

# BMJ Best Practice

## Brucelose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	7
Classificação	7
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	24
<b>Tratamento</b>	<b>26</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	29
<b>Acompanhamento</b>	<b>34</b>
Recomendações	34
Prognóstico	34
<b>Diretrizes</b>	<b>35</b>
Diretrizes de diagnóstico	35
Diretrizes de tratamento	35
<b>Recursos online</b>	<b>37</b>
<b>Referências</b>	<b>38</b>
<b>Imagens</b>	<b>47</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>49</b>

## Resumo

- ♦ Uma das zoonoses mais comuns do mundo, sobretudo em ambientes rurais desfavoráveis. A maioria dos casos no norte europeu e na América do Norte é adquirida além-mar e/ou pelo consumo de leite ou produtos à base de leite não pasteurizado.
- ♦ A recidiva raramente é fatal, mas pode ocorrer com efeitos debilitantes e economicamente devastadores. Ela é considerada um agente bioterrorista, é facilmente disseminada por aerossol e representa um perigo significativo em laboratórios de microbiologia.
- ♦ Pode afetar qualquer sistema de órgãos e, assim, apresenta-se em uma variedade de formas, sobretudo como febre de origem desconhecida prolongada, com características reumáticas associadas.
- ♦ A antibioticoterapia combinada é a base do tratamento e deve ser usada por períodos prolongados a fim de prevenir a recidiva dos sintomas. Existe uma discordância sobre o esquema de tratamento ideal.

## Definição

Uma doença zoonótica que pode afetar vários órgãos, tecidos e sistemas.[1] Em humanos, é causada pela espécie *Brucella*, inclusive *B melitensis*, *B abortus*, *B suis* e *B canis* (e, mais raramente, por *B pinnipediae*, *B cetaceae* e *B inopinata* BO1), que são bactérias Gram-negativas pleomórficas transmitidas para humanos por reservatórios animais. A doença tende a recidivar e raramente se cronifica, embora a definição e classificação de brucelose crônica continuem controversas.[2] [3] As espécies de *Brucella* são consideradas agentes bioterroristas de classe B, devido à facilidade com que causam infecção por meio da inalação de organismos.

## Epidemiologia

A brucelose é uma das doenças zoonóticas mais comuns em todo o mundo.[5]

Diferentes espécies de *Brucella* tendem a afetar determinados hospedeiros animais e são mais comuns em localizações geográficas específicas:

- *B melitensis*
  - Em todo o mundo, mas especialmente no sul da Europa e no Mediterrâneo, Oriente Médio, Ásia e América Latina
- *B abortus*
  - Em todo o mundo
- *B suis*
  - Em todo o mundo, mas especialmente nos EUA, Sudeste Asiático e América do Sul
- *B canis*
  - Em todo o mundo
- *B neotomae*
  - Relatos de caso de casos humanos
- *B ovis*
  - Nenhum caso humano
- *B pinnipediae*
  - Relato de caso em humano
- *B cetaceae*
  - Relato de caso em humano

- B inopinata BO1
- Relatos de casos humanos.

A incidência anual global de brucelose humana não é verdadeiramente conhecida, em virtude de uma variedade de sistemas de vigilância inadequados entre os países, mas acredita-se que exceda 10 por 100,000 em certas populações.[5] As principais áreas endêmicas do mundo incluem Mediterrâneo, Golfo Pérsico, Ásia Central e partes da América Central e do Sul.[2] [6] [7] Existem evidências de que a infecção seja comum, mas pouco relatada na Índia,[8] [9] e que esteja emergindo em outras partes do mundo: por exemplo, na Polinésia, Tailândia e Vietnã.[10] [11] [12] [13] Em ambientes com poucos recursos, a doença é mais comum em habitantes de regiões rurais pouco favorecidas, que cuidam de pecuária e têm menos acesso aos cuidados de saúde.[14] [15] [16] [17] Nesses ambientes, também existe um agregado domiciliar de infecção.[8] [11] [18] [19] Na Europa, a incidência de brucelose está inversamente relacionada ao produto nacional bruto, e em países nos quais as infecções animais foram erradicadas, os casos humanos geralmente estão relacionados a viagens ou à imigração.[5] [20] [21]

No mundo todo, a *B. melitensis* é a espécie mais comum a infectar os seres humanos, embora alguns estudos tenham sugerido que até 73% dos casos de brucelose, em determinadas áreas dos EUA, possam decorrer do *B. abortus*. [5] A maioria dos casos relatados nos EUA entre 1979 e 2002 ocorreu na Califórnia e no Texas, sobretudo entre a população hispânica e pessoas que viajaram para ou chegaram de viagem do México. Em setembro de 2017, pessoas que consumiram leite ou produtos lácteos produzidos por uma fábrica de laticínios no Texas foram rastreadas e receberam profilaxia pós-exposição contra a cepa RB51 depois que uma mulher foi diagnosticada com brucelose, gerando suspeita de outros casos.[22] Em novembro de 2017, outro alerta foi emitido para pessoas que consumiram leite cru em Connecticut, New Jersey, Nova York e Rhode Island.[23]

A brucelose tende a ser uma doença ocupacional que afeta predominantemente agricultores, cuidadores de animais, pessoas que trabalham em matadouros, veterinários e caçadores de porcos selvagens. Também pode ocorrer em funcionários de laboratórios que trabalham com culturas. Entre 1979 e 1999, aproximadamente 8% das infecções adquiridas em laboratório nos EUA se deveram a espécies de *Brucella*. [24] [25] A brucelose continua sendo perigosa no laboratório em países endêmicos e não endêmicos.[26] [27] [28] [29] [30] [31] [32]

## Etiologia

A brucelose é causada por uma bactéria do gênero *Brucella*. As brucelas são cocobacilos aeróbios Gram-negativos.[1] Elas não têm cápsulas, plasmídeos e flagelos e são patógenos intracelulares. Várias espécies foram isoladas.

Organismo	Reservatório
<i>B melitensis</i>	Ovelhas, cabras e camelos
<i>B abortus</i>	Búfalos, vacas e camelos
<i>B suis</i>	Porcos
<i>B canis</i>	Cães
<i>B neotomae</i>	Roedores
<i>B ovis</i>	Ovelhas
<i>B pinnipediae</i>	Animais marinhos
<i>B cetaceae</i>	Animais marinhos
<i>B inopinata BO1</i>	Desconhecido (associado com próteses de mama)

*Organismos de Brucella e hospedeiros*

*Criados pelo Dr. Nicholas J. Beeching, Dr. Sherine Thomas e Dr. Alessandro Gerada*

Como a brucelose tende a ser uma doença ocupacional, ela apresenta alto risco para fazendeiros, pessoas que cuidam de animais, que trabalham em matadouros, veterinários e funcionários de laboratórios. Em seres humanos, a doença é causada principalmente por *B melitensis*, *B abortus*, *B suis* e, ocasionalmente, por *B canis*. A *B melitensis* foi associada a apresentações mais agressivas e agudas, e é a espécie que afeta mais comumente os seres humanos no mundo todo. A *B abortus* geralmente está associada a uma doença leve a moderada e, raramente, causa complicações fora do sistema musculoesquelético. A *B suis* foi associada a casos de abscessos focais.[33] [34] A *B canis* tende a causar recidivas frequentes, mas não é comumente associada à brucelose crônica. Enfermidades humanas devidas a espécies marinhas de brucelose (*B cetaceae* e *B pinnipediae*) só foram reconhecidas recentemente, e os casos são raros. Outras novas espécies vêm sendo reconhecidas em animais e em casos humanos esporádicos, inclusive a *B inopinata BO1*, que foi relatada como associada a implantes de mama.[7] [35] [36] [37]

Os organismos podem sobreviver por períodos variáveis de tempo no leite, no queijo e na nata do leite, e têm sido cultivados em laticínios até 11 semanas após sua produção.[38] [39] [40] [41] [42] Os organismos também são liberados em excrementos animais, incluindo urina e fezes, e em produtos de concepção. Eles também podem sobreviver por longos períodos no solo (até 2 anos), sobretudo se ele estiver úmido e, portanto, continuar a infectar seres humanos e animais.[43]

Os seres humanos são os hospedeiros finais e podem adquirir a brucelose de diversas formas, incluindo ingestão de alimentos contaminados, sobretudo leite não pasteurizado e outros laticínios, como queijos

frescos, leite de manteiga e leben (leite fermentado árabe), e raramente de carne crua. A infecção em fazendas ocorre pelo contato direto com produtos de animais infectados relacionados sobretudo ao parto, ou por meio da inalação de aerossóis infectados de produtos de concepção animal secos, e no laboratório por aerossóis ou respingos de material infectado nas conjuntivas. Os veterinários podem adquirir brucelose por meio de inoculação acidental de vacinas de organismos vivos. Menos comumente, a brucelose é transmitida a seres humanos por meio da inoculação direta, através de cortes e queimaduras. Além disso, foi relatada transmissão sexual, transplacentar e pelo leite materno. Embora seja rara, também pode ocorrer infecção como resultado do transplante de órgão ou de tecido e/ou transfusão sanguínea.[44] [45] [46]

## Fisiopatologia

Após a ingestão ou a inoculação, as espécies de *Brucella* invadem a mucosa, onde os leucócitos polimorfonucleares e os macrófagos ativados medeiam as respostas imunes para erradicar a bactéria. No entanto, as brucelas podem se multiplicar e sobreviver intracelularmente, inibindo e neutralizando os efeitos bactericidas dentro do fagossomo.[2] [47] [48] Em seguida, elas são transportadas intracelularmente pelo sistema linfático aos órgãos ricos em células reticuloendoteliais e, de lá, elas se deslocam para outros órgãos e tecidos, onde podem causar inflamação, formação de granuloma, necrose e formação de abscessos. Em animais, a infecção fica localizada na placenta rica em eritrólito; este efeito é menos acentuado em seres humanos, mas pode resultar em aborto ou aborto espontâneo.[49] [50] A imunidade após a exposição não é uniforme, e as pessoas podem apresentar reinfecção, bem como recidiva. Não existe aumento na frequência ou gravidade da brucelose em pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).[51] [52]

A dose infecciosa mínima e o período de incubação da doença dependem da espécie infectante e de sua via de entrada no corpo.[44] O período de incubação pode variar de 5 dias a 7 meses.[53] [54]

## Classificação

### Classificação baseada na duração e no tempo do início dos sintomas

- Subclínica: doença assintomática com diagnóstico acidental após rastreamento sorológico de pessoas de alto risco.
- Aguda: sintomas por 2 a 3 meses antes do diagnóstico.
- Subaguda: sintomas por 3 a 12 meses antes do diagnóstico.
- Crônica: sintomas que persistem por 1 ano ou mais.
- Doença recidivante: os sintomas se desenvolvem 2 a 3 meses após a finalização da terapia.

