

BRUCELOSE OSTEO-ARTICULAR: UM RETRATO DOS ÚLTIMOS 10 ANOS

T Santiago*, J Rovisco*, J Silva**, JA Pereira da Silva***

Resumo

Objectivo: Caracterizar uma série de doentes com Brucelose Osteo-Articular (BO).

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos casos diagnosticados entre Janeiro/2000 e Dezembro/2009 nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC).

Resultados: Foram internados 90 doentes com o diagnóstico de brucelose nos HUC, dos quais 44 (49%; 26 homens/18 mulheres; média de 49,5 anos) tinham complicações osteo-articulares. Em 25 (45%) doentes foi possível identificar um contexto epidemiológico positivo. O sintoma mais frequente foi a dor local (73%) seguido de poliatralgias e sintomas constitucionais. A proteína C-reativa foi o marcador inflamatório mais frequentemente aumentado (82%). O teste de Rosa Bengala foi positivo em 42 doentes, e obteve-se um título de Wright superior a 1/160 em 28. Em 28 (64%) doentes foi isolado o agente etiológico, com 70% das hemoculturas positivas. O exame imagiológico mais utilizado foi a Ressonância Magnética (46%). A manifestação osteo-articular mais observada foi a espondilodiscite (57%) com envolvimento lombosagrado em 40%. Todos os doentes cumpriram antibioterapia. Um doente foi submetido a cirurgia para drenagem de abscesso. Os doentes tiveram uma duração média de internamento de 28,3 dias, com uma boa evolução em 60%, e uma evolução razoável em 20%, embora se tenha perdido o *follow-up* em 20%.

Conclusões: A brucelose é uma doença de declaração obrigatória ainda não erradicada em Portugal, mas com grande impacto a nível sócio-económico e de saúde pública. Por este motivo, torna-se relevante o conhecimento epidemiológico dos ca-

sos de brucelose permitindo uma intervenção e terapêutica precoces.

Palavras-Chave: Brucelose; Brucelose Osteo-Articular; Espondilodiscite.

Abstract

Objectives: Characterize Osteoarticular Brucellosis in the University Hospital of Coimbra (HUC) in the past decade.

Material and Methods: A retrospective study of the cases diagnosed between January/2000 and December/2009 in the HUC.

Results: Ninety patients were admitted with the diagnosis of brucellosis in our hospital, of whom 44 (49%; 18 men; 26 women, mean 49.5 years) had osteoarticular complications. Twenty-five (45%) patients had a positive epidemiological context. The most frequent clinical manifestation was local pain (73%) followed by polyarthralgias and constitutional symptoms. The C-reactive protein was the inflammatory marker most often increased (82%). The Rose Bengala test was positive in 42 patients, and a Wright's sero-agglutination above than 1/160 was detected in 28 patients. An etiologic agent was isolated in 28 (64%) patients, with 70% of positive blood cultures. The imaging procedure of choice was magnetic resonance imaging (MRI) (46%). The osteo-articular manifestation most frequent was spondylodiscitis (57%) with a lumbosacral involvement in 40%. All patients completed antibiotic therapy. One patient underwent surgery to drain the abscess. Patients had an average length of admission of 28.3 days, with a good outcome in 60%, and a reasonable outcome in 20%, despite 20% of the patients lost follow-up.

Conclusions: Brucellosis is a disease of obligatory declaration not eradicated in Portugal, with a great impact on socio-economic and public health. So, this epidemiological knowledge of brucellosis cases, allows an early intervention and therapy.

*Médica do Internato Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**Assistente Hospitalar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

***Director de Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Keywords: Brucellosis; Osteoarticular Brucellosis; Spondylodiscitis.

