

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/06/2022.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE HIGIENE VETERINÁRIA E SAÚDE PÚBLICA

SOROPOSITIVIDADE DE *Brucella* spp. E *Coxiella burnetii* EM
PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE NO ESTADO DE
SÃO PAULO

DANILO ALVES DE FRANÇA

BOTUCATU - SP

2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE HIGIENE VETERINÁRIA E SAÚDE PÚBLICA

SOROPOSITIVIDADE DE *Brucella* spp. E *Coxiella burnetii* EM
PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE NO ESTADO DE
SÃO PAULO

DANILO ALVES DE FRANÇA

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Veterinária
para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Jane Megid.

Coorientador: Prof. Dr. Mateus de Souza
Ribeiro Mioni.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

França, Danilo Alves de.

Soropositividade de *Brucella spp.* e *Coxiella burnetii* em
pacientes com suspeita de dengue no estado de São Paulo /
Danilo Alves de França. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

Orientador: Jane Megid

Coorientador: Mateus de Souza Ribeiro Mioni

Capes: 40602001

1. Dengue. 2. Brucelose. 3. Sorologia. 4. Zoonoses.
5. Febre Q. 6. *Brucella*. 7. *Coxiella burnetii*.

Palavras-chave: Brucelose; Febre Q; Sorologia; Vigilância;
Zoonose.

Nome do Autor: Danilo Alves de França

Título: SOROPOSITIVIDADE DE *Brucella* spp. E *Coxiella burnetii* EM
PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE NO ESTADO DE SÃO PAULO

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Jane Megid

Orientadora

Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública
FMVZ/UNESP - Botucatu - SP.

Prof. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Departamento de Doenças Tropicais
FMB/UNESP – Botucatu – SP.

Prof. Sandra Maria Gomes Thomé

Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública
IV/UFRRJ - Seropédica - RJ.

Data da defesa: 30 de junho de 2021.

*"Aproximo-me suavemente do momento em que os filósofos e
os imbecis têm o mesmo destino"*

Voltaire

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Antônia e José, por toda luta, carinho e proteção

Aos meus irmãos, Daniele, Daniel e Diogo por fazerem valer o significado de família

E a todos os professores que passaram pela minha vida, que de alguma forma, contribuíram para o meu caráter, e que serviram de inspiração para o caminho que tenho trilhado.

DEDICATÓRIA ESPECIAL

Ao Branquinho (em memória), meu gato, ser superior entre todos os seres vivos, que me fez descobrir o amor, que me fez conhecer a dor, que me fez escolher a profissão que escolhi quando criança e grande responsável pelo caminho que tenho seguido. Todas as vezes que penso nele, sinto muita saudade. Obrigado.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e professora Jane, por estar sempre disponível para me orientar, por toda experiência e conhecimento que se dispôs a passar a um jovem aspirante a professor, e acima de tudo, por ter acreditado em meu potencial, valendo mais do que qualquer outra coisa que tenha feito por mim;

Ao meu coorientador Mateus, por todo direcionamento, paciência e conhecimento passado;

Ao meu amigo Maurício, essencial para que esse projeto tenha acontecido;

À professora Sandra Thomé, por despertar em mim a vontade e a necessidade de lutar pela Saúde Pública como Médico Veterinário;

A Bruna e ao Wanderson, corpo técnico do laboratório que me apoiou durante todo período do curso;

Ao Instituto Adolfo Lutz e ao Felipe Fornazari, por cederem as amostras e colaborarem com as pesquisas;

A Funed-MG, e em especial à Ana Íris Duré, por cederem espaço e material de diagnóstico para etapas muito importantes do trabalho;

Ao CNPq, pela concessão da bolsa e garantia de permanência da pesquisa.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estudos sorológicos com <i>C. burnetii</i> realizados no Brasil.....	19
Quadro 2 – Relação entre as fases da doença (Febre Q) e os anticorpos produzidos.....	24

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 – Flowchart of the samples and analysis results of the study.....39

LISTA DE TABELAS

Table 1 – Detection of anti- <i>C. burnetii</i> phase I and phase II IgM and IgG antibodies.....	38
Table 2 – Number and percentage of positive patients and negative patients by time of symptoms and antibody classes identified in these patients (IgM and IgG)	40
Table 3 – Number of positive, negative and percentage positive by age group (P%)	40
Table 4 – Number of Negative, Positive and respective percentages in relation to sex and the general total.....	40
Table 5 – Number of municipality, Negative, Positive and respective percentages in relation to size of municipality.....	41
Table 6 – Median (Min - Max) of titles for Q fever distributed by sex and municipality category.....	41

