



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

### **Diagnóstico e tratamento de neurobrucelose: A propósito de um caso clínico**

Rafael José Prior Terêncio

**Orientado por:**

Professor Doutor Nuno Marques

---

**Junho' 2023**



## **Resumo**

A brucelose, ou febre do Mediterrâneo, é uma zoonose de atingimento multiorgânico causada por *Brucella spp.* cujas manifestações clínicas são muito variáveis, o que pode dificultar consideravelmente o seu diagnóstico e tratamento precoce. Quando apresenta atingimento do Sistema Nervoso Central (SNC), pode levar ao aparecimento de sintomas psiquiátricos e neurológicos, entidade rara designada por neurobrucelose.

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino de 58 anos, autónomo nas atividades de vida diárias, que recorre ao Serviço de Urgência (SU) por diminuição da força muscular no hemicorpo esquerdo e parestesia da hemiface esquerda. Realizou um eletrocardiograma com alterações inespecíficas da repolarização e um ecocardiograma sem alterações, tendo tido alta com o diagnóstico de ansiedade e terapêutica ansiolítica. Recorre novamente ao SU quatro dias depois por manter sintomas; realizou uma tomografia computadorizada crânio-encefálica, que apenas revelou uma leucoencefalopatia vascular crónica ligeira. Perante este quadro foi internado para estudo etiológico, com o diagnóstico mais provável de AVC isquémico, tendo alta ao fim de 14 dias com exames laboratoriais pendentes, que, aquando da reavaliação, revelaram alterações compatíveis com infeção por *Brucella spp.*, nomeadamente reação de Rosa Bengala positiva forte e reação de Wright positiva. Perante estes dados, foi admitido o diagnóstico provável de neurobrucelose, tendo iniciado tratamento dirigido.

Com base no caso clínico anterior, tenciono explorar as atitudes tomadas durante o internamento, com base numa revisão de literatura acerca dos métodos de diagnóstico, hipóteses de tratamento e possíveis complicações da brucelose, com atenção particular ao atingimento do SNC.

**Palavras-chave:** Brucelose; Neurobrucelose; Zoonose; Complicações; Tratamento.

## **Abstract**

Brucellosis, or Mediterranean Fever, is a zoonosis with a multiorganic involvement caused by *Brucella spp.* with very variable presentation, which can significantly affect its diagnosis and early treatment. When it involves the Central Nervous System, it can lead to the emergence of psychiatric and neurologic symptoms, a rare entity designated neurobrucellosis.

In this work, it's described the case of a 58 year old male patient, autonomous in his daily tasks, who is admitted to the Emergency Room because of decreased muscular strength on the left side of his body and paresthesia of the left side of his face. On electrocardiographic evaluation, there were nonspecific changes of the repolarization, and there were no changes on his echocardiogram, at which point he was discharged with the diagnosis of anxiety and anxiolytic medication. The patient returned to the Emergency Room four days later because his symptoms had not resolved; he did a computed tomography of the skull, which revealed only mild chronic vascular leukoencephalopathy. He was then hospitalized with the assumed diagnosis of a stroke, for the purpose of investigating its etiology and was discharged 14 days later with pending laboratory exams, which, at the time of his re-evaluation, had results compatible with *Brucella spp.* infection, namely a strong positive Rose bengal test and a positive Wright reaction. According to these results, he was diagnosed with neurobrucellosis and started directed treatment.

Based on this clinical case, I intend to explore the decisions taken during the hospitalization based on a literature revision about the diagnostic tests, treatment options and possible complications of brucellosis, with particular focus on its effects on the Central Nervous System.

**Keywords:** Brucellosis; Neurobrucellosis; Zoonosis; Complications; Treatment.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## **Índice**

Resumo.....	1
Índice.....	3
Abreviaturas e Acrónimos.....	4
Introdução - Aspectos teóricos sobre a brucelose.....	5
Etiologia e epidemiologia.....	5
Clínica.....	6
Diagnóstico.....	8
Tratamento.....	10
Prognóstico.....	12
Neurobrucelose.....	13
Diagnóstico.....	13
Tratamento.....	15
Prognóstico.....	15
Caso clínico.....	16
Discussão.....	21
Conclusão.....	25
Agradecimentos.....	26
Referências bibliográficas.....	27

## **Abreviaturas e Acrônimos**

2-ME - 2-mercaptoetanol

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CDC - *Centers for Disease Control*

ELISA - *Enzyme-linked immunosorbent assay*

IgA - Imunoglobulina A

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

LDH - Lactato desidrogenase

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

RM - Ressonância Magnética

SU - Serviço de Urgência

TC-CE - Tomografia computadorizada crânio-encefálica

TMP-SMX - trimetoprim-sulfametoxazol

VR - Valores de referência

## **Introdução - Aspetos teóricos sobre a brucelose**

### **Etiologia e epidemiologia**

A brucelose, também conhecida como febre do Mediterrâneo, febre de Malta ou febre ondulante, é uma zoonose causada por bactérias do género *Brucella*. Estes microrganismos são cocobacilos Gram negativo não capsulados que infetam preferencialmente animais terrestres e aquáticos que se apresentam geralmente assintomáticos ou com uma infeção genital: orquite nos machos ou abortos espontâneos nas fêmeas. Das diferentes espécies de *Brucella*, *Brucella melitensis* é a que está associada a um maior número de infeções na população em geral, é a mais invasiva e patogénica e os seus reservatórios são o gado ovino e caprino. São também patogénicas para o ser humano as espécies *Brucella suis* (gado suíno), *Brucella abortus* (gado bovino) e *Brucella canis* (cães) (de Figueiredo *et al.*, 2015; Pessegueiro *et al.*, 2003).

A infeção no ser humano é causada principalmente pelo contacto direto com animais infectados (quer por via cutânea, através de soluções de continuidade da pele, quer por via respiratória, através de partículas aerossolizadas) ou pelo consumo de produtos lácteos não pasteurizados. Como consequência da sua patogenicidade e capacidade de transmissão por aerossolização, o *Centers for Disease Control* (CDC) considera *Brucella abortus*, *Brucella mellitensis* e *Brucella suis* potenciais agentes de bioterrorismo, salientando a ameaça que estes microrganismos se podem tornar para a vida humana e animal. Estão também descritos raros casos de infeção por contacto entre pessoas, mais frequentemente por transmissão vertical ou associados a transfusões, transplantes ou contacto sexual (Tuon *et al.*, 2017, Ruben *et al.*, 1991). Como é evidenciado pelo seu modo de transmissão, a brucelose é uma doença que afeta maioritariamente pessoas cuja atividade profissional esteja relacionada diretamente com animais, nomeadamente veterinários e pastores. Apesar de ser uma doença de distribuição global, a sua incidência é maior nas zonas da bacia do Mediterrâneo (nomeadamente em Portugal, Espanha e Grécia), península arábica, subcontinente Indiano e em partes da América Central e do Sul. Ainda assim, tem

apresentado uma epidemiologia muito variável ao longo dos últimos anos, sendo considerada uma doença emergente pelo aparecimento de novos focos em zonas como a Ásia Central e pelo substancial aumento do número de casos que tem sido identificado no Médio Oriente. Estas variações de incidência de brucelose são explicadas pela conjugação de diversos fatores socioeconómicos que incluem a globalização do comércio e a importação ilegal de comida e animais. (de Figueiredo *et al.*, 2015; Pessegueiro *et al.*, 2003; Dean *et al.*, 2012; Galińska *et al.*, 2013; Seleem *et al.*, 2010)