Os sistemas de classificação formal para a brucelose variam muito. Eles são relativamente subjetivos e de uso clínico limitado. É mais útil considerar se a doença está ativa e, portanto, requer tratamento, e se, ou onde, a doença está localizada, o que pode influenciar o tipo e a duração da terapêutica antimicrobiana necessária.[1]



## Prevenção primária

Não existem vacinas para seres humanos contra espécies de *Brucella*. Assim, a base da prevenção da doença consiste em evitar ou controlar a infecção animal, o que reduz o risco de infecção humana. A vacinação animal é considerada o método mais eficaz de atingir esse objetivo.[14] [15] As vacinas atualmente disponíveis são altamente imunogênicas e podem proteger o animal por muitos anos. Além disso, os testes e o abate de animais infectados removem-nos, bem como seus produtos contaminados, da cadeia alimentar, o que reduz o risco de infecção humana.[1] [65] [66] A pasteurização do leite também é altamente eficaz na prevenção da transmissão humana.[1] [41] [42] [65]

Em áreas endêmicas, a população deve ser instruída a pasteurizar todos os laticínios e a não consumir produtos com carne crua ou vísceras animais possivelmente infectadas.[14] Todas as pessoas que trabalham com microbiologia devem estar cientes do risco de brucelose, mesmo em regiões não endêmicas, e devem ser encorajadas a evitar procedimentos de risco, como cheirar placas de cultura e manusear ou agitar culturas com *Brucella* possível ou confirmada no laboratório aberto.[27] [67] Isolados de *Coccobacilos* e bacilos Gram-variáveis ou Gram-negativos não identificados devem ser manuseados em cabines biosseguras adequadas no laboratório.[27] [29] [30] [31] [32]

Caçadores de animais ferozes, como porcos selvagens, devem tomar precauções para evitar a contaminação com material infectado durante o abate o manuseio dos animais mortos.[68]

## Rastreamento

### Rastreamento dos contatos familiares

Em áreas endêmicas, até 30% dos contactantes domiciliares podem apresentar evidências sorológicas de exposição à *Brucella*, com ou sem sintomas.[19] [18] Se os recursos permitirem, os contactantes domiciliares poderão ser rastreados por meio de questionários clínicos, sorologia e/ou reação em cadeia da polimerase, e, se forem positivos, eles poderão ser tratados.

### Rastreamento pós-exposição

Técnicos de laboratório e outras pessoas expostas à liberação da *Brucella* devem ser acompanhados com vigilância clínica e sorológica regular, sobretudo se não for administrada nenhuma profilaxia pós-exposição imediata.[29] [30] [104] [105] [106] Não existe um consenso em relação à frequência e à duração ideais do acompanhamento, exceto que não é necessário um acompanhamento por mais de 6 meses. A observância com revisões frequentes é baixa. A vigilância sorológica é inadequada para a exposição a algumas cepas de vacinas, como a RB51 ou a B canis, que não revelam respostas sorológicas em humanos.

## Prevenção secundária

A brucelose é uma doença de notificação em alguns países.

Em uma área não endêmica, todos os casos de brucelose deverão ser notificados e investigados, sobretudo se houver uma fonte alimentar implicada ou se a infecção puder ter sido introduzida em animais locais. Deve-se considerar a possibilidade de liberação deliberada, embora testes sorológicos falso-positivos possam causar pânico desnecessário em ambientes de baixa endemicidade.[122]

Devido à natureza infecciosa deste patógeno, geralmente recomenda-se uma profilaxia pós-exposição (PPE) após acidentes laboratoriais ou grande exposição a aerossóis, já que os surtos dessa doença podem ser economicamente devastadores. As evidências de PPE são limitadas. As recomendações empíricas para adultos são de 3 semanas de doxiciclina associada a rifampicina.[123] [29] [106] No entanto, este regime apresenta efeitos adversos significativos que resultam em descontinuação precoce. A monoterapia provavelmente é adequada.[67] [124] Atualmente, a monoterapia com doxiciclina é uma opção recomendada no Reino Unido. É improvável que crianças precisem de PPE, mas é possível oferecer



a gestantes e mulheres que podem estar grávidas rifampicina isolada por 3 semanas ou em associação com sulfametoxazol/trimetoprima, em analogia aos esquemas de tratamento completos.[123] [29] [49]

[CDC: assessing laboratory risk level and PEP]

[Public Health England: Brucella: laboratory and clinical services]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 30 anos de idade se apresenta com história de 5 semanas de febre, anorexia, artralgia e perda de peso. Ele emigrou da Turquia 2 meses antes. Ele não tem história médica pregressa significativa. Suas imunizações, incluindo o bacilo de Calmette e Guérin (BCG), estão atualizadas. No momento da hospitalização, ele está febril, taquicárdico e normotenso. Seu abdome está macio e sem sensibilidade com uma hepatomegalia (palpável a 5 cm [2 polegadas] abaixo da margem costal) e esplenomegalia (palpável a 4 cm [1.5 polegada] abaixo da margem costal). Ele trabalhou por um longo tempo com animais na Turquia e foi exposto a seus produtos de concepção em diversas ocasiões.

### Caso clínico #2

Um fazendeiro mexicano de 66 anos de idade se apresenta com história de 2 anos de lombalgia e febre intermitente. Ele cria cabras e toma leite de cabra não pasteurizado com frequência. No exame físico, sua temperatura está ligeiramente elevada e ele apresenta sensibilidade leve nas vértebras lombares inferiores sem deformidade associada ou anormalidade neurológica.

## Outras apresentações

A brucelose é conhecida como um grande imitador, já que pode mimetizar qualquer doença e afetar qualquer órgão ou sistema.<sup>[1] [4]</sup> Consequentemente, ela pode apresentar uma variedade de diferentes formas, com características agudas inespecíficas ou com características mais focais ou localizadas. A doença localizada comumente inclui sinais e sintomas osteoarticulares, hepatoesplênicos e geniturinários. As apresentações menos comuns incluem linfadenopatia, rashes cutâneos e achados pulmonares. Depressão e letargia são comuns; no entanto, manifestações neuropsiquiátricas mais graves não ocorrem com frequência. As manifestações neurológicas incluem meningoencefalite e, raramente, lesões focais no cérebro ou no nervo craniano.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A brucelose é conhecida como um grande imitador, já que pode mimetizar qualquer doença e afetar qualquer órgão ou sistema.<sup>[1] [4]</sup> Relatou-se que ela afeta os sistemas geniturinário, gastrointestinal, hepatobiliar, reticuloendotelial, cardiovascular e musculoesquelético, bem como o sistema nervoso central e periférico. Quando as características clínicas estão relacionadas predominantemente a um sistema de órgãos, ela é definida como uma doença localizada ou focal.<sup>[65]</sup> O diagnóstico baseia-se no quadro clínico em conjunto com investigações laboratoriais.

A brucelose é uma doença de notificação em alguns países.

### História

É essencial para o diagnóstico da brucelose obter uma história de exposição a animais ou seus produtos, consumo ou inalação de possível material infectado (por exemplo, leite não pasteurizado, queijo e outros laticínios, carne crua) e/ou viagem a uma área endêmica. Sempre é preciso indagar

sobre antecedentes de viagem para uma área endêmica, e migrantes de áreas endêmicas devem ser questionados especificamente sobre o consumo de laticínios importados.[59] [60] [61] Também deve-se estabelecer se houve contato próximo com uma pessoa infectada; em áreas endêmicas, um membro da família apresenta sintomas semelhantes em até 50% dos casos.[18] [19]

A história ocupacional é de particular importância, já que fazendeiros, pessoas que cuidam de animais, que trabalham em matadouros, veterinários e funcionários de laboratórios têm um risco mais elevado de infecção que a população geral.

A duração e o tipo dos sintomas podem ajudar a localizar a doença focal e direcionar as investigações adicionais. Uma história de febre ou calafrios é o sintoma mais comum e ocorre em 53% a 100% das infecções; se esses sintomas não forem tratados, poderão mostrar um padrão ondulado.[4] [69] Sudorese profusa também é comum, sobretudo à noite. Sintomas constitucionais inespecíficos, como letargia e perda de peso, são extremamente comuns e afetam até 97% dos pacientes.[70]

A artralgia, sobretudo que afeta os quadris, os joelhos ou a coluna, está associada a 20% a 83% das infecções.[70] [71] Crianças pequenas podem apresentar dificuldades para andar, como se estivessem com irritação no quadril.

Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação e diarreia. Uma minoria dos pacientes apresenta sintomas pulmonares, como tosse seca. Os homens podem apresentar dor testicular.

Embora o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) focal seja raro, frequentemente ocorrem sintomas neuropsiquiátricos leves a moderados, incluindo cefaleia, fadiga e depressão.

## Exame físico

A temperatura aumenta em mais de 90% dos pacientes. Geralmente, os pacientes ficam com uma má aparência e podem evidenciar depressão, mas raramente parecem sépticos. Eles podem ficar pálidos devido à anemia subjacente.

Existem achados osteoarticulares presentes em 40% a 50% dos pacientes, incluindo edema e sensibilidade nas articulações, bursite, diminuição da amplitude de movimentos da articulação e, raramente, derrame articular.[8] [71] [72] A coluna ou articulações sacroilíacas podem ficar sensíveis à palpação, mas uma deformidade macroscópica não é habitual e é mais sugestiva de tuberculose.

Um terço dos pacientes pode ter hepatomegalia e/ou esplenomegalia palpável.[73] A linfadenopatia está presente em cerca de 10% dos casos adultos, mas foi relatada em até dois terços das crianças com brucelose.[73] Entre 5% e 10% dos pacientes do sexo masculino apresentam orquite, que ocasionalmente é a característica clínica predominante.[1]

Até 4% dos pacientes apresentam sinais de meningoencefalite (por exemplo, rigidez da nuca) e ocasionalmente podem ter sinais clínicos associados a lesões cerebrais vasculíticas focais ou lesões no nervo craniano (deficits neurológicos focais).[71] Sinais neurológicos de trato longo são incomuns. É raro o comprometimento ocular, sugerido pela presença de olho vermelho (uveíte ou conjuntivite).

A endocardite é um problema raro, porém, grave (cerca de 1% dos pacientes), que geralmente afeta a valva aórtica e é responsável por uma grande proporção da taxa de 1% a 5% de mortalidade da brucelose.[71] [74] Às vezes, ocorrem sinais pulmonares que sugerem consolidação ou efusão, incluindo

macicez à percussão, expansibilidade diminuída e crepitações à ausculta.[75] [76] É mais comum os pacientes com tosse apresentarem alguns poucos sinais clínicos no tórax.

Ocasionalmente, é possível observar uma variedade de rashes cutâneos maculopapulares ou vasculíticos inespecíficos.[77]

## Investigações laboratoriais

São necessárias culturas para confirmar a doença. O laboratório de microbiologia deve ser informado da suspeita de brucelose para garantir o manuseio seguro das culturas das espécies de *Brucella*.

