

BRUCELOSE: ATUALIZAÇÃO PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Luiz Alberto Santana, Matheus Moura Novelli, Anna Luiza Amâncio Vidal, Sandra de Oliveira Pereira, Larissa Paris Gasparinni, Ana Paula Farago de Alvarenga, Oswaldo Jesus Rodrigues da Motta. Atualização para a prática clínica. Revista Saúde Dinâmica, vol. 2, núm.3, 2020. Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

**SAÚDE DINÂMICA – Revista Científica Eletrônica
FACULDADE DINÂMICA DO VALE DO PIRANGA**

5ª Edição 2020 | Ano II – nº 3 | ISSN – 2675-133X

DOI: 10.4322/2675-133X.2022.020

2º semestre de 2020

Brucelose: atualização para a prática clínica

Brucellosis: update for clinical practice

Luiz Alberto Santana¹, Matheus Moura Novelli², Anna Luiza Amâncio Vidal², Sandra de Oliveira Pereira³, Larissa Paris Gasparinni², Ana Paula Farago de Alvarenga², Oswaldo Jesus Rodrigues da Motta^{4,5}

¹Docente do Curso de Medicina na Universidade Federal de Viçosa (UFV), <https://orcid.org/0000-0002-6436-7958>

²Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal de Viçosa (UFV), <https://orcid.org/0000-0002-8270-0339>

³Assistente do Laboratório de Agentes Patogênicos da Universidade Federal de Viçosa (UFV), <https://orcid.org/0000-0002-8910-6551>

⁴Pós-Doutorando no Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV), <https://orcid.org/0000-0003-0034-253X>

⁵Professor Visitante no Departamento de Saúde Pública e Pediatria da Università degli Studi di Torino, <https://orcid.org/0000-0003-0034-253X>

Autor correspondente: luizalbertosantana32@gmail.com

Resumo

A brucelose é uma zoonose causada por bactérias do gênero *Brucella*. Trata-se de uma enfermidade considerada como um problema de saúde pública mundial, uma vez que pode acometer os humanos. Sua principal fonte de transmissão ocorre através do contato com animais e/ou seus materiais biológicos contaminados, estando ligada, principalmente, às condições socioeconômicas, hábitos alimentares e de higiene das populações. O presente artigo objetiva abordar os aspectos etiológicos, epidemiológicos, clínicos, bem como o diagnóstico, tratamento e profilaxia da brucelose humana.

Palavras-chave: *Brucella*; Saúde Pública; Zoonose.

Abstract

Brucellosis is a zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. It is a disease considered as a global public health problem, since it can affect humans. Its main source of transmission occurs through contact with animals and / or their biological materials contaminated and is linked mainly to socioeconomic conditions, food and hygiene habits of the population. This article aims to approach the etiological, epidemiological, clinical, and diagnosis, treatment and prophylaxis of human brucellosis.

Key words: *Brucella*; Public Health; Zoonosis.

INTRODUÇÃO

A brucelose, também denominada “Febre do Mediterrâneo”, “Febre Ondulante” ou “Febre de Malta”, é uma zoonose causada por bactérias gram-negativas de diferentes espécies do gênero *Brucella*. A doença é considerada um problema de saúde pública mundial (LINDAHL, J. F, 2020), uma vez que há representação endêmica global significativa, com prevalência em países da baía mediterrânica e península arábica (BRASIL, 2010; BAGHERI NEJAD, R. et al 2020).

A brucelose é agrupada dentre as doenças infectocontagiosas negligenciadas (JIANG, H.; O'CALLAGHAN, D.; DING, J. B, 2020), subdiagnosticadas e subnotificadas, sendo causadora de morbidade na população, principalmente em países subdesenvolvidos e de baixa renda, ocasionando impacto socioeconômico relevante (CORBEL, 2006; GALIŃSKA, ZAGORSKI, 2013).

Atualmente, dez espécies de bactérias do gênero *Brucella* são conhecidas, morfologicamente indistinguíveis, cada uma com animais como hospedeiros em seu ciclo: caninos, caprinos, suínos, ovinos e bovinos (GALIŃSKA, ZAGORSKI, 2013; FOSTER et al., 2007). A forma de transmissão da doença comumente ocorre através do contato com os animais e/ou seus materiais biológicos contaminados (CORBEL, 2006; ZHENG R. et al, 2018). A possibilidade de transmissão de pessoa para pessoa é incerta, no entanto, provável, uma vez que há relatos na literatura quanto à possível infecção por transmissão sexual (RUBEN et al., 1991; TUON, GONDOLFO, CERCHIARI, 2017).

