Icibaci, realizou o primeiro estudo sobre brucelose bovina no Brasil, utilizando fetos bovinos abortados oriundos de um foco no município de São Carlos – São Paulo. Vinte e oito anos mais tarde (1950), foi relatado pela primeira vez, por Thiago de Mello, um estudo apontando a disseminação da brucelose bovina em todo o país, no qual a prevalência alcançava de 10 a 20%, e as áreas mais afetadas eram as de maior produção leiteira, sendo elas o Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Desde então, outros estudos vêm sendo executados afim de esclarecer a real situação epidemiológica da brucelose nos animais domésticos em todo o país (PAULIN e FERREIRA NETO, 2002).

As medidas pioneiras de controle da enfermidade no país datam entre 1940 e 1950, realizando a vacinação das fêmeas e a realização de exames sorológicos de tecidos de fetos abortados já eram indicados. Nos anos subsequentes novas diretrizes foram propostas visando fortalecer as medidas na época em vigor, com ações conjuntas do governo e produtores. Em 1944, o até então Ministério da Agricultura do Brasil emitiu o Decreto 6922/44, no qual a identificação de todos os animais vacinados tornou-se obrigatória, e posteriormente regulamentos para a importação e exportação de animais, e transporte dos mesmos foram instituídos (POESTER et al., 2002).

No ano de 1976, o Ministério da Agricultura emitiu outro decreto (23/76) regulamentando um programa nacional baseado principalmente na vacinação voluntária de novilhas, diagnóstico no rebanho e abate voluntário de positivos. Entretanto, a situação epidemiológica manteve-se estável. Em 1999, a Associação Brasileira de Buiatria, organizou

diversos grupos de discussão sobre o assunto e encaminhou uma proposta de ação ao Ministério de Agricultura Pecuária e Abastecimento – MAPA. No ano seguinte houve uma revisão do projeto apresentado, o que culminou em um novo programa, lançado em 2001, contendo a reformulação da legislação que regia o controle da brucelose, padronizando metodologias claramente definidas com abordagem populacional, configurando dessa forma um real programa sanitário (BRASIL, 2006).

3.2 ETIOLOGIA

As bactérias do gênero *Brucella* são parasitas intracelulares facultativos, pertencentes a classe *Proteobacteria*, com morfologia de cocobacilos pequenos, Gram-negativos, aeróbios, não capsulados, apresentando catalase e oxidase positiva, e sem a capacidade de formar esporos (COSTA, 2001; MORENO et al., 2002; QUINN et al., 2005). Os microorganismos deste gênero eram considerados incapazes de se locomover, mas, recentemente a presença de flagelo e de um gene codificador de flagelo foram demonstrados nas espécies (MEGID e MATHIAS, 2016).

Dentro deste gênero, são descritas nove espécies independentes, cada uma atingindo com maior frequência um determinado hospedeiro, sendo elas: *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. microti*, *B. cetaceae* e *B. pinnipediae*. Recentemente, foi descoberto mais um microrganismo com características semelhantes às de *Brucella spp.* isolado a partir do implante de seio de uma mulher, denominado *B. inopinata*. As espécies de *Brucella*, seus respectivos hospedeiros e subdivisões em biovaras estão representadas na Tabela 1. (COSTA, 2001; PAHO, 2001; MORENO et al., 2002).

Tabela 1. Características das espécies de *Brucella* spp..

Espécies	Estrutura Antigênica	Biovaras	Hospedeiros Preferenciais	Patogenicidade Para Humanos
<i>B. melitensis</i>	Lisa	1;2;3	Caprinos/Ovinos	Alta
<i>B. abortus</i>	Lisa	1;2;3;4;5;6;7;9	Bovinos/Bubalinos	Alta
<i>B. suis</i>	Lisa	1;2;3;4;5	Suínos	Alta
<i>B. canis</i>	Rugosa	-	Cães	Moderada
<i>B. ovis</i>	Rugosa	-	Ovinos	Não patogênica
<i>B. neotomae</i>	Lisa	-	Rato do Deserto	Não patogênica
<i>B. microti</i>	Lisa	-	Rato Silvestre/Raposa	Não patogênica
<i>B. cetaceae</i>	Lisa	-	Baleias/Golfinhos	Não patogênica
<i>B. pinnipediae</i>	Lisa	-	Focas/Leões Marinhos	Não patogênica
<i>B. inopinata</i>	Lisa	-	Desconhecido	Não patogênica

Tabela adaptada de MEGID e MATHIAS, 2016.

Estas bactérias podem ser divididas em dois grupos antigenicamente distintos, denominadas lisas ou rugosas, com base nas características de multiplicação em meios de cultura no cultivo primário e na constituição química do lipopolissacarídeo (LPS) de superfície da parede celular, principal antígeno responsável pela indução de anticorpos e virulência de superfície. As colônias lisas possuem como constituinte do LPS, o lipídeo A, o núcleo oligossacarídeo e na porção hidrofílica a cadeia O, sendo por este motivo extremamente virulentas. As colônias rugosas diferem da anterior pela cadeia O ser ausente ou reduzida a poucos resíduos. As espécies *B. canis* e *B. ovis* apresentam morfologia de colônia predominantemente do tipo rugosa enquanto que as demais normalmente apresentam morfologia de colônia lisa e quando sofrem mutações para formas rugosas, deixam de ser patogênicas (PAULIN, 2003; SOLA et al., 2014; MEGID e MATHIAS, 2016).

Outros抗ígenos externos, internos e citoplasmáticos, como as proteínas ribossômicas L7 e L12, são reconhecidos pelo sistema imune durante a infecção, ocasionando hipersensibilidade tardia, mas com resposta indutora inferior a encontrada contra o LPS (MEGID e MATHIAS, 2016).

A brucelose humana pode ser causada por quatro espécies, sendo elas: *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* e *B. canis*. Segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a brucelose causada pela *Brucella melitensis* é considerada a mais virulenta para o homem, entretanto no Brasil esta espécie é exótica (PESSEGUEIRO et al., 2003; BRASIL, 2006; GOMES, 2013).

Bovinos e bubalinos são suscetíveis à *B. suis* e *B. melitensis*, quando estes estão em contato com suínos, caprinos ou ovinos, mas a espécie que possui a maior distribuição territorial e importância é a *B. abortus*, responsável pela grande maioria das infecções, sendo este o agente etiológico da brucelose bovina (QUINN et al., 2005; TENÓRIO et al., 2008; MESQUITA FILHO, 2013).

As *Brucellas* spp. não são hospedeiro-específicas e várias espécies domésticas ou silvestres são suscetíveis à infecção por *B. abortus*, entretanto, são consideradas como hospedeiros finais da infecção, pois não transmitem o agente novamente aos bovinos. Entre as espécies accidentais que possuem importância epidemiológica, podemos citar: a equina, que podem apresentar lesões articulares, principalmente em região de cernelha; a canina, que por carrearem produtos de aborto de um local para outro podem disseminar a doença, além das fêmeas sofrerem aborto pela infecção; e outras como a suína, ovina e caprina (POESTER et al., 2002; BARBOSA, 2009).

Apesar de permanecerem por longos períodos em materiais como esterco, água, fetos abortados, solo, carne, leite e produtos lácteos, chegando a se manterem viáveis por seis meses ou mais em alguns destes, as *Brucella* spp. não se multiplicam nestes ambientes, e são sensíveis a determinados fatores, o que faz com que sua resistência seja variável de acordo com a natureza do substrato, temperatura, luz solar direta, pH, número de organismos presentes, umidade e presença de outros microrganismos contaminantes. Quanto maior a temperatura, exposição solar, menor umidade e pH (4 – 3,5), menos tempo este tipo de microrganismo sobrevive. Desinfetantes como cal hidratada, cloro, soda cáustica, amônia quaternária, formol e fenol, com tempo mínimo de uma hora e em concentrações ideais, podem ser utilizados na desinfecção de instalações, utensílios e ambiente. Além disto, mecanismos como a pasteurização são bastante eficientes na destruição dessas bactérias. (REBHUM, 2000; PAULIN & FERREIRA NETO, 2003; LAGE et al., 2008).

3.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A doença tem ocorrência em muitas partes do mundo, especialmente no Mediterrâneo, países da Europa (Grécia, Portugal, Espanha, Itália e França), norte e leste da África, Oriente Médio, sul e central da Ásia e América (Central e do Sul). No Brasil, os inquéritos soroepidemiológicos realizados elucidam que a brucelose se encontra presente nos rebanhos bovinos brasileiros em todas as áreas estudadas e que a situação é heterogênea entre estados e mesmo entre regiões de um mesmo estado (TENÓRIO et al., 2008; BARBOSA, 2009).

Em 1977, as prevalências em animais nas regiões do país eram as seguintes: Sudeste, 7,5%; Centro-Oeste, 6,8%; Norte, 4,1%; Sul, 4% e Nordeste, 2,5%. A média nacional oscila entre 4,0 e 5,0%. Outros estudos, realizados nas décadas de 80 e 90, e entre os anos 2001 a 2004, não detectaram mudanças significativas comparadas às estimativas anteriores (BRASIL, 2006; LAGE et al., 2008; GOMES, 2013).

Levantamentos epidemiológicos mais recentes, realizados em 14 unidades federativas, através da divisão dos estados em circuitos, evidenciam as seguintes prevalências de animais soropositivos: Mato Grosso – 10,2% (NEGREIROS et al., 2009), Mato Grosso do Sul - 7,0% (LEAL FILHO, 2013), Rondônia – 6,2% (VILLAR et al., 2009), Rio de Janeiro – 4,1 % (KLEIN-GUNNEWIEK et al., 2009), Espírito Santo - 3,5% (AZEVEDO et al., 2009), Sergipe – 3,4% (SILVA et al., 2009), Goiás – 3% (ROCHA et al., 2009), Paraná 1,7% (DIAS et al., 2009), Santa Catarina – 1,21% (BAUMGARTEN, 2015), Pernambuco – 1,14% (ALMEIDA et al., 2016), Minas Gerais – 1,1% (GONÇALVES et al., 2009), Rio Grande do Sul – 1%

(MARVULO et al., 2009), Bahia – 0,66% (ALVES et al., 2009), Paraíba - 0,36% (FIGUEREIDO et al., 2011) e Distrito Federal - 0,16% (GONÇALVES et al., 2009b).

A partir da implantação e divulgação do PNCEBT os focos e os casos de brucelose aumentaram nos primeiros anos, evidenciando a atuação do serviço de defesa sanitária com relação ao diagnóstico da enfermidade, que provavelmente estariam subestimados nos anos anteriores, assim como uma maior preocupação por parte dos proprietários quanto a sanidade dos seus rebanhos, acarretando o aumento da notificação da doença no início do programa (GUIMARÃES, 2011).