As hemoculturas são a base do diagnóstico; logo, devem ser os primeiros exames solicitados.[78] A sensibilidade das hemoculturas depende muito do uso prévio de antibióticos, da fase da doença e do método de cultura.[79] [80] [81] A sensibilidade da cultura tradicional aumenta usando-se métodos sensíveis, como lise-centrifugação ou meio de cultura especializado (por exemplo, meio de Castañeda), e estendendo-se a duração da cultura para 6 semanas. Os sistemas modernos de cultura são mais sensíveis e geralmente ficam positivos dentro de 1 semana, mas as subculturas devem ser mantidas por até 3 semanas.[81] As culturas de medula óssea apresentam um rendimento positivo superior ao das hemoculturas, já que o organismo é intracelular e localizado na medula óssea; assim, podem ser consideradas em casos difíceis (por exemplo, hemoculturas negativas, sorologia negativa e suspeita de brucelose).[79]

Nem sempre as culturas estão disponíveis ou são bem-sucedidas; por isso, é indicado realizar ao menos um teste sorológico, tipicamente um teste de aglutinação ou um ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). Os testes sorológicos geralmente são baseados na tradicional soroaglutinação lenta em tubos (SAT; ou teste de Wright) ou no teste de aglutinação em tubo (TAT), modificados em alguns laboratórios para serem realizados em pequenas placas de ELISA como o teste de microaglutinação (MAT).[82] Todos esses testes se baseiam na aglutinação de preparações cruas de antígenos lipopolissacarídeos lisos da brucela em diluições crescentes de anticorpo no soro do paciente. No entanto, as técnicas sofrem de falta de padronização e são fortemente afetadas pelo fenômeno de prozona, causado pelo bloqueio de anticorpos de imunoglobulina (Ig)A, com resultados falso-negativos em baixas diluições do soro do paciente.[1] Os testes de aglutinação Rosa Bengala, desenvolvidos para a prática veterinária, são usados em alguns países para rastrear o soro humano; eles têm uma sensibilidade alta, mas precisam de testes confirmatórios subsequentes.[83] [82] Diversos grupos preferem usar testes ELISA preparados localmente, que geralmente apresentam uma alta sensibilidade, mas uma especificidade variável.[72] [82] [84] Eles podem desempenhar um papel em laboratórios de referência. Estão sendo desenvolvidos testes laboratoriais remotos (point of care), mas eles requerem avaliação adicional.[85]

Existe uma reatividade cruzada considerável entre as espécies de *Brucella*; logo, o diagnóstico das espécies por meio de sorologia não é confiável. Todos os testes sorológicos também podem ter reatividade cruzada com outras bactérias Gram-negativas, como espécies de *Escherichia coli* e *Yersinia*, bem como com vacinações prévias para cólera; isso aumenta a taxa de testes falso-positivos.[86] Em áreas endêmicas, pode haver um alto nível de histórico de anticorpos devido à infecção subclínica, o que afeta a interpretação do teste.[87] As infecções humanas não geram respostas de anticorpos com a vacina de organismos vivos, e as infecções por *B. canis* geralmente não são detectadas por testes sorológicos convencionais, que se baseiam em antígenos presentes nas variantes de *Brucella* de fase lisa, que estão ausentes na *B. canis*, pois ela forma colônias (mucoides) ásperas.[88] [1] [72] [89] Além disso, os testes sorológicos se mantêm variavelmente positivos por meses a anos após a infecção, e podem não ser confiáveis para o diagnóstico de reinfecção ou recidiva.

Os testes moleculares, como a reação em cadeia da polimerase, devem ser mais rápidos que a cultura e apresentam sensibilidade para se aproximar de 100%, com uma especificidade de 98.3%.<sup>[90]</sup> A reação em cadeia da polimerase pode ser particularmente útil em pacientes com recidiva ou reinfecção, e foi usada em ensaios para monitorar a evolução de pacientes tratados e para avaliar a recidiva da doença.<sup>[91]</sup> No entanto, os métodos da reação em cadeia da polimerase ainda não foram padronizados, são suscetíveis a contaminação e apresentam resultados contraditórios com positividade prolongada em alguns ambientes, por isso ainda não se sabe qual é seu potencial total.<sup>[92]</sup>

Existem cada vez mais evidências do uso da dessorção/ionização a laser assistida por matriz/espectrometria de massa por tempo de voo (MALDI-TOF-MS) para análise e identificação rápidas das espécies de *Brucella* no sangue e em culturas puras; entretanto, esse exame ainda está em fase de desenvolvimento.<sup>[93] [94] [95]</sup>

É possível fazer uma biópsia nos órgãos e tecidos clinicamente afetados, sobretudo nos linfonodos, no fígado e, ocasionalmente, na membrana sinovial. Isso é feito, em partes, para se obter materiais para cultura a fim de descartar tuberculose (TB). Geralmente, a histologia revela granulomas não caseosos, mas pode ser difícil distingui-los dos granulomas caseosos como são encontrados, por exemplo, na TB.

Deve-se realizar um exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) por meio de punção lombar em pacientes com sinais e sintomas neurológicos, para descartar meningoencefalite. Geralmente, os resultados mostram predominância de linfócitos; a cultura raramente é positiva, mas melhora com o uso de sistemas de cultura automatizados, e os testes sorológicos do LCR são difíceis de ser interpretados, mas a SAT geralmente é positiva.<sup>[1] [96] [97]</sup> A análise do líquido sinovial obtida por meio de aspiração é indicada para todos os pacientes com derrame articular, e mostra alterações celulares semelhantes às da TB. Assim como o LCR, sempre é preciso fazer uma cultura do líquido sinovial para suspeita de brucelose.<sup>[98]</sup>

Deve-se solicitar um hemograma completo de rotina em todos os pacientes; ele fornece pistas inespecíficas, já que ocorre anemia e/ou trombocitopenia em 30% a 75% dos pacientes infectados.<sup>[99] [100]</sup> Além disso, leucopenia ou leucocitose são encontradas em 22% e 7% dos pacientes, respectivamente.<sup>[99]</sup> Os testes da função hepática de rotina também são necessários em todos os pacientes; os resultados geralmente estão alterados, com leve elevação das transaminases.<sup>[1] [72]</sup>

## Exames por imagem

Os estudos de imagens são, em grande parte, de apoio e não são indicados para todos os pacientes. As alterações na radiografia simples no esqueleto axial e nas articulações periféricas aparecem mais tarde na evolução da doença, e geralmente incluem pequenas erosões próximo às articulações afetadas, esclerose moderada do osso adjacente às articulações infectadas e pequena destruição da articulação ou perda de espaço da articulação.<sup>[1]</sup> A cintilografia óssea é sensível e pode revelar infecção subclínica da articulação.<sup>[101]</sup> Esse estudo pode ser utilizado no início da doença, quando as anormalidades geralmente não são visíveis nas radiografias simples, e deve ser considerado para pacientes com manifestações musculoesqueléticas. Além disso, a cintilografia óssea pode ajudar a distinguir o comprometimento do quadril da sacroileíte.<sup>[102]</sup>

Os achados da radiografia torácica geralmente são normais, mas podem mostrar condensação ou derrame pleural; geralmente eles são reservados para pacientes com sinais ou sintomas pulmonares.

A tomografia computadorizada (TC) e sobretudo a ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna são úteis para delinear a infecção da coluna e dos tecidos paraespinhais. Além disso, coleções

intracranianas, calcificação ou hidrocefalia podem ser reveladas com a TC ou a RNM cranioencefálica em raros casos de infecção do SNC.

## Fatores de risco

### Fortes

#### ingestão de alimentos contaminados

- Esse é um dos modos mais comuns de transmissão em países endêmicos. O consumo de produtos animais não cozidos é uma prática comum em certas partes do mundo, bem como o consumo de leite e laticínios não pasteurizados.[14] [55]

#### exposição a produtos animais infectados

- Os organismos são liberados em excrementos animais, incluindo urina e fezes, e em produtos de concepção. Eles também podem sobreviver por longos períodos no solo (até 2 anos), sobretudo se ele estiver úmido e, portanto, continuar a infectar seres humanos e animais.[43]
- Em áreas rurais, é comum que produtos de concepção contaminados sejam descartados. Consequentemente, eles secam e são transmitidos pela inalação em poeira, ou contaminam o ambiente e são ingeridos por outros animais ou seres humanos em contato com eles.

#### inalação de aerossóis infectados

- As brucelas podem infectar hospedeiros humanos por meio da inalação da bactéria. Isso fez com que os organismos fossem categorizados como agentes bioterroristas de classe B.[43] [56] [57]

#### contato conjuntival com material infectado

- Respingos do material infectado nas conjuntivas são uma via comum de infecção em laboratórios.

#### ocupação com potencial de exposição a espécies de Brucella

- A brucelose tende a ser uma doença ocupacional que afeta predominantemente agricultores, cuidadores de animais, pessoas que trabalham em matadouros, veterinários e caçadores de porcos selvagens. Também pode ocorrer em funcionários de laboratórios que trabalham com culturas.
- Em fazendas, a infecção comumente ocorre por meio da inalação de aerossóis infectados de produtos de concepção animal secos. Menos comumente, os organismos também podem entrar no corpo por meio de cortes e queimaduras na pele; logo, estão em risco veterinários e pessoas que cuidam de animais e não utilizam luvas para realizar o parto de animais infectados.[58] Além disso, os veterinários podem adquirir brucelose por meio da inoculação acidental de vacinas de organismos vivos.
- No laboratório, a infecção ocorre pela inalação de aerossóis ou respingos do material infectado nas conjuntivas.

#### viagem para uma área endêmica

- Sempre é preciso indagar sobre antecedentes de viagem para uma área endêmica, e migrantes de áreas endêmicas devem ser questionados especificamente sobre o consumo de laticínios importados.[59] [60] [61]
- As principais áreas endêmicas do mundo incluem Mediterrâneo, Golfo Pérsico, Ásia Central e partes da América Central e do Sul.[2] [5] [6] [17] Existem evidências de que a infecção seja comum, mas

pouco relatada na Índia.[8] [9] e que esteja emergindo em outras partes do mundo: por exemplo, na Polinésia e na Tailândia.[11] [12] [13]

## **Fracos**

### **cortes ou abrasões na pele**

- O organismo também pode entrar no corpo por meio de cortes e queimaduras na pele; logo, estão em risco fazendeiros, veterinários e pessoas que cuidam de animais e não utilizam luvas para realizar o parto de animais infectados.[58]

### **contato sexual com um indivíduo infectado**

- As espécies de *Brucella* que afetam os seres humanos foram cultivadas no sêmen humano, com relatos de transmissão sexual. No entanto, isso é raro em comparação com outras vias de entrada, como a inalação e a ingestão.[62]

### **neonatos ou lactentes nascidos de mães infectadas**

- Foram encontradas espécies de *Brucella* no tecido placentário de seres humanos, com subsequente aborto espontâneo ou doença no neonato.[49] [50] As brucelas também foram isoladas após cultivo de leite materno na ausência de doença mamária localizada; logo, sugere-se que a contaminação pelo leite materno é uma possível fonte de infecção para lactentes.[1] No entanto, as evidências disponíveis para essas formas de transmissão são escassas.

