



ZOONOSES

Leptospirose e Brucelose



Introdução

→ Zoonose

- Significado etimológico: “doença animal”;
- “Doenças ou infecções naturalmente transmissíveis entre animais vertebrados e seres humanos” (WHO)

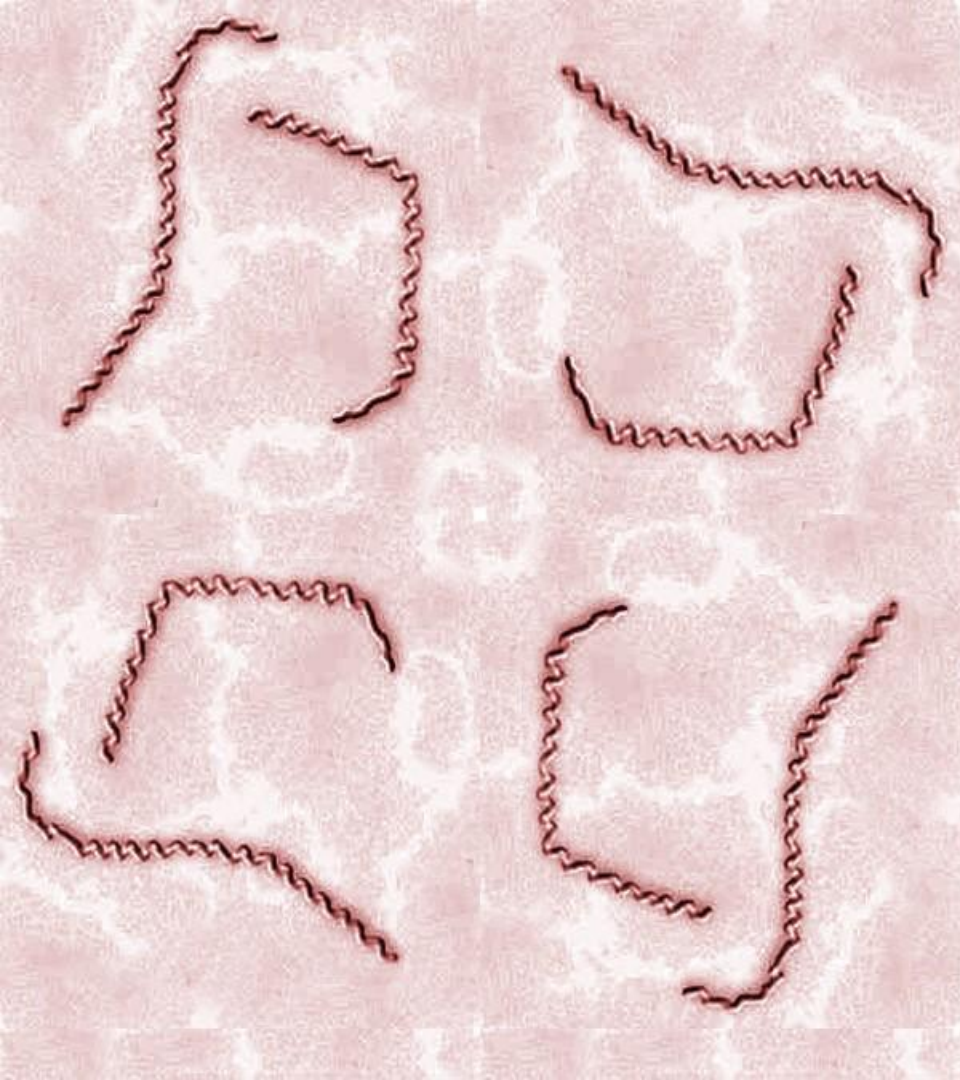
→ Leptospirose

- Zoonose mais difundida que causa um importante problema de saúde pública;
- É causada por espiroquetas pertencentes ao gênero *Leptospira*, que compreende espécies saprófitas e patogênicas;
- Ocorre em áreas rurais e urbanas de regiões tropicais, subtropicais e temperadas.

→ Brucelose

- Também conhecida como “Febre de Malta”, “de Gibraltar”, “Febre Mediterrânea” ou “Febre Ondulante”;
- Doença infecciosa causada por diferentes espécies do gênero *Brucella*, transmitidas dos animais para os homens;
- A infecção ocorre por meio de contato direto com animais doentes, ingestão de leite não pasteurizado, produtos lácteos contaminados, carne mal passada e seus subprodutos.