Em humanos, os indivíduos mais afetados pela brucelose são pertencentes a grupos ocupacionais, como fazendeiros, vaqueiros, médicos veterinários e pessoas envolvidas no processamento de produtos animais, como funcionários de matadouro, açougueiros, embaladores de carne e trabalhadores de laticínios. Os funcionários de laboratório envolvidos na cultura de *Brucella* spp. também correm riscos especiais. As pessoas do sexo masculino, adultas entre 20 e 50 anos, são as mais afetadas, chegando a uma proporção de cinco casos em homens para um caso em mulheres. Esse fato se deve a maior exposição de indivíduos com esse perfil em matadouros e açougues. Além disto, devido a bactéria estar presente por longos períodos no leite e produtos contaminados, a doença pode ser transmitida aos consumidores (CORBEL et al., 2006; RAMOS et al., 2008; CLEMENTINO e AZEVEDO, 2016).

A incidência da brucelose humana varia conforme densidade populacional dos rebanhos de bovinos, bubalinos e caprinos, o grau de endemia animal, o nível socioeconómico e educacional, além dos hábitos alimentares (PESSEGUEIRO et al., 2003; MAURELIO et al., 2016). Na Europa Ocidental, uma média global, obtida a partir de dados de Ministérios da saúde, organizações internacionais e artigos científicos, revela que a incidência é de 0,08 casos por 100.000 pessoas/ano, e que três quartos destes casos foram reportados pela Grécia, Espanha e Portugal. Na América do Norte, os dados são de 0.02 a 0.09 casos por 100.000 pessoas/ano (DEAN et al., 2012).

Informações a respeito da ocorrência da doença em humanos no Brasil, embora escassas, afirmam que de janeiro de 2008 a dezembro de 2013, houveram 176 internações por brucelose no Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde Pública (SUS) - SIH / SUS do Ministério da Saúde; sendo, 61 na região Sul, 56 no Sudeste, 27 no Nordeste, 24 no Norte e oito no Centro-Oeste (BRASIL, 2014).

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, entre os anos de 2013 e 2015, as notificações de casos suspeitos da doença aumentaram para 797, sendo 208 confirmados e nenhum óbito. A região Sul do país foi a que apresentou maior percentual de

confirmação com 68,3% dos casos, sendo no estado do Paraná onde mais houve casos confirmados, com 38,1%. A doença, em humanos, não se encontra entre aquelas de notificação obrigatória, conforme a legislação estabelecida pelo Ministério da Saúde, entretanto, a vigência de surtos deverá ser notificada, e assim realizar investigações epidemiológicas e adotar as medidas de controle indicadas (BRASIL, 2006; CLEMENTINO e AZEVEDO, 2016; COSTA et al., 2016).

3.4 PATOGENIA E TRANSMISSÃO

3.4.1 BRUCELOSE BOVINA

As principais fontes de infecção da brucelose bovina são representadas pelas fêmeas gestantes infectadas, que eliminam grandes quantidades do agente em descargas uterinas por ocasião do aborto ou parto durante todo o período puerperal (aproximadamente 30 dias pós expulsão do feto), contaminando pastagens, água, alimentos e fômites; pelos fetos abortados e membranas fetais; pelo leite; e pelos machos, através do sêmen (BRASIL, 2006; ALVES e VILLAR, 2011).

Essa enorme quantidade de bactérias eliminadas durante o aborto ou parto, associada à sua grande resistência no ambiente, em condições ideais, bem como a ingestão de leite contaminado por parte dos bezerros, constituem os meios de transmissão mais importantes para os animais susceptíveis do rebanho. Por vezes, alguns bezerros que nascem não infectados, e accidentalmente ingerem leite de vacas infectadas, conseguem seis a oito semanas após suspensão do alimento, debelar a infecção, pois até os seis meses de idade os animais são pouco susceptíveis às *Brucellas* spp. e geralmente infectam-se de forma transitória. O hábito dos bovinos de lamber e cheirar animais recém-nascidos, fetos abortados, ou mesmo períneo de animais recém paridos, favorece a propagação da enfermidade. Dessa maneira, a porta de entrada mais comum para os bovinos é o trato digestório, entretanto, as mucosas nasal e ocular também são importantes (ALVES e VILLAR, 2011; CARVALHO NETA et al., 2010; DE PAULA et al., 2015).

Vacas infectadas podem excretar o patógeno, através do leite, durante toda sua vida produtiva, já que as *Brucellas abortus*, nestes animais, estão presentes nos linfonodos supra mamários e nas glândulas mamárias. A transmissão por meio da ordenha mecânica deve ser considerada. Vetores mecânicos, como os cães, o homem e outros animais, podem atuar como meios de difusão da infecção (XAVIER et al., 2010).

A transmissão pela monta natural parece não ser de grande importância entre bovinos e bubalinos. Nestas circunstâncias, o sêmen é depositado na vagina, onde há barreiras maturais inespecíficas que dificultam o processo de infecção. Entretanto, um touro infectado não pode ser utilizado como doador de sêmen; isso porque, na inseminação artificial, o sêmen é introduzido diretamente no útero, permitindo infecção da fêmea, mesmo com pequenas quantidades do agente, sendo por isso, uma importante via de transmissão e eficiente forma de difusão da enfermidade nos plantéis (COSTA, 2001; RADOSTITS et al., 2007).

Após invadirem o organismo do hospedeiro suscetível, as *Brucellas* spp aderem-se à mucosa local e, em um primeiro momento, os mecanismos de defesa do hospedeiro apresenta uma resposta imune inata, responsável pelo reconhecimento de estruturas microbianas (LPS, peptídeosglicanos e lipoproteínas), favorecendo a fagocitose do agente e a posterior expressão de citocinas pró-inflamatórias. Entretanto, o lipopolissacarídeo das espécies de *Brucellas* exerce um importante papel na sobrevivência intracelular, por apresentar baixa toxicidade para os macrófagos, baixa pirogenicidade, baixa atividade ferropênica, reduzida indução de citocinas, inteferon, e não ativam o sistema complemento. Além disto, induz a produção de monofosfato de adenina e guanina que inibem a fusão do lisossomo com o fagossomo impedindo assim a degranulação dos macrófagos durante a fagocitose, a ação oxidativa e a produção de fator de necrose tumoral. Todos estes mecanismos propiciam a sobrevivência intracelular destas bactérias (PESSEGUEIRO et al., 2003; MEGID e MATHIAS, 2016).

As *Brucellas* spp, que sobrevivem a esta fase são transportadas aos linfonodos regionais, nos quais se proliferam dentro no retículo endoplasmático das células do sistema reticuloendotelial – tanto células polimorfonucleares como células mononucleares. Durante esse processo as *Brucellas* spp. não eliminam nenhum tipo de exotoxina, exoenzima ou molécula endotóxica. A partir destes locais, as bactérias se disseminam usando a via linfohematógena com 22 a 29 dias após a infecção, atingindo dessa forma baço, fígado, medula óssea e outros locais como articulações, olhos e cérebro, formando nódulos granulomatosos que podem evoluir para abscessos. A localização intracitoplasmática destas bactérias, juntamente com mecanismos para evitar ou suprimir a resposta bactericida permitem sua sobrevida, uma vez que mecanismos extracelulares de defesa são ineficazes e acarreta a cronicidade da enfermidade. Dessa forma, a doença apresenta alta morbidade e baixa mortalidade (CORBEL et al., 2006; TENÓRIO et al., 2008).

Outros órgãos de predileção para infecção hematógena destas bactérias são os que possuem substâncias importantes para sua multiplicação, como o eritritol. Este, age como fator de crescimento para estas bactérias, pois a energia produzida a partir de seus subprodutos

(eritrose) é maior que a produzida pelo consumo da glicose. Fisiologicamente, o eritritol é encontrado em altas concentrações na placenta de bovinos, ovinos, caprinos e suínos, e em menor proporção na glândula mamária, epidídimos e tecidos ósteoarticulares (QUINN et al., 2005; MESQUITA FILHO, 2013).

As alterações encontradas no útero, acometido principalmente no último trimestre gestacional, variam proporcionalmente com a intensidade da bacteremia e as concentrações de eritritol, que aumentam gradativamente com o avanço da gestação (XAVIER et al., 2010). Muito embora, já houve detecção de DNA de *Brucella abortus* no líquido amniótico, líquido alantoide e útero de fêmeas bubalinas brucélicas a partir do segundo mês de gestação (SOUSA, et al., 2015).

A infecção nos placentomas resulta em lesões necrótico-inflamatórias e lise das vilosidades, provocando descolamento dos cotilédones, prejuízo na circulação materno-fetal, dificultando e até mesmo impossibilitando a passagem de nutrientes e oxigênio da mãe para o feto. Estas alterações culminam em aborto ou nascimento de bezerros subdesenvolvidos, que podem morrer em poucos dias de vida ou sobreviverem permanecendo em estado de infecção latente, com o agente presente em seus pulmões e linfonodos regionais, apresentando-se sorologicamente negativos, até tornarem-se maduros sexualmente, iniciando a eliminação do agente. O estado de portador latente ocorre entre 2,5 a 9% dos casos, e para estas bezerras fêmeas portadoras a vacinação é ineficaz (REBHUM, 2000; BARBOSA, 2009; XAVIER et al., 2010; LAGE et al., 2014).

A *Brucella spp.* induz nos animais susceptíveis uma resposta imune de natureza humoral e celular. A humoral é caracterizada pela presença de IgA, IgM, e IgG, sendo as duas últimas particularmente estáveis em relação ao tempo de detecção em soro. O isotipo IgM é detectável na fase aguda da doença, atingindo picos elevados entre uma a três semanas pós-infecção; já o isotipo IgG, que é subdividido em IgG1 e IgG2, persiste por mais tempo, atingindo altos níveis em um a dois meses, tornando-se o anticorpo mais detectável no soro bovino em situações crônicas (TENÓRIO et al., 2008; MEGID e MATHIAS, 2016).

Entretanto, o principal mecanismo de defesa contra a brucelose é mediado por células, através da liberação de linfócitos T citotóxicos específicos (Th1) e ativação de macrófagos, aumentando sua atividade bactericida, pela libertação de citocinas. A imunidade celular proporciona as gestações subsequentes menores lesões teciduais causadas pelas bactérias, tornando o aborto mais incomum (PAULIN & FERREIRA NETO, 2003; CORBEL et al., 2006; TENÓRIO et al., 2008; LAGE et al., 2014).

3.4.2 BRUCELOSE HUMANA

A susceptibilidade à brucelose em seres humanos depende do estado imunológico, das vias de infecção, e quantidade do inoculo. No geral, *B. melitensis* e *B. suis* são mais virulentas para humanos quando comparada a *B. abortus* e *B. canis*, embora complicações graves podem ocorrer independente da espécie envolvida. (CORBEL et al., 2006).