### **receptor de transplante de hemoderivados, órgão ou tecido**

- A infecção subclínica de doadores de sangue significa que os suprimentos de sangue em países endêmicos podem ser um risco, mas isso é raro.[1] [63] [64] Além disso, foram relatados raros casos de transmissão de brucelose por meio de transplante de órgão ou tecido.[1]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem ingestão de alimentos contaminados, exposição a produtos animais infectados, inalação de aerossóis infectados ou respingos de material infectado nas conjuntivas, viagem a áreas endêmicas, ocupação que envolve animais e/ou produtos animais (fazendeiros, pessoas que trabalham com animais ou em matadouros, veterinários) e profissionais de laboratório.

#### **história de contato com uma pessoa infectada (comum)**

- Um membro da família tem sintomas semelhantes em até 50% dos casos em áreas endêmicas.[18] [19]

#### **febre ou calafrios (comum)**

- Ocorrem em 53% a 100% das infecções, e se não forem tratados, podem mostrar um padrão ondulado.[4] [69]

#### **sintomas constitucionais (comum)**



- Sintomas inespecíficos, como sudorese, letargia e perda de peso, são uma característica da infecção em até 97% dos pacientes.[70]

### **artralgia (comum)**

- Afeta sobretudo os quadris, os joelhos ou a coluna, e está associada a 20% a 83% das infecções.[70] [71] [83] Crianças pequenas podem apresentar dificuldades para andar, como se estivessem com irritação no quadril.

### **inchaço e sensibilidade nas articulações (comum)**

- Sugerem artrite. Geralmente ocorrem em cerca de 50% dos pacientes adultos, mas são relatados em até 83% dos pacientes infectados.[83]
- Os sinais incluem bursite, diminuição da amplitude de movimentos da articulação e derrame articular.
- A coluna ou articulações sacroilíacas podem ficar sensíveis à palpação, mas uma deformidade macroscópica não é habitual e é mais sugestiva de tuberculose.

### **hepatomegalia e/ou esplenomegalia (comum)**

- Ocorre em até um terço dos pacientes infectados.[99]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação, diarreia (comum)**

- Sintomas gastrointestinais inespecíficos.

### **palidez (comum)**

- Pode ocorrer em 30% a 75% dos pacientes.[99] [100]

### **linfadenopatia (comum)**

- Ocorre em cerca de 10% dos adultos e em até dois terços das crianças.[73]

### **tosse seca (comum)**

- Geralmente associada a poucos sinais clínicos no tórax, embora o comprometimento pulmonar seja relatado em até 20% dos pacientes na presença de tosse seca.[76]

### **sinais torácicos (incomum)**

- Existem cada vez mais relatos de condensação, linfadenopatia hilar, derrames pleurais, pneumotórax e nódulos pulmonares associados à brucelose. Até 20% dos pacientes com tosse seca apresentam comprometimento pulmonar.[76]

### **dor testicular (incomum)**

- Decorrente da orquite, que afeta 5% a 10% de pacientes do sexo masculino, mas também pode estar associada à epidídimo-orquite e à epididimite.[103]
- Ocasionalmente, a orquite é a característica clínica predominante.[1]

### **rigidez de nuca (incomum)**

- Indica meningoencefalite, que ocorre em <5% dos casos.

### **paralisia do nervo craniano ou deficit focal do sistema nervoso central (SNC) (incomum)**

- Lesões focais no cérebro ou no nervo craniano são manifestações raras. Sinais neurológicos de trato longo são incomuns.

### **macicez à percussão, expansibilidade diminuída, crepitações (incomum)**

- São raros os sinais pulmonares focais que sugerem derrame pleural ou condensação.[75] [76]

### **olho vermelho (incomum)**

- Sugere uveíte ou conjuntivite; ocorre raramente.

### **rashes cutâneos (incomum)**

- Ocasionalmente, é possível observar uma variedade de rashes cutâneos maculopapulares ou vasculíticos inespecíficos.[77]

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>hemocultura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerada a base do diagnóstico.[78]A sensibilidade das hemoculturas depende muito do uso prévio de antibióticos, da fase da doença e do método de cultura.[79] [80] [81]</li> <li>• A sensibilidade da cultura tradicional aumenta usando-se métodos sensíveis, como lise-centrifugação ou meio de cultura especializado (por exemplo, meio de Castañeda), e estendendo-se a duração da cultura para 6 semanas. Os sistemas modernos de cultura são mais sensíveis e geralmente ficam positivos dentro de 1 semana, mas as subculturas devem ser mantidas por até 3 semanas.[81]</li> </ul> <p>[Fig-2]</p>	<b>crescimento positivo das espécies de Brucella</b>

Exame	Resultado
<b>testes sorológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nem sempre as culturas estão disponíveis ou são bem-sucedidas, por isso geralmente os pacientes são investigados usando pelo menos um teste sorológico, tipicamente um teste de aglutinação ou ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). Os testes sorológicos continuam sendo baseados na tradicional soroaglutinação lenta em tubos (SAT; ou teste de Wright) ou no teste de aglutinação em tubo (TAT), modificados em alguns laboratórios para serem realizados em pequenas placas de ELISA, como o teste de microaglutinação (MAT).<sup>[82]</sup></li> <li>As técnicas sofrem de falta de padronização e são fortemente afetadas pelo fenômeno de prozona, causado pelo bloqueio de anticorpos de imunoglobulina A (IgA), com resultados falso-negativos em baixas diluições do soro do paciente.<sup>[1]</sup></li> <li>Os testes ELISA geralmente têm alta sensibilidade, mas baixa especificidade.</li> <li>Os testes de aglutinação Rosa Bengala, desenvolvidos para a prática veterinária, são usados em alguns países para rastrear o soro humano, mas precisam de testes confirmatórios subsequentes.<sup>[83]</sup></li> <li>Existe uma reatividade cruzada considerável entre as espécies de <i>Brucella</i>, bem como com outras bactérias Gram-negativas; logo, o diagnóstico das espécies por meio de sorologia não é confiável.<sup>[86]</sup></li> <li>Foram desenvolvidos ensaios sorológicos laboratoriais rápidos (point of care), mas eles requerem avaliações adicionais antes de serem introduzidos na prática de rotina.</li> </ul>	<b>título de aglutinação positiva de 160 ou mais, ou um aumento de 4 vezes ou mais no título entre amostras colhidas em um intervalo de 2 semanas</b>
<b>análise do líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A punção lombar é indicada em pacientes com sinais e sintomas neurológicos para descartar meningoencefalite. Os testes sorológicos no LCR são difíceis de interpretar, mas a SAT geralmente é positiva.<sup>[1] [96] [97]</sup></li> </ul>	<b>predominância de linfócitos com proteína levemente elevada e níveis de glicose reduzidos ou no limite</b>
<b>cultura do LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Raramente positiva, mas melhora com o uso de sistemas de culturas automatizados.<sup>[97]</sup></li> </ul>	<b>pode apresentar crescimento positivo das espécies de <i>Brucella</i></b>
<b>análise do líquido sinovial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicada em todos os pacientes com derrame articular.</li> </ul>	<b>predominância de linfócitos com proteína elevada e níveis de glicose reduzidos em casos de artrite</b>
<b>cultura do líquido sinovial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicada em todos os pacientes com derrame articular. Frequentemente positiva.</li> </ul>	<b>crescimento positivo das espécies de <i>Brucella</i></b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ocorrer trombocitopenia e/ou anemia em 30% a 75% dos pacientes infectados.<sup>[99] [100]</sup></li> <li>A leucopenia ou leucocitose ocorre em 21.7% e 7.2% dos pacientes, respectivamente.<sup>[99]</sup></li> </ul>	<b>anemia, trombocitopenia; leucopenia ou leucocitose</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma alteração leve das transaminases é considerada um achado comum.<sup>[1] [72]</sup></li> </ul>	<b>transaminases levemente elevadas</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>cultura de medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As culturas de medula óssea apresentam um rendimento positivo superior ao das hemoculturas, já que o organismo é intracelular e fica localizado na medula óssea; além disso, podem ser consideradas em casos difíceis (por exemplo, hemoculturas negativas, sorologia negativa e suspeita de brucelose).[79]</li> </ul>	<b>crescimento positivo das espécies de Brucella</b>
<b>biópsia tecidual</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É possível fazer uma biópsia nos órgãos e tecidos clinicamente afetados, sobretudo nos linfonodos, no fígado e, ocasionalmente, na membrana sinovial. Isso é feito, em parte, para obter materiais para cultura a fim de descartar tuberculose (TB).</li> </ul>	<b>granulomas não caseosos</b>
<b>radiografias simples das articulações afetadas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Essas alterações no esqueleto axial e nas articulações periféricas ocorrem mais tarde na evolução da doença.[1]</li> </ul>	<b>pequenas erosões próximo às articulações afetadas, esclerose moderada do osso adjacente às articulações infectadas e pequena destruição da articulação ou perda de espaço da articulação</b>
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Achados tipicamente normais. Reservada para pacientes com sinais e sintomas pulmonares.[76]</li> </ul>	<b>normal, ou com derrame pleural e condensação</b>
<b>cintilografia óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É sensível e pode revelar infecção subclínica da articulação.[102]</li> <li>Esse estudo pode ser utilizado no início da doença, quando as anormalidades geralmente não são visíveis nas radiografias simples, e deve ser considerado para pacientes com manifestações musculoesqueléticas. Além disso, a cintilografia óssea pode ajudar a distinguir o comprometimento do quadril da sacroileíte.</li> </ul>	<b>variável</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Úteis para delinear infecção na coluna e em tecidos paraespinhais.</li> </ul>	<b>variável</b>
<b>TC ou RNM do crânio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Achados raros em casos de infecção do sistema nervoso central (SNC).</li> </ul>	<b>podem mostrar coleções intracranianas, calcificações ou hidrocefalia</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>reação em cadeia da polimerase para detecção e diagnóstico de espécies de Brucella</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente é mais rápida que a cultura e apresenta sensibilidade para se aproximar de 100%, com uma especificidade de 98.3%.<sup>[90]</sup></li> <li>• Pode ser particularmente útil em pacientes com recidiva ou reinfeção, e tem sido usada em ensaios para monitorar a evolução de pacientes tratados e avaliar a recidiva.<sup>[91]</sup></li> <li>• No entanto, os métodos da reação em cadeia da polimerase ainda não foram padronizados, são suscetíveis a contaminação e apresentam resultados contraditórios com positividade prolongada em alguns ambientes, por isso ainda não se sabe qual é seu potencial total.<sup>[92]</sup></li> </ul>	positiva
<b>dessorção/ionização a laser assistida por matriz-tempo-de-voo/espectrometria de massa (MALDI-TOF MS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Existem cada vez mais evidências do uso da MALDI-TOF-MS para análise e identificação rápida das espécies de Brucella no sangue e em culturas puras; entretanto, esse exame ainda está em fase de desenvolvimento.<sup>[93] [94] [95]</sup></li> </ul>	positiva