Em Portugal, a brucelose é uma doença de declaração obrigatória e é também observável uma grande discrepância entre regiões, apresentando uma maior incidência no Norte do país. Entre 2002 e 2013 foi constatada uma incidência ligeiramente superior no sexo masculino, tendo 60,2% dos 617 casos confirmados ocorrido em homens. Cerca de metade dos casos ocorreram em indivíduos entre os 36 e 65 anos, sendo esta a faixa etária mais afetada, e o agente etiológico mais comum foi *Brucella melitensis*. (Pacheco *et al.*, 2012; Pelerito *et al.*, 2014)

### **Clínica**

As manifestações clínicas da brucelose são o resultado de uma complexa interação entre fatores inerentes às bactérias agressoras, nomeadamente a sua patogenicidade e o modo como foram transmitidas, e fatores inerentes ao hospedeiro, como eventuais estados de imunossupressão a que esteja sujeito. (Galińska *et al.*, 2013)

Os sintomas surgem após um período de incubação de aproximadamente duas a quatro semanas. Na sua forma aguda, a brucelose apresenta-se de uma forma muito variável e inespecífica, sendo fundamental uma colheita cuidadosa da história clínica para a suspeição deste diagnóstico. A grande maioria dos doentes apresenta-se com febre, sendo este o sintoma mais comum e estando presente em até 93% dos casos. Esta febre apresenta um padrão tipicamente ondulante, podendo estar acompanhada por suores com um cheiro típico, por vezes comparado a “palha molhada”. Por este motivo, a brucelose deve ser um diagnóstico a considerar em indivíduos com febre de

origem indeterminada, especialmente se forem provenientes de regiões de alta incidência da doença ou com profissões de risco. Outras manifestações clínicas comuns incluem artralgias, mialgias, astenia, cefaleias ou anorexia.

Ao exame objetivo pode não ser observável qualquer alteração significativa, sendo por vezes possível objetivar hepato ou esplenomegália e, mais raramente, linfadenopatias dolorosas.

Sendo uma doença de atingimento sistémico, a brucelose pode também apresentar complicações focais. Destas, a mais comum é o atingimento articular, mais comumente do eixo raquidiano. Geralmente apresenta-se como dor lombar, sob a forma de espondilodiscite, afetando um disco vertebral e as duas vértebras adjacentes. Radiografias da coluna na fase aguda da doença podem não revelar lesões ou apenas demonstrar ligeiras alterações inespecíficas, sendo que mais tardiamente podem haver deformações mais significativas, nomeadamente o Sinal de Pedro Pons, que corresponde à erosão da aresta ântero-superior da vértebra inferior da articulação afetada. Na população pediátrica é também relevante a ocorrência de artrites monoarticulares dos joelhos ou das ancas. Dentro das complicações localizadas, é ainda frequente a afetação genitourinária, sendo comum a presença de orquiepididimites unilaterais na fase subaguda da doença dos homens, ou, mais raramente, pielonefrites ou abscessos renais. Em mulheres grávidas, a infeção por *Brucella spp* pode também ser um fator de risco para a ocorrência de abortos espontâneos (Yousouf *et al.*, 2008). O atingimento mucocutâneo é mais raro e pode variar desde pequenas lesões papulares eritematosas até casos mais graves como a Síndrome de Stevens-Johnson. O atingimento cardíaco, geralmente como endo ou miocardites com envolvimento da válvula aórtica, apesar de raro, é a principal causa de morte nos doentes com brucelose, pelo que deve ser uma complicação reconhecida rapidamente, para um tratamento célere e adequado. Outras formas mais raras de brucelose incluem a forma pulmonar, que se pode manifestar como uma pneumonia associada ou não a derrames pleurais, ou formas com atingimento neurológico (mais frequentemente sob a apresentação de meningites ou de encefalites), geralmente

designada por neurobrucelose. (Pappas *et al.*, 2005; Pessegueiro *et al.*, 2003; Aleixo *et al.*, 1999; Dean *et al.*, 2012; Jiang *et al.*, 2019; Franco *et al.*, 2007).

### **Diagnóstico**

Tendo em conta a baixa incidência da brucelose e a inespecificidade dos seus sintomas, a colheita de uma história clínica detalhada é fundamental para garantir a possibilidade do seu diagnóstico. Por este motivo, devem ser identificados os fatores de risco presentes e o contexto epidemiológico deve ser caracterizado pormenorizadamente, nomeadamente no que diz respeito ao consumo de produtos alimentares contaminados ou contacto com animais infetados. A identificação de indivíduos afetados pela doença deve aumentar o grau de suspeição em pessoas que possam ter tido exposição ao mesmo agente infeccioso. (Franco *et al.*, 2007; Aleixo *et al.*, 1999).

Analiticamente, podem não haver alterações significativas. No entanto, é frequente a elevação dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente a proteína C reativa e a velocidade de sedimentação. No hemograma, as alterações mais comuns são a ocorrência de uma ligeira anemia normocítica normocrómica, seguida de leucopenia que pode apresentar linfocitose ou neutropenia relativas, assim como trombocitopenia ou mesmo pancitopenia. É comum haver também uma ligeira elevação das aminotransferases. (Pacheco *et al.*, 2012; Franco *et al.*, 2007; Jiang *et al.*, 2019)

O diagnóstico definitivo de brucelose é feito pelo isolamento em cultura de *Brucella spp.*. Este isolamento pode ser feito em hemocultura, apresentando uma sensibilidade de até 80% na fase de doença aguda, mas inferior a 50% na doença crónica. É fundamental o conhecimento por parte do Laboratório da suspeita clínica da doença, uma vez que estas bactérias têm um tempo de incubação longo e as suas culturas podem requerer até 21 dias para a obtenção de resultados positivos, um tempo superior ao habitualmente esperado. O método convencional é o sistema bifásico de Ruiz-Castañeda, tendo este vindo a ser substituído por métodos automatizados, nomeadamente o método de lise-centrifugação, que apresenta uma

maior sensibilidade para a deteção do microorganismo e uma redução importante do tempo de cultura, além de ser menos afetado pelo uso prévio de antibióticos. A mielocultura possui uma sensibilidade de cerca de 97% na fase de doença aguda, sendo esta reduzida para 50% em casos crónicos, pelo que apresenta uma rentabilidade aparentemente maior que as hemoculturas. Em casos de doença focalizada, salienta-se a importância que pode ter a biópsia e a cultura de material obtido da zona de focalização. (Mantur *et al.*, 2004; Franco *et al.*, 2007; Pacheco *et al.*, 2012).

