



Brucelose Canina: Uma Abordagem Clínica

João Alison de Moraes Silveira¹, Glayciane Bezerra de Moraes², Karen Denise da Silva Macambira³, Francisco Antônio Félix Xavier Júnior⁴, Nathalie Ommundsen Pessoa *⁵, Janaina Serra Azul Monteiro Evangelista⁶

- ¹ Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, UFC, Fortaleza, CE, e-mail: silveira.jam@gmail.com
- ² Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará, UECE, Fortaleza, CE
- ³ Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, UECE, Fortaleza, CE
- ⁴ Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, UECE, Fortaleza, CE
- ⁵ Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará – Autor para correspondência e-mail. * nathaliope@gmail.com
- ⁶ Professora da Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, UECE, Fortaleza, CE

RESUMO: A brucelose canina é uma enfermidade infectocontagiosa crônica, caracterizada por abortos e esterilidade nas fêmeas e orquite e epididimite nos machos. É uma enfermidade que traz complicações aos proprietários de cães e criadores de cães, além de ser uma zoonose. Provocada principalmente pela bactéria *Brucella canis*, essa enfermidade é transmitida principalmente através de ingestão, contato oronasal ou conjuntival, inalação, contato venéreo ou por fômites. Para o diagnóstico preciso, é necessário que o médico veterinário utilize na rotina clínica bons exames complementares. Portanto, é necessário que profissionais veterinários tenham um bom conhecimento acerca da doença para realizar uma conduta clínica eficaz.

Palavras chave: brucella; cães

Canine Brucellosis: A Clinical Approach

ABSTRACT: Canine brucellosis is a chronic infectious disease, characterized by abortions and infertility in females and orchitis and epididymitis in males. It is a disease that brings complications to the kennels owners and dog breeders, and is a zoonosis. Mainly caused by the bacteria *Brucella canis*, this disease is transmitted primarily through ingestion, oronasal or conjunctival contact, inhalation, venereal contact or by fomites. For accurate diagnosis, it is necessary that the veterinarian use in good clinical routine exams. Therefore, it is necessary that veterinary professionals have a good knowledge about the disease to make an effective clinical management.

Keywords: brucella; dogs

Autor para correspondência e-mail. *nathaliope@gmail.com

Recebido em 10/03/2015; Aceito em 15/06/2015

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20150024>

INTRODUÇÃO

A brucelose canina é uma enfermidade infectocontagiosa crônica de caráter zoonótico e distribuição mundial, causada pela bactéria *Brucella canis*. É caracterizada, principalmente, por abortos e esterilidade nas fêmeas e orquite e epididimite nos machos (CORREA; CORREA, 1992; MATEU-DE-ANTONIO et al., 1994; AZEVEDO et al., 2003). Atualmente, a brucelose canina é um sério problema para proprietários de canil e criadores de cães. Quando essa patologia é introduzida em uma população de cães confinados, a infecção se dissemina rapidamente, levando a perdas econômicas e riscos para a saúde pública. Vale também ressaltar o caráter zoonótico da doença confirmado por relatos e em revisões de literatura, porém os mecanismos completos de infecção, invasão e propagação ainda são desconhecidos (LUCERO et al., 2005; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ et al., 2013)

ASPECTOS HISTÓRICOS

A brucelose tem vários sinônimos derivados das regiões geográficas em que a doença ocorre. Desde a época de Hipócrates, em 450 a.C., um tipo de febre caracterizada por remissões ou intervalos bastante regulares já era reconhecida ao longo do litoral mediterrâneo (DEES et al., 1981, GUERREIRO et al., 1984; MANTUR et al., 2007).

Em 1887, Sir David Bruce – médico escocês – isolou e identificou um organismo em cultura de tecido de baço de cinco soldados

britânicos em Malta. Este foi designado de *Micrococcus melitensis*, que produziu febre remitente em macacos inoculados. Um dos animais morreu e o organismo foi recuperado em cultura pura do fígado e baço (DEES et al., 1981; GUERREIRO et al., 1984; MANTUR et al., 2007).

Em 1897, Bernhard Bang, isolou bacilos gram-negativos no gado bovino, a partir de vacas que haviam abortado. Alice Evans, uma bacteriologista americana, mostrou em 1920 que o *M. melitensis* era um cocobacilo e que os microrganismos isolados por Bang e Bruce pertenciam ao mesmo gênero. Meyer e Shaw confirmaram suas observações e sugeriram a mudança do nome do gênero para *Brucella* em homenagem a Sir David Bruce (GUERREIRO et al., 1984; MANTUR et al., 2007).

Em 1966, nos Estados Unidos, Carmichael e Bruner descreveram pela primeira vez a *Brucella canis* como agente causal de abortamento em fêmeas da raça Beagle, ao isolar o microrganismo da placenta, do tecido fetal e de descargas vaginais dos animais afetados (MEGID et al., 2002; AZEVEDO et al., 2003).