Quanto às manifestações clínicas, esta se caracteriza por sintomas diversificados e sistêmicos, sendo normalmente observado febre, fadiga, cefaleia, astenia, sudorese, entre outros, cuja duração e quadro clínico permitem a sua classificação em: aguda, crônica ou localizada (focal) (CORBEL, 2006). Para tanto, reconhecer a brucelose humana é uma tarefa complexa devido ao aparecimento de sintomas inespecíficos. Por isto, torna-se fundamental conhecer a história do paciente, bem como realizar o diagnóstico laboratorial, uma vez que esta zoonose pode acometer diversos órgãos e apresentar curso grave (GALIŃSKA, ZAGORSKI, 2013).

É importante ressaltar que não existe vacina para controle da brucelose humana. Desta forma, para diminuir a incidência e prevalência, bem como realizar a sua profilaxia, o controle

da brucelose em animais nos países endêmicos deverá ser essencialmente considerado, bem como o uso de medidas de higiene e de segurança para prevenir a transmissão da doença (CORBEL, 2006).

O objetivo deste artigo é discorrer sobre a brucelose e sua epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e profilaxia.

DESENVOLVIMENTO

As bactérias pertencentes ao gênero *Brucella* (HAYOUN, MUCO, SHORMAN, 2020) são cocobacilos gram-negativos não capsulados, imóveis, incapazes de formar esporos. São parasitas intracelulares facultativos. Seu alvo são as células fagocíticas do sistema mononuclear fagocitário. O mecanismo de lesão celular ainda não é completamente conhecido, mas sabe-se que estes patógenos sobrevivem no interior de monócitos e macrófagos, atingindo o sistema reticuloendotelial (RES) como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (CORBEL, 2006). Por ser um organismo intracelular, há uma menor exposição a respostas imunes inatas e adaptativas, diminuindo a resposta à alguns antibióticos e conduzindo às manifestações clínicas da doença, além de fazer uso de algumas estratégias como a inibição da apoptose de células mononucleares infectadas e prevenção da maturação de células dendríticas e apresentação de antígenos (DE FIGUEIREDO et al., 2015). Em alguns casos, quando sintomas relacionados ao acometimento de um órgão ou tecido específico sobrepõem-se aos sintomas sistêmicos, a doença passa a ser denominada localizada, e comumente essa localização afeta os órgãos do RES (CORBEL, 2006).

Epidemiologia

A brucelose é tida como doença emergente desde a descoberta de seu principal agente clinicamente importante em humanos, a *Brucella melitensis*, considerada a zoonose bacteriana com maior prevalência mundial, reportando-se mais de 500 000 novos casos por ano em humanos (CORBEL, 2006). Podendo ser observada com menor frequência em países desenvolvidos quando comparada aos países subdesenvolvidos, mostrando que a doença está

relacionada com a pobreza rural e acesso inadequado à atenção à saúde (KASPER et al., 2015; YOUNG, 1995; PESSEGUEIRO, BARATA, CORREIA, 2003).

Devido às principais formas de transmissão de contato (tátil, ingestão ou inalação de materiais biológicos oriundos de animais infectados por *Brucella* spp.), sua endemicidade está frequentemente relacionada às atividades econômicas ligadas à criação e comércio de rebanhos bovinos, suínos, caprinos, ovinos, além do nível socioeconômico e dos hábitos alimentares das populações. O principal fator de risco para que um indivíduo adquira a doença é o contato com secreções corporais contaminadas de bovinos, tais como descargas vaginais, fetos abortados e placenta (LAWINSKY et al., 2010; YOUNG, 1995).

As espécies *Brucella abortus*, que afeta bovinos, *Brucella melitensis*, que acomete caprinos e ovinos, *Brucella suis*, que infecta suínos e *Brucella canis*, que atinge os cães, constituem as espécies patogênicas para seres humanos (PESSEGUEIRO, BARATA, CORREIA, 2003; IASTATE, 2009).