O diagnóstico serológico pode ser feito por diversas técnicas, sendo as mais frequentemente utilizadas os testes de aglutinação sérica. Estes métodos incluem a Reação de Wright, que é realizada em tubo e é mais sensível, apesar de ser mais demorado na obtenção de resultados, e a Reação de Huddleson, que é realizado em lâmina. Os testes de aglutinação sérica detetam a presença de anticorpos contra o lipopolissacarídeo bacteriano, sendo considerados positivos se os títulos forem superiores a 1/160 ou 1/320 em áreas endémicas. Algumas desvantagens destes testes incluem o facto de os títulos de anticorpos geralmente só se apresentarem em níveis considerados positivos após a segunda semana, e a possibilidade da ocorrência de falsos positivos por reações cruzadas em casos de existência de outras infeções por bactérias Gram negativo como *Yersinia enterocolitica* ou *Vibrio cholerae*. Os testes devem ser repetidos após duas a três semanas, sendo que o aumento dos títulos dos anticorpos confirma o diagnóstico de brucelose. O teste do Rosa Bengala constitui também um exame de aglutinação sérica, tendo particular interesse como método de rastreio da doença pela sua rapidez e simplicidade de realização, apesar de não apresentar resultados quantitativos. Manifesta excelentes resultados, com uma sensibilidade de cerca de 93,8% e uma especificidade de 94,3% de acordo com o estudo realizado por Ruiz-Meza *et al.*, sendo estas diminuídas em casos de indivíduos que tivessem contacto prévio com o agente, nomeadamente em zonas endémicas e em casos de infeção crónica. Ainda assim, em casos de resultados positivos, está recomendada sua confirmação por outros testes diagnósticos. (Pacheco *et al.*, 2012; Pessegueiro *et al.*, 2003; Ruiz-Mesa *et al.*, 2005).

Os ensaios de imunoabsorção enzimática (*Enzyme-linked immunosorbent assay*, ou ELISA) são testes com uma importância crescente no diagnóstico de brucelose devido à sua maior sensibilidade e especificidade, sendo particularmente úteis no seguimento da doença, por facilitar a deteção da queda dos níveis de anticorpos após o tratamento bem sucedido. Outros exames de diagnóstico de brucelose incluem a reação de imunofluorescência indireta e a reação do 2-mercaptoetanol (2-ME), que são exames mais acessíveis financeiramente e que assumem especial importância na deteção de formas subagudas e crónicas da doença.

As técnicas de biologia molecular como a *Polymerase Chain Reaction* têm vindo a ser utilizadas recentemente para o diagnóstico rápido de brucelose com excelentes resultados, apresentando uma especificidade de 98,7% e uma sensibilidade de até 100% (Franco *et al.*, 2007; Pacheco *et al.*, 2012; Pappas *et al.*, 2005).

### **Tratamento**

Uma vez que a brucelose é uma doença causada por bactérias intracelulares facultativas, os antibióticos de eleição devem atuar no meio ácido intracelular. Devido às elevadas taxas de recidivas, está recomendada a combinação de mais de um antibiótico e a duração prolongada do tratamento, pelo que a possibilidade de reações adversas é um fator relevante a considerar e para o qual os doentes devem estar conscientes, uma vez que pode comprometer a sua adesão à terapêutica.

O esquema recomendado para o tratamento de brucelose sem complicações focais consiste na associação de doxiciclina por seis semanas a um aminoglicosídeo: estreptomicina nos primeiros 14 a 21 dias, ou gentamicina nos primeiros 7 a 10 dias. A associação de doxiciclina a rifampicina durante seis semanas também é uma opção válida, podendo ser mais cómoda para o doente, uma vez que são ambos medicamentos administrados por via oral, mais económicos e apresentam menor toxicidade. Apesar de tudo, esta combinação está associada a uma taxa de recidiva ligeiramente maior. (Yousefi-Nooraie *et al.*, 2017; Alavi *et al.*, 2013; Pacheco *et al.*, 2012).

O tratamento de brucelose na gravidez não é um tema com estudos robustos. A utilização de tetraciclina como a doxiciclina está contra-indicada nesta população devido aos efeitos adversos, particularmente a nível da dentição do feto. A utilização de quinolonas e de gentamicina ou estreptomicina também apresentam um risco elevado para o desenvolvimento fetal, pelo que devem ser evitados. Como tal, o esquema preferencial nestes casos consiste na associação de rifampicina a trimetoprim-sulfametoxazol (Cotrimoxazol, TMP-SMX) durante seis a oito semanas. (Bosilkovski *et al.*, 2020).

Em crianças com menos de 8 anos de idade, mantém-se a contra-indicação para a toma de tetraciclina pelo mesmo risco de toxicidade dentária. Assim sendo, é possível a combinação de rifampicina e TMP-SMX durante seis semanas. Também pode ser válida a combinação de TMP-SMX (durante seis semanas) a gentamicina (durante cinco dias). (Alavi *et al.*, 2013).

Em doentes que apresentem complicações focais como espondilite ou endocardite, pode ser necessária a utilização de uma terapêutica tripla, com uma associação entre doxiciclina, rifampicina e um aminoglicosídeo, durante um período de tempo mais prolongado. Em casos particularmente graves, podem ainda ser necessárias intervenções cirúrgicas adjuvantes, como a realização de cirurgia em doentes com espondilite que se apresentem com compressão da medula, radiculopatia, síndrome da cauda equina ou outras complicações, ou em doentes com endocardite por *Brucella spp.* que necessitem de substituição valvular (Pacheco *et al.*, 2012; Alp *et al.*, 2008).

A recidiva da brucelose pode ocorrer em até 12 meses após o fim do tratamento, geralmente com uma apresentação mais ligeira que o episódio inicial. Fatores de risco para a recidiva incluem hemoculturas positivas, anemia, trombocitopénia, níveis baixos de imunoglobulina (Ig) M, e febres baixas, fatores estes que podem indicar uma incapacidade de resposta imunológica do doente. Em doentes com boa adesão à terapêutica e sem imunodepressão conhecida, a recidiva da brucelose deve levar à suspeição de doença focal, sendo rara a sua ocorrência por resistência à antibioterapia. Ainda assim está recomendada a realização de um teste de

suscetibilidade a antibióticos. Com base nestes dados, o esquema antibiótico deve ser alterado conforme as possíveis complicações focais encontradas e eventuais resistências, sendo também necessário ponderar as vantagens do aumento da duração da antibioterapia nestes doentes. (Ariza *et al.*, 1995; Ben-Shimol *et al.*, 2020).