ETIOLOGIA

O gênero *Brucella* foi classificado de acordo com diferenças na patogenicidade e preferência de hospedeiro, em seis espécies: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* e *B. neotomae* (MANTUR et al., 2007). A brucelose canina pode ser causada por quatro

das seis espécies do gênero *Brucella* (DEES et al., 1981; CORREA & CORREA, 1992; HIRSH & ZEE, 2003). Três destas – *Brucella melitensis*, *Brucella suis* e *Brucella abortus* – só produzem infecções ocasionais, enquanto a *B. canis* é, do ponto de vista epidemiológico, de maior importância. Ela afeta todas as raças de cães e, raramente, pode afetar os seres humanos (CORREA & CORREA, 1992; HIRSH & ZEE, 2003; WANKE, 2004).

Em condições de alta umidade, temperaturas baixas e sem luz solar, a *Brucella* pode permanecer viável por vários meses na água, fetos abortados, fezes, equipamentos e vestuário. Pode resistir à secagem, particularmente quando o material orgânico está presente, e pode sobreviver na poeira e no solo (DEES et al., 1981; CORREA & CORREA, 1992; HIRSH & ZEE, 2003).

A caracterização da genética molecular do gênero *Brucella* ocorreu quase exclusivamente durante a década de 90. O gênero, em si, é extremamente homogêneo, com todos os membros a apresentar uma homologia superior a 95%. A partir de estudos de hibridização de DNA-DNA por Verger et al. (1985) com 51 cepas de *Brucella* de todas as espécies, este gênero foi considerado mono-específico (DEES et al., 1981; CORREA & CORREA, 1992). A *Brucella canis* é um cocobacilo gram-negativo, pequeno, rugoso e intracelular facultativo (SCHIN & CARMICHAEL, 1999). A infecção natural em

cães é adquirida pela penetração do microrganismo nas mucosas do animal (LEDBETTER et al., 2009).

TRANSMISSÃO

A transmissão da *Brucella* pode ocorrer através de ingestão, contato oronasal ou conjuntival, inalação, contato venéreo, no útero ou por fômites. Corrimento vaginal, sêmen e materiais abortados de fêmeas infectadas contêm as maiores concentrações de microrganismos, mas urina, sangue, leite, saliva e secreções nasais também podem ser infecciosos (DEES et al., 1981; MALEK et al., 2008; LEDBETTER et al., 2009). A *B. canis* parasita um limitado número de espécies. Cães domésticos e canídeos selvagens são os mais suscetíveis (MINHARRO et al., 2005). Animais impúberes e sexualmente maduros (com mais de um ano de idade) estão igualmente expostos ao risco da infecção (AZEVEDO et al., 2003).

A transmissão do cão para o homem ocorre mais frequentemente nas pessoas que trabalham com cães potencialmente infectados (WANKE, 2004; KHAIRANI et al., 2006; LUCERO et al., 2009). Apesar disto, apenas os cães e outros canídeos selvagens são creditados como hospedeiros definitivos verdadeiros (SCHIN & CARMICHAEL, 1999). A transmissão inter-humana é rara (PESSEGUEIRO et al., 2003).

O modelo de infecção por *Brucella canis* em humanos ainda é pouco esclarecido.

A infecção por via oral pode ocorrer quando uma pessoa não realiza a devida higiene das mãos após manuseio de materiais contaminados, tais como placentas, mecônio, leite, saliva ou urina dos cães infectados, contendo quantidades elevadas de Unidades Formadoras de Colônias (UFC), o que pode levar à contaminação dos alimentos que possam ser ingeridos (SÁNCHEZ-JIMÉNEZ et al., 2013).

EPIDEMIOLOGIA

A infecção por *B. canis* foi comprovada em vários países dos diversos continentes, podendo-se afirmar que apresenta distribuição mundial (WANKE, 2004; MINHARRO et al., 2005; KHAIRANI et al., 2006). Em humanos é uma doença rara, com cerca de 35 casos de infecção por *B. canis* em seres humanos registrados em todo o mundo, tanto em infecções naturais como naquelas adquiridas em laboratório como doença ocupacional (CORREA & CORREA, 1992; AZEVEDO et al., 2003; LUCERO et al., 2009).

Na América Central e do Sul, levantamentos de prevalência foram realizados no México, Brasil, Argentina e Chile (GANDARA et al., 2001). É especialmente comum nos Estados Unidos, principalmente nos estados do sul, sendo relatadas ocorrências em 35 estados (LUCERO et al., 2009).

Os dados de prevalência da doença ainda são escassos. Estimativas no sul dos Estados Unidos e no Japão relatam um valor de

prevalência de 7-8% em cães irrestritos. No entanto, as verdadeiras taxas de prevalência e outros aspectos epidemiológicos da brucelose canina ainda são desconhecidos. As taxas de prevalência parecem elevadas no México (soropositividade em 28% de 500 cães testados) (MEGID et al., 2000) e no restante da América Central e do Sul, alcançando um intervalo entre 20-30% (SCHIN & CARMICHAEL, 1999). No Brasil, poucos relatos de isolamento de *B. canis* em cães tem sido publicados (MORAES et al., 2002; KEID et al., 2004).

