



Universidade de Brasília

Campus Planaltina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais

A brucelose humana no Brasil sob a perspectiva da Saúde Única

Aluno: Marcelo Segalerba Bourdette

Orientador: Edson Eyji Sano

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Ambientais. Área de Concentração: Estrutura, Dinâmica e Conservação Ambiental. Linha de Pesquisa: Modelagem Ambiental

Brasília-DF, 2023

SB768b

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados fornecidos pelo autor

Segalerba Bourdette , Marcelo Daniel

A brucelose humana no Brasil sob a perspectiva da Saúde Única / Marcelo Daniel
Segalerba Bourdette ; orientador Edson Eyji Sano. -- Brasília, 2023.

177 p.

Tese(Doutorado em Ciências Ambientais) -- Universidade de Brasília, 2023.

1. Brucelose Humana. 2. Brucelose Animal . 3. Zoonose. 4. Epidemiologia. 5. Saúde Única. I. Eyji Sano, Edson , orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Edson Sano, pela orientação e acompanhamento deste trabalho de pesquisa.

A minha família pelo carinho, em especial, aos meus 4 filhos Marina, Sofia, Daniel, André e para Ana Carolina.

Ao Sr. Aristides Alvares Dourado Júnior da FUP/UnB, pelo apoio e profissionalismo no atendimento.

Ao Marcus Fagundes pelo apoio na realização deste trabalho.

À Profa. Dione Oliveira Moura, pelo apoio e carinho com toda minha família ao longo de tantos anos.

Ao Milton Martins de Lima Neto, Rosalynd V. da Rocha Moreira e Rejane Maria de Souza Alves do Ministério da Saúde (MS), por todo o apoio e recomendações ao longo do processo de construção deste trabalho.

In memoriam

Ao sempre lembrado Prof. Antônio Felipe Couto Júnior (19/04/1981 – 18/03/2021)

Ao querido sobrinho Paulo Kalume Paiva (24/12/2004 – 02/08/2022)

RESUMO

A situação epidemiológica, zoonótica e ecológica da brucelose humana no Brasil ainda é pouco conhecida, compreendida e divulgada. Possivelmente, diversos fatores ambientais, epidemiológicos, culturais, políticos, técnicos e socioeconômicos contribuem para manter a condição endêmica da doença em animais e humanos. O objetivo desta pesquisa é caracterizar a situação epidemiológica da brucelose humana no Brasil entre 2014 e 2018, sob a perspectiva da abordagem da Saúde Única. A pesquisa envolveu a realização de um estudo ecológico e descritivo com base em dados secundários obtidos por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). Os resultados do trabalho permitem afirmar que a brucelose humana é uma doença endêmica em todas as cinco regiões geográficas do Brasil, com casos notificados e confirmados em aumento, que apresenta internações e demandas por testes laboratoriais em todas as regiões do Brasil, causando óbitos e sendo caracterizada por um perfil ocupacional. Deve-se considerar a inclusão da brucelose humana na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública e contar com um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A abordagem da Saúde Única precisa ser considerada para ser incluída na estrutura da vigilância epidemiológica dessa doença.

Palavras-chave: Brucelose Humana, Brucelose Animal, Zoonose, Meio Ambiente, Epidemiologia, Saúde Única.

ABSTRACT

The epidemiological, zoonotic, and ecological situation of human brucellosis in Brazil is still poorly known, understood and disseminated. Possibly, several environmental, epidemiological, cultural, political, technical, and socioeconomic factors contribute for maintaining the endemic condition of the disease in animals and humans. The objective of this research is to characterize the epidemiological situation of human brucellosis in Brazil between 2014 and 2018, from the perspective of the One Health approach. The research involved the realization of ecological and descriptive study based on secondary data obtained from the Reporting Diseases Information System (SINAN), Mortality Information System (SIM), Hospital Internment Information System (SIH/SUS) and the Manager System Laboratory Environment (GAL). The results of the study allow us to state that human brucellosis is an endemic disease in all five geographic regions of Brazil, with increasing reported and confirmed cases, with hospitalizations and demands for laboratory tests from all the regions of Brazil, causing deaths and having an occupational profile. Its inclusion in the National List of Compulsory Notification of Diseases, Injuries and Public Health Events should be considered, as far as, have a Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT). The One Health approach needs to be included in the epidemiological surveillance framework for this disease.