### **Prognóstico**

Com tratamento médico adequado, a mortalidade da brucelose é rara, estando geralmente associada a complicações por endocardite ou meningoencefalite. Quando o tratamento é eficaz, a recuperação costuma ser completa, podendo no entanto manter-se algum compromisso funcional de articulações que tenham sido alvo de complicações localizadas. (Pacheco *et al.*, 2012)

## **Neurobrucelose**

O envolvimento do sistema nervoso central é uma complicação rara, porém grave, da infecção por *Brucella spp.*, atingindo entre 0,5 e 25% de todos os doentes com brucelose, mais frequentemente em pacientes adultos. (Turkoglu *et al.*, 2018; Ceran *et al.*, 2019).

A invasão do sistema nervoso central ocorre graças à capacidade de evasão destas bactérias à apoptose provocada por células fagocíticas, permitindo que sobrevivam e se repliquem em ambiente intracelular nos macrófagos que as endocitaram. Esta aptidão facilita não só a passagem de barreiras epiteliais, como a invasão de áreas geralmente menos acessíveis, como o sistema nervoso central. (Figueiredo *et al.*, 2015; Budnik *et al.*, 2012).

## **Diagnóstico**

O diagnóstico de neurobrucelose é um grande desafio clínico, quer pela baixa incidência da doença, quer pela grande variedade e inespecificidade de sintomas neurológicos e psiquiátricos a que pode estar associada. O envolvimento do sistema nervoso central pode ter diversas apresentações, incluindo encefalite, meningite crónica ou acidentes vasculares cerebrais, podendo também ter envolvimento periférico (Patra *et al.*, 2022).

Os sintomas mais frequentes à admissão são cefaleias e febre, que ocorrem em cerca de metade dos casos de neurobrucelose. Outros sintomas neurológicos mais raros incluem a diminuição da força muscular, perda de sensibilidade das extremidades, diminuição da audição geralmente de instalação rápida, alterações da visão e incontinência urinária. Ao exame objetivo, sinais de irritação meníngea estão presentes em até 37% dos casos, sendo que a cronicidade da infecção pode ser um dos fatores que diminuem a probabilidade de se observarem estes sinais. O exame neurológico pode ainda confirmar e caracterizar mais pormenorizadamente a diminuição da força e alterações da sensibilidade. Os pares cranianos mais frequentemente atingidos são o VII par (vestibulococlear), o que pode explicar a incidência relativamente elevada de alterações auditivas, o VI par (motor ocular

externo), que em casos muito raros pode causar diplopia, e o VII par (facial). A fundoscopia pode ser útil na objetivação de papiledema, que pode ser uma causa de alterações visuais nestes doentes. Menos frequentemente pode estar presente um estado confusional e convulsões associadas a alterações inespecíficas no eletroencefalograma em doentes sem história prévia de epilepsia. (Gul *et al.*, 2009; Guven *et al.*, 2013)

Os exames de imagem configuram uma ferramenta essencial para o diagnóstico de neurobrucelose, estando descritas três categorias de alterações. A primeira consiste na inflamação do sistema nervoso central, sendo algumas das possíveis alterações a presença de formações granulomatosas, ou o realce na Ressonância Magnética (RM) com contraste das meninges, do espaço perivascular ou de raízes nervosas. A segunda categoria é composta pelas possíveis alterações da matéria branca, mais facilmente observadas na ponderação T2 da RM como lesões hiperintensas. Estão descritos três padrões de lesão nestes casos: um padrão difuso na área das fibras arqueadas, um padrão periventricular e um padrão focal desmielinizante. Por fim, a terceira categoria engloba lesões vasculares, que podem consistir em trombozes, hemorragias ou enfartes lacunares causados primariamente por inflamação de vasos de pequeno calibre ou do sistema venoso do encéfalo. Outra causa de lesões vasculares a considerar é o embolismo associado a endocardite por *Brucella spp.*, que pode levar a hemorragias do sistema nervoso central. Apesar de tudo, é importante salientar que estes sinais não são específicos de neurobrucelose, podendo estar presentes em muitas outras patologias inflamatórias ou infecciosas. Por outro lado, a ausência de sinais imagiológicos também não deve ser interpretada como prova irrefutável de ausência da doença. Como tal, a informação imagiológica deve ser sempre interpretada tendo em conta o contexto epidemiológico e clínico do doente, assim como os restantes exames complementares de diagnóstico úteis no diagnóstico de brucelose, nomeadamente a cultura e os exames serológicos ou do líquido cefalo-raquidiano. (Al-Sous *et al.*, 2004).

## **Tratamento**

O tratamento de neurobrucelose continua a ser não consensual, apesar de estar recomendado um esquema composto por no mínimo três agentes antimicrobianos durante um período prolongado. A combinação de doxiciclina com rifampicina e TMP-SMX durante pelo menos 12 semanas é um esquema que apresenta boa penetração na barreira hemato-encefálica e apresenta, de um modo geral, bons resultados clínicos. A ceftriaxona é uma opção válida que também apresenta um excelente grau de ação no líquido cefalo-raquidiano, demonstrando boa eficácia no tratamento destes doentes. Além destes antibióticos, está comprovada a eficácia do uso de aminoglicosídeos na neurobrucelose, sendo a gentamicina e a estreptomicina alternativas que devem ser consideradas.

## **Prognóstico**

Com o tratamento adequado, o prognóstico da neurobrucelose é, na maioria dos casos, favorável, havendo recuperação completa com reversão dos sintomas neurológicos em semanas a meses após a instituição da antibioterapia. O prognóstico é mais favorável nos doentes que se apresentam com meningite do que nos que se apresentam com encefalite associada, apresentando menor taxa de mortalidade e de sequelas neurológicas. Dentro destas, as alterações da visão podem manter-se em cerca de 8% dos casos, por atrofia do nervo óptico ou por lesão do VI par craniano. Também estão descritas alterações auditivas que evoluem para cronicidade, estando recomendada a colocação de implantes cocleares para o tratamento destes casos. Para diminuição da incidência de sequelas neurológicas, está recomendado o início precoce da antibioterapia com os agentes antibióticos apropriados e durante um período de tempo prolongado. (Ceran *et al.*, 2011; Patra *et al.*, 2022).