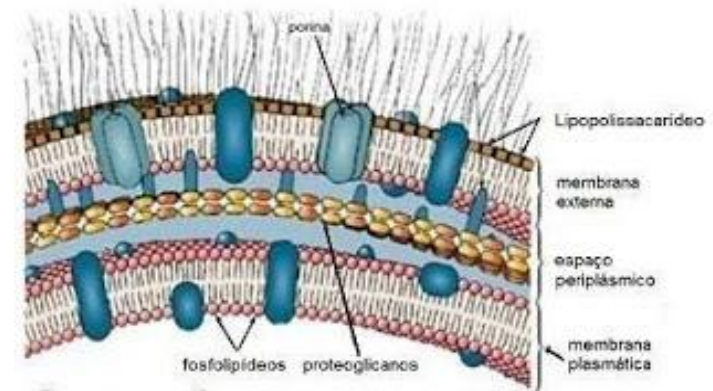
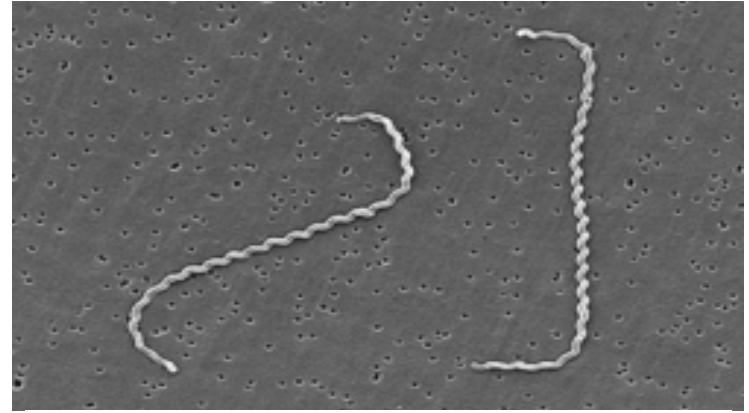


Leptospira interrogans -
Leptospirose



Morfologia

- Pertence a família *Leptospiraceae*;
- Bactéria Gram-negativa;
- Grupo das espiroquetas (filo):
 - ◆ Forma espiralada; conformação helicoidal;
- Motilidade: Presença de dois flagelos periplasmáticos nas extremidades;
- 6-12 μm de comprimento e 0,1 a 0,2 μm de diâmetro



Gram negativo

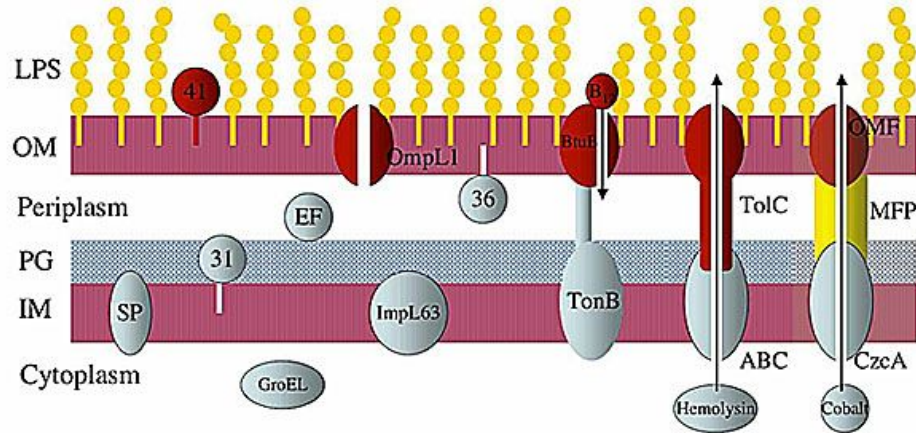
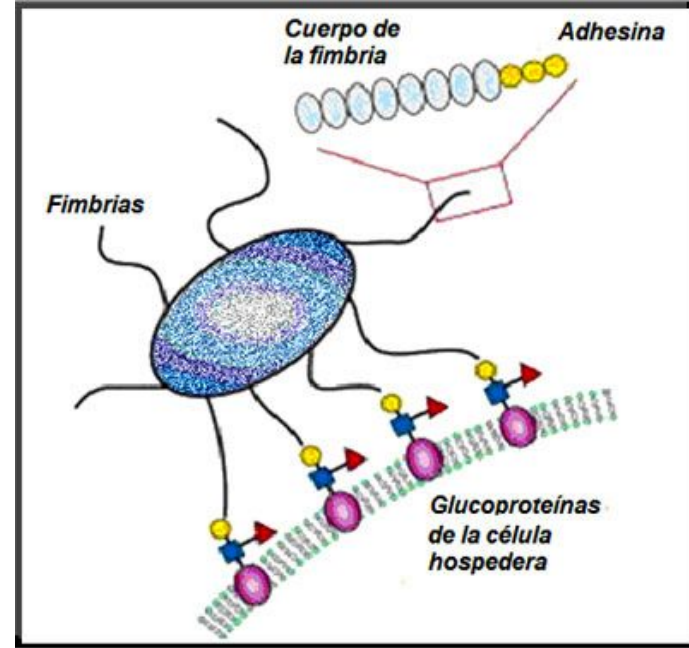
Condições de cultivo