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Tuberculose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode haver história de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou imunossupressão.</li> <li>• Os achados pulmonares são comuns e incluem taquipneia, murmúrio vesicular diminuído, estertores e macicez à percussão; os achados extrapulmonares dependem do local envolvido. A linfadenopatia é comum em todas as faixas etárias.</li> <li>• Deformidades na coluna, com ou sem sinais de longo trato no sistema nervoso central (SNC), assim como a destruição da articulação, sugerem TB.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colorações positivas para bacilos álcool-ácido resistentes e/ou cultura de organismos da TB.</li> <li>• A biópsia do órgão afetado revela granulomas caseosos.</li> <li>• As radiografias mostram alterações destrutivas com deformidade da coluna.</li> </ul>
<b>Infecção malárica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Padrão típico da febre terçã ou quartã. Podem ocorrer insuficiência renal e complicações hemorrágicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os esfregaços de sangue periférico revelam o parasita Plasmodium; teste de detecção do antígeno da malária positivo.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Infecção tifoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente, os pacientes parecem tóxicos, com febre alta sustentada.</li> <li>• Pode haver exantema maculopapular eritematoso que embranquece quando pressionado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A cultura de sangue ou de medula óssea resulta em isolamento da <i>Salmonella typhi</i> ou <i>S paratyphi</i>.</li> </ul>
<b>Artrite séptica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode haver fatores de risco para a infecção, como o uso de um medicamento intravenoso e imunocomprometimento.</li> <li>• Articulação(ões) quente(s), edemaciada(s) e sensível(is) à palpação presente(s) no exame físico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A microscopia do líquido sinovial mostra neutrófilos e pode mostrar organismos Gram-positivos (ou bacilos álcool-ácido resistentes), mas não brucelas.</li> <li>• Cultura de sangue e/ou de líquido sinovial positiva para organismos causadores.</li> </ul>
<b>Artrite reumatoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma poliartrite simétrica que comumente afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés.</li> <li>• Não afeta a coluna lombar nem as articulações sacroilíacas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser testado o fator reumatoide e os anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos.</li> <li>• Radiografias das mãos revelam alterações erosivas típicas.</li> </ul>
<b>Lúpus eritematoso sistêmico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliartrite simétrica que muitas vezes afeta as articulações distais, acompanhada de rashes cutâneos, queda de cabelos, hepatoesplenomegalia, retinite, problemas neuropsiquiátricos e serosite (por exemplo, derrame pleural).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fator antinuclear positivo; anticorpos anti-ds-ácido desoxirribonucleico (anti-ds-DNA) e anti-Smith positivos confirmam o diagnóstico.</li> </ul>
<b>Síndrome de Behçet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comum em populações do Oriente Médio e do Mediterrâneo.</li> <li>• Presença de úlceras orais necessária para o diagnóstico.</li> <li>• Úlceras genitais, lesões cutâneas e lesões oculares são comuns.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os testes de patergia resultam na formação de pústulas dentro de 48 horas; culturas e testes sorológicos negativos para brucelose.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Gota</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de febre.</li> <li>• As articulações envolvidas ficam quentes, vermelhas e edemaciadas. Geralmente, apresenta-se uma sensibilidade considerável na articulação e amplitude limitada de movimento em decorrência da dor.</li> <li>• Pode haver nódulos subcutâneos duros (tofós) ao longo da superfície extensora da articulação, sobretudo nos cotovelos, joelhos e tendões de Aquiles. Os tofos também podem estar evidentes ao longo dos aspectos dorsais das mãos e pés e nas hélices das orelhas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A microscopia de polarização do líquido sinovial revelará cristais em forma de agulha fortemente negativos e birrefringentes.</li> </ul>
<b>Pseudogota</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de febre.</li> <li>• As articulações envolvidas ficam quentes, vermelhas e edemaciadas. Geralmente, apresenta-se uma sensibilidade considerável na articulação e amplitude limitada de movimento em decorrência da dor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado no líquido sinovial podem ser pequenos, dispersos e difíceis de se encontrar.</li> </ul>
<b>Osteoartrite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de febre.</li> <li>• Os pacientes apresentam dor e rigidez nas articulações, que normalmente pioram com atividade física.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A radiografia simples da articulação afetada geralmente demonstra neoformação óssea (osteófitos), estenose do espaço articular, esclerose subcondral e cistos.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hepatite granulomatosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os granulomas no fígado estão associados a vários distúrbios.</li> <li>Os distúrbios infecciosos são os mais importantes: bacterianos (por exemplo, tuberculose [TB] e outras infecções micobacterianas, tularemia, actinomicose); fúngicos (por exemplo, histoplasmose, criptococose, blastomicose); parasitários (por exemplo, esquistossomose, toxoplasmose, larva migrans visceral); infecções virais menos comuns (por exemplo, mononucleose infecciosa, citomegalovírus); e inúmeros outros (por exemplo, febre Q, sífilis, febre por arranhadura do gato).</li> <li>A sarcoidose é a causa não infecciosa mais importante. Granulomas hepáticos também podem ocorrer na polimialgia reumática e em outras doenças colágeno-vasculares, na doença de Hodgkin e em algumas outras doenças sistêmicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A histologia revela granulomas conspícuos e frequentes (caseosos ou não caseosos).</li> </ul>
<b>Linfoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente se apresenta com uma massa indolor no pescoço, na axila ou na região inguinal.</li> <li>Os achados típicos dos exames físicos incluem aumento do linfonodo, com ou sem sensibilidade, e hepatoesplenomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A punção por agulha grossa (core biopsy) do linfonodo ou de um tecido suspeito mostra proliferação anormal de linfócito.</li> </ul>
<b>Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de comportamento de alto risco (uso de drogas intravenosas, vários parceiros sexuais, relações sexuais sem proteção).</li> <li>Pode estar presente herpes-zóster, candidíase oral, perda de peso acentuada e/ou infecção oportunista (por exemplo, Pneumocystis jirovecii, TB).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorpos anti-HIV positivos; podem ser negativos na doença em estágio inicial.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Caxumba</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais comum em crianças e adultos jovens.</li> <li>• A orquite geralmente é bilateral e acompanhada de edema da glândula parótida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes de amilase sérica positivos (de origem salivar ou pancreática); imunoglobulina M (IgM) positiva para caxumba no soro.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Centros de Controle e Prevenção de Doenças: definição de caso de brucelose

#### Descrição clínica

- Doença caracterizada pelo início agudo ou insidioso de febre e um ou mais dos seguintes sintomas: sudorese noturna, artralgia, cefaleia, fadiga, anorexia, mialgia, perda de peso, artrite/espondilite, meningite ou envolvimento focal de órgãos (endocardite, orquite/epididimite, hepatomegalia, esplenomegalia).

#### Critérios laboratoriais para o diagnóstico

- Definitivo:
  - Cultura e identificação de *Brucella* spp. a partir de amostras clínicas
  - Evidências de aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos da *Brucella* entre as amostras séricas de fase aguda e as da fase convalescente obtidas com 2 semanas ou mais de intervalo.
- Presuntivo:
  - Título de anticorpos totais da *Brucella* maior que ou igual a 160 por meio do teste de aglutinação em tubo padrão ou teste de microaglutinação para *Brucella* em uma ou mais amostras séricas obtidas depois do início dos sintomas
  - Detecção de do DNA da *Brucella* em uma amostra clínica por ensaio da reação em cadeia da polimerase.

#### Classificação de casos

- Provável: uma doença clinicamente compatível com pelo menos uma das seguintes opções:
  - Vínculo epidemiológico a um caso confirmado de brucelose em seres humanos ou animais.
  - Evidências laboratoriais presuntivas, mas sem evidências laboratoriais definitivas, da infecção por *Brucella*.

- Caso confirmado: doença clinicamente compatível com evidências laboratoriais definitivas de infecção por *Brucella*.

## Abordagem passo a passo do tratamento

A base do tratamento inclui combinações de antibióticos para curar os sintomas e prevenir a recidiva. A adesão ao tratamento é a base do sucesso do desfecho, já que a recidiva se deve muito à baixa observância aos antibióticos, e deve ser encorajada sempre que haja oportunidade.

### Doença não complicada

A brucelose é considerada não complicada quando ocorrem achados agudos inespecíficos e ausência de infecção focal. A antibioticoterapia diminui a duração da doença e alivia os sintomas.<sup>[65]</sup> Até 30% dos pacientes tratados com monoterapia apresentam recidivas; logo, recomenda-se uma combinação rotineira de antibióticos. No entanto, a recidiva não está realmente relacionada à emergência da resistência antimicrobiana, mas sim à baixa adesão terapêutica aos antibióticos, e geralmente ocorre 6 meses após o término do tratamento.<sup>[33] [34] [107]</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que adultos e adolescentes com brucelose devem ser tratados por 6 semanas com doxiciclina oral, associada a 6 semanas de rifampicina oral ou 2 semanas de estreptomicina intramuscular.<sup>[65]</sup> Os regimes ideais continuam controversos, mas os princípios a seguir estão ficando cada vez mais claros.<sup>[107] [108] [109] [110] [111]</sup>

- Os regimes que contêm um aminoglicosídeo injetável são superiores aos que têm 2 agentes orais, sobretudo na redução de recidiva subsequente.
- A gentamicina pode substituir a estreptomicina como aminoglicosídeo de escolha; a duração da gentamicina deve exceder 7 dias (provavelmente 10-14 dias).
- 6 semanas de terapia oral são superiores a 4 semanas.
- As quinolonas provavelmente não são adequadas para inclusão nos esquemas terapêuticos de primeira linha devido à eficácia reduzida em comparação aos supracitados, e geralmente não são recomendadas.
- No entanto, os regimes de quinolona-rifampicina são mais tolerados que os regimes de doxiciclina-rifampicina.
- Os regimes de terapia tripla (incluindo um aminoglicosídeo) provavelmente são superiores aos regimes antimicrobianos duplos, e podem ser preferíveis em doenças complicadas.<sup>[107] [108] [109] [110] [112] [113] [114]</sup>

Os regimes que incluem medicamentos injetáveis têm a vantagem de que a adesão pode ser confirmada com o comparecimento diário à unidade de saúde. No entanto, as desvantagens incluem a necessidade de comparecimento diário à unidade de saúde (ou manejo do paciente hospitalizado) e a possibilidade de toxicidade irreversível no VIII nervo craniano, que pode ocorrer tardiamente como efeito adverso da administração do aminoglicosídeo.

Em geral, as recidivas são tratadas com o mesmo esquema utilizado inicialmente, já que a causa raramente é a resistência aos antimicrobianos. No entanto, a maioria dos médicos usaria um regime que contivesse um aminoglicosídeo para as recidivas, sobretudo se não tiver sido incluído um aminoglicosídeo no regime inicial.