SUMÁRIO

Página

1. CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. Introdução.....01

1.2. Revisão de Literatura

1.2.1. Brucelose.....03

1.2.2. Febre Q.....13

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo Geral.....28

1.3.2. Objetivos Específicos.....28

2. CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO

2.1. Abstract.....30

2.2. Author Summary.....31

2.3. Introduction.....31

2.4. Methods.....34

2.5. Results.....37

2.6. Discussion.....42

2.7. Conclusions.....48

2.8. References.....49

3. CAPÍTULO 3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

3.1. Discussão geral.....55

3.2. Conclusões gerais.....57

3.3. Agradecimentos.....58

3.4. Referências bibliográficas.....58

FRANÇA, D.A. **Soropositividade de *Brucella* spp. e *Coxiella burnetii* em pacientes com suspeita de Dengue no Estado de São Paulo.** Botucatu, 2021. 79 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A Febre Q e a Brucelose são zoonoses que causam febre e outros sinais clínicos sistêmicos em humanos, tendo suas ocorrências negligenciadas e o diagnóstico diferencial para algumas doenças desconsiderado. Este estudo visou investigar a soropositividade de *Coxiella burnetii* e *Brucella* spp. em pacientes suspeitos de Dengue, atendidos em 38 municípios do Estado de São Paulo, Brasil. As amostras (n=604) foram obtidas por conveniência e pertenciam ao banco de soros do Instituto Adolfo Lutz. Para avaliar a positividade de *C. burnetii*, os soros foram submetidos à técnica de Imunofluorescência Indireta (IFA) utilizando protocolos de diagnóstico in-house e comerciais. Para avaliar a positividade de *Brucella* spp., os soros foram submetidos às técnicas de Soroaglutinação Rápida em Placa com Antígeno Acidificado Tamponado (AAT), Soroaglutinação Lenta em Tubos (SAL) e 2-Mercaptoetanol (2-ME). Foram realizadas análises multivariadas a partir dos dados dos casos detectados. Do total, 129 pacientes apresentaram resultados positivos, indicando uma soropositividade de 21,36% (95% CI 18,15-24,85). Os títulos observados (mediana) indicam que os pacientes não estavam apenas expostos ao agente, mas também que haviam desenvolvido a doença. De todas as variáveis analisadas, a duração dos sintomas dos pacientes com Febre Q mostrou uma diferença significativa; com ênfase nos pacientes com 7 a 21 dias de sintomas (p-valor=0,0199). Não foi observada qualquer positividade para a Brucelose. Este estudo é a primeira descoberta significativa de pessoas soropositivas para a Febre Q no Estado de São Paulo e uma das primeiras no Brasil. A Febre Q consolida-se como um importante diagnóstico diferencial de doenças febris na região, reivindicando a atenção do governo e o investimento na saúde.

Palavras-chave: Febre Q, Brucelose, saúde pública, prevalência, vigilância.

FRANÇA, D.A. **Seropositivity for *Brucella* spp. and *Coxiella burnetii* in suspected Dengue patients in São Paulo State.** Botucatu, 2021. 79 p. Dissertation (Master degree) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Q fever and Brucellosis are zoonoses that cause fever and other systemic clinical signs in humans, having their occurrences neglected and the differential diagnosis for some diseases disregarded. This study aimed to investigate the seropositivity for *Coxiella burnetii* and *Brucella* spp. in patients suspected of Dengue, attended in 38 municipalities in the State of São Paulo, Brazil. The samples (n=604) were obtained by convenience and belonged to the Adolfo Lutz Institute serum bank. To evaluate *C. burnetii* positivity, sera were submitted to the Indirect Immunofluorescence technique (IFA) using in-house and commercial diagnostic protocols. To assess *Brucella* spp. positivity, sera were subjected to Rapid Plate Serum Agglutination with Buffered Acidified Antigen (AAT), Slow Tube Serum Agglutination (SAL) and 2-Mercaptoethanol (2-ME) techniques. Multivariate analyses of the data of detected cases were performed. Of the total, 129 patients showed positive results, indicating seropositivity of 21.36% (95% CI 18.15-24.85). The observed titers (median) indicate that, in addition to being exposed to the agent, the patients had developed the disease. Of all the variables analyzed, the duration of symptoms of Q fever patients showed a significant difference; with emphasis on patients with 7 to 21 days of symptoms (p-value=0.0199). No positivity for brucellosis was observed. This study is the first significant finding of persons seropositive for Q fever in São Paulo State and one of the first in Brazil. Q fever is consolidated as an important differential diagnosis of febrile illnesses in the region claiming the government attention and investment in health.

Keywords: Q fever, Brucellosis, public health, prevalence, surveillance.