A doença é transmitida ao homem através do contato direto com secreções de animais infectados em membranas mucosas e abrasões de pele, inalação de aerossóis ou auto inoculação accidental com vacinas vivas. A ingestão de leite e derivados não pasteurizados, assim como carne e também seus subprodutos contaminados com o agente, são as formas mais comuns de transmissão para a população (Figura 1). Dessa maneira, o fator de risco da brucelose humana é a ocorrência primária da doença nos animais. Ainda, a transfusão sanguínea, o transplante de tecidos, a transmissão sexual, intrauterina e por aleitamento materno são citadas na literatura, entretanto são rotas raras de infecção (MEMISH e BALKHY, 2004; CFSPH, 2007; TENÓRIO et al., 2008).

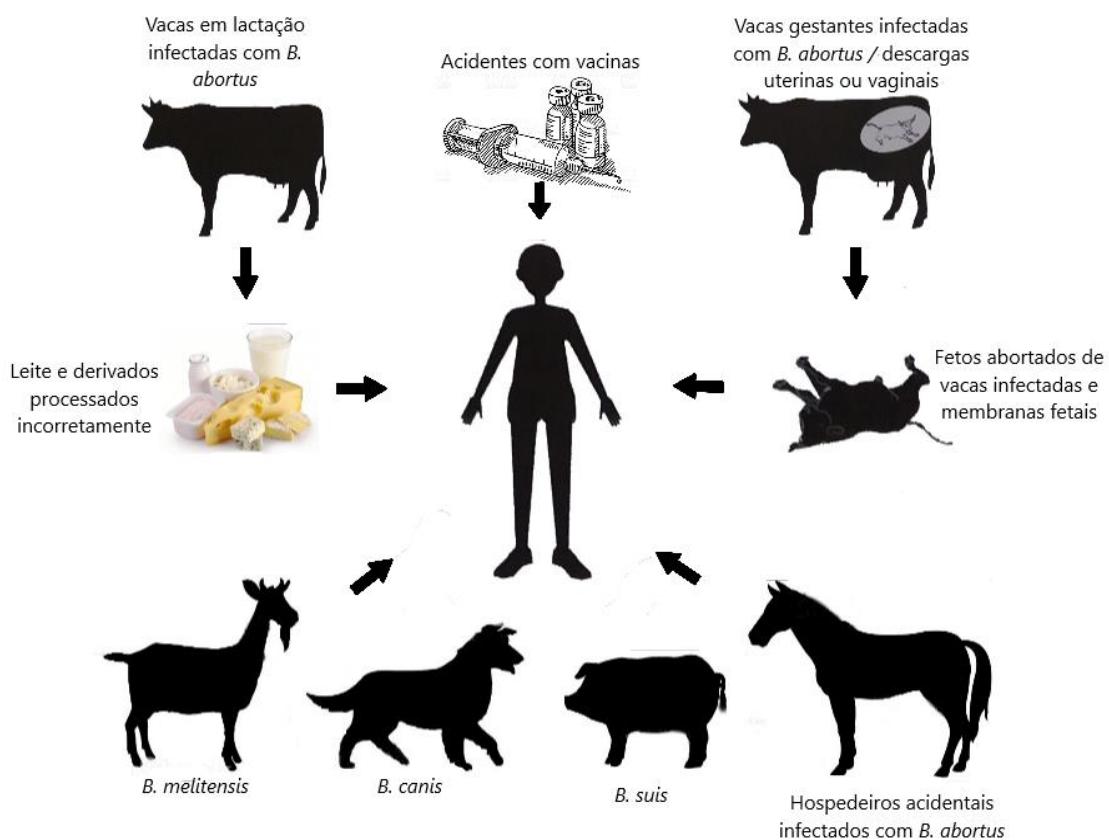


Figura 1. Mecanismos de transmissão da brucelose em seres humanos.
Imagem adaptada de MEGID e MATHIAS, 2016.

O consumo de leite *in natura* e de derivados lácteos que não passam por processamento prévio adequado, em especial os queijos frescos, é uma cultura de alto risco bastante difundida. Segundo MIYASHIRO e colaboradores (2007), além das estirpes de *Brucella abortus*, a cepa utilizada para confecção de vacinas (B19), também pode ser encontrada em queijos com potencial para contaminar humanos. Já a ingestão de carne é uma origem de infecção pouco habitual, visto o número de bactérias no músculo ser baixo e raramente ser consumida carne crua (POESTER et al., 2002; PESSEGUEIRO et al., 2003; TENÓRIO et al., 2008).

A fisiopatogenia da brucelose, nas espécies bovina e humana, é semelhante. No homem, ao entrar em contato com alguma camada mucosa ou áreas de lesão tecidual, as *Brucellas* spp., são fagocitadas e transportadas para os linfonodos regionais, persistindo intracelularmente diminuindo a resposta imune, através da inibição da formação do fagolisossomo, sendo este o seu principal mecanismo de sobrevivência. A bacteremia resulta na disseminação da infecção, e posteriormente ocasiona a formação de focos em diversos órgãos (MAURELIO et al., 2016).

É característica a produção inicial de anticorpos isotipo IgM e, a partir da segunda semana da infecção a produção de isotipo IgG e em menor escala o isotipo IgA. Posteriormente, os títulos de IgM diminuem mesmo na doença não tratada. Ao contrário desta imunoglobulina, os títulos de IgG, e em menor grau, de IgA podem persistir elevados durante muito tempo, por até 2 a 3 anos. Os títulos de aglutininas (IgM, IgA e IgG), diminuem após um tratamento bem-sucedido, entretanto, os níveis de IgG e IgA aumentam nas recorrências (CORBEL et al., 2006; TENÓRIO et al., 2008).

3.5 SINAIS CLINICOS

3.5.1 BRUCELOSE BOVINA

A brucelose pode apresentar um período de incubação de poucas semanas ou até mesmo de meses ou anos. Entretanto, quando fêmeas bovinas são infectadas no período de gestação este período é inversamente proporcional ao tempo gestacional. Animais jovens, antes da puberdade, parecem ser mais resistentes à infecção (NICOLETTI, 2002; ALVES e VILLAR, 2011; MESQUITA FILHO, 2013).

Na primeira gestação das novilhas após a infecção, o aborto quase que impreterivelmente ocorre, tornando-se menos frequente nas gestações seguintes, mas, estas fêmeas continuam a excretar as *Brucellas* spp.. Isso se deve ao desenvolvimento de uma resposta imune do hospedeiro, principalmente celular, que diminui a área e a intensidade das

lesões e consequentemente a manifestação clínica passa a ser a presença de natimortos ou o nascimento de bezerros fracos (CORBEL et al., 2006; ALVES e VILLAR, 2011).

Ainda nestas vacas que apresentam a placentite necrozante fibrinosa, comumente são encontrados retenção de placenta, mesmo com a característica friável deste tecido quando lesionado, causando secundariamente metrite em decorrência dos mecanismos patogênicos das bactérias (inibição do fagolisossomo, da secreção de fator de necrose tumoral - TNF- α , e da apoptose nos placentomas e células trofoectodermais). Outras complicações como repetições de cio, aumento no intervalo entre os partos, infertilidade temporária, mastites (muitas vezes subclínicas) associada à presença do microrganismo no leite, queda na conversão alimentar ou da produção leiteira ocorrem com determinada frequência. Esta última pode chegar a 10-25% em decorrência da interrupção do período de lactação ou mesmo pelo aumento do intervalo para a próxima gestação (ACHA et al., 2001; MEÇA et al., 2006; FREITAS et al., 2008; SANTOS et al., 2013).

No feto abortado, são observadas lesões como: edema, congestão pulmonar, hemorragias do epicárdio e da cápsula esplênica. Portanto, o nascimento de bezerros subdesenvolvidos ou morte fetal é decorrente à interferência da função placentária e/ou endotoxinas da *B. abortus*. A bactéria é frequentemente encontrada no estômago e pulmões dos fetos abortados (REBHUM, 2000; GOMES, 2013).

Nos touros, a infecção se localiza nos testículos, vesículas seminais e próstata. A doença manifesta-se principalmente por orquite, uni ou bilateral, que acarreta baixa de libido e infertilidade por diminuição da qualidade espermática. Também podem ser observados degeneração, aderências e fibrose testicular (COSTA, 2001).

Por vezes, adicionalmente são detectadas lesões no aparelho locomotor como higromas, espondilites, artrites que comumente atingem articulações carpianas e tarsianas, e bursites, principalmente nas vértebras torácicas e lombares, podendo atingir a medula óssea e bainha dos tendões, sendo o abscesso, fistulado ou não, na região da cernelha, um achado clínico clássico, conhecido como “mal da cernelha” ou “mal das cruzes”, mais comum nos equídeos (RADOSTITIS et al., 2002; LAGE et al., 2014).

Uma vez que os sinais não são patognomônicos, o diagnóstico depende da determinação do agente, seja pelo isolamento do mesmo, detecção de seus抗ígenos ou material genético, ou ainda pela demonstração de seus anticorpos específicos (CORBEL et al., 2006).

3.5.2 BRUCELOSE HUMANA

O período de incubação da brucelose varia de uma a cinco semanas, podendo prolongar-se por meses, sendo a doença septicêmica de início repentino ou insidioso. A manifestação dos sinais clínicos mais comuns na fase aguda são: febre contínua ou intermitente, sudorese noturna, mal-estar, anorexia, calafrios, dores musculares e abdominais, insônia,cefaléia, astenia, deficiência neuropsiquiátrica com irritabilidade, nervosismo, depressão, e na ausência de tratamento específico, podem persistir por semanas ou meses. Estas manifestações clínicas são responsáveis por incapacidade parcial ou total de trabalhar (CFSPH, 2007; TENÓRIO et al., 2008; LAWINSKY et al., 2010; MESQUITA FILHO, 2013).

As principais complicações são as que incluem envolvimento ósseo, chegando a ocorrer em cerca de 20 a 60% dos casos, havendo uma variedade de síndromes relatadas, entre elas: espondilite, artrite, osteomielite, bursite, tenossinovite e a sacroiliite, sendo esta especialmente comum. Quando a origem da infecção é alimentar a brucelose se assemelha à febre tifoide naquele sistema e os sintomas predominam nas queixas gastrointestinais, casos de ileíte, colite e peritonite bacteriana espontânea já foram relatados (CLEMENTINO e AZEVEDO, 2016).

Lesões pulmonares, hilares e paratraqueais graves, incluindo pneumonia intersticial, broncopneumonia, nódulos pulmonares, derrames pleurais e empiema, são bastantes comuns em pessoas que trabalham em matadouros por inalação de aerossóis no ambiente. Ainda são relatadas complicações como endocardite, que embora rara (menos de 2% dos casos) é a que mais leva à óbito, a miocardite, pericardite, meningite, hepatite, uveíte, erupções cutâneas, purpura, linfangite supurativa e abscessos viscerais (CORBEL et al., 2006; CLEMENTINO e AZEVEDO, 2016).