Em estudo realizado no município de Natal, estado do Rio Grande do Norte, verificou-se ocorrência de 28,9% de soropositividade para *B. canis* em 416 animais analisados (FERNANDES et al., 2013), cujo percentual não é tão elevado quando comparado à outros estudos, como o de Megid e col., 2000, mas que justifica-se pelo fato de que as amostras foram provenientes de animais que não apresentavam histórico de problemas reprodutivos sugestivos de brucelose canina.

PATOGENIA

As *Brucellas* podem infectar células fagocitárias ou não fagocitárias, por mecanismos ainda não completamente caracterizados. No interior das células não fagocitárias as bactérias tendem a se localizar no retículo endoplasmático rugoso. Nas células do sistema imunológico, estes agentes usam vários mecanismos para evitar ou suprimir a

resposta bactericida do organismo (HIRSH & ZEE, 2003; PESSEGUEIRO et al., 2003).

O Lipopolissacarídeo S (LPS-S) tem papel fundamental na sobrevivência intracelular da *Brucella* pois apresenta baixa toxicidade para os macrófagos, baixa pirogenicidade e baixa atividade ferropênica, além de ser um fraco indutor do interferon e do fator de necrose tumoral, mas, paradoxalmente, é um indutor da interleucina 12 e dos linfócitos Th₁ (PESSEGUEIRO et al., 2003).

As rotas de entrada para o patógeno são a mucosa genital, oronasal ou conjuntiva. Após a penetração do agente no organismo, a bactéria é fagocitada por macrófagos e outras células do sistema imune e transportado para órgãos linfáticos, ocasionando linfadenopatia transitória. A bactéria passa a se replicar no interior de leucócitos ou no tecido linforeticular do fígado, baço e linfonodos, podendo provocar hiperglobulinemia (SUZUKI et al., 2008). Após intensa multiplicação nesses tecidos, a *B. canis* atinge a corrente sanguínea e uma bacteremia leucócito-associada distribui as bactérias sistemicamente (LEDBETTER et al., 2009), produzir as alterações patológicas típicas da doença (WANKE, 2004).

Essa bacteremia se desenvolve 1-4 semanas após a infecção e persiste por pelo menos 6 meses, podendo durar, de forma intermitente, até 64 meses. Os órgãos reprodutivos infectados são apenas o útero em cadelas prenhes (tecido gonadal de dependência

esteroidogênica) e os testículos, epidídimos e próstata de cães machos. Nas fêmeas, a *B. canis* coloniza as células epiteliais da placenta, levando ao óbito embrionário ou fetal, e aborto. Cadelas não prenhes não mostram sinais de infecção, porém podem albergar a bactéria na urina e em secreções vaginais. A persistência do agente em epidídimo e próstata faz com que a urina seja a principal via de eliminação em machos (SUZUKI et al., 2008).

SINAIS CLÍNICOS

A infecção por *B. canis* no cão adulto é muitas vezes assintomática. Animais mesmo estando assintomáticos ainda podem atuar como fontes de infecção da brucelose (FERREIRA et al., 2007). Os sinais clínicos, quando ocorrem, podem ser limitados a uma linfadenopatia periférica com ou sem infertilidade em ambos os sexos, raramente acompanhada de febre (FORBES & PANTEKOEK, 1988; CORREA & CORREA, 1992; KEID et al., 2004; LUCERO et al., 2009). A fase bacterêmica pode persistir por até 5 anos em cães não tratados (FORBES & PANTEKOEK, 1988; LEDBETTER et al., 2009).

O sinal clínico mais clássico da brucelose ocorre nas fêmeas prenhes e consiste em um aborto que ocorre geralmente no final da gestação, cerca de duas semanas antes da data programada para parição (45-59 dias). Embora esta seja a forma clássica, o aborto pode ocorrer em qualquer fase e é caracterizado

normalmente por autólise fetal e corrimento vaginal serosanguinolento de cor escura e/ou esverdeada com duração de uma a seis semanas (FORBES & PANTEKOEK, 1988; CORREA & CORREA, 1992).

Outros sinais são edema subcutâneo, congestão e hemorragia subcutânea em região abdominal. Filhotes sobreviventes têm uma linfadenopatia generalizada e podem levar a infecção até a maturidade sexual. A cadela infectada geralmente continua a ter ciclos estrais normais ou alterações pouco perceptíveis em seus ciclos. Machos maduros podem desenvolver orquite e epididimite resultando em aumento testicular. Nas infecções crônicas, a atrofia testicular unilateral ou bilateral, é a seqüela mais comum e o ejaculado possui células inflamatórias e um número reduzido de espermatozoides, ou mesmo azospermia (FORBES & PANTEKOEK, 1988; CORREA & CORREA, 1992; QUINN et al., 2005).