Introdução

A brucelose é uma zoonose causada por um cocobacilo intracelular do género *Brucella*. As espécies patogénicas para a espécie humana são quatro: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* e *B. canis*. A brucelose é considerada típica dos países da bacia do Mediterrâneo, sendo endémica em Portugal. A transmissão ocorre por manipulação de animais infectados, bem como pela ingestão de leite ou derivados não pasteurizados. A doença pode evoluir segundo 3 formas: aguda (<8 semanas), crónica (>8 semanas) ou ondulante (períodos de remissão e exacerbações). A brucelose localizada ocorre durante a infecção aguda ou meses depois, e constitui uma causa de febre de origem indeterminada com diversas manifestações inespecíficas. Além da febre, podem ocorrer outros sintomas como hipersudorese, anorexia, astenia, fadiga, emagrecimento, depressão e artralguas.

O diagnóstico de certeza baseia-se no isolamento do agente por cultura, habitualmente no sangue. Contudo, é difícil e moroso (tempo de incubação entre 4 a 6 semanas). Deste modo, na maioria dos casos, o diagnóstico baseia-se em exames serológicos.

As complicações osteo-articulares são relevantes tendo em conta a sua alta prevalência e risco de sequelas. Em 20-40% pode ocorrer envolvimento osteo-articular, nomeadamente com artrite periférica, sacro-ileíte e espondilodiscite¹. A sacro-ileíte é frequentemente não destrutiva e uni ou bilateral². A espondilodiscite ocorre predominantemente na coluna, mais frequentemente no segmento lombar. Atinge caracteristicamente e de forma precoce, a região anterior da face superior do corpo vertebral, evoluindo para lesões erosivas, com ou sem formação de abscessos paravertebrais e posterior fusão dos corpos vertebrais³. O espectro de lesões osteo-articulares inclui ainda tenosinovites e bursites^{1,4}.

Objectivos

Caracterizar a brucelose osteo-articular (BO) do ponto de vista epidemiológico, clínico e terapêutico.

Material e Métodos

O estudo retrospectivo dos casos de BO, consistiu na análise das seguintes variáveis: idade, sexo, sintomatologia predominante, tempo de evolução dos sintomas, alterações laboratoriais, agente etiológico isolado, produto biológico em que foi feito o isolamento, exames imagiológicos realizados, localização da lesão por imagem, tratamento efectuado e evolução. Para tal, foi efectuada uma pesquisa na base de dados dos doentes internados nos diferentes Serviços dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2009, com a palavra-chave: *Brucelose*. Posteriormente foram consultados os processos clínicos hospitalares dos respectivos doentes. Foram critérios de inclusão os doentes que apresentaram o diagnóstico de BO. Constituíram critérios de exclusão: brucelose aguda, outras formas de brucelose (como por exemplo, neurobrucelose, urogenital, abscessos abdominais, entre outras). O diagnóstico foi estabelecido com base em um dos seguintes critérios: a) isolamento de *Brucella* species no sangue ou em outro líquido biológico; b) quadro clínico compatível com brucelose (artralguas de características inflamatórias, dor em segmento de coluna e/ou défice neurológico *de novo* resultante de compressão radicular com achados imagiológicos por radiografia, cintigrama osteoarticular, TAC ou RMN) na presença de seroconversão ou demonstração de títulos elevados de anticorpos específicos por seroaglutinação⁵.

A evolução foi classificada como: «Boa», se após a terapêutica houve resolução completa da clínica ou manteve apenas dor ligeira ou esporádica; «Razoável», quando, apesar de resolvido o quadro infeccioso, se manteve deformidade da coluna, défice neurológico e/ou dor que não ligeira; e «Má», se não houve resposta ao tratamento e/ou durante o tratamento⁶.

Resultados

1. Dados demográficos

Na última década, foram diagnosticados 90 casos de brucelose, dos quais 44 (49%) correspondiam a BO, nos HUC. Em 2000 foi o ano em que se registaram mais novos casos (Figura 1). Vinte e seis (59%) eram do sexo masculino e 18 (41%) eram do sexo feminino. As idades estavam compreendidas entre os 16 e 83 anos, com uma média de 49,5 anos.