Merece ainda destaque os problemas genitourinários, onde a orquite e a epididimite são as mais comuns nos homens e abscessos pélvicos e salpingite nas mulheres. Durante a gravidez há o risco de aborto (mesmo o eritritol não estando presente no tecido placentário humano) principalmente nos primeiros trimestres, ou transmissão intra-uterina para o feto. Nestes casos, o diagnóstico e tratamento adequado durante o curso gestacional é crucial para sobrevivência do feto (WHO, 2006).

A enfermidade ainda poderá persistir de forma crônica de três formas distintas: recaída (recorrência de sintomas característicos em algum momento após a conclusão do tratamento), infecção localizada crônica (recorrência de sintomas característicos devido a persistência de foco da infecção, como uma osteomielite ou abscessos em tecidos) e convalescença tardia (persistência da enfermidade, com febre, mas sem sintomas claros da infecção, em pacientes que completaram a terapia, e os títulos de anticorpos diminuíram ou desapareceram, e a etiologia desta forma é psicológica) (CORBEL et al., 2006).

O quadro clínico não é específico em animais ou seres humanos, portanto é importante, para a suspeita clínica, obter um histórico detalhado, que inclua a ocupação, o contato com animais, viagens a áreas endêmicas e a ingestão de alimentos de risco. O diagnóstico deve ser apoiado por testes laboratoriais. O tratamento efetivo está disponível para a doença humana, porém, a prevenção através do controle da infecção em animais e implementações de ações na saúde pública é essencial (PAHO, 2001; MEMISH e BALKHY, 2004; LAWINSKY et al., 2010).

3.6 DIAGNÓSTICO

3.6.1 BRUCELOSE BOVINA

O diagnóstico da brucelose bovina é realizado por meio apenas de exames complementares. Entretanto, a associação dos sinais clínicos de cunho reprodutivo (aborto, infertilidade e perdas de bezerros) com os dados epidemiológicos, proporcionam uma indicação da provável presença da enfermidade no rebanho (LAGE et al., 2008).

Laboratorialmente, o reconhecimento da brucelose animal pode ser estabelecido pela identificação do agente por métodos diretos (prova conclusiva – padrão ouro), ou pela detecção da reação entre antígenos de *Brucella* spp. e anticorpos produzidos em resposta a uma infecção prévia, por métodos indiretos. Os diretos apresentam uma maior especificidade e menor sensibilidade, e dentre as técnicas, destacam-se o cultivo bacteriológico e a biologia molecular, como a reação em cadeia de polimerase – PCR, e imunohistoquímica (COSTA, et al., 2001; BRASIL, 2006; TENÓRIO et al., 2008).

A técnica de PCR é principalmente aplicada para detecção de contaminação por *Brucella* spp. em alimentos, excepcionalmente leite e queijo frescos, mas também em tecidos e secreções animais. Por ser altamente sensível é possível de ser empregada em grandes volumes de amostras. Já para o cultivo bacteriológico, diversos tipos de materiais biológicos podem ser utilizados, incluindo muco vaginal, placenta, amostra fetal (conteúdo estomacal, pulmão, linfonodo bronquial, baço e fígado), leite (amostras de todos os tetos), sêmen, tecido do úbere e testículos, linfonodos ilíacos, retrofarígeos e excepcionalmente os mamários. Este é o método diagnóstico mais seguro, mas, as dificuldades para sua execução (preço, tempo, limitação para uso em grandes rebanhos, alto risco para o laboratorista), tornaram os métodos sorológicos os mais utilizados (CORBEL et al., 2006; DE PAULA et al. 2015).

Em animais, a demonstração de anticorpos no soro ou leite é o método mais rápido, barato e menos laborioso de diagnóstico. Dentre os métodos indiretos, os testes mais utilizados

são: Soroaglutinação lenta em tubos (SALT), Soroaglutinação Rápida em Placa (SAR), antígeno acidificado tamponado (AAT - Teste Rosa Bengala), prova do anel do leite (TAL), 2-Mercaptoetanol (2-ME), fixação do complemento e o ELISA. Estes testes poderão ser executados por médicos veterinários habilitados (TAL e AAT), por laboratórios credenciados (TAL, AAT e 2-ME) ou por laboratórios oficiais credenciados (todos os testes). Entretanto, fatores como vacinação e prévia exposição ao antígeno sem a contração da enfermidade devem ser considerados ao interpretar tais resultados, uma vez que podem levar ao surgimento de animais falsos positivos (PAULIN e FERREIRA NETO, 2002; BRASIL, 2006; TENÓRIO et al., 2008).

A soroaglutinação lenta em tubos (SALT) foi bastante difundido e utilizado a partir de 1967, mas com o melhor conhecimento das diferentes classes de imunoglobulinas, surgiram dúvidas com relação a sua eficácia. Possui como desvantagem a ocorrência de reações cruzadas com antígenos heteroespecíficos e com aglutininas pós-vacinais, além de ser mais sensível para detectar IgM a IgG. Já a soroaglutinação rápida em placa (SAR), que é uma adaptação da SALT, tem como vantagem a simplicidade de execução e precocidade de resultados, mas ambas têm a mesma sensibilidade (COSTA, et al 2001).

O teste de placa rosa bengala ou antígeno acidificado tamponado é um teste de aglutinação em placa simples, de caráter qualitativo (não indica a titulação dos anticorpos), excelente para realização de triagem, onde a maioria dos soros de animais bacteriologicamente positivos apresenta reação a essa prova. Este teste apresenta elevada seletividade para identificação da subclasse IgG1, uma vez que este diminui a atividade dos anticorpos IgM em se ligar ao antígeno com pH baixo marcado na placa. Este teste é considerado a melhor alternativa para o diagnóstico massal de rebanhos. Entretanto, alguns casos de reações falsopositivas podem ocorrer em virtude da utilização da vacina B19, e, portanto, deverá ser realizada a confirmação por meio de testes de maior especificidade, evitando desta forma o sacrifício de animais não infectados (PAULIN e FERREIRA NETO, 2002; CORBEL et al., 2006).

A prova do anel do leite (TAL) é um teste que revela anticorpos preferencialmente da classe IgA, presentes no leite, que se aderem às moléculas de gordura do mesmo. Quando o anticorpo interage com o antígeno corado (hematoxilina ou tetrazólio), forma-se uma malha de aglutinação que flutua com a gordura para a superfície da amostra, revelando o anel colorido. Esta prova é utilizada geralmente em amostras compostas em média por leite de até 15 animais. O teste deve ser realizado de três a quatro vezes ao ano, com a finalidade de realizar triagem dos rebanhos, especialmente os rebanhos leiteiros. Resultados falso-positivos podem surgir

quando na amostra existir algum leite com pH ácido, ou quando oriundo de animal com mamite e/ou no início da lactação (PAULIN, 2003; BRASIL, 2006).

O 2-Mercaptoetanol, baseia-se na perda da atividade aglutinante da IgM, devido ação de compostos que contêm o radical tiol que provocam a quebra deste isotipo de imunoglobulina em subunidades e desta forma, animais com elevados níveis de IgM no soro apresentam-se negativos nesta prova. Esta reação faz com que o teste seja sensível às aglutinações estabelecidas pela classe IgG, que não sofre alteração na sua atividade na presença do reagente. Durante a execução do 2-ME é indicado realizar em paralelo o teste da soroaglutinação lenta em tubos (SALT), para que os resultados sejam interpretados de forma conjunta. Resultados positivos no SALT e negativos no 2-ME indicam reações inespecíficas ou devido anticorpos vacinais residuais da B19; quando ambos os resultados são positivos indicam a presença de IgG, que são relacionadas com a infecção (MEGID et al., 2000).

A técnica da reação de fixação do complemento, é considerada como o teste sorológico mais eficiente para confirmação da brucelose por apresentar a melhor sensibilidade e especificidade sendo o teste de referência recomendada pela OIE para o trânsito internacional de animais. Foi bastante utilizada nos países que erradicaram a doença ou estão em fase de erradicá-la. Entretanto, é um teste trabalhoso e complexo, que exige pessoal treinado e laboratório bem equipado. Baseia-se na habilidade do complexo antígeno-anticorpo em ativar o sistema complemento e, com isso, detectar precocemente imunoglobulinas da classe IgG1 no soro, em torno do 14º dia de infecção. (BRASIL, 2006; TENÓRIO et al., 2008).

Ainda, para o diagnóstico sorológico da brucelose, há outras técnicas que apresentam também bons resultados, como os testes imunoenzimáticos (ELISA) indireto e competitivo, técnica do sêmen plasma aglutinação (SPA) e o teste de polarização da fluorescência, mais utilizados em países da Europa e América do Norte. Este último, tem como grande vantagem poder ser realizado a campo, e o resultado ser obtido em dois minutos. A OIE tem recomendado a aplicação deste teste em programas de controle e erradicação da brucelose. No Brasil, os testes foram válidos e sua aplicação está sendo avaliada pelo MAPA (PAULIN e FERREIRA NETO, 2002; PAULIN, 2003; LAGE et al., 2008).

Nos machos, a localização preferencial da bactéria é nas glândulas acessórias e testículos, o que pode induzir a presença de baixos títulos ou mesmo a ausência de títulos séricos de imunoglobulinas, dificultando o diagnóstico com base em métodos sorológicos convencionais. A técnica de SPA, que se fundamenta na detecção de IgG e IgA no sêmen, tem sido bastante difundida, uma vez que o plasma seminal retirado pode submetido às provas usuais de aglutinação (AAT, 2-ME e FC) em substituição ao soro sanguíneo. Entretanto, o

isolamento microbiológico de *B. abortus*, utilizando sêmen, é o método recomendado para confirmação da brucelose em touros, contornando as limitações dos testes sorológicos nesta categoria animal (RADOSTITS et al., 2007; NARDI JUNIOR et al., 2012).

Atualmente, o MAPA, seguindo as normas do PNCEBT, preconiza como testes oficiais de triagem o antígeno acidificado tamponado e o teste de anel em leite, e como testes confirmatórios o teste do 2-Mercaptoetanol e o fixação do complemento. Os animais elegíveis para tais testes são fêmeas de idade igual ou superior a 24 meses, desde que vacinadas entre 3 e 8 meses, e nos machos e fêmeas não vacinados, a partir dos 8 meses de idade (BRASIL, 2006).