Defeitos espermáticos, diminuição da motilidade e da concentração espermáticas e do volume do ejaculado geralmente são observadas e alterações na qualidade seminal são evidentes por até cinco semanas pós-infecção, atingindo máxima intensidade na 8ª semana. Edema escrotal devido ao acúmulo de fluido serosanguinolento entre as túbicas e epididimal e dermatite na bolsa escrotal por lambadura podem ocorrer, juntamente com infecção secundária (FORBES & PANTEKOEK, 1988).

Alguns dos aspectos clínicos menos frequentemente observados no cão incluem disquespondilites, osteomielites, prostatite, abscessos viscerais, dermatite piogranulomatosa multifocal. Meningoencefalite e glomerulonefrite também têm sido relatadas em associação com infecção por *B. canis* (FORBES & PANTEKOEK, 1988; CORREA & CORREA, 1992; KEID et al., 2004; LEDBETTER et al., 2009). Há também a descrição por Dawkins *et al.*, 1982 de um caso de dermatite brucélica em um cão.

Lesões clínicas oculares, como uveíte anterior, coriorretinite, panuveíte, endoftalmite, panoftalmite, descolamento de retina, vitrite e ceratoconjuntivite tem sido relatadas em cães natural e experimentalmente infectados com *B. canis*. Histopatologicamente, iridociclite não granulomatosa, escleroceratoconjuntivite, vitrite, retinite e neurite óptica foram observadas. A inflamação ocular associada por *B. canis* é mais freqüentemente unilateral e é freqüentemente relacionada com hemorragia intraocular (CORREA & CORREA, 1992; HIRSH & ZEE, 2003; LEDBETTER et al., 2009).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da brucelose apenas é possível com o isolamento bacteriológico do agente causal (PESSEGUEIRO et al., 2003; KEID et al., 2007c; MANTUR et al., 2007). A hemocultura é o método de escolha, mas os espécimes

devem ser obtidos anteriormente à administração de antibióticos e necessitam períodos prolongados de incubação. Além disso, a incapacidade de detectar o patógeno é uma ocorrência frequente (MANTUR et al., 2007).

Foi comprovada a eficiência da associação entre métodos diretos e indiretos, como o uso da cultura de sangue associada ao PCR, especialmente o PCR genital, como ferramentas importantes para o diagnóstico da brucelose canina (KEID et al., 2009).

Diagnóstico Clínico

Os dados clínicos e anamnese devem sempre ser usados em conjunto com sorologia e bacteriologia para chegar a um diagnóstico definitivo (WANKE, 2004). O histórico de abortamento recente em fêmeas e o aparecimento de machos com orquite, epididimite e/ou outros sinais clínicos da brucelose aumentam a suspeita clínica (MEGID et al., 2002). Porém, uma vez que a sintomatologia da brucelose é, muitas vezes, inespecífica, é importante, para a suspeita clínica, obter uma história detalhada, com base em informações epidemiológicas (PESSEGUEIRO et al., 2003; MANTUR et al., 2007).

O hemograma não é muito específico (MEGID et al., 2000), podendo demonstrar anemia, contagem de leucócitos normal ou baixa, com linfocitose relativa e trombocitopenia. A proteína C reactiva (RCP)

está geralmente elevada e a velocidade de sedimentação (VS) é variável, tendo pouca importância diagnóstica. Pode ainda haver elevação das enzimas hepáticas, achado também inespecífico (PESSEGUEIRO et al., 2003).

Diagnóstico Sorológico e Molecular

A sorologia é bastante empregada no diagnóstico da brucelose canina (MINHARRO et al., 2005). Os diferentes tipos de diagnóstico sorológico variam em sensibilidade e especificidade, levando a falsos positivos e negativos, dependendo do estágio da doença e do antígeno ou o método utilizado para o teste (WANKE, 2004; KEID et al., 2007a; KEID et al., 2009). Em análise da reatividade a antígenos de *B. canis*, o ELISA permite uma clara separação entre amostras positivas e negativas, indicando que este é um teste específico e sensível para a detecção de anticorpos anti-*Brucella* em soro canino (BARROUIN-MELO et al., 2007).

Como a brucelose canina é uma doença crônica, a principal imunoglobulina a ser detectada pelos testes diagnósticos é a IgG, no final da primeira semana da doença. Anticorpos contra *Brucella* podem ser detectados 2 semanas pós-infecção. Estas são desenvolvidas contra a parede e proteínas citoplasmáticas das bactérias (WANKE, 2004).

Os testes sorológicos habitualmente utilizados detectam antígenos da *B. abortus*, que fazem reação cruzada com a *B. melitensis* e

a *B. suis*, mas não com a *B. canis*. A identificação desta espécie requer testes específicos raramente disponíveis (PESSEGUEIRO et al., 2003; MINHARRO et al., 2005).