Estudos retrospectivos sugerem que a terapia para crianças pode ser diminuída para 3 semanas de tratamento combinado, mas isso ainda não foi avaliado em estudos comparativos prospectivos.<sup>[115]</sup> As tetraciclinas podem ser substituídas por sulfametoxazol/trimetoprima em crianças, e geralmente recomenda-se 6 semanas de terapia.<sup>[116]</sup> O tratamento ideal de gestantes e lactantes é baseado em

relatórios anedóticos.[49] Geralmente, recomenda-se um ciclo de 6 semanas de rifampicina oral.[33] [34] Rifampicina associada a sulfametoxazol/trimetoprima por 4 semanas é uma alternativa aceitável.[49]

## Doença complicada

Doenças focais (orquite, sacroileíte, espondilite, endocardite, meningoencefalite, lesões focais no cérebro ou no nervo craniano) geralmente requerem períodos mais longos de tratamento. A maior parte das falhas no tratamento estão associadas à baixa observância, logo, esse é um grande problema em ciclos prolongados de antibióticos. Existem poucas evidências em relação à duração ideal do tratamento em casos de doença focal, mas a maioria dos autores favorece a antibioticoterapia tripla para adultos ou adolescentes, com um aminoglicosídeo injetável mantido por 2 semanas combinado com doxiciclina e rifampicina, mantidos por pelo menos 3 a 6 meses.[33] [34] [65] [107] [108] A maioria dos pacientes com endocardite infecciosa acaba precisando de substituição valvar mesmo com 6 meses ou mais de tratamento com antibióticos.[5] [33] Existem evidências de que uma cirurgia precoce melhore a mortalidade.[117]

Em casos de manifestações neurológicas, geralmente o uso da estreptomicina ou da gentamicina é desencorajado devido à capacidade questionável dos aminoglicosídeos de penetrar no líquido cefalorraquidiano (LCR) e ao potencial para neurotoxicidade, o que pode complicar ainda mais o quadro clínico.[118] A ceftriaxona ou sulfametoxazol/trimetoprima pode ser adicionada como um terceiro medicamento para uma melhor penetração no sistema nervoso central (SNC).[33] [34] [40] [118] [119] Um esquema triplo de antibioticoterapia geralmente é recomendado para infecção complicada, e pode ser necessário prolongar os ciclos por períodos mais longos de tempo de acordo com a resposta clínica e radiológica.[120]

Em geral, as recidivas são tratadas com o mesmo esquema utilizado inicialmente, já que a causa raramente é a resistência aos antimicrobianos.

Na ausência de evidências (em relação ao tratamento de doença focal com ou sem manifestações neurológicas), considerações semelhantes podem ser aplicadas para crianças e devem ser avaliadas individualmente para gestantes e lactantes. Logo, recomenda-se uma consulta com um especialista em doenças infecciosas antes de começar o tratamento em gestantes, lactantes e crianças.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )			
doença não complicada			
	■ adultos não gestantes e adolescentes	1a	antibioticoterapia dupla
	■ gestantes ou lactantes	1a	monoterapia ou terapia dupla com antibiótico
	■ crianças	1a	antibioticoterapia alternativa

Agudo ( resumo )			
doença complicada			
.....■	sem manifestações neurológicas	1a	antibioticoterapia tripla incluindo um aminoglicosídeo
		adjunto	substituição da valva
.....■	com manifestações neurológicas	1a	antibioticoterapia tripla excluindo um aminoglicosídeo

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### doença não complicada

■ adultos não gestantes e adolescentes

1a

#### antibioticoterapia dupla

##### Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **gentamicina**: 5 mg/kg/dia por via intramuscular/intravenosa

-ou-

» **estreptomicina**: 1 g por via intramuscular uma vez ao dia

##### Opções secundárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia

» A brucelose é considerada não complicada quando ocorrem achados agudos inespecíficos e ausência de infecção focal. Até 30% dos pacientes tratados com monoterapia apresentam recidivas; logo, recomenda-se uma combinação rotineira de antibióticos.

» A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que adultos e adolescentes com brucelose sejam tratados por 6 semanas com doxiciclina oral, associada a 6 semanas de rifampicina oral ou 2 semanas de estreptomicina intramuscular.[65]

» Os regimes ideais continuam controversos, mas os princípios a seguir estão ficando cada vez mais claros:[107] [108] [109] [110] [111] os regimes que contêm um aminoglicosídeo injetável são superiores aos que incluem 2 agentes orais, sobretudo na redução de recidiva subsequente; a gentamicina pode substituir a estreptomicina como aminoglicosídeo de escolha; a duração do aminoglicosídeo deve exceder 7 dias (provavelmente 10-14 dias); 6 semanas de terapia oral são superiores a 4 semanas; as quinolonas provavelmente não são adequadas para inclusão nos esquemas



## Agudo

## ■ gestantes ou lactantes

1a

terapêuticos de primeira linha devido à eficácia reduzida comparada ao regime acima, e não costumam ser recomendadas; no entanto, os regimes de quinolona-rifampicina são melhor tolerados que os regimes de doxiciclina-rifampicina; os regimes de terapia tripla (incluindo um aminoglicosídeo) são provavelmente superiores aos regimes antimicrobianos duplos, e podem ser preferíveis em doenças complicadas.[107] [108] [109] [110] [112] [113] [114]

» Em geral, as recidivas são tratadas com o mesmo esquema utilizado inicialmente, já que a causa raramente é a resistência aos antimicrobianos.

**monoterapia ou terapia dupla com antibiótico****Opções primárias**

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia

**-e-**

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

» A brucelose é considerada não complicada quando ocorrem achados agudos inespecíficos e ausência de infecção focal.

» O tratamento ideal de gestantes e lactantes é baseado em relatórios anedóticos.[49] Geralmente recomenda-se um ciclo de rifampicina oral.[33] [34] Rifampicina associada a sulfametoxazol/trimetoprima é uma alternativa aceitável.[49]

» O sulfametoxazol/trimetoprima não é recomendado no primeiro trimestre de gestação, pois foi associado a um aumento do risco de malformações congênitas. O esquema recomendado só deve ser usado se os benefícios do tratamento forem superiores aos riscos.

» Ciclo do tratamento: 6 semanas (monoterapia com rifampicina); 4 semanas (terapia combinada).

## ■ crianças

1a

**antibioticoterapia alternativa****Opções primárias**

## Agudo

» **rifampicina**: 15-20 mg/kg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia  
**-e-**  
 » **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças >2 meses de idade: 8-10 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas  
 A dose refere-se ao componente trimetoprima.

» A brucelose é considerada não complicada quando ocorrem achados agudos inespecíficos e ausência de infecção focal.

» Estudos retrospectivos sugerem que a terapia para crianças pode ser diminuída para 3 semanas de tratamento combinado, mas isso ainda não foi avaliado em estudos comparativos prospectivos.[115] As tetraciclina podem ser substituídas por sulfametoxazol/trimetoprima em crianças.[116]

» Ciclo do tratamento: pelo menos 6 semanas.

## doença complicada

■ sem manifestações neurológicas

1a

**antibioticoterapia tripla incluindo um aminoglicosídeo**

### Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia

**--E--**

» **gentamicina**: 5 mg/kg/dia por via intramuscular/intravenosa

**-ou-**

» **estreptomicina**: 1 g por via intramuscular uma vez ao dia

» Um esquema triplo de antibioticoterapia geralmente é recomendado para infecção complicada, e pode ser necessário prolongar os ciclos por períodos mais longos de tempo de acordo com a resposta clínica e radiológica.[120]

» Existem poucas evidências em relação à duração ideal do tratamento em casos de doença focal ou complicada (orquite, sacroileíte, espondilite, endocardite), mas a maioria dos autores favorece a antibioticoterapia tripla para adultos ou adolescentes com doxiciclina,

## Agudo

rifampicina e um aminoglicosídeo.[33] [34] [65] [107] [108]

» Em geral, as recidivas são tratadas com o mesmo esquema utilizado inicialmente, já que a causa raramente é a resistência aos antimicrobianos.

» Na ausência de evidências, considerações semelhantes podem ser aplicadas para crianças e devem ser avaliadas individualmente para gestantes e lactantes. Logo, recomenda-se uma consulta com um especialista em doenças infecciosas antes de começar o tratamento em gestantes, lactantes e crianças.

» Geralmente, a doxiciclina não é recomendada na gestação devido a preocupações relativas ao desenvolvimento do esqueleto fetal e ao crescimento ósseo. Os aminoglicosídeos também não são recomendados na gestação devido à possibilidade de ototoxicidade fetal e toxicidade renal. O esquema recomendado só deve ser usado se os benefícios do tratamento forem superiores aos riscos.

» Ciclo do tratamento: 3 a 6 meses; aminoglicosídeo administrado somente por 2 semanas.

### adjunto substituição da valva

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A endocardite por *Brucella* geralmente afeta a valva aórtica e é responsável por uma grande proporção da taxa de 1% a 5% de mortalidade da brucelose.[74]

» A maioria dos pacientes acaba precisando de substituição valvar apesar do tratamento com antibióticos por 6 meses ou mais.[5] [33] [34] Existem evidências de que uma cirurgia precoce melhore a mortalidade.[117]

### ■ com manifestações neurológicas

### 1a antibioticoterapia tripla excluindo um aminoglicosídeo

#### Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **ceftriaxona**: 1-2 g por via intravenosa/intramuscular uma vez ao dia

## Agudo

-ou-

» sulfametoxazol/trimetoprima: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

» Um esquema triplo de antibioticoterapia geralmente é recomendado para infecção complicada, e pode ser necessário prolongar os ciclos por períodos mais longos de tempo de acordo com a resposta clínica e radiológica.[120]

» Em casos de manifestações neurológicas (meningoencefalite, lesões focais no cérebro ou no nervo craniano), geralmente o uso da estreptomicina ou da gentamicina é desencorajado em virtude da capacidade questionável dos aminoglicosídeos em penetrar no líquido cefalorraquidiano (LCR) e do potencial para neurotoxicidade, o que pode complicar ainda mais o quadro clínico.[118] A ceftriaxona ou sulfametoxazol/trimetoprima pode ser adicionada como o terceiro medicamento para uma melhor penetração no sistema nervoso central (SNC).[33] [34] [40] [118] [119]

» Em geral, as recidivas são tratadas com o mesmo esquema utilizado inicialmente, já que a causa raramente é a resistência aos antimicrobianos.

» Na ausência de evidências, considerações semelhantes podem ser aplicadas para crianças e devem ser avaliadas individualmente para gestantes e lactantes. Logo, recomenda-se uma consulta com um especialista em doenças infecciosas antes de começar o tratamento em gestantes, lactantes e crianças.

» Geralmente, a doxiciclina não é recomendada na gestação devido a preocupações relativas ao desenvolvimento do esqueleto fetal e ao crescimento ósseo. O sulfametoxazol/trimetoprima não é recomendado no primeiro trimestre de gestação, pois foi associado a um aumento do risco de malformações congênitas. O esquema recomendado só deve ser usado se os benefícios do tratamento forem superiores aos riscos.

» Ciclo de tratamento: 3 a 6 meses.