Vale ressaltar que, podem ocorrer reações inespecíficas para *B. abortus*, que ocorrem em bovinos em decorrência de reações cruzadas, mediadas por complexos normais entre antígeno e anticorpo, envolvendo principalmente imunoglobulinas da classe IgM, provenientes da infecção de outros agentes, resultando em falso-positivos. Atualmente, sabe-se que agentes como *Yersinia enterolitica* 0:9, *Escherichia coli* 0:116 e 0:157, *Francisella tularensis*, *Salmonella urbana*, *Pseudomonas maltophilia*, bem como outros gêneros podem causar reações cruzadas nestes testes sorológicos (MEGID et al., 2000; COSTA, et al., 2001).

Outro meio diagnóstico de diversas enfermidades se dá através da inspeção sanitária realizada em matadouros-frigoríficos. Este, desempenha um importante papel para a saúde pública, pois o julgamento de carcaças e vísceras impede que o mercado e consequentemente a população recebam um produto ou a matéria prima imprópria para o consumo. No caso de bovinos brucélicos, os achados macroscópicos encontrados durante a inspeção *post-mortem* não permitem confirmação da enfermidade, apenas sugerem a presença da mesma, sendo as lesões em tecido mamário, testículos e em articulações as mais comuns (SOLA et al., 2014).

Segundo o artigo 138 do Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária dos produtos de Origem Animal - RIISPOA, estas carcaças devem ser condenadas, caso forem severamente acometidas e/ou o animal apresentar febre no exame *ante-mortem*, ou destinadas ao aproveitamento parcial, após remoção e condenação das áreas atingidas, caso estas sejam restritas, a fim de eliminar a fonte de contaminação aos consumidores destes alimentos. Os animais que não apresentarem lesões indicativas, podem ter suas carcaças liberadas para consumo *in natura*, mesmo apresentando testes diagnósticos para brucelose positivos (BRASIL, 2017).

3.6.2 BRUCELOSE HUMANA

Nos humanos, para o diagnóstico se faz necessário a associação do quadro clínico, cujos sintomas são inespecíficos, com histórico de exposição recente a uma fonte conhecida ou provável de *Brucella* spp, como o contato com espécies hospedeiras comuns, consumo de carne crua, mal cozida e miudezas derivadas, leite ou produtos lácteos, exposição profissional, viagens recentes ou residência em área em que a infecção ambiental possa ser prevalente, além dos exames complementares laboratoriais (CORBEL et al., 2006).

O teste do antígeno acidificado tamponado pode ser usado como um teste de triagem sensível rápido, mas os resultados devem ser confirmados por exame bacteriológico, reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostra de sangue ou tecido e/ou outros testes sorológicos. A cultura bacteriológica para isolamento de *Brucella* spp., geralmente utilizando amostras de sangue, embora seja possível extrair esta bactéria também da medula óssea, líquido cefalorraquidiano, feridas e pus, tem frequentemente o resultado negativo na fase crônica da enfermidade. A mielocultura tem uma taxa de sucesso superior que a hemocultura após a primeira semana, já que as bactérias se alojam, preferencialmente, no sistema retículo-endotelial. Para a demonstração do aumento no título de anticorpos em qualquer teste sorológico para brucelose a exposição a抗ígenos que levem à reação cruzada deverá ser estabelecida. Os falsos positivos podem surgir por reação cruzada com infecções por *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae* ou *Francisella tularensis* (CORBEL et al., 2006; WHO, 2006; MAURELIO et al., 2016).

Os exames sorológicos mais difundidos são: avaliação da titulação de anticorpo IgM (fase aguda) e de IgG (fase crônica) pelo teste de aglutinação sérica e 2-mercaptoetanol; fixação do complemento, tendo este o resultado positivo após três a quatro semanas do início clínico da doença; imunofluorescência indireta (IFI); ou ainda teste imuno-enzimático (ELISA) com抗ígenos padronizados (PESSEGUEIRO et al., 2003; CORBEL et al., 2006).

3.7 TRATAMENTO

Na espécie bovina não se recomenda o tratamento, devendo os animais soropositivos serem encaminhados ao abate sanitário em estabelecimentos com serviço de inspeção de carcaças (BRASIL, 2006).

Em humanos, a antibioticoterapia deverá ser implementada por um período de tempo adequado, logo após a realização ou confirmação do diagnóstico, mesmo em pacientes com melhora espontânea aparente. Nos pacientes com complicações é necessário tratamento adicional específico. Uma variedade de drogas antimicrobianas tem atividade in vitro contra

espécies de *Brucella*, entretanto, os resultados dos testes de susceptibilidade de rotina nem sempre são correlacionados com eficácia clínica (CORBEL et al., 2006).

Os antibióticos beta-lactâmicos e macrólidos são associados a taxas de recaída inaceitavelmente altas quando usado para tratar pacientes com brucelose. Os fármacos mais bem-sucedidos pertencem ao grupo das tetraciclinas (tetraciclina e doxiciclina), rifampicina, quinolonas, cefalosporinas de 3^a geração. A literatura é praticamente unânime em concluir que a politerapia reduz as recidivas, principalmente se um dos antibióticos usados for a estreptomicina ou a rifampicina. Entretanto, a escolha da associação antimicrobiana está em dependência direta de vários fatores, como a idade, gravidez, toxicidade potencial e gravidade do quadro clínico (CORBEL et al., 2006; TENÓRIO et al., 2008; MAURELIO et al., 2016).

Cabe salientar que, nos casos de auto-inoculação accidental com vacinas vivas de *Brucella* spp., ocorre um alto potencial de infecção e é aconselhável complementar o tratamento local da ferida ao uso de antibióticos por um curso mínimo de seis semanas. Note-se ainda que *B. Abortus* RB 51 é resistente à rifampicina. Em acidentes envolvendo a rota conjuntival, cuidados oculares locais somados com administração de uma ou duas drogas durante um período médico recomendado é fundamental. Além disso, exames sorológicos devem ser realizados durante o processo de tratamento (MAURELIO et al., 2016).

Os doentes tratados devem ser monitorados, clínica e sorologicamente, a cada três ou seis meses, por pelo menos dois anos, já que casos de reincidência são relativamente frequentes. Sorologicamente, uma boa resposta à terapêutica implica descida do título de anticorpos e desaparecimento das IgM (PESSEGUEIRO et al., 2003).

3.8 CONTROLE E PREVENÇÃO

Sabidamente, para que ocorra a prevenção e diminuição da prevalência da brucelose humana é necessário que ocorra o controle ou erradicação da enfermidade nos animais (POESTER et al., 2002).

Os fatores mais importantes associados à prevalência e disseminação da brucelose são o número de animais no rebanho, ausência de piquete maternidade na propriedade, ausência de vacinação, sexo, idade reprodutiva e a introdução de animais cuja condição sanitária é desconhecida. Desta maneira, a forma mais eficiente e econômica para diminuir a prevalência da enfermidade se dá por meio de ações sanitárias específicas, controle do trânsito dos animais e medida compulsória de vacinação em massa das fêmeas jovens com idade entre três a oito meses, como preconiza o PNCEBT (BRASIL, 2006; SOLA et al., 2014).

O programa também regulamenta a notificação obrigatória dos casos da enfermidade, de acordo com o artigo 5º do Decreto 5.741/2006 e com a Instrução Normativa 30/2006, que disciplina a habilitação de Médicos Veterinários para realização do diagnóstico da brucelose. Além disso, a realização de testes de diagnóstico dos animais, bem como o sacrifício dos animais positivos e a certificação de propriedades livres ou monitoradas para essas doenças complementam as medidas adotadas no país (PAULIN, 2003; BRASIL, 2006; MEDEIROS et al., 2011; MESQUITA FILHO, 2013).

As certificações das propriedades vêm como forma de eliminação progressiva de focos, sendo a adesão dos produtores ao programa voluntária. Para obtenção do título de propriedades livres, o rebanho deverá conter apenas animais não infectados pela *B. abortus*, e serem conjuntamente livres também da infecção de *Mycobacterium bovis*, agente etiológico da tuberculose bovina. Os animais são submetidos às seguintes regras: identificação individual; vacinação de todas as bezerras entre três e oito meses de idade com B19; submissão de todos os animais elegíveis a testes para diagnóstico de brucelose (fêmeas vacinadas com idade igual ou maior que 24 meses, ou machos e fêmeas não vacinados a partir de oito meses) e tuberculose (animais a partir de 6 semanas de idade); e por fim, eliminação de todo e qualquer animal reagente positivo aos testes confirmatórios. Ao passo que a propriedade receba três exames consecutivos, no intervalo mínimo de nove meses (três meses entre cada teste), com resultados negativos do rebanho completo, sendo o último teste acompanhado pelo serviço oficial de defesa sanitária animal, a mesma recebe a certificação, sendo necessário testes anuais para a sua renovação (BRASIL, 2006; GUIMARÃES, 2011).

A certificação de propriedades monitoradas é exclusiva para propriedades de produção de gado de corte, e as regras diferem apenas nos testes de diagnóstico, que são realizados por amostragem e não no rebanho completo. Deve ser submetido anualmente uma amostra aleatória dos reprodutores, machos e fêmeas, com idade superior a 24 meses, para testes diagnósticos para brucelose e tuberculose e caso haja positivos, todo o rebanho então é testado e os reagentes positivos devem ser eliminados. A renovação da titulação desta modalidade também é anual (BRASIL, 2006; LAGE et al., 2008; GUIMARÃES, 2011).

Os animais reagentes positivos para brucelose deverão ser eliminados do rebanho, seguindo as possibilidades aceitas pelo MAPA: abate sanitário em estabelecimento de inspeção de carcaças ou sacrifício na propriedade de criação, em no máximo 30 dias após o diagnóstico, onde o animal permanecerá isolado do restante do rebanho, sendo o procedimento acompanhado pelo serviço oficial de defesa sanitária animal. O sacrifício deverá proceder com morte rápida e sem dor ao animal, sem espalhar sangue, e caso ocorra na propriedade, este

deverá ser realizado, preferencialmente, dentro da cova (mínimo 2 metros) onde o mesmo será enterrado. O local deve ser em terreno estável e seco, distante de poços e nascentes para evitar a contaminação da água. A desinfecção de todo e qualquer material utilizado deverá ser feita através da fervura por 30 minutos ou imersão em desinfetantes químicos (BRASIL, 2006).

Programas de desinfecção de fetos, placenta e lixo contaminados devem ser implementados, de preferência utilizando a incineração ou através do enterro profundo em locais afastados de cursos de água. Limpeza adequada dos ambientes em que ocorreu aborto ou parto infectado com produtos e concentrações adequados, descanso do piquete de pelo menos quatro semanas pós desinfecção, e utilização de piquetes de parição são iniciativas simples que trazem como resultado a diminuição da quantidade de *Brucellas* spp. vivas presentes no ambiente. Isso representa diminuir a dose de desafio, o que, por sua vez, significa aumentar os índices de proteção da vacina e diminuir a chance de a bactéria infectar um novo suscetível (POESTER et al., 2009).