### **Caso clínico**

Indivíduo do sexo masculino, de 58 anos de idade, natural de São Tomé e Príncipe, vivia em Portugal desde 1994, residente no Fogueteiro (Seixal) com uma companheira e os quatro filhos. Era autónomo nas atividades de vida diária e estava desempregado, tendo trabalhado nas áreas da construção civil, segurança, pastorícia e, até seis meses antes do internamento, na área da pesca.

Doente internado no dia 9 de julho de 2019 por diminuição da força muscular dos membros superior e inferior esquerdos e parestesias da hemiface esquerda.

O doente encontrava-se no seu estado de saúde habitual até ao dia 5 de julho de 2019, altura em que iniciou quadro de diminuição da força muscular nos membros superior e inferior esquerdos associada a parestesias da hemiface esquerda, recorrendo ao Serviço de Urgência (SU) no mesmo dia. Por alterações da repolarização na avaliação eletrocardiográfica, realizou um ecocardiograma que não revelou alterações significativas. Teve alta deste episódio presumindo-se o diagnóstico de ansiedade, para o qual foi medicado com diazepam e zolpidem. Quatro dias depois do episódio inicial, voltou a recorrer ao SU, por manutenção dos sintomas. Sem qualquer outra queixa durante a avaliação inicial.

De antecedentes pessoais salientou-se hipertensão arterial a condicionar hipertrofia ventricular esquerda, dislipidémia e amaurose esquerda pós-traumática. Previamente seguido em consulta de Psiquiatria por sintomas depressivos e insónia, com aparente melhoria, mas que abandonou por insuficiência económica. Em Dezembro de 2018 referiu quadro de parésia do membro inferior esquerdo e lombalgias associadas a sensação febril e perda de 3Kg, apresentando hiperhidrose desde essa altura. Relativamente aos antecedentes epidemiológicos de relevo, trabalhou como pastor de gado caprino e ovino, tendo realizado partos sem luvas em animais em 2018. A sua medicação habitual não era cumprida rigorosamente, e incluía ácido acetilsalicílico (150mg/dia), diazepam (15mg/dia), clorotalidona (50mg/dia), perindopril associado a indapamida (10mg + 2,5mg/dia) e sinvastatina (20mg/dia). Sem alergias medicamentosas ou alimentares conhecidas. Desconhecia história prévia

de varicela ou outras doenças exantemáticas da infância. Refere hábitos alcoólicos moderados, sem outros consumos toxicofílicos. Sem antecedentes familiares de relevo.

O doente media 185cm de altura e pesava 110Kg, sem alterações de peso conhecidas nos últimos meses, apresentando um Índice de Massa Corporal de 32,1 Kg/m<sup>2</sup>. Negava febre, calafrios, fadiga, suores noturnos, hemoptise, úlceras aftosas orais ou genitais, cefaleias persistentes ou recorrentes e alterações cutâneas. A nível gastrointestinal, mencionou diarreia frequente, mesmo sem alterações da dieta e sem agravamento neste episódio. Referiu gonalgia esquerda nos períodos em que exercia maior esforço no trabalho, negando agravamento da mesma recentemente ou outras artralguas. Mencionou também parestesias dos dedos das mãos e pés com duração de algumas horas, após exposição ao frio. Sem outras queixas respiratórias, cardiovasculares, gastrointestinais, genito-urinárias, otorrinolaringológicas, musculoesqueléticas ou neurológicas.

À observação apresentava-se vigil, orientado e colaborante. Ao exame neurológico sumário, foi objetivável diminuição da força muscular dos membros superior e inferior esquerdo (grau 4 em 5) e amaurose à esquerda já conhecida. Sem outras alterações ao exame objetivo, realçando-se a presença de sons cardíacos rítmicos e regulares, sem sopros ou extra-sons à auscultação cardíaca. O murmúrio vesicular estava mantido e simétrico, sem ruídos adventícios, e não eram objetiváveis edemas ou alterações cutâneas. A sua pressão arterial era de 155/102 mmHg, a frequência cardíaca era de 92 batimentos por minuto e temperatura timpânica de 36,5°C.

Analiticamente à admissão, salienta-se uma creatinina de 1,4 mg/dL (Valores de Referência, VR: 0,7 - 1,2mg/dL), hipocaliemia de 3,3 mmol/L (VR: 3,5 - 5,0 mmol/L), lactato desidrogenase (LDH) de 268 UI/L (VR: 100 - 250 UI/L) e alterações do perfil lipídico compatíveis com os antecedentes pessoais de dislipidemia, apresentando colesterol total de 212 mg/dL (VR: <190 mg/dL), triglicéridos de 193 mg/dL (VR: <150 mg/dL) e colesterol HDL de 29 mg/dL (VR: <35 mg/dL). Sem outras alterações analíticas de relevo, nomeadamente a nível das provas de função tiroideia, provas de coagulação ou da glicémia. Por suspeita de um acidente vascular cerebral (AVC), realizou-se uma

tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) sem contraste endovenoso, na qual foram descritas sequelas de lesões vasculares núcleo-capsulares e no tálamo direito e uma ligeira leucoencefalopatia microvascular isquémica crónica. Não foram observadas lesões isquémicas recentes, sinais de hemorragias, desvio de estruturas da linha média ou coleções extra-axiais. Neste contexto, foi internado para estudo etiológico, assumindo-se provável AVC isquémico sem tradução imagiológica.

Ao longo do internamento, ao exame objetivo, o doente manteve défices neurológicos motores, com diminuição das alterações de sensibilidade, não apresentando sintomas neurológicos *de novo*. Manteve também a hipertensão arterial mal controlada. Destacaram-se alterações de comportamento, apresentando-se agressivo, ansioso e com ideias delirantes. Por este motivo é avaliado por Psiquiatria, tendo sido feito por esta equipa um exame do estado mental e chegado ao diagnóstico de perturbação delirante do subtipo somático e ajustada a terapêutica.

No dia 11 de julho fez um ecocardiograma transtorácico, onde foi visualizável hipertrofia ventricular esquerda já conhecida, sem outras alterações. No mesmo dia, foi realizado um Holter de 24 horas que confirmou as alterações da repolarização previamente descritas.

No dia 12 de julho realizou uma RM crânio-encefálica, que revelou um foco de restrição à difusibilidade protónica, hiperintensa na ponderação T2, localizada no hipotálamo direito, compatível com isquémia aguda no território da artéria cerebral posterior ipsilateral, sem sinais hemáticos associados ou efeito de massa significativo, sendo confirmada a hipótese de AVC isquémico. Foram ainda descritos sinais compatíveis com leucoencefalopatia microangiopática crónica Fazekas II, aspetos sugestivos de microangiopatia hipertensiva e um enfarte lacunar sequelar putamino-capsular esquerdo.