- Meio: EMJH modificado (formação do anel de Dinger)
- Temperatura ótima: 26 °C a 30 °C
- pH: 7,2-7,4
- Meio aeróbio



Patogenicidade e fatores de virulência

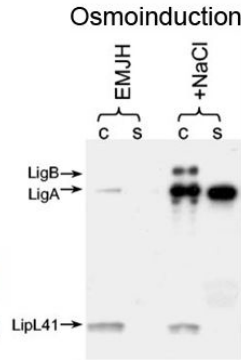
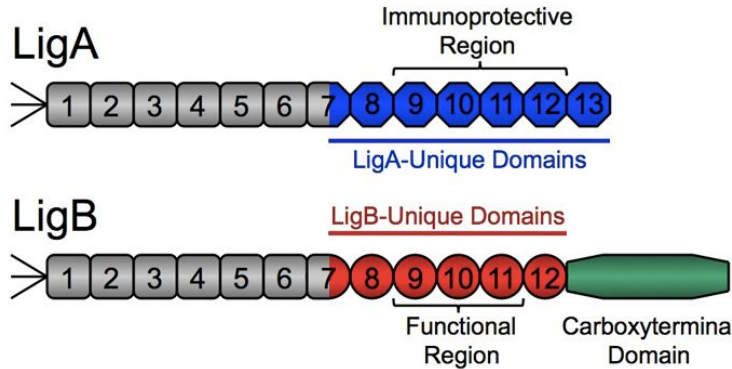
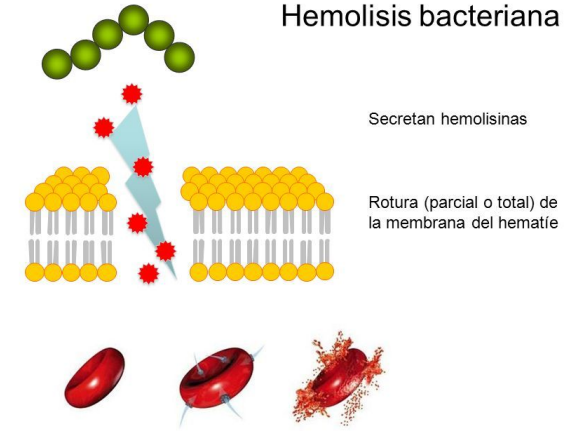
→ Motilidade e a habilidade da *Leptospira* se mover em meios viscosos e aquosos



→ LPS → bactéria Gram-negativa
→ Proteínas da membrana externa (OMPs - *outer membrane proteins*) e outras proteínas de superfície

Patogenicidade e fatores de virulência

- Ortólogos de proteínas hemolisinas Tly encontradas em *L. interrogans*:
- Proteína TlyC pode ligar-se a componentes da matriz extracelular (ECM - *extracellular matrix components*)



- LigA, LigB, LigC (proteínas): contém um domínio semelhante à imunoglobulina bacteriana
- LigA e LigB ligam-se a componentes da matriz extracelular

Patogenicidade e fatores de virulência

- Esfingomielinases (enzima):
 - ◆ Possível função na virulência ou para sobrevivência no mamífero hospedeiro;
 - ◆ Inclui a hemolisina SphH formadora de poros

- Reconhecimento de moléculas adesivas da matriz, que podem mediar a colonização do hospedeiro;

- *L. interrogans* liga-se a uma variedade de linhagens celulares;

- OmpL36, OmpL37, OmpL47 e OmpL54: funções dessas proteínas são desconhecidas;

- Lipoproteína LipL32: é expressa durante a infecção humana;

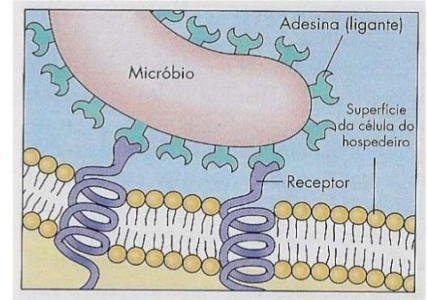
- Loa22:
 - Primeiro fator de virulência geneticamente descrito em *Leptospira*;
 - Papel na patogênese, mas sua função ainda não é conhecida;
 - Candidato para auxiliar no desenvolvimento de vacinas.