Keywords: Human brucellosis, Animal Brucellosis, Zoonosis, Environment, Epidemiology, One health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição global do gado no mundo.

Figura 2: Surtos de brucelose animal (*Brucella abortus*, *Brucella melitensis* e *Brucella suis*), segundo dados do OIE de 2014.

Figura 3. Sobrevivência de *Brucella* spp. em diferentes elementos e materiais.

Figura 4. Mapa da distribuição mundial da brucelose humana.

Figura 5. As formas clínicas da brucelose humana.

Figura 6. Porcentagem de casos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil, segundo espécie animal, entre 2014 e 2018.

Figura 7. Distribuição temporal de casos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados por ano no Brasil em bovinos e bubalinos, entre 2014 e 2018.

Figura 8. Distribuição geográfica de casos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil em bovinos e bubalinos, entre 2014 e 2018.

Figura 9. Distribuição espacial dos casos positivos de brucelose bovina no Brasil, por estado, de 2014 a 2018.

Figura 10. Distribuição espacial da incidência média de casos de brucelose no Brasil, entre 2014 e 2018.

Figura 11. Mapa com distribuição de densidade Kernel de casos de brucelose bovina no Brasil, 2014 a 2018.

Figura 12: Casos e incidência de brucelose humana no Brasil.

Figura 13: Casos notificados e confirmados de brucelose humana no Brasil entre 2013 e 2016.

Figura 14: Propriedades amostradas e reagentes positivas a brucelose bovina em Santa Catarina em 2012.

Figura 15: Propriedades certificadas e livres de brucelose e tuberculose em Santa Catarina em 2019.

Figura 16: Propriedades certificadas livres de brucelose e tuberculose em Santa Catarina, 2023.

Figura 17: Fluxograma de Vigilância em Saúde do Trabalhador para doenças ocupacionais.

Figura 18: Tríade da Saúde Única.

CAPÍTULO 3

Figura 1. Casos notificados e confirmados da brucelose humana no Brasil (2014–2018) junto ao cálculo da incidência em cada 100.000 habitantes.

Figura 2. Distribuição temporal do cálculo da incidência por cada 100.000 habitantes por Unidade Federativa no Brasil entre 2014–2018.

Figura 3. Espacialização dos casos confirmados de brucelose humana no Brasil por município de residência entre 2014–2018.

Figura 4. Espacialização dos casos confirmados de brucelose humana no Brasil por município de residência, conforme densidade Kernel (2014–2018).

Figura 5. Casos confirmados de brucelose humana por faixa etária (2014–2018).

CAPÍTULO 4

Figura 1. Internações por brucelose humana no Brasil por ano (2014-2018).

Figura 2. Distribuição geográfica das internações por brucelose humana no Brasil por estado (2014-2018).

Figura 3. Proporção de internações de brucelose humana no Brasil, por região de residência (2007-2022).

Figura 4. Internações de brucelose humana no Brasil, ao longo dos anos e região de residência (2014-2018).

Figura 5. Internações por brucelose humana no Brasil por UF entre 2014-2018.

CAPÍTULO 5

Figura 1. Distribuição geográfica dos óbitos por brucelose humana no Brasil, entre 2014-2018.

Figura 2. Proporção de óbitos por brucelose humana por regiões, entre 2014-2018.

Figura 3. Óbitos por brucelose humana no Brasil, por ano e por UF, entre 2014-2018.

CAPÍTULO 6

Figura 1. Resultados dos exames laboratoriais de brucelose humana solicitados (2014 a 2018).

Figura 2. Proporção de exames laboratoriais para brucelose humana solicitados por região (2014 a 2018).

Figura 3. Exames laboratoriais de brucelose humana solicitados pelos estados entre 2014 e 2018.

Figura 4. Exames positivos para brucelose humana solicitados pelos estados entre 2014 e 2018.

Figura 5. Relação de exames solicitado e positivos para brucelose humana pelos estados entre 2014 e 2018.

Figura 6. Proporção de metodologias utilizadas nos exames laboratoriais de brucelose humana solicitados pelos estados entre 2014 e 2018, segundo método agrupado.