Analiticamente, no dia 15 de julho, as únicas alterações de relevo foram a Proteína C Reativa de 0,63mg/dL (VR: <0,2 mg/dL) e o surgimento de uma ligeira anemia normocítica hipocrómica, com uma hemoglobina de 109 g/L (VR: 115 - 180 g/L), que foi revertendo progressivamente em reavaliações subsequentes. As serologias para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e para o Vírus da Hepatite C

foram negativas. No estudo da Hepatite B, apresentava antígeno HBs negativo, anticorpos anti-HBc positivos e anticorpos anti-HBs negativos. Realizou ainda uma angiografia por TC-CE no dia 18 de julho que, para além das alterações descritas à admissão, revelou ainda múltiplas irregularidades parietais difusas das artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores, sugerindo um processo inflamatório envolvendo as paredes arteriais, particularmente nestas últimas. Com base neste resultado foi feita uma punção lombar e colheita de sangue para estudo de vasculites do sistema nervoso central. Na análise citoquímica, o liquor apresentava-se incolor, com hiperproteinorráquia (56 mg/dL, VR: 15-45 mg/dL), glicorráquia normal (71 mg/dL) e contagem celular inferior a 1 cel/uL. O exame micobacteriológico do líquido cefalo-raquidiano foi negativo, assim como o exame micológico e bacteriológico cultural e direto (por coloração de Gram), incluindo o exame bacteriológico para pesquisa de *Brucella spp.*. Por estabilidade clínica e analítica, teve alta no dia 22 de julho com indicação para seguimento em consulta para avaliação dos exames complementares de diagnóstico com resultado pendente.

O doente foi reavaliado no dia 5 de agosto em consulta. Apresentava ligeira melhoria do quadro neurológico, com força grau 5 no membro superior esquerdo, mas mantendo diminuição da força muscular no membro inferior esquerdo (grau 4). Laboratorialmente, salientou-se uma Proteína C reativa de 0,61 mg/dL (VR: <0,2 mg/dL), velocidade de sedimentação de 104mm na primeira hora (VR: <31mm), creatinina de 1,3 mg/dL (VR: 0,7 - 1,2 mg/dL), gama-glutamilttransferase de 201 UI/L (VR: <60 UI/L), estudo de autoimunidade sem alterações e reação de Rosa de Bengala positiva forte. Os estudos bacteriológico e micológico culturais foram negativos, assim como as serologias para borreliose de Lyme e sífilis. A reação de Huddleson para *Brucella* foi negativa, mas assumindo-se um possível fenómeno de prozona, optou-se pela reação de Wright que foi positiva: 1/320 para *Brucella abortus*. Admitindo-se o diagnóstico de neurobrucelose, foi proposto ao doente internamento na unidade de hospitalização domiciliária, que aceitou. Foi ajustada terapêutica, adicionando-se antibioterapia tripla a realizar durante um mês: ceftriaxona (2g) endovenosa de 12 em 12 horas, doxiciclina (100mg) oral duas vezes por dia e rifampicina (900mg) oral uma

vez por dia. Teve ainda indicação para repetir punção lombar um mês após esta consulta.

Por falta de condições higieno-sanitárias adequadas no domicílio, sendo esta uma contra-indicação para o internamento domiciliário, o doente foi transferido no dia 6 de agosto para internamento convencional em enfermaria hospitalar. Manteve-se clinicamente estável, sem alterações *de novo* ao exame objetivo, mas apresentava-se pouco colaborante e com atividade delirante persecutória apesar de terapêutica com risperidona, otimizada pela equipa do Serviço de Psiquiatria. Admite-se a possibilidade de não ter capacidade de perceção da sua situação clínica, sendo que recusou a realização de punção lombar e colheita de sangue medular para reavaliação.

Foi realizado ELISA para *Brucella* do sangue periférico, que deu positivo para IgM, IgA e IgG. Utilizando liquor guardado da punção lombar realizada no primeiro internamento, por ausência de consentimento do doente para realização de nova colheita de líquido, foi realizada PCR para *Brucella*, cujo resultado foi negativo. No dia 27 de agosto realizou uma ecografia abdominal, que revelou sinais de doença hepática crónica, sem outras alterações. No dia 29 de agosto realizou uma RM da coluna lombo-sagrada e da coluna dorsal, na qual se salientam sinais típicos de espondilartrose Modic tipo II (substituição da medula por substância lipídica, associada a isquémia) a nível da plataforma somática superior de L4, sem alterações dos discos intervertebrais. Com base no quadro clínico do doente, considerou-se a possibilidade de ser na verdade uma espondilartrose Modic tipo I, associado à inflamação causada por brucelose ativa, mas seria menos provável, de acordo com a avaliação do imagiologista.

No dia 28 de agosto à tarde, o doente ausentou-se da enfermaria sem aviso prévio, tendo reaparecido na manhã do dia seguinte. No dia 3 de setembro, escreve e assina declaração com o objetivo de ter alta contra parecer médico, abandonando o internamento acompanhado pela esposa no mesmo dia. Posteriormente, o doente foi convocado para múltiplas consultas de seguimento, não tendo comparecido a nenhuma.

## **Discussão**

O caso clínico apresentado demonstra de forma clara a complexidade subjacente ao diagnóstico de neurobrucelose, assim como a importância da colheita de uma história clínica detalhada e da escolha adequada dos exames complementares de diagnóstico.

A identificação de fatores de risco é, apesar de por vezes complicada, fundamental para a suspeita do diagnóstico de brucelose, sendo que a ausência da sua identificação no internamento inicial pode ter sido um fator determinante no atraso do tratamento deste paciente. O contacto sem proteção com gado caprino e ovino cerca de meio ano previamente ao início dos sintomas, e a ocorrência nessa altura de um quadro clínico com febre, alterações da força e lombalgia são elementos que devem levantar a desconfiança para a possibilidade de estarmos perante um caso de brucelose crónica.

Outro fator a ter em conta neste doente foi a apresentação clínica inespecífica, como é característico desta patologia. A ocorrência de um AVC num doente com diversos fatores de riscos cardiovasculares, nomeadamente o sexo masculino, idade avançada, obesidade, hipertensão arterial não controlada e dislipidémia, dificilmente levaria à suspeita de uma doença infecciosa, sendo a visualização de sinais de inflamação das artérias cerebrais na TC-CE de reavaliação o principal fator a contribuir para esta hipótese. Considera-se assim provável que esta infeção tenha sido um dos fatores a contribuir para a ocorrência de um AVC neste indivíduo.