CAPÍTULO 1: CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. INTRODUÇÃO

O Brasil é um grande produtor animal, com competitivos rebanhos bovinos, suínos, caprinos, ovinos, e com uma grande quantidade de animais de estimação. Dentre toda cadeia produtiva animal brasileira o rebanho bovino tem destaque; com um número aproximado de 222 milhões de animais atualmente se apresenta como um dos maiores exportadores de carne e leite do mundo (MAPA, 2020). De acordo com dados da Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne, em 2019, obteve-se uma receita de US\$ 7,59 bilhões somente com a produção cárnea. Por ser um país tropical, de clima quente, nossos rebanhos contam com a presença de muitas doenças infectocontagiosas que acabam afetando as criações e propiciando importantes prejuízos (FLORINDO et al., 2015).

Zelando pelo bem da economia, da saúde animal e da saúde pública, vêm sendo implementadas pelo governo uma série de medidas de controle, prevenção e erradicação de doenças. Com foco na saúde pública, uma das medidas do governo para proteger a saúde da população foi a criação de um sistema de inspeção sanitária e industrial, que visa garantir a inocuidade dos produtos de origem animal e a segurança alimentar, poder este atribuído à Federação, aos Estados e aos Municípios (BRASIL, 1989). No entanto, o sistema de inspeção lida com desafios constantes, como falhas no processo, inconformidades estruturais, existência de abatedouros clandestinos, abatedouros municipais sem o devido controle sanitário, entre outros fatores que envolvem aspectos regionais. Uma auditoria do Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal (DIPOA) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), realizada em 2012, apontou que 9,49% dos estabelecimentos com inspeção federal apresentavam inconformidades, sendo estes os estabelecimentos com maior rigor na aplicação das normas (MAPA, 2013). Existe também uma cultura de consumo de produtos não inspecionados por parte das pessoas, onde há a crença de que esses alimentos são livres de conservantes prejudiciais à saúde e de que são mais apetitosos por serem produzidos em menor escala. Todas essas falhas de inspeção e consumo de alimentos, somada à transmissão homem-animal, fazem com que muitas

zoonoses sejam endêmicas e atinjam muitas pessoas que dificilmente vão expressar sintomatologia imediatamente, e dificultando diagnósticos e tratamentos adequados em função da variabilidade de sinais clínicos.

Muitos agentes infecciosos circulam em nosso território. Os agentes zoonóticos podem ser transmitidos dos animais para os humanos, e representam um grande problema para a saúde pública, responsáveis por 75% dos casos emergentes e reemergentes de doenças neste século (SELEEM et al., 2010). Em função da alta prevalência de algumas outras doenças tropicais, como é o caso da Dengue, da Malária, da Chikungunya e da COVID-19, muitas zoonoses importantes passaram a ser subestimadas no momento da avaliação clínica de pacientes, resultando em subdiagnóstico; adicionalmente a subnotificação dessas doenças de menor ocorrência impede que órgãos de saúde investiguem ocorrência e os possíveis fatores de risco atribuíveis.

A Brucelose e a Febre Q são zoonoses endêmicas em animais no Brasil e transmitidas aos seres humanos eventualmente pelo ar e por meio de alimentos contaminados. São doenças de difícil diagnóstico por apresentarem sinais clínicos inespecíficos e sistêmicos, similares aos da Dengue, por exemplo, necessitando de informações epidemiológicas específicas de forma direcionar o diagnóstico concreto. Não existem dados dessas doenças no país que representem a sua real situação sanitária, sendo o conhecimento que se tem delas hoje sustentado por alguns poucos levantamentos sorológicos desenvolvidos por grupos de pesquisa e por poucos casos notificados em todo país. Estudos recentes de ambas as doenças apontam a presença das bactérias no Estado de São Paulo, endêmica em rebanhos, em animais enviados para abate, e em seus produtos e subprodutos (MAPA, 2020; MIONI et al., 2020). Além das pessoas que têm contato com animais de produção, deve-se considerar o risco de transmissão desses agentes infecciosos para as populações em geral (MADARIAGA et al, 2013). Recentemente isolamos *Brucella* spp. de paciente humano, não relacionado a risco ocupacional, demonstrando a ocorrência dessa zoonose no país.

Somado ao risco ocupacional, essas zoonoses podem se apresentar como risco à saúde de toda população, podendo ser a causa de doença de muitos pacientes com sinais clínicos suspeitos, diagnosticados erroneamente ou com origem indeterminada (LEFEBVRE et al., 2010).

3.2. Conclusões gerais

O estudo não evidenciou soropositividade da população amostrada para *Brucella* spp., agente causador da Brucelose, e evidenciou a ocorrência da *Coxiella burnetii*, agente causador da Febre Q, nessa mesma população.

Houve uma detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* em 21.36% dos pacientes amostrados, caracterizando essa população como exposta ao agente e apresentando títulos e anticorpos que sinalizam a ocorrência da enfermidade aguda e crônica. Foi observada uma associação entre a sorologia positiva e a duração dos sintomas dos pacientes, com ênfase nos pacientes com cerca de 21 dias de sintomas e um diagnóstico indefinido. Foram observados doentes com doenças agudas e crônicas, bem como a possibilidade de novos doentes crônicos se não houver um tratamento e acompanhamento adequados.