Patogenicidade e fatores de virulência

- Proteínas Lsa27 e Lsa63: são expostas à superfície e reativas com amostras de soro de pacientes com leptospirose, sugerindo possível papel na adesão e patogênese na célula do hospedeiro

ADESÃO BACTERIANA



- As leptospiras patogênicas possuem a capacidade de se adaptar às mudanças de condições ambientais para condições fisiológicas: isso pode facilitar a invasão e o estabelecimento da doença no hospedeiro

Transmissão

→ Animais:

- ◆ Cães, porcos, cavalos, roedores
- ◆ Carregam a bactéria na urina
- ◆ Podem não apresentar sintomas

→ Humanos:

- ◆ Contato com a urina ou outros fluidos de animais infectados
- ◆ Contato com comida, água ou solo contaminado com a urina de animais infectados



Ciclo de vida da *Leptospira interrogans*



Manifestações clínicas

→ Fase discreta:

- ◆ febre repentina;
- ◆ mal-estar;
- ◆ dores musculares (mialgia), de cabeça e no tórax;
- ◆ olhos vermelhos;
- ◆ tosse;
- ◆ cansaço;
- ◆ manchas vermelhas (exantemas)



→ Fase grave (Doença de WEIL):

- ◆ febre alta com calafrios;
- ◆ insuficiência renal;
- ◆ meningite asséptica;
- ◆ sangramento pulmonar;
- ◆ mialgia intensa;
- ◆ icterícia rubínica

Epidemiologia

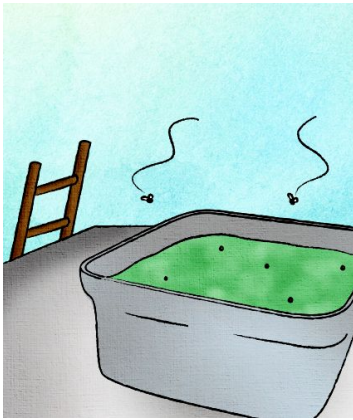
- Ocorre no mundo inteiro, em especial nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento;
- Não ocorre em regiões polares;
- A ineficácia ou inexistência de rede de esgoto e drenagem de águas pluviais, a coleta de lixo inadequada, a proliferação de roedores disseminam a doença

Diagnóstico

- Fase precoce:
 - ◆ Exames de sangue (exames inespecíficos): hemograma;
 - ◆ Sedimentoscopia urinária
- Fase tardia:
 - ◆ Teste ELISA-IgM ;
 - ◆ Microaglutinação (MAT);
 - ◆ PCR

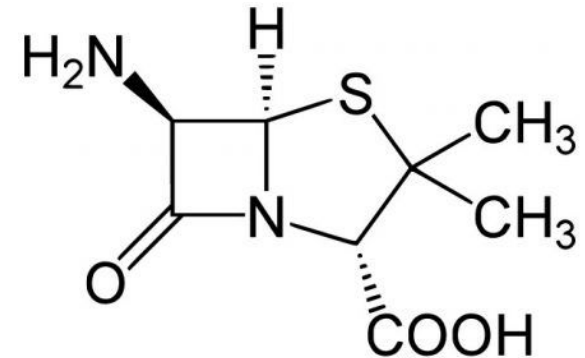
Prevenção

- Lavar bem os alimentos, como frutas e verduras que serão consumidas cruas;
- Não deixar as caixas d'água destampadas;
- Proteção pessoal em ambientes que possam ser reservatórios da *Leptospira*;
- Saneamento básico;



Tratamento

- Hidratação;
- Uso de antibióticos: penicilina (bactericida) ou doxiciclina (bacteriostático);
- Medicamentos para aliviar os sintomas (evitar ácido acetilsalicílico)