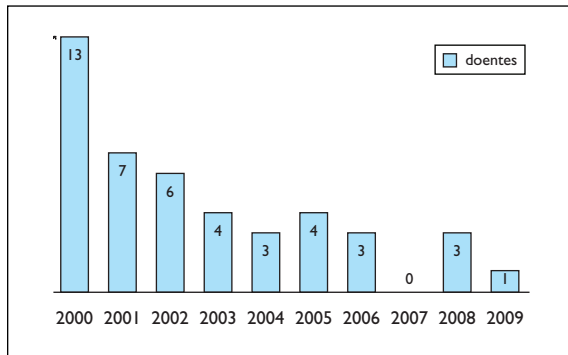


Figura 1. Distribuição do número de doentes com brucelose osteo-articular distribuídos por ano (n=44)

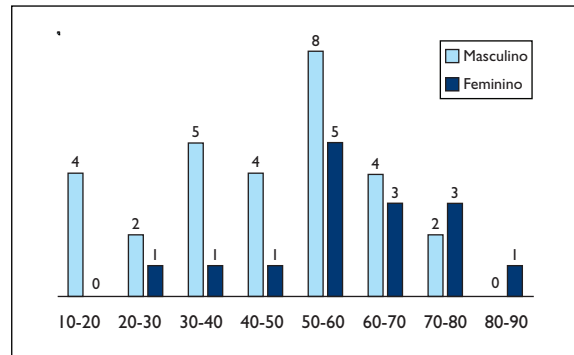


Figura 2. Número de casos em função da idade e do sexo (n=44)

Cerca de metade dos casos incluíam-se no grupo etário dos 50 aos 69 anos. A distribuição dos sexos em função da idade está representada no Figura 2.

2. Contexto Epidemiológico

Identificaram-se 25 (45%) doentes com contexto epidemiológico relevante: 13 pastores de gado ovino e/ou caprino, 4 trabalhadores em matadouro e 6 doentes com história de consumo de produtos não pasteurizados. Dois doentes tinham familiares com brucelose. Ocorreram 16 casos na região de Coimbra e da Guarda, 6 em Leiria, 5 em Castelo Branco e 1 em Viseu.

3. Manifestações Clínicas

Os sintomas mais frequentes foram a dor na coluna (73%), artralgias (35%) e os sintomas constitucionais (33%). O intervalo entre o início das queixas e o diagnóstico de BO foi em média 32 dias (mín. 2-máx. 109).

4. Alterações analíticas

Os parâmetros avaliados foram a velocidade de sedimentação na primeira hora (VS), que estava aumentada em 60% (VS média 68 mm/h) e a Proteí-

na C-reativa (PCR) que foi positiva (>0,5mg/dl) em 82% dos doentes (PCR média 7,5 mg/dl). Na nossa série não houve qualquer doente com leucocitose ou leucopenia.

O Teste de Wright teve um título superior a 1/160 em 28 (67%) das 42 amostras. O teste de Rosa Bengala foi positivo em todos os casos em que foi requisitado (Tabela I).

5. Manifestações osteo-articulares

As manifestações mais frequentes foram a espondilodiscite (57%) e as artralgias (35%) (Tabela II).

Tabela I. Exames bacteriológicos e serológicos

	Número de casos positivos/total (%)
Hemoculturas	25/36 (70)
Teste de Rosa Bengala	42/42 (100)
Teste de Wright >1/160	28/42 (67)

Tabela II. Complicações osteo-articulares

Local	Número de doentes (%)
Espondilodiscite	25 (57)
Cervical	1 (1)
Dorsal	3 (10)
Dorsolombar	2 (4)
Lombar	1 (2)
Lombo-sagrado	18 (40)
Sacro-ileite	8 (18)
Direita	4 (9)
Esquerda	2 (5)
Bilateral	2 (4)
Monoartrite	3 (6)
Punho	1 (2)
Anca	1 (2)
Joelho	1 (2)
Oligoartrite	7 (16)
Múltiplos locais*	3 (3)

*envolvimento simultâneo axial e periférico

Em terceiro lugar, encontra-se a sacro-ileíte (18%), mais frequente em jovens (entre os 16 e os 20 anos) do sexo masculino e na forma unilateral. Ocorreu ainda artrite (16%) predominantemente das pequenas articulações da mão, coxo-femoral, joelho e tibiotársica. A artrite séptica esteve presente em 3 (6%) doentes atingindo as articulações do punho, coxo-femoral e joelho.