As reações de imunofluorescência indireta (RIFI), tanto a *in house* como a comercial, mostraram-se sensíveis na detecção da *C. burnetii* nas amostras humanas testadas, sendo recomendadas a nível de diagnóstico.

A febre Q é vista como um importante diagnóstico diferencial para doenças febris no estado de São Paulo e uma possibilidade de diagnóstico para pacientes do tipo Dengue, e deve ser considerada pelas agências de saúde.

3.3. Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001", da Fundação Ezequiel Dias (Funed-MG) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) o qual concedeu bolsa de estudos.

3.4. Referências Bibliográficas

ABIEC - Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne – Pecuária Brasileira. Disponível em: <http://www.abiec.com.br/3_pecuaria.asp>. Acesso em: 10 set. 2019.

AL DAHOUK, S.; SPRAGUE, L. D.; NEUBAUER, H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 2013.

AMITAI, Z.; BROMBERG, M.; BERNSTEIN, M.; RAVEH, D.; KEYSARY, A.; DAVID, D.; PITLIK, S.; SWERDLOW, D.; MASSUNG, R.; RZOTKIEWICZ, S.; HALUTZ, O.; SHOHAT, T. A large Q fever outbreak in an urban school in central Israel. *Clin Infect Dis*, 2010.

ANDERSON, A.; BIJLMER, H.; FOURNIER, P. E.; GRAVES, S.; HARTZELL, J.; KERSH, G. J.; LIMONARD, G.; MARRIE, T. J.; MASSUNG, R. F.; MCQUISTON, J. H.; NICHOLSON, W. L.; PADDOCK, C. D.; SEXTON, D. J. Diagnosis and management of Q fever - United States: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recommendations and Reports*, 2013.

ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Q fever. *Vet Microbiol*, 2010.

ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Emergence of Q fever. In *Iranian Journal of Public Health*, 2011.

APARICIO, E. D. Epidemiology of brucellosis in domestic animals caused by *Brucella melitensis*, *Brucella suis* and *Brucella abortus*. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, 2013.

ASTOBIZA, I.; BARANDIKA, J. F.; HURTADO, A.; JUSTE, R. A.; GARCIA-PEREZ, A. L. Kinetics of *Coxiella burnetii* excretion in a commercial dairy sheep flock after treatment with oxytetracycline. *Vet J*, 2010.

ATLURI, V. L.; XAVIER, M. N.; DE JONG, M. F.; DEN HARTIGH, A. B.; TSOLIS, R. M. Interactions of the Human Pathogenic *Brucella* Species with Their Hosts. *Annual Review of Microbiology*, 2011.

BARBUDDHE, S. B.; VERGIS, J.; RAWOOL, D. B. Immunodetection of bacteria causing brucellosis. In *Methods in Microbiology*, 2020.

BEARE, P. A.; UNSWORTH, N.; ANDOH, M.; VOTH, D. E.; OMSLAND, A.; GILK, S. D.; WILLIAMS, K. P.; SOBRAL, B. W.; KUPKO, J. J.; PORCELLA, S. F.; SAMUEL, J. E.; HEINZEN, R. A. Comparative genomics reveal extensive transposon-mediated genomic plasticity and diversity among potential effector proteins within the genus *Coxiella*. *Infect Immun*, 2009.

BEARE, P. A.; SANDOZ, K. M.; OMSLAND, A.; ROCKEY, D. D.; HEINZEN, R. A. Advances in genetic manipulation of obligate intracellular bacterial pathogens. *Front Microbiol*, 2011.

BOSNJAK, E.; HVASS, A. M.; VILLUMSEN, S.; NIELSEN, H. Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. *Clin Microbiol Infect*, 2010.

BOSSI, P.; VAN LOOCK, F.; TEGNELL, A.; GOUVRAS, G. Bichat clinical guidelines for bioterrorist agents. *Euro Surveill*, 2004.

BRANDÃO, H.; VALE, L. A. R.; CHRISTOVÃO, D. D. A. Investigações sobre a Febre Q em São Paulo – Estudo sorológico em operários de um frigorífico. *Arquivos Da Faculdade de Higiene e Saúde Pública Da Universidade de São Paulo*, 1953.

BRASIL, Lei nº7.889, de 23 de novembro de 1989. Disponível em:<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L7889.htm>. Acesso em 30 nov. 2019.

BRASIL. Instrução Normativa n.10, de 3 de março de 2017. *Diário Oficial da União*, 2017.

BROOKE, R. J.; KRETZSCHMAR, M. E. E.; MUTTERS, N. T.; TEUNIS, P. F. Human dose response relation for airborne exposure to *Coxiella burnetii*. *BMC Infectious Diseases*, 2013.