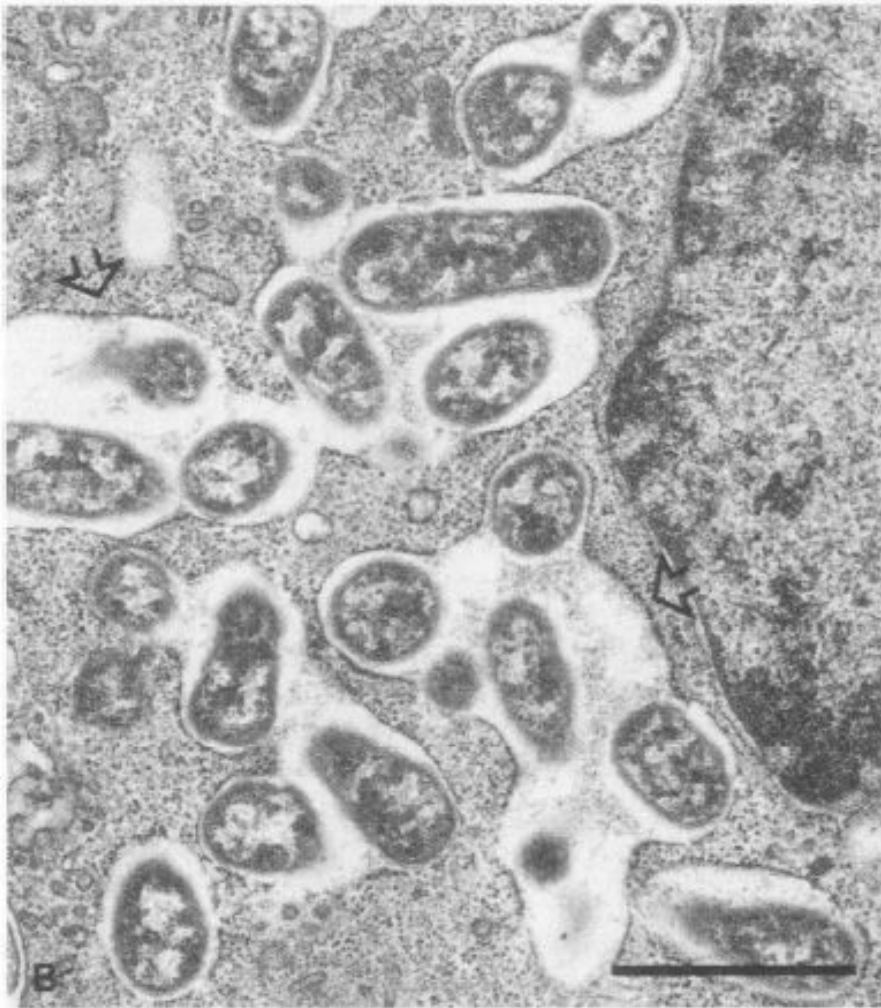


Vacinas



- Atualmente, não há vacinas disponíveis contra a Leptospirose para uso em humanos:
 - ◆ O fatores de virulência que são regulados positivamente durante a infecção, como proteínas de membrana externa (OMPs) com porções expostas à superfície (por exemplo, LigA e LigB), estão sendo considerados como possíveis alvos para desenvolvimento de vacinas
- Vacina para os animais: não protege contra todas as cepas que causam a doença





Brucella sp
- Brucelose



Espécies e Reservatórios

Mais comum no Brasil:
Brucella abortus

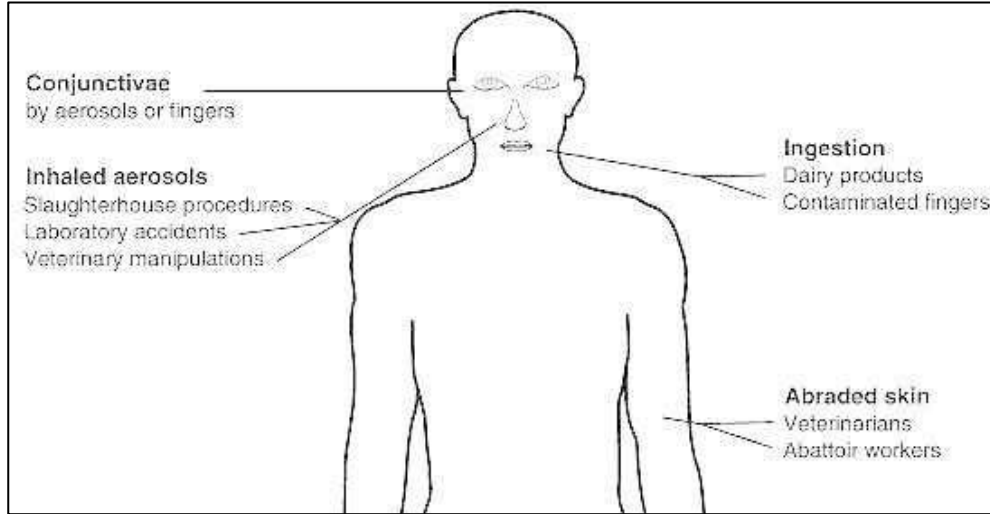
- a) *Brucella abortus*: bovinos, equinos e bubalinos (relativo a búfalos)
 - b) *Brucella melitensis*: caprinos, ovinos e camelídeos
 - c) *Brucella suis*: suínos e vários mamíferos selvagens
 - d) *Brucella canis*: caninos
 - e) *Brucella ovis*: ovinos
 - f) *Brucella neotomae*: ratos de florestas e do deserto
 - g) *Brucella microti*: roedores
 - h) *Brucella inopinata*: humanos
 - i) *Brucella pinnipedialis*: penípedes (foca e leão-marinho)
 - j) *Brucella ceti*: cetáceos (golfinho e baleia)
-

Morfologia e Condições de cultivo - *Brucella sp*

- Gram-negativas
- Bastonetes curtos ou Cocobacilos
- Imóveis
- Não possui cápsulas, fimbrias ou flagelos
- Aeróbios estritos
- Meio complexo, Mesófila
- Não-hemolítica
- Não fermenta lactose e não produz ácido a partir de glicose