Uma vez que a *B. canis* é uma *Brucella* que não possui a cadeia O do lipopolissacarídeo (LPS) da parede celular completa e tem morfologia rugosa, os antígenos preparados com amostras lisas de *Brucella*, como a *B. abortus* para diagnóstico da brucelose bovina, não são capazes de detectar anticorpos anti-*B. canis*, sendo necessária a utilização de antígenos preparados com amostras de *B. canis* ou *B. ovis* (MINHARRO et al., 2005).

Há cinco métodos de diagnóstico sorológico utilizado na prática hoje que variam em sensibilidade, especificidade e complexidade: Teste rápido de aglutinação em lâmina com ou sem 2-mercaptoetanol (2ME); Teste de aglutinação em tubo com ou sem adição de 2-mercaptoetanol (2ME); Imunodifusão em gel de ágar (IDGA); Testes de ELISA com antígeno de parede celular de proteína citoplasmática e Imunofluorescência indireta. Antígenos utilizados nestas reações podem ser lipopolissacarídeos (LPS) da parede celular de bactérias *B. ovis*, da cepa patogênica de *B. canis* (RM 6/66) ou da estirpe menos mucóide (M-) de *B. canis*.

Estudos mostram que testes utilizando antígenos feitos a partir de *B. ovis* e *B. canis* (RM 6/66) levam a 62% de falsos-positivos,

enquanto que aqueles feitos usando a M-, tem menos falsos-positivos reações (WANKE, 2004).

Para diminuir o número de reações falso-positivas, alguns testes incluíram o tratamento prévio dos soros com 0,2M de 2-mercaptoetanol (2ME) que elimina a interferência de IgM não específica, aumentando a especificidade sem alterar a sensibilidade do teste. O 2ME desnatura a IgM pela destruição das pontes dissulfídicas, minimizando, assim, as ligações inespecíficas (MATEU-DE-ANTONIO et al., 1994; MINHARRO et al., 2005).

Se a reação for positiva, o teste deve ser repetido adicionando 2-mercaptoetanol (2ME). Se desta vez esta reação for negativa, ela deve ser repetida pelo menos 15 dias depois, para se certificar de que o falso-positivo foi devido a uma reação cruzada, e não a uma infecção precoce, onde a troca de IgM para IgG ainda não havia ocorrido (WANKE, 2004).

Diagnóstico Bacteriológico

O cultivo da bactéria a partir de amostras coletadas é um método de alta especificidade diagnóstica, pois demonstra o agente etiológico da doença. Entretanto, sua sensibilidade pode ser baixa em função de vários parâmetros, como a eliminação intermitente da bactéria, material mal coletado e mal conservado, uso de antibióticos, dentre outros fatores. Infelizmente, um resultado negativo não confirma a cura, uma vez que as

bactérias podem ser temporariamente ausentes do tecido cultivado (WANKE, 2004).

A identificação de cepas de *Brucella* pode ser feita por testes de classificação padrão, incluindo Gram, Ziehl-Neelsen modificado (MZN), características de crescimento, atividade de oxidase, atividade de urease, produção de H₂S (4 dias), tolerância a corantes, como fucsina básica (1:50000 e 1:100000) e tionina (1:25000, 1:50000 e 1:100000). O diagnóstico diferencial inclui *Streptococcus B-hemolíticos*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Streptomyces*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Herpesvírus Canino*, *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii*. (CORREA & CORREA, 1992; KEID et al., 2007b).

A *B. canis* pode ser isolada de diversas secreções. Sangue, urina, sêmen, e secreções vaginais durante o estro, pós-aborto e pós-parto ou, mais raramente, outros líquidos orgânicos como líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial ou pus dos abscessos podem ser utilizados. Da mesma forma tecidos, como dos linfonodos, baço, fígado, medula óssea, próstata, vesícula seminal, epidídimos e fetos abortados também podem ser utilizados (MEGID et al., 2002; MEGID et al., 2008). Amostras desses materiais devem ser coletadas de forma asséptica e transportadas quando forem processadas em poucas horas ou congeladas a -20°C caso o tempo entre a coleta e o processamento laboratorial seja longo

(MINHARRO et al., 2005).

TRATAMENTO

As tentativas terapêuticas em brucelose canina são questionáveis em função da localização intracelular do microrganismo (MEGID et al., 2000; KEID et al., 2007c). A maioria dos antibióticos não é capaz de alcançá-la adequadamente, o que requer a utilização de antibióticos com boa penetração (PESSEGUEIRO et al., 2003).

A *B. canis* também é sensível a relativamente poucos antibióticos (WANKE, 2004). Os padrões de susceptibilidade *in vitro* de *B. canis* isolados apresentam baixa correlação com a eficácia do tratamento *in vivo*. *In vitro* é suscetível a uma ampla variedade de antimicrobianos, no entanto, a localização e o fracasso de diversos antimicrobianos para atingir concentrações intracelulares suficientes limitam a ação da maioria dos medicamentos, diminuindo significativamente suas eficácias clínicas (PESSEGUEIRO et al., 2003; LEDBETTER et al., 2009).