Atualmente, a brucelose é considerada uma doença ocupacional, sendo a maior parte dos pacientes, profissionais atuantes em setores de controle, criação ou abate de animais, como trabalhadores de frigoríficos, de abatedouros, de granjas, vaqueiros, médicos veterinários e agricultores. Outra classe de trabalhadores que estão sob risco de exposição ao agente, por aerossolização, é a dos técnicos de laboratório, fato que torna imprescindível seguir as normas de biossegurança para evitar o contágio. A população masculina é mais acometida, na proporção de 2:1, com maior incidência na faixa etária entre os 55 aos 64 anos (PESSEGUEIRO, BARATA, CORREIA, 2003).

Manifestações clínicas

A brucelose frequentemente apresenta sintomatologia inespecífica, sendo um agravo frequentemente subdiagnosticado (BRASIL, 2010). Por isso, é essencial que o profissional de saúde alie a história clínica, o exame físico e os exames laboratoriais para confirmar sua etiologia. A correta suspeita, a identificação e o tratamento da doença têm relevância econômica em vista à morbidade que a mesma pode gerar para o indivíduo afetado, podendo incapacitá-lo ao trabalho, por longos períodos, ou até mesmo, gerar graves complicações. Em geral, as

espécies *Brucella melitensis* e *Brucella suis* são mais virulentas para os seres humanos do que *Brucella abortus* e *Brucella canis*, porém as complicações conhecidas podem advir de infecções por qualquer uma delas (CORBEL, 2006).

A brucelose é uma doença bacteriana sistêmica, podendo atingir qualquer órgão ou tecido do organismo, além de ter um amplo espectro clínico, que se estende desde doença assintomática até doença fatal (BENNETT, DOLIN, BLASER, 2015). O período de incubação é muito variável, estimado entre uma a quatro semanas podendo, contudo, prolongar-se por muitos meses (BRASIL, 2010; BENNETT, DOLIN, BLASER, 2015), dependendo da fase em que o paciente inicia o quadro clínico. É comum encontrar na literatura médica, descrições de duas fases distintas da doença: a fase aguda e a fase crônica. Aproximadamente, metade dos pacientes inicia os sintomas com características típicas da fase aguda, enquanto a outra metade com os da fase crônica (CORBEL, 2006).

A fase aguda caracteriza-se pela tríade febre, sudorese profusa e dor (PESSEGUEIRO, BARATA, CORREIA, 2003). A febre é superior a 39°C em 95% dos casos (BRASIL, 2010), aguda ou subaguda, podendo ser intermitente (alternam-se episódios de febre alta com intervalos de temperatura normal), remitente (há episódios de redução da febre, sem atingir a temperatura normal), irregular (picos muito altos de temperatura intercalando-se imprevisivelmente com períodos de redução da febre ou de apirexia) ou ondulante (longos períodos, semanas de temperatura normal seguidos por períodos de febre) (CORBEL, 2006), este último padrão é responsável pela doença ser popularmente conhecida como febre ondulante, em algumas regiões (BENNETT, DOLIN, BLASER, 2015). Essa pirexia no quadro da brucelose, frequentemente a coloca na lista de diagnósticos diferenciais da denominada febre de origem obscura (FOO) (BRASIL, 2010), como presença de temperatura axilar maior que 37,8°C, em várias ocasiões, pelo tempo mínimo de três semanas e que se mantém sem causa aparente após uma semana de investigação clínica e laboratorial intensas (ATTARD, et al., 2018).

Outros sintomas comuns são artralgia, lombalgia, cefaleia, astenia, anorexia, perda de peso, constipação, alterações do sono e comportamentais, humor depressivo (CORBEL, 2006). Cerca de 20 a 30% dos pacientes apresentam adenopatias, hepatomegalia ou esplenomegalia (PESSEGUEIRO, BARATA, CORREIA, 2003). Comumente, os pacientes se sentem melhor

pela manhã, ocorrendo intensificação progressiva dos sintomas no decorrer do dia (CORBEL, 2006).

A fase crônica pode se manifestar como recidivas da fase aguda, doença localizada ou uma síndrome não específica similar a uma síndrome de fadiga crônica (CORBEL, 2006). Nas duas primeiras formas, há sinal clínico e laboratorial de persistência da infecção, com acometimento de órgãos ou tecidos e elevação de anticorpos IgG (PESSEGUEIRO, BARATA, CORREIA, 2003).