O diagnóstico deste doente torna-se particularmente desafiador por não manifestar alguns dos sinais e sintomas mais comuns nos casos de neurobrucelose. De acordo com Gul *et al.*, 57% dos doentes com esta patologia apresentam-se com cefaleias e febre, sendo estas as queixas mais frequentes à admissão hospitalar, e a alteração mais frequente ao exame objetivo é irritação meníngea (37% dos casos), sendo que nenhum destes se encontrava presente neste indivíduo. Apesar disso, o doente apresenta um aparente agravamento de sintomas psiquiátricos já conhecidos, mas previamente controlados, nomeadamente ansiedade e sintomas depressivos, apresentando ideias delirantes *de novo*. Apesar de ser difícil estabelecer uma relação

causal certa, especialmente tendo em conta os seus antecedentes pessoais conhecidos, estas queixas podem ser uma forma de apresentação menos comum de neurobrucelose, sendo a confusão mental um achado presente em cerca de 18% dos doentes. Cerca de 30% dos doentes apresentam também hiperhidrose e 28% sofreram uma perda de peso relevante, sendo que este paciente apresentou estes sintomas em 2018, altura em que teve contacto de risco com gado e febre associada a lombalgias, mantendo ainda as queixas relativas à sudorese, pelo que pode haver uma relação entre os dois quadros. No entanto, de acordo com Araj *et al.* e Lulu *et al.*, a elevação dos títulos de IgM no estudo por ELISA vão contra a hipótese de brucelose crónica, apresentando-se geralmente baixos nestas situações. Por outro lado, a elevação de IgM, quer isoladamente, quer conjugada à elevação dos títulos de IgA e IgG, são a favor de infeção aguda.

Apesar de os resultados das hemoculturas terem sido negativos, o diagnóstico de neurobrucelose não deve ser excluído, devido à possível ocorrência de falsos negativos. A mielocultura é uma opção com sensibilidade aparentemente superior à hemocultura, sendo que neste caso não foi possível a sua realização, por recusa do doente. De acordo com o estudo realizado por Naderi *et al.*, a citoquímica do líquido cefalo-raquidiano em doentes com neurobrucelose é muito variável, sendo a determinação de uma ligeira hiperproteinorráquia um achado frequente nestes casos. O mesmo estudo revelou ainda que 17% dos casos apresentavam um número de leucócitos no líquido inferior a cinco unidades por microlitro, podendo o doente em estudo estar enquadrado nesta descrição. O resultado negativo da PCR para *Brucella spp.*, é um ponto a ter em consideração, devido à alta especificidade e sensibilidade do teste. Ainda assim, a possível cronicidade da infeção, a possível contaminação do material, e fatores relacionados com a sua colheita e o tempo de espera até à realização do teste podem ter influenciado o seu resultado. Apesar deste resultado ir contra a hipótese proposta, os resultados dos métodos serológicos e a avaliação citoquímica do líquido são a favor de uma infeção por *Brucella spp.*, considerando, por esse motivo, correto o início do tratamento para neurobrucelose.

Analiticamente, o doente apresenta também alterações compatíveis com este diagnóstico, nomeadamente aumento dos parâmetros inflamatórios, com uma velocidade de sedimentação muito elevada (104mm) e uma proteína C reativa de 0,61 mg/dL, e uma ligeira anemia normocítica que se inicia durante o internamento e foi revertendo gradualmente, sendo questionável a sua relação com a infeção. A RM lombo-sagrada e dorsal revelou sinais de espondilartrite Modic tipo II a nível de L4, que, apesar de ser improvável a sua relação com a patologia atual, podem ser alterações sequelares do quadro clínico apresentado no final de 2018, altura em que referiu episódio de lombalgias e febre.

O tratamento deste doente seguiu parcialmente um dos esquemas recomendados, com a associação tripla de ceftriaxona, rifampicina e doxiciclina. No entanto, está recomendada uma duração mais prolongada da antibioterapia, estando geralmente indicada a administração dos fármacos durante pelo menos 12 semanas, em oposição à duração de um mês que foi determinada para este indivíduo. Outras possibilidades de esquemas terapêuticos adequados incluem a substituição da ceftriaxona por TMP-SMX ou por um aminoglicosídeo.

O doente apresenta ainda, de acordo com a ecografia abdominal realizada, sinais de doença hepática crónica, apesar de não estarem descritos sinais típicos ao exame objetivo e de, analiticamente, apresentar apenas uma elevação da gamaglutamil-transferase. Para além disso, o estudo do Vírus da Hepatite B revelou a presença isolada de anticorpos anti-HBc, podendo ser pertinente a determinação da sua carga viral para exclusão de uma infeção oculta. Assim, considero que os achados imagiológicos não foram adequadamente investigados, possivelmente pelo abandono do doente do internamento, sendo que teria sido importante para o seu tratamento adequado a identificação dos possíveis fatores contribuintes para estas alterações, nomeadamente um melhor estudo de uma possível infeção por vírus hepatotrópicos, assim como a avaliação do consumo de risco de álcool ou outras substâncias que acarretem risco de lesão hepática.

Quanto ao seguimento deste doente, este é muito dificultado pela falta de colaboração do indivíduo, que é também um fator importante a agravar o seu

prognóstico. Salienta-se a importância da cooperação com a equipa de Psiquiatria para controlar os sintomas psiquiátricos deste doente e aumentar a probabilidade de adesão ao plano terapêutico, apesar do insucesso neste caso particular. Seria também fundamental o seu seguimento em consulta, de forma a acompanhar a evolução dos sintomas e dos parâmetros inflamatórios, assim como a avaliação da ocorrência de outras eventuais complicações focais.

## **Conclusão**

A brucelose é uma zoonose muitas vezes negligenciada e subdiagnosticada pelos profissionais de saúde, e a neurobrucelose, sendo uma complicação pouco frequente da infeção por *Brucella spp.*, é uma entidade ainda mais dificilmente reconhecida. No entanto, Portugal é um país com uma incidência relativamente elevada desta infeção, apresentando em 2019, de acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, uma taxa de notificação de 0,32/100.000 habitantes, pelo que os médicos devem estar sensibilizados para a sua epidemiologia e possível apresentação clínica e complicações. Além disso, e com base no seu atingimento multiorgânico, é fundamental o envolvimento de uma equipa multidisciplinar, de modo a garantir o melhor tratamento médico e cirúrgico para quem se apresente com esta patologia, assim como o seguimento destes doentes, com o objetivo de diminuir a incidência de complicações e sequelas.

Salienta-se também a importância do investimento na prevenção destas infeções, quer a nível da transmissão entre animais, com a administração de vacinas já aprovadas nestes seres, mas também na proteção dos indivíduos com fatores epidemiológicos de risco, nomeadamente pessoas com profissões com contacto frequente com gado possivelmente infetado como pastores ou veterinários. Neste caso, a utilização de equipamento de proteção individual é indispensável, especialmente durante a realização de procedimentos que estejam associados a um maior risco de transmissão do agente, como partos, no caso deste indivíduo.