O tratamento da brucelose canina requer período prolongado de terapia antimicrobiana (maior que seis semanas) e pode resultar na não erradicação definitiva da infecção. A melhor terapia antimicrobiana para brucelose canina é atualmente desconhecida. A antibioticoterapia na brucelose canina reduz a sintomatologia e a reincidência das complicações. Muitos antibióticos têm sido utilizados, isoladamente ou em combinação, e nenhum foi 100% eficaz

na erradicação da doença. Também foi demonstrado que deve ser utilizada terapêutica combinada, uma vez que tratamentos com apenas uma droga (monoterapias), além de não serem bem sucedidos, apresentam taxas de recidivas demasiadamente elevadas (PESSEGUEIRO et al., 2003; WANKE, 2004).

A bacteremia é comum após o tratamento. Em alguns casos a bacteremia foi eliminada e, títulos negativos de anticorpos foram obtidos, no entanto, as bactérias permanecem vivas nos tecidos. Wanke et al.(2000) observou um caso em que um cão infectado apresentou títulos negativos imediatamente após o tratamento, mas ao mesmo tempo foram isoladas bactérias em seu sêmen (WANKE, 2004).

Os resultados mais práticos e mais eficazes do tratamento da brucelose canina *in vivo* têm sido obtidos com combinações de dois antimicrobianos, sendo um o aminoglicosídeo estreptomicina e o outro uma tetraciclina, como, o cloridrato de tetraciclina, doxiciclina, minociclina quando administrados durante os primeiros 3 meses de infecção. Alguns autores são unânimes em concluir que a politerapia reduz o número de recidivas, principalmente se a estreptomicina for um dos antibióticos usados (SCHIN & CARMICHAEL, 1999; PESSEGUEIRO et al., 2003; QUINN et al., 2005).

Dentre os vários protocolos de tratamento desenvolvidos ao longo dos anos,

quatro mostraram-se relativamente eficazes de acordo com diversos autores:

I-Tetraciclina oral (30 mg/ kg), a cada 8 horas, durante 30 dias e estreptomicina IM (20 mg/kg), a cada 24 horas, nos dias 1-7 e 24-30 do tratamento.

II-Tetraciclina oral (30 mg/kg), a cada 12 horas, durante 28 dias e Estreptomicina EV (20 mg/kg), a cada 24 horas, durante 14 dias consecutivos, no início do tratamento.

III-Minociclina (10 mg/kg), a cada 24 horas, juntamente com Estreptomicina IM (4,5 mg/kg), durante 7 dias.

VI-Oxitetraciclina de longa duração IM (20 mg/kg) uma vez por semana, durante 4 semanas, acompanhada de Estreptomicina, a cada 24 horas, durante os primeiros 7 dias.

O tratamento não é recomendado para cães em canis de reprodução, pois o tratamento é caro e a cura dos sinais clínicos é de difícil obtenção, especialmente nos machos cronicamente infectados. Esses costumam permanecer estéreis por danos irreversíveis aos testículos e epidídimos e podem continuar a transmitir a doença (SCHIN & CARMICHAEL, 1999; WANKE, 2004).

Animais infectados devem ser eliminados de programas de cobertura e submetidos à antibioticoterapia, reduzindo, dessa forma, a possibilidade de transmissão ao ser humano (MEGID et al., 2000). A esterilização ou castração são creditadas como formas de reduzir o risco de transmissão de

cães infectados (SCHIN & CARMICHAEL, 1999). É importante ressaltar que todos os cães castrados devem receber quimioterapia. Em relato de Megid et al. em 1998, a efetividade da terapia antimicrobiana aliada à castração obteve 91,6% de cura em 12 cães naturalmente infectados e acompanhados sorologicamente dois meses após o término do tratamento antimicrobiano (SCHIN & CARMICHAEL, 1999; MEGID et al., 2002). Animais sexualmente intactos devem ser castrados antes de iniciar a quimioterapia da brucelose canina para reduzir o risco de transmissão e remover potenciais reservatórios da infecção.

Sorologicamente, uma boa resposta à terapêutica implica descida do título de anticorpos e desaparecimento das IgM (PESSEGUEIRO et al., 2003). Mesmo fêmeas não tratadas podem parir, mas os filhotes nascem infectados, mantendo assim a doença nos canis (WANKE, 2004).

O tratamento não é recomendado para cães reprodutores, ou quando um longo prazo (3 meses) de seguimento é improvável. Os insucessos do tratamento são especialmente comuns em machos infectados, onde os organismos estão geralmente instalados na próstata e epidídimo (SCHIN & CARMICHAEL, 1999).