Patogenicidade

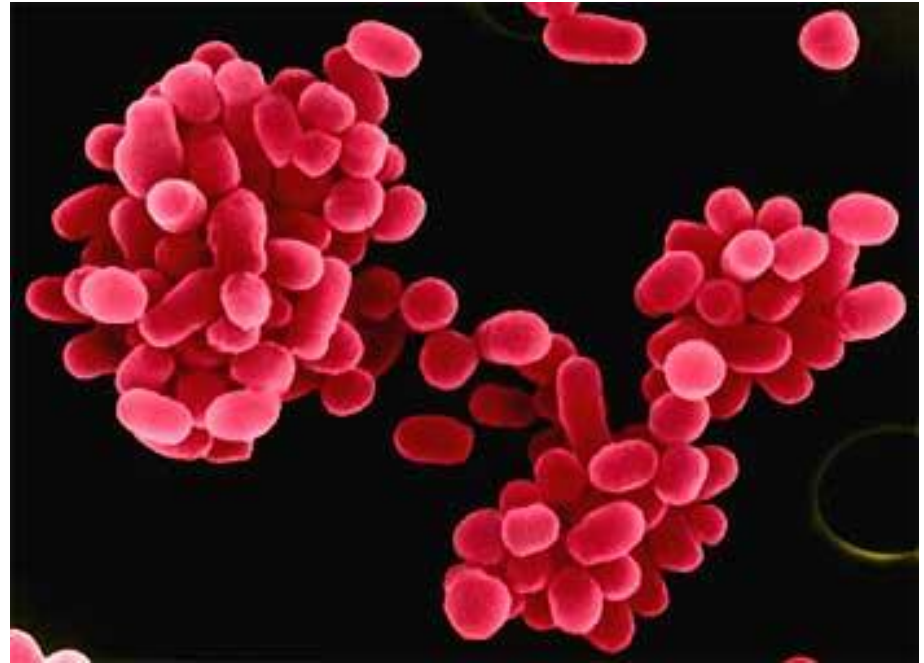


- Endofagocitada pela mucosa intestinal
- Tecidos linfóides
- Macrófagos
- Inibe mieloperoxidase-peróxido de haleto liberando 5'-guanosina e adenina
- Disseminação nos tecidos

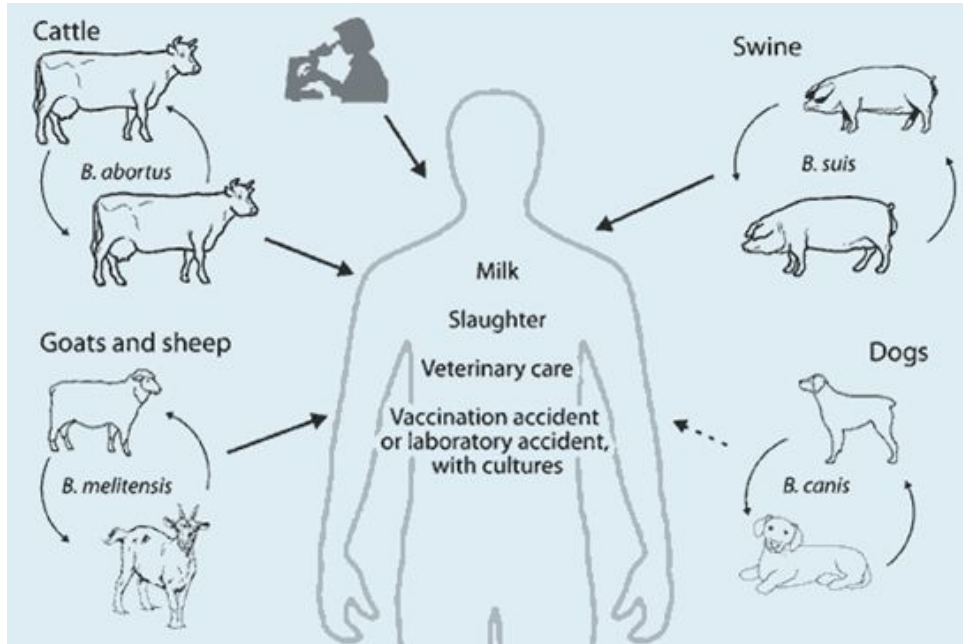
Fatores de virulência

- Estudos mutacionais e de complementação
- ADAPTAÇÃO INTRACELULAR:
 - Defesa contra destruição oxidativa
 - Inibição da fusão fagossomo/lisossomo
- Secreção do Tipo IV

→ Operon VirB



Ciclo de vida



Transmissão

RESERVATÓRIO DOMÉSTICO
(Bovinos)

INGESTÃO DE LEITE E
DERIVADOS LÁCTEOS
NÃO PASTEURIZADOS

FORMAS MAIS FREQUENTES DE CONTAMINAÇÃO:

- Pele: contato direto de lesões e mucosas com secreções, urina ou sangue de animais infectados
- Pele: contaminação acidental de lesões e mucosas durante aplicação de vacinas
- Via aérea e ocular: inalação de aerossóis ou contato com saco conjuntival

FORMAS MENOS
FREQUENTES DE
CONTAMINAÇÃO:

- Ingestão de carne, sangue, medula óssea ou vísceras malcozidas de animais contaminados
- Ingestão de vegetais contaminados por fezes e urinas de animais infectados
- Contaminação dos ambientes e objetos pelas secreções de aborto e urina de animais infectados