BURNET, F. M.; FREEMAN, M. Experimental studies on the virus of Q fever. *Med J Aust*, 1937.

BYLUND, J.; BROWN, K. L.; MOVITZ, C.; DAHLGREN, C.; KARLSSON, A. Intracellular generation of superoxide by the phagocyte NADPH oxidase: How, where, and what for? *Free Radical Biology and Medicine*, 2010.

BYNDLOSS, M. X.; TSOLIS, R. M. *Brucella* spp. Virulence Factors and Immunity. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2016.

CASALINUOVO, F.; CIAMBRONE, L.; CACIA, A.; RIPPA, P. Contamination of bovine, sheep and goat meat with *Brucella* spp. *Italian Journal of Food Safety*, 2016.

CDC - Centers for Disease Control. Rickettsial Zoonoses Branch. Q Fever, 2011. Disponível em: <http://www.cdc.gov/qfever/>. Acessado em: 20 de Nov de 2020.

CERAN, N.; TURKOGLU, R.; ERDEM, I.; INAN, A.; ENGIN, D.; TIRELI, H.; GOKTAS, P. Neurobrucellosis: Clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2011.

CHRISTOPHER, S., L.; UMAPATHY B. L.; RAVIKUMAR, K. Brucellosis: Review on the Recent Trends in Pathogenicity and Laboratory Diagnosis. *Journal of Laboratory Physicians*, 2010.

COSTA, P. S. G.; BRIGATTE, M. E.; GRECO, D. B. Questing one Brazilian query: Reporting 16 cases of Q fever from Minas Gerais, Brazil. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 2006.

COX, H. R.; BELL, E. J. The cultivation of *Rickettsia diaporica* in tissue culture and in the tissues of developing chicken embryos. *Public Health Rep*, 1939.

DAMASCENO, I. A. M.; GUERRA, R. C. *Coxiella burnetii* e a febre Q no Brasil, uma questão de saúde pública. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2018.

D'AMATO, F.; ELDIN, C.; GEORGIADES, K.; EDOUARD, S.; DELERCE, J.; LABAS, N.; RAOULT, D. Loss of TSS1 in hypervirulent *Coxiella burnetii* 175, the causative agent of Q fever in French Guiana. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, Oxford, 2015.

DEBEAUMONT, C.; FALCONNET, P. A.; MAURIN, M. Real-time PCR for detection of *Brucella* spp. DNA in human serum samples. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2005.

DEL POZO, J. S. G.; SOLERA, J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One*, 2012.

DERRICK, E. H. "Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust*, 1937.

DÍAZ, R.; CASANOVA, A.; ARIZA, J.; MORIYÓN, I. The rose Bengal test in human brucellosis: A neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011.

DURON, O.; SIDI-BOUMEDINE, K.; ROUSSET, E. A importância dos carrapatos na transmissão da febre Q: o que foi (e não foi) demonstrado? *Trends Parasitol.* 2015.

ELDIN, C.; MÉLENOTTE, C.; MEDIANNIKOV, O.; GHIGO, E.; MILLION, M.; EDOUARD, S.; MEGE, J. L.; MAURIN, M.; RAOULT, D. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017.

- EL-SAYED, A.; AWAD, W. Brucellosis: Evolution and expected comeback. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 2018.
- ENSERINK, M. Questions abound in Q-fever explosion in the Netherlands. *Science*, 2010.
- ERRIDGE, C.; BENNETT-GUERRERO, E.; POXTON, I. R. Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes Infect*, 2002.
- FEITOSA, M. H.; BITTAR, C. R.; GOMES, S. P. Brucelose: levantamento sorológico no Estado de São Paulo no período de 1977 a 1987. *Vet Zootec*, 1991.
- FENOLLAR, F.; FOURNIER, P. E.; CARRIERI, M. P.; HABIB, G.; MESSANA, T.; RAOULT, D. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2001.
- FLORINDO, T. J.; DE MEDEIROS, G. I. B.; DA COSTA, J. S.; RUVIARO, C. F. Competitividade dos principais países exportadores de carne bovina no período de 2002 a 2013. *Revista de Economia e Agronegócio*, v. 12, n. 1, 2, 3, 2015.
- FORNAZIER, A.; BELIK, W. Produção e consumo local de alimentos: novas abordagens e perspectivas para as políticas públicas. *Segurança Alimentar e Nutricional*, 2015.
- GALÍNSKA, E. M.; ZAGÓRSKI, J. Brucellosis in humans - Etiology, diagnostics, clinical forms. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2013.
- GHIGO, E.; PRETAT, L.; DESNUES, B.; CAPO, C.; RAOULT, D.; MEGE, J. L. Intracellular life of *Coxiella burnetii* in macrophages. *Ann N Y Acad Sci*, 2009.
- GLOWACKA, P.; ZAKOWSKA, D.; NAYLOR, K.; NIEMCEWIEZ, M.; BIELAWSKA-DRÓZD, A. Brucella – Virulence factors, pathogenesis and treatment. *Polish Journal of Microbiology*, 2018.
- GUIMARÃES, M. F.; ARAUJO, A. C.; FREIRE, D. P.; MACHADO, D. M. R.; MARTINS, N. N. V. M.; MORAES-FILHO, J.; HORTA, M. C. Investigação sorológica de *Rickettsia rickettsii* e *Coxiella burnetii* em caprinos e ovinos no entorno do Parque Nacional da Serra das Confusões, Piauí. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2017.
- GUPTE, S.; KAUR, T. Diagnosis of Human Brucellosis. *Journal of Tropical Diseases*, 2015.
- HACKSTADT, T.; PEACOCK, M. G.; HITCHCOCK, P. J. Lipopolysaccharide variation in *Coxiella burnetii*: intrastain heterogeneity in structure and antigenicity. *Infect Immun*, 1985.
- HARRIS, R. J.; STORM, P. A.; LLOYD, A. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. *Epidemiol Infect*, 2000.
- HASHEMI, S. H.; GACHKAR, L.; KERAMAT, F.; MAMANI, M.; HAJILOOI, M.; JANBAKHSH, A.; MAJZOBI, M. M.; MAHJUB, H. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: A randomized clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases*, 2012.