Outro fator complicador no tratamento da brucelose canina é o potencial zoonótico da *B. canis*. Em geral, os seres humanos são relativamente resistentes à infecção por *B.*

canis, desenvolvem apenas doença leve, e são prontamente responsivos à terapia antimicrobiana; entretanto, em casos raros, complicações sérias como endocardite, hepatite, meningite, osteomielite e abscessos viscerais podem se desenvolver (PESSEGUEIRO et al., 2003; LEDBETTER et al., 2009).

Todas estas questões devem ser discutidas com os proprietários antes de decidir seguir o tratamento e todos os outros cães dentro do domicílio devem ser analisados sorologicamente para a brucelose em pelo menos uma ocasião. Contudo, deve-se ressaltar que a terapia deve ser rigorosamente avaliada pelo médico veterinário e indicada exclusivamente em condições específicas (MEGID et al., 2002; PESSEGUEIRO et al., 2003). Dessa forma, a eliminação de cães comprovadamente infectados continua sendo o único método comprovado de erradicação da *B. canis* (SCHIN & CARMICHAEL, 1999; DEES et al., 1981).

Vacinas que utilizam DNA recombinante são candidatos promissores para prevenção da doença, pois são mais seguras e bem definidas. Os anticorpos induzidos pela a formulação da vacina BLSOmp31 pode promover a morte da *B. canis* por ativação do complemento, opsonização e fagocitose ou através da promoção de toxicidade celular dependente das células NK ou outras células assassinas durante a vida extracelular deste

patógeno no soro ou nos tecidos das mucosas, mostrando-se eficaz na prevenção do risco de infecção por *Brucella canis* (CLAUSSE et al., 2013).

CONCLUSÃO

A Brucelose Canina tem potencial zoonótico e é uma enfermidade de singular relevância, visto que os criadores de cães não costumam adotar medidas de prevenção e controle da enfermidade por desconhecimento, custo dos exames ou ainda por desconsiderarem sua importância. Por isso, uma vez que tentativas terapêuticas em brucelose canina são questionáveis deve-se ter cuidados na manipulação dos animais e proceder a higiene rigorosa em canis; além de identificar e eliminar de programas de cobertura os animais que obtiveram resultados positivos ao exame laboratorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, S.S.; VASCONCELLOS, S.A.; ALVES, C.J.; KEID, L.B.; GRASSO, L.M.P.S.; MASCOLLI, R.; PINHEIRO, S.R. Inquérito sorológico e fatores de risco para a brucelose por *Brucella canis* em cães do município de Santana de Parnaíba, Estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, n. 4, p. 156–160, 2003.

BEER, J. **Doenças Infecciosas em Animais Domésticos**. São Paulo, Roca, 1988. 398p. Bio Express Comércio de Produtos Médicos e Hospitalares Limitada - EPP. Micropath-antígeno bacterianos corados, 2004.

CLAUSSE, M.; DÍAZ, A.G.; GHERSI, G.; ZYLBERMAN, V.; CASSATARO, J.; GIAMBARTOLOMEI, G.H.; GOLDBAUM, F.A.; ESTEIN, S.M. The vaccine candidate BLSOmp31 protects mice against *Brucella canis* infection. **Vaccine**, v. 31, n. 51, p. 6129–6135, 2013.

CORREA, W.M.; CORREA, C.N.M. **Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos**. São Paulo, Medsi, 1992. 844p.

DEES, S.B.; HOLLIS, D.G.; WEAVER, R.E.; MOSS, C.W. Cellular Fatty Acids of *Brucella canis* and *Brucella suis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 111–112, 1981.

FERNANDES, A.R.F.; FERNANDES, A.G.F.; ROTONDANO, T.E.F.; ALVES, C.J.; KLIM, P.C.P; MOTA, R.A.; AZEVEDO, S.S. Inquérito sorológico e molecular da brucelose canina no município de Natal, Estado do Rio Grande do Norte. **Ciência Rural [online]**, v. 43, n. 9, p. 1629–1635, 2013.

FORBES, L.B.; PANTEKOEK, J.F. *Brucella canis* Isolates from Canadian Dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.29, 1988.

GANDARA, B.; MERINO, A.L.; ROGEL, M.A.; ROMERO, E.M. Limited Genetic Diversity of *Brucella* spp. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 1, p. 235–240, 2001.

HIRSH, E.C.; ZEE, Y.C. **Microbiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. 446p.

KEID, L.B.; SOARES, R.M.; VIEIRA, N.R.; MEGID, J.; SALGADO, V.R.; VASCONCELLOS, S.A.; COSTA, M.; GREGORI, F.; RICHTZENHAIN, L.J. Diagnosis of Canine Brucellosis: Comparison between Serological and Microbiological Tests and a PCR Based on Primers to 16S-23S rDNA Interspacer. **Veterinary Research Communications**, v. 31, p. 951–965, 2007.

KEID, L.B.; SOARES, R.M.; MORAIS, Z.M.; RICHTZENHAIN, L.J.; VASCONCELLOS, S.A. *Brucella* spp. isolation from dogs from commercial breeding kennels in São Paulo state, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 161–166, 2004.