6. Estudo imagiológico

Vinte (46%) doentes fizeram RMN e 12 (27%) TAC. Em 7 (16%) doentes identificaram-se abscessos, paravertebrais em 5 e epidurais em 2. Cerca de 2/3 dos doentes com espondilodiscite não teve envolvimento dos ligamentos vertebrais ou da porção posterior das vértebras. O aspecto radiológico na RMN mostra o corpo vertebral parcialmente homogéneo com hiposinal em T1 e hiperintensidade em T2. Nos casos avançados, poderá visualizar-se redução do espaço intervertebral com fibrose ocorrendo diminuição da intensidade em T2. No envolvimento paravertebral, geralmente observa-se edema de partes moles sem a presença de abscessos e com envolvimento da faceta vertebral.

Em um doente com espondilodiscite lombar a RMN mostrou destruição vertebral e compressão medular, semelhante aos achados de uma espondilodiscite de origem tuberculosa (Doença de Pott).

Os segmentos da coluna mais frequentemente envolvidos foram o lombosagrado e lombar, em 40% e 28% dos doentes respectivamente.

7. Diagnóstico etiológico

Em 28 (64%) doentes houve isolamento de agente etiológico em um ou mais produtos biológicos: sangue (25 doentes), líquido articular (2 doentes), pús do abscesso paravertebral (1 doente). Nos restantes doentes, o diagnóstico foi baseado na serologia positiva (por reacção de aglutinação de Wright superior a 1/160 ou teste de Bengala positivo).

8. Tratamento

Todos os 44 doentes com BO foram tratados com combinação de antibioterapia dupla ou tripla. Em 90% dos doentes foi eleito um tratamento baseado na antibioterapia dupla, tendo sido o esquema de eleição a combinação de doxiciclina (100mg 2id) com rifampicina (900mg id). Em 10% foi realizada antibioterapia tripla com doxiciclina (100mg 2id), rifampicina (900mg id) e estreptomomicina (1g im id nos primeiros 14-21 dias). A duração média do tratamento foi de 88,6 dias (mín. 32- máx. 365).

9. Evolução clínica

Vinte e seis (60%) doentes tiveram boa evolução e 9 (20%) doentes evolução razoável. Três destes nove doentes foram submetidos a cirurgia por instabilidade vertebral ou radiculopatia. Não ocorreu uma má evolução nos nossos doentes. Em 9 (20%) doentes o *follow-up* foi perdido.

Discussão

A brucelose é uma doença de declaração obrigatória, constituindo um importante problema de saúde pública, nomeadamente nos países mediterrânicos, permanecendo não erradicada em Portugal. Os autores apresentaram os casos diagnosticados na última década num Hospital Central, com uma grande área de influência. Estes dados epidemiológicos são particularmente importantes e úteis em Portugal, dada a escassez de séries publicadas sobre este tema. A principal limitação, e dado que se trata de um estudo retrospectivo, é a escassez de alguns dados clínicos, analíticos e imagiológicos.

Na última década ocorreu uma redução do número de casos de BO. A maior incidência da doença no sexo masculino está concordante com a literatura⁷. A idade e a distribuição por sexo encontrada neste estudo é provavelmente o reflexo de hábitos regionais, principalmente devido às práticas de criação de gado e trabalho em matadouros tornando os homens mais vulneráveis à brucelose. Verificou-se uma maior incidência em indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e 69 anos, grupo etário que mantém o exercício de actividades rurais. O atraso de diagnóstico pode ser evitado através de uma anamnese completa, com investigação dirigida às prováveis fontes de contágio. É de particular importância compreender o modo de transmissão de brucelose uma vez que este conhecimento ajuda a aplicar medidas adequadas.