Pode ainda ser incluído como medida de vigilância a realização de testes periódicos que avaliem a sanidade do rebanho, como o teste do anel no leite em bovinos (ao menos quatro vezes por ano) e testes sorológicos de triagem simples - teste de soroaglutinação com antígeno acidificado tamponado. Animais positivos nestes testes deverão ser submetidos à testes mais específicos, diminuindo assim o diagnóstico falso-positivo. (BRASIL, 2006; PAULIN e FERREIRA NETO, 2002; POESTER et al., 2009).

Outro ponto crucial de profilaxia da brucelose humana é o correto processamento ao qual o leite, seus derivados e os produtos cárneos deverão ser submetidos antes de haver o consumo. A pasteurização, seja esta lenta (leite submetido a 62-63°C por três minutos) ou rápida (leite submetido à temperatura de 72°C por 15 segundos), a acidificação ou fervura do leite, eliminam microrganismos patogênicos, e deteriorantes, como a *Brucella* spp., sem causar alterações de seus elementos bioquímicos, nutricionais e propriedades organolépticas. A legislação que regulamenta a produção leiteira no Brasil (Instrução Normativa Nº 62) ainda estabelece que todos os rebanhos produtores de leite tipo A e os produtores de tipo B devem ser certificados livres de brucelose (PESSEGUEIRO et al., 2003; CORBEL et al., 2006; BRASIL, 2011; DE PAULA et al. 2015).

Produtos cárneos como tecidos musculares, rim, fígado, baço, úbere e testículos quando oriundos de animais infectados, contêm elevadas concentrações da bactéria, mas não representam perigo se forem previamente cozidos antes do consumo. Ressalta-se que, o processo de salga, secagem, refrigeração ou congelação cárneo não eliminam a bactéria. (CORBEL et al., 2006).

3.8.1 VACINAS

O uso da vacina é ferramenta fundamental no controle da brucelose bovina, a baixos custos. As vacinas elaboradas com amostras vivas demonstram eficácia maior que as que já foram produzidas com amostras mortas. Historicamente, a única vacina morta usada em bovinos que teve alguma aplicação no passado foi a vacina 45/20, combinada com um adjuvante oleoso, tendo seu uso descontinuado em função da pouca proteção conferida, pelas graves lesões locais provocadas pelo adjuvante e pela interferência no diagnóstico sorológico (LAGE et al., 2008).

Atualmente, há dois imunógenos importantes no controle da infecção por *B. abortus*: a vacina elaborada com a amostra B19 e a vacina elaborada com a amostra RB51, ambas vivas atenuadas, e são recomendadas pela OIE por serem boas indutoras de imunidade celular, que efetivamente tem apresentado resultados satisfatórios nos programas de controle e erradicação da brucelose (BRASIL, 2006; TENÓRIO et al., 2008).

A vacina B19, também chamada de anabortina, descrita pela primeira vez em 1930, é produzida através da amostra lisa viva atenuada da *B. abortus* bv.1 estirpe B19, isolada originalmente em 1923 a partir do leite de uma vaca infértil, e que accidentalmente foi esquecida por mais de um ano em temperatura ambiente, perdendo sua virulência. A imunização com a B19 chega a conferir proteção em 70-80%, ou por 4 a 5 gestações dos animais imunizados, e a resistência conferida ao rebanho reduz de forma significativa a severidade dos sinais clínicos, diminuindo a quantidade de agentes patogênicos eliminados no ambiente pelos animais infectados. Entretanto, a vacinação de machos ou fêmeas em gestação não é recomendada, devido à virulência residual que a cepa conserva, possibilidade de desenvolvimento de orquite e artrites nos machos, e aborto nestas fêmeas (COSTA, 2001; NICOLETTI, 2002; SOLA et al., 2014).

Outro inconveniente da vacinação na fase adulta dos animais com a B19 é que os títulos de anticorpos induzidos por estas vacinas podem persistir por um período prolongado, o que impede distinguir sorologicamente se o anticorpo é vacinal ou se o animal está infectado. Desta forma, para reduzir tal problema, o PNCEBT recomenda que as fêmeas sejam vacinadas com idade igual ou superior a três meses, e não ultrapassando os oito meses e estas devem ser marcadas na face esquerda com a letra “V”, seguida do último número do ano de nascimento do animal. Não se recomenda a imunização antes deste período, pois acredita-se que o sistema imunológico dos animais não esteja suficientemente maduro para desenvolver uma resposta duradoura e eficiente (CORBEL et al., 2006; GUIMARÃES, 2011).

A vacina RB51 é oriunda de uma cepa mutante de *Brucella abortus* permanentemente rugosa e de virulência diminuída, desenvolvida a partir da passagem da *B. abortus* 2308, que possui característica de cepa lisa e patogênica, em meios contendo subdoses de rifampicina. Esta estirpe é isenta da cadeia O, responsável pela resposta de anticorpos na maioria dos animais expostos a *Brucella* spp lisas, e induz a formação de anticorpos contra outras proteínas da membrana externa (SOLA et al., 2014).

Como os testes sorológicos são baseados na detecção de anticorpos contra a cadeia O, logo a RB51 não interfere no diagnóstico sorológico, sendo esta a sua principal vantagem e por esta razão pode ser utilizada em fêmeas com qualquer idade e estas podem ainda ser revacinadas, diminuindo a percentagem de indivíduos susceptíveis da população, a taxa de abortos e, consequentemente, a taxa de infecção (LAGE et al., 2008; POESTER, 2009; SOLA et al., 2014).

Estudos comprovaram ainda que fêmeas prenhas vacinadas com a RB51 no início da gestação (até 60 dias) não apresentaram abortos, sendo, portanto, segura para esta categoria animal. Além disso, a vacina RB51 é estável e induz uma resposta imune protetora semelhantes à da B19. Entretanto, assim como a B19, a RB51 também não é recomendada para a utilização em machos (POESTER et al., 2006).

No Brasil, apenas a B19 é empregada oficialmente no programa de controle de brucelose, e a RB51 está restrita a vacinação estratégica de fêmeas bovinas com idade superior a oito meses, que já não tenham sido vacinadas com a B19, e para fêmeas bovinas adultas em focos de brucelose. Com a redução da prevalência a níveis aceitáveis, a vacinação em massa se torna desnecessária e as estratégias de controle são alteradas para medidas de erradicação, como é o caso do estado de Santa Catarina. Neste estado, a vacina contra a brucelose bovina foi suspensa em 2006, devido à soroprevalência dos animais ser de 0,06%, e as propriedades identificadas contendo surto de brucelose são interditadas e sanitizadas, além de haver vigilância e identificação de propriedades com ligação epidemiológica ao surto por movimento animal ou contato intensivo (BRASIL, 2004).

Vale ressaltar que as amostra B19 e RB51 são patogênicas para o homem, havendo inúmeros relatos na literatura de infecções accidentais, especialmente entre veterinários e vacinadores. Desta maneira, o uso de equipamentos de proteção individual como máscara, óculos, luvas e avental de manga longa, e seringa descartável durante a vacinação é crucial e extremamente importante (LAGE et al., 2008).

Vacinas seguras e que promovam uma boa resposta imune contra a brucelose em humanos atualmente não estão disponíveis. Entretanto, vacinas com cepas vivas-atenuadas já

foram muito utilizadas em áreas extensamente contaminadas na China e antiga União Soviética, na década de 1950, com redução de aproximadamente 5 a 11 vezes nos casos relatados de brucelose aguda (CORBEL et al., 2006).

A vacina era administrada por via epicutânea (escarificação de pele), e tinha eficácia máxima aos cinco meses após a vacinação e proteção de até um ano. Reações de hipertermia e aumento da consistência no local da aplicação chegavam a ocorrer em mais de 70% dos imunizados e menos de 10% apresentaram cefaleia, febre branda, letargia e após sucessivas aplicações induzia a hipersensibilidade e numerosas contra-indicações. Mais tarde, ainda na China, uma outra nova vacina foi produzida com outra cepa viva atenuada de *B. abortus*, mais virulenta que a primeira, que também causou problema à saúde da população e seu uso foi suspenso. Nos últimos anos, tem sido realizados estudos para o desenvolvimento de vacinas não-vivas utilizando frações celulares e vacinas através de cepas com mutações atenuantes (CORBEL et al., 2006; LAGE et al., 2008).

4 BRUCELOSE BOVINA E SAÚDE PÚBLICA

A brucelose, ao lado da tuberculose bovina e da raiva, são as mais importantes zoonoses do mundo, evidenciando dessa forma, o quanto a saúde pública e sanidade animal estão entrelaçadas. A maioria dos casos humanos de brucelose diagnosticados possuem forte caráter ocupacional, atingindo principalmente profissionais que desenvolvem atividades com certo contato ou exposição aos animais infectados e/ou suas secreções e fluidos corporais, incluindo médicos veterinários, zootecnistas, magarefes, criadores, tratadores e laboratoristas. A alimentação com produtos ou subprodutos preparados ou conservados inapropriadamente, oriundos de tais animais, também são causa frequente de brucelose humana (RADOSTITS et al., 2007; CARDOSO e COSTA, 2012).

Nas duas últimas décadas, as doenças veiculadas por alimentos têm emergido como uma importante e crescente preocupação para saúde pública em muitos países. Surtos frequentes causados por novos e antigos patógenos, o uso de antibióticos na criação de animais e a transferência de resistência a antimicrobianos ao homem, aliados ao receio a respeito de casos como a Encefalite Espongiforme Bovina (Bovine Spongiform Encephalitis - BSE) são apenas alguns exemplos das temáticas mais debatidas (DIAZ, 2011).

A pasteurização do leite trouxe redução significativa no impacto da doença em saúde pública. Entretanto, nos países em desenvolvimento, a brucelose ainda permanece como doença preocupante, onde leites e produtos lácteos contaminados oriundos de bovinos infectados representam um sério risco à saúde pública, devido à grande difusão da enfermidade através da ingestão dos mesmos (ACHA, 2001; NARDI JUNIOR et al., 2012).

O queijo fresco é uma importante fonte de contaminação, pois sua produção é frequentemente artesanal, utilizando leite não processado. Em queijos curados, por exemplo, já foram identificadas bactérias viáveis em até 100 dias, embora outros estudos afirmem que 60 dias é um tempo aceitável de cura suficiente para garantir a inocuidade do produto. Em produtos tipo requeijão obtidos do leite coalhado com coalho, as *Brucellas* spp., podem sobreviver em até 30 dias, entretanto se passarem pelo processo de acidificação do leite são seguros para o consumo (PESSEGUEIRO et al., 2003; DE PAULA et al. 2015).