Com a descrição e discussão deste caso clínico, espero ter conseguido realçar a importância desta patologia, a sua complexidade, e as dificuldades que estão inerentes ao seu diagnóstico e tratamento, salientando os pontos chave necessários para garantir o melhor prognóstico destes doentes.

## **Agradecimentos**

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e ao respetivo corpo docente, pela formação que me deram e pelo apoio ao longo do meu percurso académico.

Ao Professor Doutor Nuno Marques, por ter aceitado ser meu orientador neste trabalho, assim como pela sua disponibilidade e pela ajuda prestada durante a sua realização.

À Professora Doutora Emília Valadas, por ter aceitado o meu Trabalho de Final de Mestrado e pela sua contribuição ao meu percurso académico.

À minha família e aos meus amigos, que me acompanharam nesta jornada e sempre me apoiaram nos momentos mais difíceis.

## **Referências bibliográficas**

- Al-Sous, M. W., Bohlega, S., Al-Kawi, M. Z., Alwatban, J., & McLean, D. R. (2004). Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 25(3), 395–401.
- Alavi, S. M., & Alavi, L. (2013). Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian journal of internal medicine*, 4(2), 636–641.
- Aleixo, M. J., Ferreira, M. L., & Antunes, F. (1999). Brucelose. *Acta Médica Portuguesa*, 12, 323–330.
- Alp, E., & Doganay, M. (2008). Current therapeutic strategy in spinal brucellosis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 12(6), 573–577. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.03.014>
- Araj, G. F., Lulu, A. R., Mustafa, M. Y., & Khateeb, M. I. (1986). Evaluation of ELISA in the diagnosis of acute and chronic brucellosis in human beings. *The Journal of hygiene*, 97(3), 457–469. <https://doi.org/10.1017/s0022172400063634>
- Bosilkovski, M., Arapović, J., & Keramat, F. (2020). Human brucellosis in pregnancy - an overview. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 20(4), 415–422. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4499>
- Budnik, I., Fuchs, I., Shelef, I., Krymko, H., & Greenberg, D. (2012). Unusual presentations of pediatric neurobrucellosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 86(2), 258–260. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0468>
- Ceran, N., Turkoglu, R., Erdem, I., Inan, A., Engin, D., Tireli, H., & Goktas, P. (2011). Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 15(1), 52–59.

- de Figueiredo, P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions. *The American journal of pathology*, 185(6), 1505–1517. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.003>
- Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Hattendorf, J., Schelling, E., & Zinsstag, J. (2012). Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(12), e1929. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001929>
- Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., & Smits, H. L. (2007). Human brucellosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 7(12), 775–786. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4)
- Galińska, E. M., & Zagórski, J. (2013). Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*, 20(2), 233–238.
- Gul, H. C., Erdem, H., & Bek, S. (2009). Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 13(6), e339–e343. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.02.015>
- Güven, T., Ugurlu, K., Ergonul, O., Celikbas, A. K., Gok, S. E., Comoglu, S., Baykam, N., & Dokuzoguz, B. (2013). Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(10), 1407–1412. <https://doi.org/10.1093/cid/cit072>
- Jiang, W., Chen, J., Li, Q., Jiang, L., Huang, Y., Lan, Y., & Li, Y. (2019). Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. *BMC infectious diseases*, 19(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5>
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., J. Larry Jameson, & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19/E (Vol.1 & Vol.2). McGraw Hill Professional.

- Khan, M. Y., Mah, M. W., & Memish, Z. A. (2001). Brucellosis in pregnant women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32(8), 1172–1177. <https://doi.org/10.1086/319758>
- Lulu, A. R., Araj, G. F., Khateeb, M. I., Mustafa, M. Y., Yusuf, A. R., & Fenech, F. F. (1988). Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *The Quarterly journal of medicine*, 66(249), 39–54.
- Mantur, B. G., & Mangalgi, S. S. (2004). Evaluation of conventional castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *Journal of clinical microbiology*, 42(9), 4327–4328. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.9.4327-4328.2004>
- Naderi, H., Sheybani, F., Parsa, A., Haddad, M., & Khoroushi, F. (2022). Neurobrucellosis: report of 54 cases. *Tropical medicine and health*, 50(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s41182-022-00472-x>
- Pacheco, P. (2012). Zoonoses e infeções transmitidas por artrópodes, In F. Antunes (Ed), *Manual sobre Doenças Infecciosas*, 2ª ed. (pp. 467–501). Permanyer Portugal.
- Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., & Tsianos, E. (2005). Brucellosis. *The New England journal of medicine*, 352(22), 2325–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050570>
- Patra, S., Kalwaje Eshwara, V., Pai, A. R., Varma, M., & Mukhopadhyay, C. (2022). Evaluation of clinical, diagnostic features and therapeutic outcome of neurobrucellosis: a case series and review of literature. *The International journal of neuroscience*, 132(11), 1080–1090.
- Pelerito, A., Cordeiro, R., Matos, R., Santos, M. A., Soeiro, S., & Nuncio, S. (2014). Brucelose humana: análise retrospectiva de casos clínicos suspeitos de infeção entre 2002 e 2013. [www.insa.pt](http://www.insa.pt)
- Pessegueiro, P., Barata, C., & Correia, J. (2003). Brucelose-uma revisão sistematizada. In *Medicina Interna* (Vol. 10).
- Ruben, B., Band, J. D., Wong, P., & Colville, J. (1991). Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet (London, England)*, 337(8732), 14–15. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93332-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93332-4)

- Ruiz-Mesa, J. D., Sánchez-Gonzalez, J., Reguera, J. M., Martín, L., Lopez-Palmero, S., & Colmenero, J. D. (2005). Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *11*(3), 221–225. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01063.x>
- Seleem, M. N., Boyle, S. M., & Sriranganathan, N. (2010). Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Veterinary microbiology*, *140*(3-4), 392–398. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.06.021>
- Tuon, F. F., Gondolfo, R. B., & Cerchiari, N. (2017). Human-to-human transmission of Brucella - a systematic review. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, *22*(5), 539–546. <https://doi.org/10.1111/tmi.12856>
- Turkoglu, S. A., Halicioglu, S., Sirmatel, F., Yildiz, M., Yildiz, N., & Yildiz, S. (2018). Vasculitis and neurobrucellosis: Evaluation of nine cases using radiologic findings. *Brain and behavior*, *8*(4), e00947. <https://doi.org/10.1002/brb3.947>
- Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hejri, S., Mehrani, M., & Sadeghipour, P. (2012). Antibiotics for treating human brucellosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, *10*(10), CD007179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007179.pub2>