Complicações em diversos sistemas são descritos em pacientes com brucelose. O acometimento osteoarticular (ESMAEILNEJAD-GANJI, ESMAEILNEJAD- GANJI, 2019) é sem dúvida a mais frequente delas, ocorrendo em mais de 40% dos casos. Sacroileíte, espondilite (HUANG, 2020), artrite periférica, osteomielite, bursite e tenossinovite já foram observadas. A sacroileíte por *Brucella* é especialmente comum, sendo o quadro clínico típico constituído por febre e dor lombar com irradiação para os membros inferiores acompanhando o trajeto do nervo ciático. Acometimento gastrointestinal, através de infecção alimentar, consiste sintomatologicamente de náuseas, vômitos e dor abdominal, constituindo um dos diagnósticos diferenciais de febre tifoide. Em 5% das infecções por *B. melitensis*, ocorrem complicações neurológicas, com meningite de desenvolvimento agudo ou crônico. O acometimento cardíaco também é importante, sendo a endocardite infecciosa a manifestação mais comum nesse sistema, ocorrendo em 2% dos pacientes com brucelose, e configurando a principal causa de óbito nessa enfermidade (CORBEL, 2006).

Considera-se caso suspeito de brucelose aquele em que foram colhidos dados na história do paciente que indiquem algum fator de risco para infecção por *Brucella* spp., como profissão, viagens a áreas endêmicas, contato com secreções corporais de animais ou consumo de produtos de origem animal que não passaram por processamento correto, e paciente que apresente febre de início agudo ou insidioso. Para confirmar o caso demandam-se os exames laboratoriais pertinentes (LAWINSKY et al., 2010).

Diagnóstico

Para o diagnóstico de brucelose é importante, além das manifestações clínicas, histórico de exposição, de viagens, de infecções passadas, da ocupação do indivíduo bem como os

achados laboratoriais (MANTECON et al., 2008; AL DAHOUK et al., 2003; BOSILKOVSKI et al., 2010). Entre eles, os mais utilizados para confirmação de infecções por *Brucella* spp. são culturas, testes sorológicos, como SAT (do inglês, Standart agglutination test) e ELISA, além de testes moleculares (MANTECON et al., 2008).

A cultura é o método padrão-ouro para o diagnóstico de brucelose humana, podem ser feitas a partir de sangue, medula óssea ou outros fluidos e tecidos, como líquido articular ou pleural (BUKHARI, 2018; TUON et al., 2017). Os sistemas de cultura são métodos seguros e rápidos de diagnóstico e são instituídos na maioria dos laboratórios de microbiologia clínica. Eles permitem a detecção de *Brucella* em mais de 95% das culturas positivas dentro de um período de incubação de uma semana (TUON et al., 2017).

Os testes sorológicos devem ser bem avaliados quanto à sua necessidade, pois podem continuar positivos por bastante tempo após uma infecção já tratada (AL DAHOUK et al., 2003; BOSILKOVSKI et al., 2010). Na infecção aguda, os anticorpos IgM surgem no início e são seguidos por IgG e IgA, sendo ativos nos testes de aglutinação por métodos de tubo (STA), placa ou microaglutinação. Com a evolução da doença, os níveis de IgM declinam e ocorre mudança na avidéz e na distribuição das subclasses de IgG e IgA (KASPER et al., 2015). Em testes de aglutinação, buscam-se títulos de 1:80 em regiões não endêmicas (AL DAHOUK et al., 2003) e 1:160 em regiões endêmicas (KASPER et al., 2015). Já na suspeita de infecção por *B. canis*, deve-se solicitar teste específico para essa espécie por não apresentar anticorpos que fazem reação cruzada com os antígenos padrão da *Brucella* spp (YOUNG, 1991).

Outro teste sorológico bastante utilizado é o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Neste ensaio, adiciona-se soro do paciente em micropoços que são revestidos com anticorpos contra IgG, IgM e IgA humano, onde células de *Brucella* mortas são coradas e a aglutinação é observada (BENNETT, DOLIN, BLASER, 2015). Este método produz resultados comparados aos sorológicos, porém apresenta diferença de resultados entre laboratórios, mudanças que ocorrem de acordo com método e material utilizado (CORBEL, 2006; YOUNG, 1995; AL DAHOUK et al., 2003). Já os testes de reação em cadeia da polimerase (PCR), são amplamente utilizados na atualidade, devido ao seu potencial de detectar a presença da bacteremia, prever a ocorrência de recidiva e excluir a cronicidade da brucelose, encontrada em alguns pacientes (KASPER et al., 2015). Além disso, esse método é provavelmente mais

sensível e, certamente, mais rápido que a hemocultura, e não está associado ao risco biológico imposto pela cultura dessa bactéria (KASPER et al., 2015).