Figura 7. Proporção de metodologias laboratoriais utilizadas nos testes utilizados para brucelose humana solicitados pelos Estados entre 2014 e 2018.

Figura 8. Proporção de casos masculinos e femininos nos resultados positivos para brucelose humana solicitados pelos estados entre 2014 e 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC - Centro de Controle de Doenças

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CID - Classificação Internacional de Doenças

CIDASC - Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

FAO - Food and Agriculture Organization

GAL - Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LACEN - Laboratório Central de Saúde Pública

MAPA - Ministério da Agricultura e Pecuária

MMA - Ministério do Meio Ambiente

MS - Ministério da Saúde

OHHLEP - One Health High-Level Expert Panel

OHI - One Health Initiative

OMS - Organização Mundial de Saúde

OMSA - Organização Mundial de Saúde Animal

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PNCEBT - Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose

RBT - Rosa Bengala Test

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SIC - Serviço de Informação ao Cidadão.

SIGSC - Sistema de Informações Geográficas de Santa Catarina

SIH - Sistema de Informações Hospitalares do SUS.

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIZ - Sistema Nacional de Informação Zoonosológica.

SVO - Serviço Veterinário Oficial

UF - Unidade Federativa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	15
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO.....	15
1.2 OBJETIVOS.....	17
1.2.1 Objetivo geral	17
1.2.2 Objetivos específicos	17
1.3 HIPÓTESES	17
1.4 INEDITISMO DA PESQUISA	18
1.5 MANEJO E RESPONSABILIDADE DE DADOS SENSÍVEIS.....	18
1.6 CONTEXTO LEGAL E ÉTICO DA PESQUISA.....	19
CAPÍTULO 2.....	20
REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1 A BRUCELOSE.....	20
2.2 SINONÍMIA.....	21
2.3 ETIOLOGIA.....	22
2.4 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	22
2.5 EPIDEMIOLOGIA.....	23
2.6 OS CUSTOS ECONÔMICOS	25
2.7 HOSPEDEIROS NATURAIS E EVENTUAIS E NOVAS DESCOBERTAS	26
2.8 AS NOVAS ESPÉCIES DE <i>BRUCELLA</i> PATOGÊNICAS PARA HUMANOS ..	30
2.9 CAPACIDADE DE SOBREVIVÊNCIA AMBIENTAL DE <i>BRUCELLA</i> SPP.....	31
2.10 BRUCELOSE HUMANA	33
2.10.1 A brucelose humana na história.....	34
2.10.2 A brucelose no Paleolítico	34
2.10.3 A brucelose humana na história recente	34
2.10.4 Epidemiologia mundial da brucelose humana	37
2.10.5 Transmissão.....	39

2.10.6 Sinais e sintomas	41
2.10.7 Casos assintomáticos	44
2.10.8 Diagnóstico.....	45
2.10.9 Tratamento	46
2.10.10 Complicações, recidivas e casos crônicos	46
2.10.11 A brucelose humana psiquiátrica	48
2.11. A SITUAÇÃO DA BRUCELOSE ANIMAL NO BRASIL	49
2.11.1 A brucelose suína no Brasil	57
2.11.2 Os riscos da caça de suínos selvagens no Brasil	58
2.12 A SITUAÇÃO DA BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL	63
2.12.1 O tratamento farmacológico de casos pelo SUS	67
2.12.2 A situação da brucelose humana e animal em Santa Catarina	68
2.13 A BRUCELOSE OCUPACIONAL NO BRASIL.....	71
2.14 A BRUCELOSE HUMANA NO CONTEXTO DA SAÚDE ÚNICA (ONE HEALTH).....	75
CAPÍTULO 3.....	79
METODOLOGIA.....	79
3.1 ÁREA DE ESTUDO.....	79
3.2 DESENHO E ETAPAS DA PESQUISA.....	79
3.3 FONTE DE DADOS	83
3.3.1 Saúde humana.....	83
3.3.2 Saúde animal (bovina, bubalina, suína e ovina).....	84
3.3.3 Dados demográficos e socioeconômicos	84
3.4 VARIÁVEIS UTILIZADAS	85
3.5. PRINCIPAIS INDICADORES	85
3.6 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	86
3.7 PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS.....	86