Transmissão de pessoa para pessoa é muito rara

Homem

Manifestações clínicas

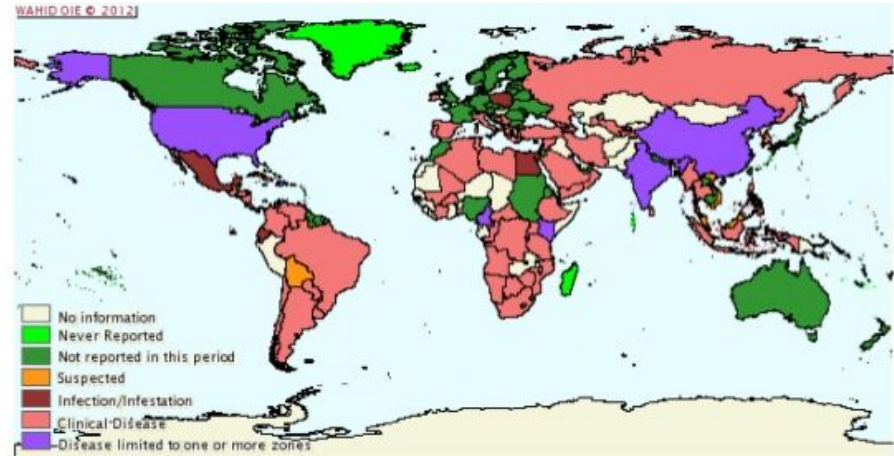
- Geralmente têm início após 2 ou 3 semanas de incubação;
- Dependem da forma de evolução do quadro: agudas ou localizadas (crônicas);
- Dependem da localização da bactéria no corpo (doença sistêmica), que podem ser:
 - ◆ Sistema Nervoso;
 - ◆ Uro-genital;
 - ◆ Hepatobiliares;
 - ◆ Cutânea;
 - ◆ Hematológica (principal, até 75% dos casos);
 - ◆ Respiratória;
 - ◆ Oftalmológica;

- A brucelose pode ser confundida com outras doenças, gripe por exemplo, por apresentar sintomas inespecíficos;

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

Epidemiologia

- Distribuição geográfica associada com comércio e criação de gado
- Estima-se que a incidência é 5 vezes maior do que a oficialmente registrada → subdiagnosticada
- Incidência duas vezes maior em homens do que em mulheres
- Incidência maior em pessoas de 20-50 anos de idade
- No mundo:
Brucelose bovina foi erradicada no Canadá, Japão, norte europeu, Oceania.



Libre de *Brucella abortus* y *B. melitensis*: Austria, Australia, Canadá, Checoslovaquia, Alemania, Japón, Nueva Zelanda, Suecia, Polonia, Rumania.

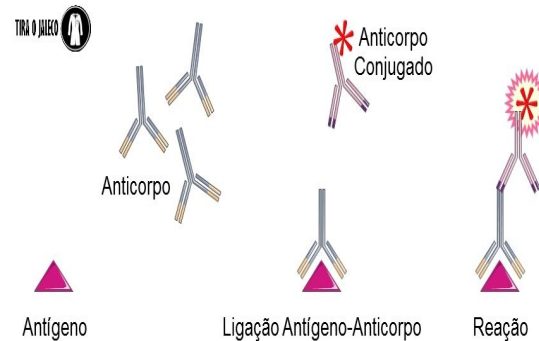
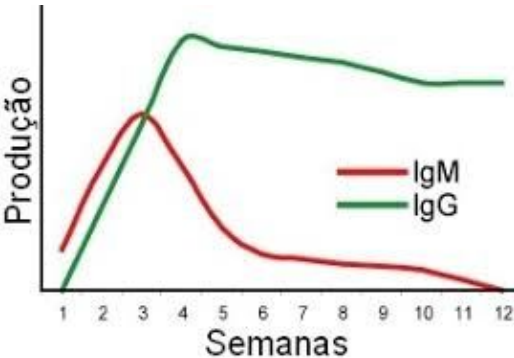
Regiones con mayor incidencia: Cuenca del Mediterráneo, Asia y América Latina.