Somado a estes fatores, a falta do conhecimento quanto à característica zoonótica da brucelose por esta via ainda é comum mesmo nos dias atuais, aumentando ainda mais o risco de transmissão desta enfermidade ao ser humano (LAWINSKY et al., 2010). Estudo realizado por RAMOS e colaboradores (2008), mostraram que de 583 pessoas entrevistadas pertencentes

a grupos ocupacionais de risco (trabalhadores rurais e magarefes), mais de 15% nunca tinham ouvido falar da doença e 78,3% não eram conscientes das formas de transmissão como um todo.

A segurança alimentar não é tarefa exclusiva do segmento da produção. Fornecer matéria-prima de qualidade é apenas uma das etapas de um processo que envolve toda a cadeia produtiva, especialmente a industrialização, abastecimento, distribuição e por fim, o consumo. Este princípio envolve todos os elos da produção de alimentos, portanto, a conscientização por parte de produtores, tratadores e técnicos é a única forma eficaz e duradoura para a implementação e sustentação de programas sanitários que objetiva o controle e erradicação de enfermidades em rebanhos animais, como o PNCEBT, pois somente com envolvimento de todos no controle da doença as metas e o sucesso dos programas serão alcançados (LAGE et al., 2008).

A conscientização e educação populacional dos riscos aos quais possam estar submetidos, somados ao auto reconhecimento desta mesma população como parte integrante da estrutura e execução de tais programas (exigência do cumprimento das normas), é o princípio chave para que ocorra diminuição da prevalência e consequentemente a erradicação da enfermidade. Entretanto, a execução de uma educação única em saúde pública é uma atividade complexa, uma vez que fatores como cultura, crenças, tradições, status social, ocupação, nível educacional, idade, etc, são sempre presentes. (LAGE et al., 2008; DIAZ, 2011).

Devem existir, portanto, soluções e medidas de educação em saúde nas escolas, locais de trabalho e comunidade como um todo, especialmente em áreas endêmicas, onde os riscos para a saúde e a importância econômica das zoonoses e doenças transmitidas por alimentos devem ser esclarecidos. Desta maneira, cada indivíduo estará envolvido e atuante de forma concisa de acordo com suas atribuições na sociedade, melhorando assim a saúde e a conscientização social de forma generalizada. Existirá de fato uma aceitação da responsabilidade pela proteção e sanidade dos animais, e consequentemente pela saúde pública como um todo, evitando o surgimento de doenças transmitidas pelo contato direto com animais, através de alimentos e subprodutos de origem animal (zoonoses), ou por meio de vetores e fômites ambientais (CORBEL et al., 2006).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A brucelose é uma zoonose de distribuição mundial e de caráter endêmico na maior parte do Brasil, que gera prejuízos econômicos grandiosos, incluindo perdas diretas causadas pela diminuição da produtividade dos animais acometidos, gastos com tratamento de doenças intercorrentes ou com diagnóstico. Além disto, as perdas indiretas, que estão intimamente relacionadas com sua característica zoonótica, como o diagnóstico, tratamento e afastamento das pessoas acometidas de suas atividades, provocam transtornos consideráveis, excepcionalmente para os grupos populacionais de risco.

As implicações negativas para a saúde pública, é um dos pontos principais da enfermidade, dada às diversas circunstâncias de como as pessoas possam se infectar. A constante educação e conscientização, principalmente no que se refere a prevenção e mecanismos de transmissão desta doença, devem ser sempre instituídas. Ressalta-se, portanto, a importância das ações dos órgãos de fiscalização e Médico Veterinária, bem como o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT), que contribui de forma única para a diminuição da prevalência da brucelose bovina, e consequentemente humana.

REFERÊNCIAS

- ACHA, P.N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales.** 3. Ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; p. 420. 2001.
- AGRAER - Agencia de Desenvolvimento Agrário e Extensão Rural. O agronegócio e o comércio mundial. **Governo do Estado do Mato Grosso do Sul.** 2015. Disponível em: <<http://www.agraer.ms.gov.br/o-agronegocio-e-o-comercio-mundial-sao-temas-de-palestra-de-fernando-lamas-e-rui-daher-em-sp/>>. Acesso em: 28 de julho de 2017.
- ALMEIDA, E.C.; FREITAS, A.A.; PONTUAL, K.A.Q.; et al.. Prevalence associated risk factors for bovine brucellosis in the state of Pernambuco, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 37, n. 5, suplemento 2, p. 3413-3424, 2016
- ALVES, A. J. S.; VILLAR, K. S. Brucelose Bovina e sua situação sanitária no Brasil. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP.** São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 9, n. 2 (2011), p. 12–17, 2011.
- ALVES, A.J.S.; GONÇALVES, V.S.P.; FIGUEIREDO, V.C.F.; et al.. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado da Bahia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** Belo Horizonte, v.61, p. 6-13, 2009.
- AZEVEDO, S.S.; FERREIRA NETO, J.S.; DIAS, R.A.; et al.. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Espírito Santo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** Belo Horizonte, v.61, p.19-26, 2009.
- BARBOSA, S.M. **Isolamento, tipificação e genotipagem de *Brucella abortus* isoladas de bovinos no Brasil.** 2009. 77 p. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2009.
- BAUMGARTEN, K.D. **Situação epidemiológica da brucelose bovina no estado de Santa Catarina, Brasil.** 2015. 34 p. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. São Paulo, 2015.
- BRASIL. Decreto nº 9.013, de 29 de março de 2017. **RIISPOA - Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal.** Brasília, 2017, 108p.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011.** 2011. Disponível em: <<http://www.apcbrh.com.br/files/IN62.pdf>>. Acessado em: 03 outubro de 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) /** organizadores, FIGUEIREDO, V.C.F.; LOBO, J.R., GONÇALVES, V.S.P. Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2006. 192 p.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Defesa Animal. **Portaria n.11, de 26 de janeiro de 2004. Excluir o Estado de Santa Catarina da obrigatoriedade de vacinação das fêmeas bovinas e bubalinhas contra a brucelose.** Diário Oficial da União, Brasília, 29 de janeiro de 2004, Seção 1, p.3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Morbidade do SUS por local de residência: Lista morbidade CID-10: Brucelose. Internações, Óbitos e Média de permanência em internação por ano processamento segundo Região. **Brasília: DATASUS.** 2014. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def>>. Acesso em: 29 maio de 2017.

CARDOSO, S.C.T.; COSTA, L.M.C. A brucelose no Brasil sob o enfoque da saúde pública. **Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO/IFAR.** 2012. Disponível em: <[http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/7mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/A%20BRUCELOSE%20NO%20BRASIL%20SOB%20O%20ENFOQUE%20DA%20SA%C3%9A%20P%C3%9ABLICA-TCC-revista%20PUC\[1\].pdf](http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/7mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/A%20BRUCELOSE%20NO%20BRASIL%20SOB%20O%20ENFOQUE%20DA%20SA%C3%9A%20P%C3%9ABLICA-TCC-revista%20PUC[1].pdf)>. Acesso em: 15 de junho de 2017

CARVALHO NETA, A.V; MOL, J.P.S; XAVIER, M.N; PAIXÃO; LAGE,A.P; SANTOS, R.L. Pathogenesis of bovine brucellosis. Review. **Veterinary Journal.** v.184, p.146–155, 2010.

CEPEA - Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada. **PIB do Agronegócio BRASIL 2016.** 2016. Disponível em: <<http://www.cepea.esalq.usp.br/br/pib-do-agronegocio-brasileiro.aspx>>. Acesso em: 28 de julho de 2017.

CFSPH. The Center for Food Security & Public Health. Bovine Brucellosis: *Brucella abortus*. Animal Disease Factsheets. **College of Veterinary Medicine**, Iowa State University, Ames, IA, USA. 2007. Disponível em:

<http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_abortus.pdf>. Acesso em: 28 de maio de 2017.

CLEMENTINO, I.J.; AZEVEDO, S.S. Bovine brucellosis: epidemiological situation in Brazil and disease control initiatives. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 37, n. 4, p. 2021-2034, jul./ago. 2016

CORBEL, M. J.; ELBERG, S. S.; COSIVI, O. (org.). Brucellosis in humans and animals. **Geneva**: WHO Press, 2006. p. 89.

COSTA, I. C.; MESQUITA, A. J.; LINHARES, G. F. C.; FREITAS, M. R. Emprego da reação em cadeia da polimerase, ELISA, soroaglutinação rápida e cultivo microbiológico na elucidação da etiologia da bursite cervical. **Revista brasileira de ciência veterinária**, Niterói, v. 8, n. 3, p. 155-159, set./dez. 2001.

COSTA, J.N.G; BORGES, J.M.; ROSALYND, V.R.M.; ALMEIDA, S.M.L.; ALVES, R.M.S.; SILVA, A.M.; OLIVEIRA, R.C. Brucelose humana no Brasil, perfil de casos no período de 2013 a 2015. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Ministério da Saúde**. 2016. Disponível em: <<http://www.sbm.org.br/medtrop2016/wp-content/uploads/2016/11/10500-Brucelose-humana-no-Brasil-perfil-de-casos-no-periodo-de-2013-A-2015.pdf>> Acesso em: 26 de novembro de 2017.

COSTA, M. Brucelose bovina e equina. In: CORREA, F. R; SCHAILD, A. L; MENDEZ, M. D. C. **Doença de ruminantes e equinos**. 2.ed. São Paulo. Varela, 2001. v.1, p. 187-197.

DEAN, A.S.; CRUMP, L.; GRETER, H.; SCHELLING, E.; ZINSSTAG. Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. V. 6, n.10, 2012.

DE PAULA, C.L; MIONI,M.S.R; APPOLINÁRIO, C.M;KATAYAMA, E.R; ALLENDORF, S.D; MEGID, J. Detecção de *Brucella* spp.. em leite bovino não pasteurizado através da Reação de Cadeia pela Polimerase (PCR). **Arquivo Instituto Biológico**, São Paulo, v. 82, p.1-5, 2015.

DIAS, I.C.L.; CASTRO, A.C.L. O Processo de abate de bovinos: implicações para a saúde e o ambiente. **Cadernos de Pesquisa**. v.18, n. especial, p.39-48, 2011.

DIAS, J.A.; MÜLLER, E.E.; DIAS, R.A.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Paraná. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.61, p.66-76, 2009.

DIAZ, B.M.Z. **Segurança alimentar na cadeia do leite: uma análise comparativa entre França e Brasil**. 2011. 133f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Lavras. Lavras, Minas Gerais. 2011.

FERREIRA NETO, J. S. **Situação epidemiológica da brucelose bovina no Brasil: bases para as intervenções**. 2009. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/vet/article/view/7669/5442>> Acesso em: 10 Junho 2017.

FIGUEIREDO, S.M.; ROCHA, V.C.M; HIGINO, S.S.S.; BATISTA, C.S.A.; ALVES, C.J.; CLEMENTINO, I.J.; AZEVEDO, S.S. Brucelose bovina no estado da paraíba: estudo retrospectivo. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.78, n.1, p.9-16, jan./mar., 2011.