HASIBI, M.; JAFARI, S.; MORTAZAVI, H.; ASADOLLAHI, M.; DJAVID, G. E. Determination of the accuracy and optimal cut-off point for ELISA test in diagnosis of human brucellosis in Iran. *Acta Medica Iranica*, 2013.

HORTA, M. C.; LABRUNA, M. B.; SANGIONI, L. A.; VIANNA, M. C. B.; GENNARI, S. M.; GALVÃO, M. A. M. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever-endemic area in the state of São Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever gro. *Am J Trop Med Hyg*, 2004.

HULL, N. C.; SCHUMAKER, B. A. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. In *Infection Ecology and Epidemiology*, 2018.

KEID, L. B.; CHIEBAO, D. P.; BATINGA, M. C. A.; FAITA, T.; DINIZ, J. A.; OLIVEIRA, T. M. F. S.; FERREIRA, H. L.; SOARES, R. M. *Brucella canis* infection in dogs from commercial breeding kennels in Brazil. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017.

KERSH, G. J.; WOLFE, T. M.; FITZPATRICK, K. A.; CANDEE, A. J.; OLIVER, L. D.; PATTERSON, N. E.; SELF, J. S.; PRIESTLEY, R. A.; LOFTIS, A. D.; MASSUNG, R. F. Presence of *Coxiella burnetii* DNA in the environment of the United States, 2006 to 2008. *Appl Environ Microbiol*, 2010.

KULKARNI, S. K.; BHAIAPP, S.; RANGAN, K.; BEERESH, P. A tale of four valves: Outcome of *Brucella* endocarditis: A case series. *European Heart Journal - Case Reports*, 2019.

LAWINSKY, M. L. de J.; OHARA, P. M.; ELKHOURY, M. da R.; FARIA, N. do C.; CAVALCANTE, K. R. L. J. Estado da arte da brucelose em humanos. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2010.

LEFEBVRE, M.; GROSSI, O.; AGARD, C.; PERREI C.; LE PAPE, P.; RAOULT, D.; HAMIDOU, M. A. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q Fever). *Semin Arthritis Rheum* 39:405–409, 2010.

LEMONS, E. R. S.; ROZENTAL, T.; SIQUEIRA, B. N.; JÚNIOR, A. A. P.; JOAQUIM, T. E.; SILVA, R. G.; ANDRADE LEITE, C.; ARANTES, A. A.; CUNHA, M. F.; BORGHI, D. P. Q fever in military firefighters during cadet training in Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2018.

LEMONS, T. S.; CEQUINEL, J. C.; COSTA, T. P.; NAVARRO, A. B.; SPRADA, A.; SHIBATA, F. K.; GONDOLFO, R.; TUON, F. F. Outbreak of human brucellosis in Southern Brazil and historical review of data from 2009 to 2018. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018.

LOPES, L. B.; NICOLINO, R.; HADDAD, J. P. A. Brucellosis - Risk Factors and Prevalence: A Review. *The Open Veterinary Science Journal*, 2014.

MADARIAGA, M. G.; REZAI, K.; TRENHOLME, G. M. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis*, 2013.

MAPA - Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento – Disponível em:<<http://www.agricultura.gov.br/animal/noticias/2013/02/mapa-alerta-para-osperigos-do-consumo-de-carne-sem-fiscalizacao>> Acesso em 19 jul. 2013.

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Diagnóstico situacional do PNCEBT: Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Animal. Brasília, 2020.