TRATAMENTO

O tratamento da brucelose é realizado com antibióticos, após detecção dos sintomas, para minimizar a evolução doença, aliado ao repouso e à boa nutrição. Devido à dificuldade de alcance das bactérias, pois são intracelulares, é recomendada a associação de antibióticos de boa penetração tissular durante um tempo prolongado. Caso seja necessário, recomenda-se o uso de antitérmicos e analgésicos (PESSEGUEIRO, BARATA, CORREIA, 2003).

De um modo geral, o esquema mais usado é Doxiciclina, via oral (VO), duas vezes ao dia por, no mínimo, seis semanas, associado de Estreptomicina intramuscular (IM), uma vez ao dia, durante duas a três semanas (BENNETT, DOLIN, BLASER, 2015; TUON et al., 2017; HAYOUN, MUCO, SHORMAN, 2020). A estreptomicina deve ser evitada em pessoas com mais de 55 anos, pois pode causar ototoxicidade e nefrotoxicidade (BENNETT, DOLIN, BLASER, 2015) e evitada em crianças, pois pode causar depressão respiratória e coma, além de ser prescrita com precaução para gestantes e lactentes. Em pessoas acima de 55 anos, pode se substituir a Estreptomicina por Gentamicina (5 mg/Kg, uma vez ao dia, durante quatorze dias) (BENNETT, DOLIN, BLASER, 2015), pois diminui a chance de ototoxicidade, porém, esta droga também requer uso cauteloso em crianças, lactentes e gestantes. Nos pacientes com HIV o mais indicado é Doxiciclina associada à estreptomicina (SANTOS et al., 2003).

Nas crianças, maiores de 8 anos, há recomendação de receitar Doxiciclina ou Sulfametoxazol com Trimetoprim, combinados com Estreptomicina ou Gentamicina (KASPER et al., 2015; American Academy of Pediatrics, 2015), já nos menores de 7 anos, não se deve utilizar a Doxiciclina ou a Estreptomicina (BRASIL, 2010; SIQUEIRA-BATISTA, GOMES, 2010; ALSHAALAN, 2014). Em gestantes o tratamento é mais complexo. Deve ser utilizada a Rifampicina (BOSILKOVSKI, M.; ARAPOVIĆ, J.; KERAMAT, F, 2020) 900mg, uma vez ao dia com ou sem Sulfametoxazol-trimetoprim (800mg, uma vez ao dia, durante 6 semanas). Porém, uma semana antes do parto o Sulfametoxazol-trimetoprim deve ser suspenso, uma vez que aumenta a chance de kernikterus (THYAGARAJAN, DESHPANDE, 2014; HO, JUURLINK, 2011).

Na doença aguda leve, recomenda-se o uso da Doxiciclina durante 3 semanas, repetindo o tratamento após três a quatro semanas, para diminuir as chances de recidiva (SANTOS, 2003). Os sintomas costumam sumir no período de quatro a quatorze dias (YOUNG, 1995), mas, caso não haja resposta ao tratamento durante o período de sete a dez dias após o seu início, aconselha-se associar Estreptomicina.

Nos casos agudos moderados deve-se fazer associações com estreptomicina, como por exemplo a Doxiciclina, o Cloranfenicol ou a Eritromicina. Pode-se acompanhar a resolutividade do tratamento por meio dos níveis de IgM, que devem diminuir. Nos casos de evolução crônica, deve-se realizar o mesmo tratamento da doença aguda, porém, normalmente é necessário mais de uma série de tratamento (SANTOS, 2003).

Na brucelose focal a terapia tem um curso mais longo, geralmente de doze semanas (SANTOS et al., 2003). Além disso, recomenda-se o uso de uma terceira droga, que normalmente é o Sulfametoxazol-trimetropim (800 mg, duas vezes ao dia, por seis semanas). Em caso de acometimento ósseo e articular é recomendado estender o tratamento, utilizando doxiciclina com Estreptomicina ou Rifampicina, por pelo menos oito a doze semanas (ALAVI, ALAVI, 2013). A endocardite brucélica trata-se com Doxiciclina e Rifampicina de seis meses a seis anos e normalmente o tratamento tem que ser associado a intervenções cirúrgicas (CORBEL, 2006; KASPER et al., 2015). Se houver neurobrucelose a Rifampicina deverá ser prescrita, devido à maior penetração no sistema nervoso central e no espaço intracelular, associada a Doxiciclina ou Estreptomicina ou ambos. Além disso, pode-se fazer uma terapia baseada em Ceftriaxona, que tem mostrado melhores resultados (ERDEM et al., 2012).