FREITAS, F.A.D.; CAVALCANTI, M.L.; MARQUES, A.S.C.; MESQUITA, F.P.N.; AMORIM, A.S.; LEITE, A.I. Prevalência de brucelose em bovinos na região do Potengi, estado do Rio Grande do Norte. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.2, n.4, p.118-122, 2008.

GOMES, M.J.P. *Brucella* spp. **FAVET-UFRGS**. 2013. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/labacvet/files/G%C3%AAnero%20Brucella%204-2013-1.pdf>>. Acesso em: 10 de julho de 2017.

GONÇALVES, V.S.P.; DELPHINO, M.K.V.C.; DIAS, R.A.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Minas Gerais. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.61, p.35-45, 2009.

GONÇALVES, V.S.P.; RIBEIRO, L.A.; CALDAS, R.A.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Distrito Federal. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.61, p.14-18, 2009b.

GUIMARÃES, G.O. **Programa nacional de controle e erradicação de brucelose e tuberculose animal (PNCEBT): evolução no controle da brucelose bovina de 2001 a 2010**. 2011. 66 p. Monografia. Universidade de Brasília Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária. Brasília, Distrito Federal, 2011.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Indicadores IBGE: Estatística da Produção Pecuária junho de 2017.** 2017. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao_Pecuaria/Fasciculo_Indicadores_IBGE/abate-leite-couro-ovos_201701caderno.pdf>. Acesso em: 21 de Julho de 2017.

KLEIN-GUNNEWIEK, M.F.C.; AMAKU, M.; DIAS, R.A.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Rio de Janeiro. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** Belo Horizonte, v.61, p.77-84, 2009.

LAGE, A.P.; POESTER, F.P.; PAIXÃO, T.A.; *et, al.*. Brucelose bovina: uma atualização. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.32, n.3, p.202-212, jul./set. 2008.

LAWINSKY, M. L. J.; OHARA, P. M.; ELKHOURY, M. R.; FARIA, N. C.; CAVALCANTE, K. L. J. Estado da arte da brucelose em humanos. **Revista Pan-Amazônica de Saúde.** Ananindeua, v. 1, n. 4, p. 75-84, 2010.

LEAL FILHO, J.M. **Situação epidemiológica da brucelose bovina no estado de mato grosso do sul.** 2013. 85 p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2013.

MARVULO, M.F.V.; FERREIRA, F.; DIAS, R.A.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Rio Grande do Sul. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** Belo Horizonte, v.61, p. 93-102, 2009.

MAURELIO, A.P.V; SANTAROSA, B.P; FERREIRA, D.O.L.; MARTINS, M.T.A.; PAES, A.C.; MEGID, J. Situação epidemiológica mundial da brucelose humana. **Veterinária e Zootecnia.** 2016; 23(4): 547-560.

MEÇA, K.K.O.L.; VASCONCELOS, A.C.; MORO, L. Inibição de apoptose e retardo da maturação placentária: um provável mecanismo da retenção placentária na brucelose bovina (revisão de literatura). **Bioscience Journal**, Uberlândia, V. 22, n. 1, p. 163-174, 2006.

MEDEIROS, M.A.B.; NASCIF JUNIOR, I.A.; MATHIAS, L.A. Prevalência de brucelose bovina entre rebanhos fornecedores de leite de um laticínio em Itirapuã, estado de São Paulo. **Ars Veterinaria**, Jaboticabal, SP, v.27, n.3, 152-160, 2011.

MEGID, J.; MATHIAS, L.A. Brucelose, In: _____. **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia.** Rio de Janeiro: Roca, 1. ed., p.21-55. 2016.

MEGID, J.; RIBEIRO, M.G.; MARCOS JÚNIOR, G.; CROCCI, A.J. Avaliação das provas de soroaglutinação rápida, soroaglutinação lenta, antígeno acidificado e 2-mercaptoetanol no diagnóstico da brucelose bovina. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science.** vol.37 no.5 São Paulo. 2000.

MEMISH, Z.; BALKHY, H. Brucellosis and International Travel. **Journal of Travel Medicine**, v. 11, n. 1, p. 49-55, 2004.

MESQUITA FILHO, J. **Ocorrência da brucelose e tuberculose bovina e percepção de risos de produtores de leite, do município de Paranaíba, Mato Grosso do Sul.** 2013. 49 p. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade Medicina Veterinária. Araçatuba, São Paulo, 2013.

MIYASHIRO, S.; SCARCELLI, E.; PIATTI, R.M.; CAMPOS, F.R.; VIALTA, A.; KEID, L.B.; DIAS, R.A.; GENOVEZ, M.E. Detection of *Brucella abortus* dna in illegal cheese from São Paulo and Minas Gerais and differentiation of B19 vaccinal strain by means of the polymerase chain reaction (PCR). **Brazilian Journal of Microbiology.** 38:17-22. ISSN 1517-8283. 2007.

MORENO, E.; CLOECKAERT, A.; MORIYÓN, I. *Brucella* evolution and taxonomy. **Veterinary microbiology**, Amsterdam, [online], v. 90, n. 1-4, p. 209–227, dez. 2002.

NARDI JÚNIOR, G.; RIBEIRO, M.G.; MONTEIRO, F.M.; JESUS, T.L.; VIEIRA, R.M. **Brucelose em touros: uma visão da doença no Brasil com ênfase ao diagnóstico e sua importância ao agronegócio.** 2012. Disponível em: <<http://www.fateccht.edu.br/seer/index.php/tl/article/viewFile/155/143>>. Acesso em: 10 de novembro de 2017.

NEGREIROS, R.L.; DIAS, R.A.; FERREIRA, F.; et al.. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Mato Grosso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** Belo Horizonte, v.61, p. 56-65, 2009.

NICOLETTI, P. A short history of brucellosis. **Veterinary Microbiology**, v. 90, p. 5-9, 2002.

NIELSEN, K.; DUCAN, J.R. **Animal brucellosis**. Boca Raton, Fl: CRC press,1990.

OIE - ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE EPIZOOTIES. **Doenças e infestações listadas no OIE em vigor em 2017**. 2017. Disponível em: <<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2017/>> Acesso em: 14 de agosto de 2017.

PAHO - PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (Ed.). **Zoonoses and Communicable diseases common to man and animals**. 3. ed. Washington: World Health Organization, 2001. 378 p.

PAPPAS, G.; PAPADIMITRIOU, P.; AKRITIDIS, N.; CHRISTOU, L.; TSIANOS, E. V. The new global map of human brucellosis. **Lancet Infectious Disease**. v. 6, p. 91-99, 2006.

PAULIN, L. M.; FERREIRA NETO, J. S. A experiência brasileira no combate à brucelose bovina. **Arquivos do instituto biológico**. v. 69, n. 2, p. 105 – 112, 2002.

PAULIN, L.M. Brucelose. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo. v. 70, n. 2, p. 239-249, abr./jun., 2003.

PESSEGUEIRO, P.; BARATA, C.; CORREIA, J. Brucelose – uma revisão sistematizada. **Medicina Interna**, Vol. 10, N. 2, 2003

POESTER, F. P. **Manual de Zoonoses**: Brucelose. Curitiba: CRMV (PR, SC, RS), 2009.

POESTER, F. P.; GONÇALVES. V. S. P.; LAGE, A. P. Brucellosis in Brazil. **Veterinary Microbiology**, v.90, p. 55-62, 2002.

POESTER, F.P.; FIGUEIREDO, V.C.F.; LÔBO, J.R.; *et al.*. Estudos de prevalência da brucelose bovina no âmbito do Programa Nacional de Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose: Introdução. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.61, supl. 1, p.1-5, 2009.

POESTER, F.P.; GONÇALVES, V.S.O.; PAIXÃO, T.A.; SANTOS, R.L.; OLSEN, S.C.; SCHURIG,G.G.; LAGE, A.P. Efficacy of strain RB51 vaccine in heifers against experimental brucellosis. **Vaccine** 24 (2006) 5327–5334.

QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F. C. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. 512p.

RADOSTITS, O.M., GAY, C.C., HINCHCLIFF, K.W. & CONSTABLE, P.D. **Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats.** 10th ed. Saunders, Edinbourg. P. 2156, 2007.

RAMOS, T.R.R.; PINHEIRO JUNIOR, J.W.; MOURA SOBRINHO, P.A.; SANTANA, V.L.A.; GUERRA, N.R.; MELO, L.E.H.; MOTA, R.A. Epidemiological Aspects of an Infection by *Brucella abortus* in Risk Occupational Groups in the Microregion of Araguaína, Tocantins. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases** 2008;12(2):133-138.

REBHUM, W. C. **Doenças do Gado Leiteiro.** Roca, São Paulo, 2000, p. 642.

ROCHA, W.V.; GONÇALVES, V.S.P.; COELHO, C.G.N.F.L.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Goiás. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** Belo Horizonte, v.61, p.27-34, 2009.

SANTOS, R. L.; MARTINS, T. M.; BORGES, A. M.; PAIXÃO, T. A. Economic losses due to bovine brucellosis in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** Seropédica, v. 33, n. 6, p. 759-764, 2013.

SILVA, V.G.S.O.; DIAS, R.A.; FERREIRA, F.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Sergipe. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** Belo Horizonte, v.61, p.109-117, 2009.

SOLA, M.C.; FREITAS, F.A.; SENA, E.L.S.; MESQUITA, A.J. Brucelose bovina: revisão. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.18; p. 686. 2014.

SOUSA, M.G.S.; SALVARANI, F.M.; BOMJARDIM, H.A.; FONSECA JUNIOR, A.A.; PREIS, I.S.; BRITO, M.F.; LEITE, R.C.; BARBOSA, J.D. Infecção transplacentária e intrauterina por *Brucella abortus* em búfalos (*Bubalus bubalis*). **Pesquisa Veterinária Brasileira.** 35(11):882-888, novembro, 2015.

TENÓRIO, T.G.S.; MELO, L.E.H.; MOTA, R.A.; FERNANDES, C.H.C.; SÁ, L.M.; SOUTO, R.J.C.; PINHEIRO JÚNIOR, J.W. Pesquisa de fatores de risco para a brucelose humana associados à presença de brucelose bovina no município de correntes, estado de Pernambuco, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.75, n.4, p.415-421, 2008.

VILLAR, K.S.; AMAKU, M.; DIAS, R.A.; *et al.*. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Rondônia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.61, p.85-92, 2009.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Corbel M J (Org.). **Brucellosis in humans and animals**. Geneva: World Health Organization, 2006. 102 p.

XAVIER, M.N; PAIXÃO T.A; HARTIGHT,A.B; TSOLIS, R.M; SANTOS, R.L. Pathogenesis of *Brucella* spp.. **The Open Veterinary Science Journal**. v. 4, p.109-118 109, 2010.