MAPA - Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento – Disponível em:<<http://www.agricultura.gov.br/animal/noticias/2020/02/mapa-alerta-para-osperigos-do-consumo-de-carne-sem-fiscalizacao>> Acesso em 15 nov. 2020.

MARES-GUIA, M. A. M. M.; ROZENTAL, T.; GUTERRES, A.; GOMES, R.; ALMEIDA, D. N.; MOREIRA, N. S.; BARREIRA, J. D.; FAVACHO, A. R.; SANTANA, A. L.; LEMOS, E. R. S. Molecular identification of the agent of Q fever – *Coxiella burnetii* – in domestic animals in State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2014.

MARES-GUIA, M. A. M. M.; ROZENTAL, T.; GUTERRES, A.; SANTOS, M. F.; GASPERIS, R. B.; TERRA, A. K. C.; MARRASCHI, S.; BOCHNER, R.; LEMOS, E. R. S. Molecular identification of Q fever in patients with a suspected diagnosis of dengue in Brazil in 2013-2014. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2016.

MARTIROSYAN, A.; MORENO, E.; GORVEL, J. P. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular Brucella pathogen. *Immunological Reviews*, 2011.

MAURIN, M.; RAOULT, D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev*, 1999.

MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia: Brucelose. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca. 2016.

MERTENS, K.; SAMUEL, J. E. *Coxiella burnetii*: Recent Advances and New Perspectives in Research of the Q Fever Bacterium. *Coxiella Burnetii: Recent Advances and New*, 2012.

MEURER, I. R. Pesquisa de *Coxiella burnetii*, agente etiológico da Febre Q, em amostras de soro de pacientes com suspeita de dengue no Estado de Minas Gerais, Brasil: uma doença negligenciada. Tese (Doutorado em Saúde) Universidade Federal de Juiz de Fora, 2020.

MICELI, M. H.; VERYSER, A. K.; ANDERSON, A. D.; HOFINGER, D.; LEE, S. A.; TANCIK, C. A case of person-to-person transmission of Q fever from an active duty serviceman to his spouse. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010.

MILAZZO, A.; HALL, R.; STORM, P. A.; HARRIS, R. J.; WINSLOW, W.; MARMION, B. P. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis*, 2001.

MIONI, M. S. R.; VICENTE, A. F.; PERES, M. G.; APPOLINÁRIO, C. M.; RIBEIRO, B. L. D.; PANTOJA, J. C. F.; PINTO, J. P. A. N.; MATHIAS, L. A.; MEGID, J. Brucellosis prevalence in brazilian slaughterhouses with different meat inspection systems. *Journal of Food Protection*, 2018.

MIONI, M. S. R.; COSTA, F. B.; RIBEIRO, B. L. D.; TEIXEIRA, W. S. R.; PELICIA, V. C.; LABRUNA, M. B.; ROUSSET, É.; SIDI-BOUMEDINE, K.; THIÉRY, R.; MEGID, J. *Coxiella burnetii* in slaughterhouses in Brazil: A public health concern. *PLoS One*, 2020.

MIONI, M. S. R.; SIDI-BOUMEDINE, K.; DALANEZI, F. M.; JOAQUIM, S. F.; DENADAI, R.; TEIXEIRA, W. S. R.; LABRUNA, M. B.; MEGID, J. New genotypes of *Coxiella burnetii* circulating in brazil and argentina. *Pathogens*, 2020.

NAGHADI, N.; ASSANZAD-AZAR, H.; DELPISHEH, A. The most important medicinal plants for treatment of brucellosis. *Journal of Preventive Epidemiology*, 2016.

OIE - World Organisation for Animal Health. Brucellosis (*Brucella abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*) (infection with *B. abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*). *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, 2016.

OMS. The Control of Neglected Zoonotic Diseases, from advocacy to action. *WHO Conference Report*, 2014.

OMSLAND, A.; COCKRELL, D. C.; HOWE, D.; FISCHER, E. R.; VIRTANEVA, K.; STURDEVANT, D. E.; PORCELLA, S. F.; HEINZEN, R. A. Host cell-free growth of the Q fever bacterium *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009.

PACHECO, R. C.; ECHAIDE, I. E.; ALVES, R. N.; BELETTI, M. E.; NAVA, S.; LABRUNA, M. B. *Coxiella burnetii* in ticks, argentina. *Emerging Infectious Diseases*, 2013.

PALMELA, C.; BADURA, R.; VALADAS, E. Acute Q fever in Portugal. Epidemiological and clinical features of 32 hospitalized patients. *Germs*, 2012.

PAULA, C. L.; MIONI, M. S. R.; APPOLINÁRIO, C. M.; KATAYAMA, E. R.; ALLENDORF, S. D.; MEGID, J. Detecção de *Brucella* spp. em leite bovino não pasteurizado através da Reação de Cadeia pela Polimerase (PCR). *Arquivos Do Instituto Biológico*, 2015.