O quadro clínico de apresentação da brucelose nos doentes estudados foi semelhante às manifestações descritas noutros estudos⁷⁻⁹. A dor local foi o sintoma predominante, na maioria dos casos lombosagrada; menos frequentemente surgiram artralguas, sintomas constitucionais, hipersudorese, febre e cialgia. Alguns estudos mostram um predomínio de artrite periférica, possivelmente porque incluíram uma elevada proporção de doentes com idade inferior a 14 anos, em que a prevalência de artrite periférica é bem conhecida¹⁰. O

quadro inespecífico observado na maioria dos doentes com BO condiciona dificuldades e atrasos no diagnóstico prolongando o tempo entre o início das queixas e o diagnóstico. A duração da brucelose sem tratamento adequado tem sido relacionada directamente com elevada taxa de complicações e evolução desfavorável¹¹.

Como descrito noutros trabalhos, foi muito frequente a elevação da VS e da PCR⁹. O Teste de Wright consiste na prova laboratorial específica mais usada para a confirmação do diagnóstico. É geralmente aceite que um título superior a 1/160, na presença de clínica compatível confirma o diagnóstico. Recentemente, é possível usar também o teste ELISA, que apresenta uma maior sensibilidade e especificidade em relação ao Teste de Wright. Um estudo comparativo entre os testes serológicos clássicos e o teste ELISA incluindo 75 doentes com brucelose, constatou que cinco doentes com teste ELISA positivo tinham um teste de Wright negativo¹². Outros estudos mostraram que o Teste de Wright e o ELISA são semelhantes em termos de diagnóstico serológico¹³.

A hemocultura foi positiva em 70%, valor semelhante ao encontrado na literatura (50 a 90%)¹⁴. Realça-se a necessidade de informar o laboratório sobre o agente suspeito, uma vez que o crescimento da *Brucella* é lento. Nos casos sem isolamento de agente etiológico, as alterações serológicas e imagiológicas sugestivas de BO foram consideradas diagnósticas.

A prevalência de espondilodiscite é semelhante à encontrada em outros trabalhos^{8,15}. A presença de abscessos paravertebrais ou epidurais encontra-se elevada em relação ao número apresentado por outras séries, o que provavelmente está relacionado com a acurácia dos meios de diagnóstico e a utilização da RMN, um meio de diagnóstico com elevada sensibilidade no diagnóstico precoce de espondilodiscite^{15,16}. Na nossa série, a focalização predominante foi a coluna lombo-sagrada e dorsal, à semelhança de outros trabalhos¹⁷⁻²⁰.

A terapêutica foi exclusivamente médica, exceptuando três casos cirúrgicos. O tratamento médico da BO é ainda controverso, quer quanto à escolha dos antibióticos, quer à duração do tratamento. Os doentes com espondilodiscite brucélica apresentam melhor resposta à doxiciclina-estreptomicina ou a um regime triplo (doxiciclina-estreptomicina-rifampicina) do que à doxiciclina-rifampicina²¹. Num estudo prospectivo de 90 doentes com BO tratados durante mais de 5 me-

ses as taxas de recidiva foram inferiores do que às dos tratados durante 6 semanas²². Os doentes com focalização osteo-articular beneficiam de uma terapia prolongada e a duração recomendada é no mínimo 3 meses²³.

Na nossa série, a maioria dos doentes apresentou uma boa evolução clínica. Os 9 doentes com evolução razoável foram doentes com espondilodiscite, que apesar da infecção resolvida, mantiveram lombalgia intensa e/ou défice neurológico associado.

Conclusões

A nossa série de 44 doentes descreve a realidade dos HUC em termos de brucelose com envolvimento osteo-articular, reflectindo quer as dificuldades de diagnóstico, quer a apresentação clínica inespecífica.