## Recomendações

### Monitoramento

Recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados regularmente a fim de monitorar a recidiva e verificar a adesão aos antibióticos. No mínimo, os pacientes com doença não complicada devem ser observados na terceira e na sexta semana do tratamento. Subsequentemente, recomenda-se um acompanhamento após 3, 6 e 12 meses.[33] [34] Pessoas com doença focal requerem um monitoramento mais rigoroso quanto a sinais de recidiva e complicações (por exemplo, endocardite infecciosa). Os indicadores de sucesso no tratamento incluem ganho de peso, ausência de febre, desaparecimento dos sinais positivos e bem-estar geral. As culturas periódicas raramente são úteis na detecção da falha no tratamento, sobretudo na doença focal que requer ciclos prolongados de antibióticos.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a comparecerem no acompanhamento e a completarem o ciclo total do tratamento com antibióticos a fim de evitar complicações e recidiva.

[121]

## Prognóstico

A brucelose raramente é uma doença fatal. A mortalidade varia de 1% a 5%, e a maioria desses pacientes desenvolveu endocardite infecciosa como consequência da infecção. Por isso, o diagnóstico e a intervenção precoces são essenciais.[33] [34]

### Resposta ao tratamento

Os sintomas podem remitir 3 a 11 dias após o início do tratamento na doença não complicada, e a resposta geralmente é favorável. Curtas durações de tratamento com antibióticos estão associadas à recidiva ou à falha no tratamento. A maioria das recidivas tendem a ocorrer 3 a 6 meses após a finalização do tratamento. O esquema de antibioticoterapia utilizado pode ser um fator associado, e a doxiciclina e a rifampicina apresentam uma taxa de recidiva ligeiramente superior que à da doxiciclina e um aminoglicosídeo injetável (10% vs. 5% a 10%).[108]

Os títulos de anticorpos podem não diminuir nas primeiras semanas de tratamento. Os títulos de imunoglobulina G (IgG) podem demorar até 18 meses para se tornarem indetectáveis.[1] Os títulos de imunoglobulina M (IgM) tendem a permanecer positivos mesmo depois que o paciente tiver sido tratado, mas geralmente reduzem a títulos menores ao longo do tempo.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Brucella: laboratory and clinical services

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2017

### Internacional

#### Brucellosis in humans and animals

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2006

### América do Norte

#### Brucellosis reference guide: exposures, testing and prevention

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2017

#### Health information for international travel (Yellow Book): brucellosis

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2017

#### Brucellosis

**Publicado por:** Washington State Department of Health

**Última publicação em:**  
2017

### Oceania

#### Brucellosis: control guideline for public health units

**Publicado por:** NSW Ministry of Health (Australia)

**Última publicação em:**  
2016

## Diretrizes de tratamento

### Internacional

#### Brucellosis in humans and animals

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2006

## América do Norte

### Brucellosis reference guide: exposures, testing and prevention

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2017

### Health information for international travel (Yellow Book): brucellosis

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2017

### Brucellosis

**Publicado por:** Washington State Department of Health

**Última publicação em:**  
2017

## Oceania

### Brucellosis: control guideline for public health units

**Publicado por:** NSW Ministry of Health (Australia)

**Última publicação em:**  
2016



## Recursos online

---

1. [CDC: assessing laboratory risk level and PEP](#) (*external link*)
2. [Public Health England: Brucella: laboratory and clinical services](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-99. [Resumo](#)
- Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1865. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1929. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775-786. [Resumo](#)
- Al Dahouk S, Sprague LD, Neubauer H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *Rev Sci Tech.* 2013;32:177-188. [Resumo](#)
- Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:701-704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, et al. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(10):CD007179. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Madkour MM. Madkour's brucellosis. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2001.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2325-2336. [Resumo](#)
3. Hasanjani Roushan MR, Mohereh M, Smailnejad Gangi SM, et al. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect.* 2004;132:1109-1114. [Resumo](#)
4. Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos S, et al. Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases. *Int J Infect Dis.* 2007;11:52-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-99. [Resumo](#)
6. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21:283-289. [Resumo](#)
7. Pappas G. The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(suppl 1):S8-S11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25:188-202. [Resumo](#)

9. Gwida M, Al Dahouk S, Melzer F, et al. Brucellosis - regionally emerging zoonotic disease? Croat Med J. 2010;51:289-295. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Campbell JI, Lan NPH, Phuong PM, et al. Human Brucella melitensis infections in southern Vietnam. Clin Microbiol Infect. 2017 Nov;23(11):788-790. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Guerrier G, Daronat JM, Morisse L, et al. Epidemiological and clinical aspects of human Brucella suis infection in Polynesia. Epidemiol Infect. 2011;139:1621-1625. [Resumo](#)
12. Ekpanyaskul C, Santiwattanakul S, Tantisiriwat W, et al. Factors associated with seropositive antibodies to Brucella melitensis in the Nakhon Nayok, Thailand. J Med Assoc Thai. 2012;95(suppl 12):S40-S46. [Resumo](#)
13. Lewis J, Taegtmeier M, Murray S, et al. Brucellosis, human, melitensis – UK ex Thailand (Nakom Pathom). ProMED-mail. May 2015. <http://promedmail.org/> (last accessed 26 August 2016). [Texto completo](#)
14. Godfroid J, Cloeckert A, Liautard JP, et al. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. Vet Res. 2005;36:313-326. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Zinsstag J, Schelling S, Wyss K, et al. Potential of cooperation between human and animal health to strengthen health systems. Lancet. 2005;366:2142-2145. [Resumo](#)
16. Kunda J, Fitzpatrick J, Kazwala R, et al. Health-seeking behaviour of human brucellosis cases in rural Tanzania. BMC Public Health. 2007;7:315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1865. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas. Epidemiol Infect. 2004;132:533-540. [Resumo](#)
19. Mendoza-Núñez M, Mulder M, Franco MP, et al. Brucellosis in household members of Brucella patients residing in a large urban setting in Peru. Am J Trop Med Hyg. 2008;78:595-598. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and international travel. J Travel Med. 2004;11:49-55. [Resumo](#)
21. Dahouk SA, Neubauer H, Hensel A, et al. Changing epidemiology of human brucellosis, Germany, 1962-2005. Emerg Infect Dis. 2007;13:1895-1900. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Centers for Disease Control and Prevention. CDC and Texas health officials warn about illness linked to raw milk from Texas dairy. September 2017. <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0915-raw-milk-brucella.html> (last accessed 20 December 2017). [Texto completo](#)
23. Centers for Disease Control and Prevention. People in four states may be drinking contaminated raw milk. November 2017. <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p1121-contaminated-raw-milk.html> (last accessed 20 December 2017). [Texto completo](#)

24. Pike RM. Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci.* 1976;13:105-114. [Resumo](#)
25. Harding AL, Byers KB. Epidemiology of laboratory-associated infections. In: Fleming DO, Hunt DL, eds. *Biological safety: principles and practices*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2000:35-36.
26. Ergonul O, Celikbas A, Tezeren D, et al. Analysis of risk factors for laboratory-acquired *Brucella* infections. *J Hosp Infect.* 2004;56:223-227. [Resumo](#)
27. Yagupsky P, Baron EJ. Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1180-1185. [Resumo](#)
28. Bouza E, Sanchez-Carrillo C, Hernangomez S, et al. Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. *J Hosp Infect.* 2005;61:80-83. [Resumo](#)
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired brucellosis - Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:39-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Reddy S, Manuel R, Sheridan E, et al. Brucellosis in the United Kingdom - a risk to laboratory workers? Recommendations for prevention and management of laboratory exposure. *J Clin Pathol.* 2010;63:90-92. [Resumo](#)
31. Knudsen A, Kronborg G, Dahl Knudsen J, et al. Laboratory exposure to *Brucella melitensis* in Denmark: a prospective study. *J Hosp Infect.* 2013;85:237-239. [Resumo](#)
32. Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, et al. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *J Clin Microbiol.* 2013;51:3055-3062. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Beeching NJ, Whatmore AM, Corbel MJ. Brucellosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014: chap 192.
34. Beeching NJ, Madkour MM. Brucellosis. In: Farrar J, Hotez P, Junghanss T, et al, eds. *Manson's tropical diseases*. 23rd ed. London: Elsevier; 2013:371-378, 378.e1.
35. De BK, Stauffer L, Koylass MS, et al. Novel *Brucella* strain (BO1) associated with a prosthetic breast implant infection. *J Clin Microbiol.* 2008;46:43-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Scholz HC, Nöckler K, Göllner C, et al. *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010;60:801-808. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Jiménez de Bagüés MP, Iturralde M, Arias MA, et al. The new strains *Brucella inopinata* BO1 and *Brucella* species 83-210 behave biologically like classic infectious *Brucella* species and cause death in murine models of infection. *J Infect Dis.* 2014;210:467-472. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Sabbaghian H. Fresh white cheese as a cause of *Brucella* infection. *Public Health.* 1975;89:165-169. [Resumo](#)
39. Entessar F, Ardalan A. *Brucella*. Geneva: World Health Organization; 1964.

40. Beeching NJ, Erdem H. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. Infectious diseases. 4th ed. London: Elsevier Science; 2016:1098-1101.
41. Langer AJ, Ayers T, Grass J, et al. Nonpasteurized dairy products, disease outbreaks, and state laws - United States, 1993-2006. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:385-391. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Claeys WL, Cardoen S, Daube G, et al. Raw or heated cow milk consumption: review of risks and benefits. *Food Control*. 2013;31:251-262.
43. Guihot A, Bossi P, Bricaire F. Bioterrorism with brucellosis [in French]. *Presse Med*. 2004;33:119-122. [Resumo](#)
44. Flynn MP. Human clinical bovine-type brucellosis not derived from milk. *Public Health*. 1983;97:149-157. [Resumo](#)
45. Kaufmann AF, Fox MD, Boyce JM, et al. Airborne spread of brucellosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1980;353:105-114. [Resumo](#)
46. Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani M. *Brucella melitensis* - a sexually transmissible agent? *Lancet*. 1996;347:1763. [Resumo](#)
47. Gross A, Terraza A, Ouahrani-Bettache S, et al. In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. *Infect immun*. 2000;68:342-351. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*-host interactions. *Am J Pathol*. 2015;185:1505-1517. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Khan MY, Mah WM, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1172-1177. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Kurdoglu M, Adali E, Kurdoglu Z, et al. Brucellosis in pregnancy: a 6-year clinical analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281:201-206. [Resumo](#)
51. Paul J, Gilks C, Batchelor B, et al. Serologic responses to brucellosis in HIV-seropositive patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:228-230. [Resumo](#)
52. Moreno S, Ariza J, Espinosa FJ, et al. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:319-326. [Resumo](#)
53. Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis reference guide: exposures, testing and prevention. February 2017. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/46133> (last accessed 18 December 2017). [Texto completo](#)
54. Georgiou PR, Young EJ. Prolonged incubation in brucellosis. *Lancet*. 1991;337:1543. [Resumo](#)
55. Syrjamaki C, Migliazzi A, Yarbrough JW, et al. *Brucella abortus* endocarditis following ingestion of cow's blood. *Nebr Med J*. 1984;69:141-142. [Resumo](#)

56. Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, et al. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci*. 2002;323:299-315. [Resumo](#)
57. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, et al. Brucella as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:2229-2236. [Resumo](#)
58. Williams B. Brucellosis. *Practitioner*. 1982;226:1507-1517. [Resumo](#)
59. Gerada A, Beeching NJ. Brucellosis and travel. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:180-181. [Resumo](#)
60. Norman FF, Monge-Maillo B, Chamorro-Tojeiro S, et al. Imported brucellosis: a case series and literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:182-199. [Resumo](#)
61. Bosilkovski M, Rodriguez-Morales AJ. Brucellosis and its particularities in children travelers. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2014;9:164-172. [Resumo](#)
62. Wyatt HV. Brucella melitensis can be transmitted sexually. *Lancet*. 1996;348:615. [Erratum in: *Lancet* 1996;348:970.] [Resumo](#)
63. Economidou J, Kalafatas P, Vatopolou D, et al. Brucellosis in two thalassaemic patients infected by blood transfusions from the same donor. *Acta Haematol*. 1976;55:244-249. [Resumo](#)
64. Martinez-Canseco J, Hernandez-Ramos I, Macias-Hernandez AE, et al. Unjustified disposal of transfusion blood because of antibodies against Brucella [in Spanish]. *Rev Invest Clin*. 1996;48:297-300. [Resumo](#)
65. World Health Organization. Brucellosis in humans and animals. 2006. <http://www.who.int/> (last accessed 26 August 2016). [Texto completo](#)
66. Luzzi GA, Brindle R, Sockett PN, et al. Brucellosis: imported and laboratory-acquired cases, and an overview of treatment trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87:138-141. [Resumo](#)
67. Robichaud S, Libman M, Behr M, et al. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:e119-e122. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis: hunters risks. January 2016. <https://www.cdc.gov/> (last accessed 20 December 2017). [Texto completo](#)
69. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, et al. Childhood brucellosis - a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr*. 2004;50:153-157. [Resumo](#)
70. Barroso García P, Rodriguez-Contreras Pelayo R, Gil Extremera B, et al. Study of 1,595 brucellosis cases in the Almeria province (1972-1998) based on epidemiological data from disease reporting [in Spanish]. *Rev Clin Esp*. 2002;202:577-582. [Resumo](#)
71. Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1929. [Texto completo](#) [Resumo](#)

72. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775-786. [Resumo](#)
73. Colomenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:195-211. [Erratum in: *Medicine (Baltimore)* 1997;76:139.] [Resumo](#)
74. Uddin MJ, Sanyal SC, Mustafa AS, et al. The role of aggressive medical therapy along with early surgical intervention in the cure of *Brucella* endocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;4:209-213. [Resumo](#)
75. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, et al. Brucellosis and the respiratory system. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e95-e99. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Erdem H, Inan A, Elaldi N, et al. Respiratory system involvement in brucellosis: the results of the Kardelen study. *Chest.* 2014;145:87-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Milionis H, Christou L, Elisaf M. Cutaneous manifestations in brucellosis: case report and review of the literature. *Infection.* 2000;28:124-126. [Resumo](#)
78. Al Dahouk S, Sprague LD, Neubauer H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *Rev Sci Tech.* 2013;32:177-188. [Resumo](#)
79. Gotuzzo E, Carrilo C, Guerra J, et al. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis - the value of bone marrow culture. *J Infect Dis.* 1986;153:122-125. [Resumo](#)
80. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *Int J Infect Dis.* 2003;7:173-182.
81. Yagupsky P. Detection of brucellae in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3437-3442. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Gómez MC, Nieto JA, Rosa C, et al. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:1031-1033. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Ruiz-Mesa JD, Sanchez-Gonzalez J, Reguera JM, et al. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:221-225. [Resumo](#)
84. Araj GF, Lulu AR, Mustafa MY, et al. Evaluation of ELISA in the diagnosis of acute and chronic brucellosis in human beings. *J Hyg (Lond).* 1986;97:457-469. [Resumo](#)
85. Abdoel TH, Smits HL. Rapid latex agglutination test for the serodiagnosis of human brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:123-128. [Resumo](#)
86. Nielson K, Smith P, Widdison J, et al. Serological relationship between cattle exposed to *Brucella abortus*, *Yersinia enterocolitica* O:9 and *Escherichia coli* O157:H7. *Vet Microbiol.* 2004;100:25-30. [Resumo](#)



87. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, et al. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1992;14:131-140. [Resumo](#)
88. Lucero NE, Escobar GI, Ayala SM, et al. Diagnosis of human brucellosis caused by *Brucella canis*. *J Med Microbiol*. 2005 May;54(Pt 5):457-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Ashford DA, di Pietra J, Lingappa J, et al. Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine*. 2004;22:3435-3439. [Resumo](#)
90. Queipo-Ortuño MI, Morata P, Ocón P, et al. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2927-2930. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Mitka S, Anetakis C, Souliou E, et al. Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1211-1218. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Vrioni G, Pappas G, Priavali E, et al. An eternal microbe: *Brucella* DNA load persists for years after clinical cure. *Clin Infect Dis*. 2008;46:e131-e136. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Lista F, Reubsaet FA, De Santis R, et al. Reliable identification at the species level of *Brucella* isolates with MALDI-TOF-MS. *BMC Microbiol*. 2011;11:267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Ferreira L, Vega Castaño S, Sánchez-Juanes F, et al. Identification of *Brucella* by MALDI-TOF mass spectrometry: fast and reliable identification from agar plates and blood cultures. *PLoS One*. 2010;5:e14235. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Karger A, Melzer F, Timke M, et al. Interlaboratory comparison of intact-cell matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry results for identification and differentiation of *Brucella* spp. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3123-3126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Araj GF, Lulu AR, Khateeb MI, et al. ELISA versus routine tests in the diagnosis of patients with systemic and neurobrucellosis. *APMIS*. 1988;96:171-176. [Resumo](#)
97. Erdem H, Kilic S, Sener B, et al. Diagnosis of chronic brucellar meningitis and meningoencephalitis: the results of the Istanbul-2 study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:E80-E86. [Resumo](#)
98. Yagupsky P, Peled N. Use of the Isolator 1.5 microbial tube for detection of *Brucella melitensis* in synovial fluid. *J Clin Microbiol*. 2002;40:3878. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Trop Doct*. 2006;36:49-51. [Resumo](#)
100. Troy SB, Rickman LS, Davis CE. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:174-187. [Resumo](#)
101. Al-Shahed MS, Sharif HS, Haddad MC, et al. Imaging features of musculoskeletal brucellosis. *Radiographics*. 1994;14:333-348. [Resumo](#)

102. Pourbagher A, Pourbagher MA, Savas L, et al. Epidemiologic, clinical, and imaging findings in brucellosis patients with osteoarticular involvement. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:873-880. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Erdem H, Elaldi N, Ak O, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O847-O853. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Health Protection Agency. Brucellosis: guidelines for action in the event of a deliberate release. September 2009. <http://www.hpa.org.uk/> (last accessed 26 August 2016). [Texto completo](#)
105. Rusnak JM, Kortepeter MG, Aldis J, et al. Experience in the medical management of potential laboratory exposures to agents of bioterrorism on the basis of risk assessment at the United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID). *J Occup Environ Med.* 2004;46:801-811. [Resumo](#)
106. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis.* 1997;3:213-221. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med.* 2007;4:e317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:701-704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One.* 2012;7:e32090. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, et al. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(10):CD007179. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e247-e251. [Resumo](#)
112. Pappas G, Christou L, Akritidis N, et al. Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:823-825. [Resumo](#)
113. Bosilkovski M, Kirova V, Grozdanovski K, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-rifampin-gentamicin in treatment of human brucellosis. *Trop Doct.* 2012;42:13-17. [Resumo](#)
114. Vrioni G, Bourdakos A, Pappas G, et al. Administration of a triple versus a standard double antimicrobial regimen for human brucellosis more efficiently eliminates bacterial DNA load. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:7541-7544. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:75-78. [Resumo](#)
116. Roushan MR, Mohraz M, Janmohammadi N, et al. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:544-545. [Resumo](#)

117. Keshtkar-Jahromi M, Razavi SM, Gholamin S, et al. Medical versus medical and surgical treatment for brucella endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:2141-2146. [Resumo](#)
118. Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:983-990. [Resumo](#)
119. Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1523-1528. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Ulu-Kilic A, Karakas A, Erdem H, et al. Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O75-O82. [Resumo](#)
121. NSW Ministry of Health: brucellosis and feral pig hunting fact sheet
122. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Suspected brucellosis case prompts investigation of possible bioterrorism-related activity - New Hampshire and Massachusetts, 1999. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep.* 2000;49:509-512. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Public Health England. Brucella: laboratory and clinical services. December 2017. <https://www.gov.uk/guidance/bru-reference-services> (last accessed 20 December 2017). [Texto completo](#)
124. Brown CE, Beeching NJ, Cooke RP. Laboratory acquired brucellosis - a review of published reports 1950-2007. Posters, 18th ECCMID, abstract P1852. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(suppl 7):S542. [Texto completo](#)

## Imagens

Organismo	Reservatório
<i>B melitensis</i>	Ovelhas, cabras e camelos
<i>B abortus</i>	Búfalos, vacas e camelos
<i>B suis</i>	Porcos
<i>B canis</i>	Cães
<i>B neotomae</i>	Roedores
<i>B ovis</i>	Ovelhas
<i>B pinnipediae</i>	Animais marinhos
<i>B cetaceae</i>	Animais marinhos
<i>B inopinata</i> BO1	Desconhecido (associado com próteses de mama)

Figura 1: Organismos de *Brucella* e hospedeiros

Criados pelo Dr. Nicholas J. Beeching, Dr. Sherine Thomas e Dr. Alessandro Gerada



*Figura 2: Pequenas colônias branco-peroladas de Brucella melitensis após cultura prolongada em ágar sanguíneo*

*Do acervo de Dr. Nicholas J. Beeching; usado com permissão*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 28, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

**Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FFTM RCPS (Glasg), FESCMID, DCH, DTM&H**

Senior Lecturer (Honorary Consultant)

Liverpool School of Tropical Medicine and Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: NJB is an author of several references cited in this monograph. NJB is partially supported by the National Institute of Health Research Health Protection Unit in Emerging and Zoonotic Infections at the University of Liverpool and Public Health England. He is affiliated with the Liverpool School of Tropical Medicine. Views expressed in this monograph are those of the contributor and do not necessarily represent the official position of the National Health Service, the National Institute for Health Research, the Department of Health, or Public Health England.

**Alessandro Gerada, MD, MRCP**

Specialist Trainee in Clinical Microbiology

Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: AG is an author of several references cited in this monograph.

**Sherine Thomas, MBChB, MRCP, DTMH**

Consultant in Infectious Diseases

Whipps Cross Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: ST declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

**Mical Paul, MD**

Infectious Diseases Consultant

Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

DIVULGAÇÕES: MP declares that she has no competing interests.

**Edward J. Young, MD**

Professor of Medicine

Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: EJY declares that he has no competing interests.