Fuente: OIE, 2012

Diagnóstico

Visto que a sintomatologia é inespecífica, na maioria dos casos, é necessário obter um detalhamento melhor do contexto em que o paciente está inserido:

- Sua ocupação;
- Contato com animais;
- Viagens a áreas endêmicas;
- Ingestão de alimentos de risco (produtos sem pasteurização, por exemplo);



Exames específicos:

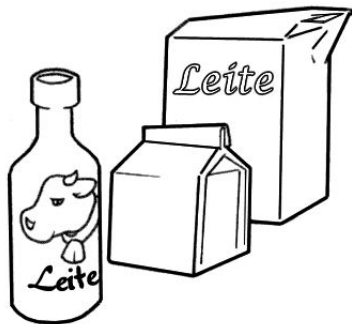
- Isolamento do agente (sangue ou, mais raramente, de outros líquidos orgânicos);
- Identificação através de anticorpos específicos:
 - ◆ Teste de aglutinação sérica (TAS)
 - Aglutinação com IgG e IgM (identificação rápida, primeiras semanas de incubação)
 - ◆ Imunofluorescência indireta
 - Independe do tempo de incubação, mais preciso (quantitativo);
 - ◆ ELISA indireto
 - Teste imuno-enzimático, maior sensibilidade e especificidade, independe do tempo de incubação;

Prevenção

→ Ruptura do ciclo de transmissão/ciclo de vida:

- ◆ Consumir leite e outros derivados pasteurizados e/ou fervidos;
- ◆ Conscientizar trabalhadores acerca dos riscos e cuidados relacionados à brucelose;
- ◆ Eliminação dos animais infectados;
- ◆ Cuidados no manejo para eliminação de placentas, secreções e fetos dos animais;
- ◆ Realização de inspeção sanitária de produtos de origem animal;
- ◆ Lavar bem alimentos consumidos crus;

→ Vacinas



Tratamento

- Uso de antibióticos: Doxiciclina e Rifampicina durante 6 semanas.
- Para menores de 7 anos: Sulfa e Trimetoprim associados à Gentamicina
- Tetraciclina, aminoglicosídeos e quinolona também possuem efeito contra *Brucella* sp.

Vacinas

Vacina B19

- ❖ Empregada no Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT)
- ❖ Aplicada somente nas fêmeas entre 3 e 8 meses de idade, pois pode causar orquite nos machos
- ❖ Sintetizada a partir de amostra lisa de *Brucella abortus*
- ❖ Induz a fabricação de anticorpos específicos contra lipopolissacarídeo (LPS) liso, característica que acaba por interferir no diagnóstico sorológico
- ❖ Quando em contato com o homem, pode infectá-lo e originar a doença

Vacinas

Vacina RB 51

- ❖ Cepa foi desenvolvida em 1982, sendo derivada de uma linhagem virulenta lisa de *B. abortus*
- ❖ Tem morfologia áspera, o que a faz ser estável durante passagens in vitro in vivo, não revertendo para fenótipo virulento
- ❖ Aplicada aos 10 ou 24 meses de vida para bovinos e 3, 5 ou 7 meses para bezerros.
- ❖ Pode causar infecção em humanos
- ❖ Devido ao fenótipo áspero, ela não induz a produção de anticorpos anti-ops em animais imunizados, desse modo o gado vacinado pode ser diferenciado de animais naturalmente infectados.
- ❖ Não há experimentos que avaliam a duração da imunidade, então é sugerido uma vacinação reforço entre 4 e 5 anos de idade.

Atualmente não existem vacinas para humanos mas está em desenvolvimento vacinas baseadas em OMVs (vesículas de membrana externa) como uma alternativa para vacinas vivas.

Referências

- ❑ <http://www.ufrgs.br/labacvet/files/G%C3%AAnero%20Bacillus%204-2013-1%20vers%C3%A3o%202013.pdf>
- ❑ <https://naturalistaevolutivo.blogspot.com.br/2017/05/doencas-tropicais-doenca-do-sono.html>
- ❑ <http://www.ufrgs.br/labacvet/files/G%C3%AAnero%20Leptospira%204-2013-1.pdf>
- ❑ <https://pt.wikipedia.org/wiki/Leptospiraceae>
- ❑ <https://www.cdc.gov/leptospirosis/index.html>
- ❑ <https://drauziovarella.com.br/letras/l/leptospirose/>
- ❑ <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4170>
- ❑ <http://www2.fm.usp.br/pfh/mostrahp.php?origem=pfh&xcod=Leptospirose>
- ❑ http://www.icb.usp.br/bmm/ext/index.php?option=com_content&view=article&catid=12%3Ageral&id=136%3Aleptospiras&lang=br
- ❑ http://portais.ufg.br/up/67/o/Dissertacao2008_Alberto_Elias.pdf
- ❑ file:///C:/Users/Yuri/Desktop/MonicaLarucciVieira_Mestrado.pdf
- ❑ <http://www.luciacangussu.bio.br/atlas/leptospira-spp/>
- ❑ <http://www.cives.ufjf.br/informacao/leptospirose/lep-iv.html>
- ❑ <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/informacoes-tecnicas>
- ❑ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037011/>
- ❑ http://www.praia grande.sp.gov.br/arquivos/cursos_sesap2/Zoonoses%20Conceito.pdf
- ❑ <https://drauziovarella.com.br/doencas-e-sintomas/brucelose/>
- ❑ <http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/10001021559.pdf>
- ❑ http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Protocolo_Brucelose100316.pdf