KEID, L.B.; SOARES, R.M.; VASCONCELLOS, S.A.; MEGID, J.; SALGADO, V.R.; RICHTZENHAIN, L.J. Comparison of agar gel immunodiffusion test, rapid slide agglutination test, microbiological culture and PCR for the diagnosis of canine brucellosis. **Veterinary Science**, v. 86, p. 22–26, 2009.

KEID, L.B.; SOARES, R.M.; VASCONCELLOS, S.A.; CHIEBAO, D.P.; MEGID, J.; SALGADO, V.R.; RICHTZENHAIN, L.J. A polymerase chain reaction for the detection of *Brucella canis* in semen of naturally infected dogs. **Theriogenology**, v. 67, p. 1203–1210, 2007.

KEID, L.B.; SOARES, R.M.; VASCONCELLOS, S.A.; CHIEBAO, D.P.; SALGADO, V.R.; MEGID, J.;

RICHTZENHAIN, L.J. A polymerase chain reaction for detection of *Brucella canis* in vaginal swabs of naturally infected bitches. **Theriogenology**, v. 68, p. 1260–1270, 2007.

KHAIRANI-BEJO, S.; ARDHY-ADNAN; BAHAMAN, A.R.Z. Investigation of Canine Brucellosis in Klang Valley Malaysia. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 5, n. 1, p. 42–44, 2006.

LEDBETTER, E.C.; LANDRY, M.P.; STOKOL, T.; KERN, T.J.; MESSICK, J.B. *Brucella canis* endophthalmitis in 3 dogs: clinical features, diagnosis, and treatment. **Veterinary Ophthalmology**, v.12, n.3, p. 183–191, 2009.

LUCERO, N.E.; CORAZZA, R.; ALMUZARA, M.N.; REYNES, E.; ESCOBAR, G.I.; BOERI, E.; AYALA, S.M. Human *Brucella canis* outbreak linked to infection in dogs. **Epidemiology and Infection**, p. 1–6, 2009.

MALEK DOS REIS, C.B.; HOFFMANN, R.C.; SANTOS, R.S.; TURRI, R.J.G.; ORIANI, M.R.G. Pesquisa de anticorpos anti-*Brucella canis* e anti-*Brucella abortus* em cães errantes da cidade de São João da Boa Vista, Estado de São Paulo, Brasil (2002-2003). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 45, n. 1, p. 32–34, 2008.

MANTUR, B.G.; AMARNATH S.K.; SHINDE R.S. Review of clinical and laboratory features of human *Brucellosis*.

Indian Journal of Microbiology, v. 25, n. 3, p. 188–202, 2007.

MATEU-DE-ANTONIO, E.M.; MARTIN, M.; CASAL, J. Comparison of serologic tests used in canine brucellosis diagnosis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 6, p. 257–259, 1994.

MEGID, J.; MORAES, C.C.G.; JUNIOR, G.M.; AGOTTANI, J.V.B. Perfil sorológico, isolamento bacteriano e valores hematológicos e urinários em cães naturalmente infectados com *Brucella canis*. **Ciência Rural**, v. 30, n. 3, p. 405–409, 2000.

MEGID, J.; RIBEIRO, M.G.; MORAES, C.C.G.; NARDI JÚNIOR, G.; PAES, A.C.; PRESTES, N.C.; LISTONI, F.J.P. Brucelose Canina - Relato De Caso. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 69, n. 4, p. 103–106, 2002.

MINHARRO, S.; COTTORELLO, A.C.P.; MIRANDA, K.L.; STYNEN, A.P.R.; ALVES, T.M.; LAGE, A.P. Diagnóstico da brucelose canina: dificuldades e estratégias. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 29, n. 3/4, p. 167–173, 2005.

MORAES, C.C.G.; MEGID, J.; SOUZA, L.C.; CROCCI, A.J. Prevalência da brucelose canina na microrregião da Serra de Botucatu, Estado de São Paulo. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 69, n. 2, p. 7–10, 2002.

PESSEGUEIRO, P.; BARATA, C.; CORREIA, J. Brucelose – uma revisão sistematizada, **Revista da Sociedade**

Portuguesa de Medicina Interna, v. 10, n. 2, 2003.

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. SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, M.M.; GIRALDO-ECHEVERRI, C.A.; OLIVEIRA-ANGEL, M. Infección por *Brucella canis* en humanos: propuesta de um modelo teórico de infección a través de la ruta oral. **Infectio**, v. 17, p. 193–200, 2013.

SHIN, S.; CARMICHAEL, L.E. Canine Brucellosis Caused by *Brucella Canis*. **International Veterinary Information Service**, 1999.

SUZUKI, E.Y.; PENHA, G.A.; UEDA, F.S.; SALVARANI, R.S.; ALVES, M.L. Brucelose canina: Revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 10, 2008.

WANKE, M.M. Canine brucellosis. **Animal Reproduction Science**, v. 82–83, p. 195–207, 2004.