Deste modo, a BO deve ser incluída no diagnóstico diferencial de um doente com queixas osteo-articulares, especialmente com artralguas ou sintomas de osteomielite ou espondilodiscite. O índice de suspeição deverá ser elevado em regiões onde a doença é endémica.

A RMN é o exame complementar de diagnóstico fundamental para o estudo de envolvimento osteoarticular e estruturas associadas. A terapêutica médica foi instituída de acordo com as normas internacionais da OMS. A evolução foi favorável (boa ou razoável) na maioria dos doentes. Portanto, nos casos de espondilodiscite é importante intensificar medidas terapêuticas e manter um controlo rigoroso para detectar o mais precoce possível e corrigir eventuais compressões medulares ou radiculares.

Finalmente, referimos ainda o facto de se tratar de uma doença de declaração obrigatória sendo muito importante o registo de todos os casos diagnosticados para que haja um verdadeiro conhecimento da realidade.

Correspondência para

Tânia Santiago
Hospitais da Universidade de Coimbra
Serviço de Reumatologia
Praceta Prof. Mota Pinto
3000 – 075 Coimbra
E-mail: tlouasantiago@hotmail.com

Referências

1. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of

- brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14: 469-478.
2. Ariza J, Pujol M, Valverde J et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis* 1993;16: 761-765.
 3. Zompala A, Skopelitis E, Thanos L, Artinopoulos C, Kordossis T, Sipsas NV. An unusual case of brucellar spondylitis involving both the cervical and lumbar spine. *Journal of Clinical Imaging* 2000;24: 273-275.
 4. Colmenero JD, Reguera JM, Cabrera-Franquelo F, Fernandez-Nebro A. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1991;50: 23-26.
 5. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991;13: 359-372.
 6. Calvo Romero JM, Ramos Salado JL, Garcia de la Llana F, Bureo Dacal JC, Bureo Dacal P, Perez Miranda M. Differences between tuberculous spondylitis and brucellar spondylitis. *An Med Interna* 2001;18: 309-311.
 7. Tasova Y, Saltogu N, Sahin G, Aksu HS. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1999;18: 214-219.
 8. Asamoto S, Doi H, Kobayashi N et al. Spondylodiscite: diagnosis and treatment. *Surgical Neurology* 2005;64: 103-108.
 9. Colmenero JD, Porras JJ, Valdivieso P et al. Brucellosis: estudio prospectivo de 100 casos. *Med Clin (Barc)* 1986;86: 43-48.
 10. Cunha M, Miguel N, Manso JÁ. Brucelose em Pediatria. *Rev Port Clin Geral* 2003;19: 84-88.
 11. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine* 1996;75: 195-211.
 12. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992;14: 131-140.
 13. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7: 135-152.
 14. Mousa ARM, Muthaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 1987;9: 531:543.
 15. Ozaksoy D, Yucesoy K, Yucesoy M, Kovanlikaya I, Yuce A, Naderi S. Brucellar spondylitis: MRI findings. *Eur Spine J* 2001;10: 529-533.
 16. Mousa ARM, Muthaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 1987;9: 531:543.
 17. Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanchez-Lora FJ et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56: 709-715.
 18. Baleriaux DL, Neugroschl C. Spinal and spinal cord infection. *Eur Radiol* 2004;14: 72-83.
 19. Pessegueiro P, Barata C, Correia J. Brucelose – uma revisão sistematizada. 2003;10: 91-100.
 20. Capelo J, Carragoso A, Albuquerque C, Mocho ML, Canto-Moreira N. Espondilodiscite infecciosa: o estudo de quarenta e um casos. *Acta Reum Port* 2007;32: 255-262.
 21. Ariza J, Gudiol F, Pallares R et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992;25: 117-125.
 22. Shehabi A, Shakir K, El-Khaterb M et al. Diagnosis and treatment of 106 cases of human brucellosis. *J Infect* 1990;20: 5-10.
 23. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2008;46: 426-433.