PAVIE, P. L. X. M.; PEREIRA, C. G. P.; CASTRO, F. D. S. Prevalência de endocardite infecciosa por *Coxiella burnetii* em válvulas cardíacas humanas congeladas em um hospital de referência em Brasília. *PIC/UniCEUB - Relatórios de Pesquisa*, 2019.

PESSEGUEIRO, P.; BARATA, C.; CORREIA, J. Brucellosis – a systematic revision. *Medicina Interna*, 2003.

PEXARA, A.; SOLOMAKOS, N.; GOVARIS, A. Q fever and prevalence of *Coxiella burnetii* in milk. *Trends in Food Science and Technology*, 2018.

RAHIL, A. I.; OTHMAN, M.; IBRAHIM, W.; MOHAMED, M. Y. Brucellosis in Qatar: A retrospective cohort study. *Qatar Medical Journal*, 2014.

RAOULT, D.; MARRIE, T. J.; MEGE, J. L. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*, 2005.

RODRIGUES, A. L. C.; SILVA, S. K. L.; PINTO, B. L. A.; SILVA, J. B.; TUPINAMBÁS, U. Outbreak of laboratory-acquired *Brucella abortus* in Brazil: A case report. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2013.

ROZENTAL, T.; FARIA, L. S.; FORNEAS, D.; GUTERRES, A.; RIBEIRO, J. B.; ARAÚJO, F. R.; LEMOS, E. R. S.; SILVA, M. R. First molecular detection of *Coxiella burnetii* in Brazilian artisanal cheese: a neglected food safety hazard in ready-to-eat raw-milk product. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2020.

SANTOS, R. L.; MARTINS, T. M.; BORGES, Á. M.; PAIXÃO, T. A. Economic losses due to bovine brucellosis in Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2013.

SCHNEEBERGER, P. M.; HERMANS, M. H.; VAN HANNEN, E. J.; SCHELLEKENS, J. J.; LEENDERS, A. C.; WEVER, P. C. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clin Vaccine Immunol*, 2010.

SCTIE - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelose humana. Brasília, 2017.

SES-PR. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Protocolo de manejo clínico e vigilância em saúde para brucelose humana no Estado do Paraná. Curitiba, 2015.

SES-SC. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. Protocolo Estadual de Manejo Clínico de Brucelose Humana. Florianópolis, 2012.

SELEEM, M. N.; BOYLE, S. M.; SRIRANGANATHAN, N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Veterinary Microbiology*, v.140, p.392-398, 2010.

SKENDROS, P.; BOURA, P. Immunity to brucellosis. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 2013.

SILVA, M. R.; DUCH, A. A. S.; LAGE, R. T. P. A.; MENEZES, L. D. M.; RIBEIRO, J. B.; SOUZA, G. N.; FILHO, P. M. S.; JÚNIOR, A. A. F.; FARIA, L. S.; COSTA, R. R. Occurrence of *Brucella* in Minas artisanal cheese of Serro micro-region: an important public health problem. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2018.

SOLERA, J. Update on brucellosis: Therapeutic challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010.

SOUSA, T. C. M.; AMANCIO, F.; HACON, S. S.; BARCELLOS, C. Doenças sensíveis ao clima no Brasil e no mundo: revisão sistemática. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2018.

TABASI, M.; EYBPOOSH, S.; BOUZARI, S. Development of an indirect ELISA based on whole cell *Brucella abortus* S99 lysates for detection of IgM anti-*Brucella* antibodies in human serum. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2019.

TEICH, V.; ARINELLI, R.; FAHHAM, L. *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 9, 131 n. 3, p. 267-276, 2017

- TISSOT-DUPONT, H.; RAOULT, D. Q fever. *Infect Dis Clin North Am*, 2008.
- TUON, F. F.; GONDOLFO, R. B.; CERCHIARI, N. Human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review. *Tropical Medicine and International Health*, 2017.
- VOTH, D. E.; HEINZEN, R. A. *Coxiella* type IV secretion and cellular microbiology. *Curr Opin Microbiol*, 2009.
- WAAG, D. M. *Coxiella burnetii*: host and bacterial responses to infection. *Vaccine*, 2007.
- WANG, Y.; WANG, Z.; ZHANG, Y.; BAI, L.; ZHAO, Y.; LIU, C.; MA, A.; YU, H. Polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of human brucellosis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2014.
- YOUSEFI-NOORAIE, R.; MORTAZ-HEJRI, S.; MEHRANI, M.; SADEGHIPOUR, P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012.
- ZHENG, R.; XIE, S.; LU, X.; SUN, L.; ZHOU, Y.; ZHANG, Y.; WANG, K. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *BioMed Research International*. 2018.