Porém, o uso da Rifampicina com Doxiciclina é controverso, uma vez que há interações medicamentosas. Nessa combinação, a Doxiciclina é metabolizada mais rapidamente pelo fígado, diminuindo seu potencial de tratamento (YOUNG, 1995). O Ciprofloxacino tem se mostrado uma boa alternativa, em substituição à rifampicina e em um estudo russo (DUISENOVA, KURMANOVA, KURMANOVA, 2002) se mostrou mais eficaz.

Profilaxia

Até o momento não foi encontrada uma vacina que seja eficaz e prolongada na prevenção da brucelose em humanos. Desse modo, é necessário haver um controle da doença

nos animais, por meio da vacinação destes, buscando o controle e a posterior erradicação da doença nos infectados. Além disso, medidas de higiene e de segurança devem ser tomadas, incluindo a pasteurização do leite ou seu fervimento, o uso de vestuário e equipamento de proteção individual para trabalhadores de risco, a desinfecção de equipamentos, instrumentos e instalações, e o cozimento da carne antes do consumo (CORBEL, 2006; LAWINSKY et al., 2010; SANCHES, 2012).

É necessário que se aumente a consciência pública sobre a brucelose, principalmente em regiões endêmicas, e a importância de evitar os fatores de risco que podem levar à aquisição dessa infecção. Portanto, recomenda-se a implementação de um programa de controle dessa enfermidade, envolvendo o Ministério da Saúde e o Ministério da Agricultura, pensando não só na capacitação dos profissionais de saúde, mas também da população geral, com foco em atividades laborais que entrem em contato com os animais que transmitem essa doença (DUISENOVA, KURMANOVA, KURMANOVA, 2002).

CONCLUSÃO

A brucelose é uma doença negligenciada, considerada um problema de saúde pública em âmbito internacional. A doença não é de notificação compulsória em muitos países, ou é subnotificada, desta forma, dados de incidência e prevalência disponíveis são frequentemente imprecisos, dificultando a análise epidemiológica.

O controle da brucelose humana está intimamente relacionado ao controle da doença nos animais, ao tratamento precoce e às medidas de prevenção. Portanto, enfatiza-se a importância de novas pesquisas com a temática, bem como a implementação de medidas de higiene, de segurança, de saneamento básico e de educação em saúde em nível mundial.

REFERÊNCIAS

AL DAHOUK, S. *et al.* Laboratory-based diagnosis of brucellosis-a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab.*, v.49, p. 577–589, 2003.

ALAVI, S.M.; ALAVI, L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med.* v.4, n.2, p.636-641. 2013.

ALSHAALAN, M.A. et al. Brucellosis in children: Prevention, diagnosis and management guidelines for general pediatricians endorsed. Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS). *Int. J. Ped. Adolesc. Med.*, v.1, n.1, p. 40–46, 2014.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. BRUCELLOSIS. In: Kimberlin, D.W.; Brady, M.T.; Jackson, M.A.; Long, S.S. (Eds). 2015 *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, p.268-270, 2015.

ATTARD, L.; TADOLINI, M.; DE ROSE, D.U.; CATTALINI, M. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol.*;36 Suppl v.110, n.1, p.10-24, 2018.

BAGHERI NEJAD, R. et al. Brucellosis in the Middle East: Current situation and a pathway forward. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(5):e0008071

BENNETT, J.E.; DOLIN, R.; BLASER, M.J. Mandell, Douglas, And Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA. v.28, n.1, p.2584-2589, 2015.

BOSILKOVSKI, M. et al. The role of Brucellacapt test for follow-up patients with brucellosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, v.33, p.435–42, 2010.

BOSILKOVSKI, M.; ARAPOVIĆ, J.; KERAMAT, F. Human brucellosis in pregnancy - an overview. Bosilkovski M, Arapović J, Keramat F. *Bosn J Basic Med Sci.*, 2020; 20(4):415-422.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso.* 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BUKHARI, E.E. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. *Saudi Med J.*, v.39, n.4, p.336-341, 2018.

CORBEL, M. *Brucellosis in Humans and Animals.* World Health Organization, World Organization for Animal Health, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2006.

DE FIGUEIREDO, P. et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions. *Am J Pathol*, v.185, n.6, p.1505-1517, 2015.

DUISENOVA, A.K.; KURMANOVA, K.B.; KURMANOVA, G.M. Ciprofloxacin in the treatment of patients with brucellosis. *Antibiot Khimioter*, v.47, n.10, p. 3-7, 2002.

FOSTER, G. et al. *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int J Syst Evol Microbiol*, v. 5, n. 11), p. 2688-2693, 2007. doi: 10.1099/ijms.0.65269-0

- ERDEM, H.; ULU-KILIC, A. et al.** Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. *Antimicrob Agents Chemother*, v.56, p.1523, 2012.
- ESMAEILNEJAD-GANJI, S.M.; ESMAEILNEJAD-GANJI, S.M.R.** Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop.*, v.10, n.2, p.54-62, 2019.
- GALIŃSKA, E.M.; ZAGORSKI, J.** *Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms.* *Ann Agric Environ Med.*, v.20, n.2, p. 233-238, 2013.
- HASHEMI TABAR; G.R.; JAFARI, A.** Preventive and Control Programme for Brucellosis in Human and Animals. *J of Zoonoses*, v.1, p.9-3, 2014.
- HAYOUN, M.A.; MUCO, E.; SHORMAN, M.** Brucellosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 11, 2020.
- HO, J.M.; JUURLINK, D.N.** Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ*, v.183, n.16, p.1851-1858, 2011.
- IASTATE.** *Ovine and Caprine Brucellosis: Brucella melitensis.* The Center for Food security and Public Health, Iowa State University, 2009. Disponível em: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_melitensis.pdf> Acesso em: 15 mar. 2016.
- JIANG, H.; O'CALLAGHAN, D.; DING, J. B.** Brucellosis in China: history, progress and challenge. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):55.
- KASPER, D.L. et al.** *Harrison's principles of internal medicine*, 19th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. New York, 2015.
- LAWINSKY, M. L. J. et al.** Estado da arte da brucelose em humanos. *Rev Pan-Amaz Saude*, v.1, n.4, p.75-84, 2010.
- LINDAHL, J. F., et al.** Brucellosis in India: results of a collaborative workshop to define One Health priorities. *Trop Anim Health Prod.* 2020; 52(1):387-396.
- MANTECON, M. L. A. et al.** Influence of brucellosis history on serological diagnosis and evolution of patients with acute brucellosis. *Journal of Infection*, v. 57, n. 5, p. 397-403, 2008. doi: 10.1016/j.jinf.2008.08.005
- PESSEGUEIRO, P.; BARATA, C.; CORREIA, J.** Brucelose – uma revisão sistematizada. *Medicina Interna*, v.10, n.2, 2003.
- RUBEN, B. et al.** Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet*, v.337, p.14–15, 1991.
- SANCHES, L.M.G.** *Análise comparativa da evolução da brucelose humana e animal, em Portugal Continental de 2002 a 2011.* 2012. 157f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, 2012.

SANTOS, S.S. et al. Brucelose. In: Siqueira-Batista, R.; Gomes, A. P.; Santos, S. S.; Almeida, L. C.; Figueiredo, C. E. S.; Bedoya Pacheco, S. J. *Manual de Infectologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A. P. Antimicrobianos: guia prático. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2010.

THYAGARAJAN, B.; DESHPANDE, S.S. Cotrimoxazole and neonatal kernicterus: a review. *Drug Chem Toxicol*, v.37, n.2, p.121-129, 2014.

TUON, F.F. et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 50, n. 4, p. 458-464, Aug. 2017.

TUON, F.F.; GONDOLFO, R.B.; CERCHIARI, N. Human-to-human transmission of Brucella - a systematic review. *Trop Med Int Health*, v.22, n.5, p.539-546, 2017.

YOUNG, E.J. An Overview of Human Brucellosis. *Clinical Infectious Diseases*, v.21, n.2, p.283-289, 1995.

YOUNG, E.J. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis*, v.13, p.359-72, 1991.

ZHENG R. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Manifestations of Human Brucellosis in China. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:5712920.

Declaração de Interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse

Financiamento

Financiamento próprio

Colaboração entre autores

Todos os autores colaboraram na elaboração, formatação e revisão final deste trabalho.