CAPÍTULO 4.....	88
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL NO PERÍODO 2014–2018.....	88
4.1 INTRODUÇÃO	89
4.2 METODOLOGIA	91
4.3 RESULTADOS.....	93
4.4 DISCUSSÃO	98
4.5 CONCLUSÕES	103
CAPÍTULO 5.....	104
ANÁLISE DA MORBIDADE HOSPITALAR DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES DO SIH/SUS NO PERÍODO 2014-2018	104
5.1 INTRODUÇÃO	105
5.2 METODOLOGIA	107
5.3 RESULTADOS.....	108
5.4 DISCUSSÃO	113
5.5 CONCLUSÕES	115
CAPÍTULO 6.....	116
ANÁLISE DOS ÓBITOS POR BRUCELOSE HUMANA OCORRIDOS NO BRASIL ENTRE 2014-2018, REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE (SIM) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	116
6.1 INTRODUÇÃO	117
6.2 METODOLOGIA	119
6.3 RESULTADOS.....	121
6.4. DISCUSSÃO	124
6.5. CONCLUSÃO	125
CAPÍTULO 7.....	127

ANÁLISE DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA NO PERÍODO 2014-2018, REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES LABORATORIAIS (GAL) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	127
7.1 INTRODUÇÃO	128
7.2. METODOLOGIA.....	129
7.3. RESULTADOS.....	130
7.4. DISCUSSÃO	138
7.5. CONCLUSÃO	139
CAPÍTULO 8.....	141
CONSIDERAÇÕES FINAIS	141
8.1 A BRUCELOSE ANIMAL E HUMANA: UM PROBLEMA ENDÊMICO NO BRASIL.....	141
8.2 A QUALIDADE DOS DADOS EXISTENTES NAS BASE DE DADOS	142
8.2 A NOTIFICAÇÃO DE CASOS DE BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL	142
8.3 A VIGILÂNCIA DA BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL	144
8.4 A SITUAÇÃO DA BRUCELOSE EM ANIMAIS DE PRODUÇÃO	145
8.5 A EVOLUÇÃO DE <i>BRUCELLA SPP</i> E OS NOVOS DESAFIOS	145
8.6 OS RISCOS DE <i>BRUCELLA SPP</i> . NAS ÁREAS PROTEGIDAS	147
8.7 AS ESPÉCIES E BIOVARIEDADES DE <i>BRUCELLA</i> CIRCULANTES EM ANIMAIS E HUMANOS NÃO ESTÃO DEVIDAMENTE IDENTIFICADAS	148
8.8 O PROBLEMA DOS SUÍNOS SELVAGENS NA DISPERSÃO DE <i>BRUCELLA SUI</i> S, BIOVARES E OUTRAS ESPÉCIES DE <i>BRUCELLA SPP</i>	150
8.9 DETERMINANTES SOCIOCULTURAIS E ECONÔMICAS RELACIONADAS COM O CONSUMO DE ANIMAIS SELVAGENS E POTENCIAL DE TRANSMISSÃO DE <i>BRUCELLA SPP</i>	151
8.10 A BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL E RISCOS OCUPACIONAIS IMPORTANTES	152
8.11 A DOENÇA GERANDO ALTOS CUSTOS ECONÔMICOS	153

8.12 ESTRUTURAÇÃO E APLICAÇÃO DA SAÚDE ÚNICA (ONE HEALTH) NA BRUCELOSE.	155
8.13. A BRUCELOSE HUMANA NÃO POSSUI PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)	157
8.14. A NECESSIDADE DE CONHECER A DIMENSÃO DA DOENÇA NO PAÍS PARA A PROVIDÊNCIA DE MEDICAMENTOS PELO SUS.....	157
8.15 A NECESSIDADE DE UTILIZAR UMA METODOLOGIA LABORATORIAL ROBUSTA PARA DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE <i>BRUCELLA</i> SPP.....	158
8.16 A NECESSIDADE DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE.....	159
8.17 A IMPORTÂNCIA DA COMUNICAÇÃO EM SAÚDE.....	159
8.18 CONCLUSÃO	160
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	162
ANEXO I.....	177

CAPÍTULO 1

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A brucelose é uma antiga doença zoonótica infectocontagiosa que afeta diversas espécies de animais terrestres e aquáticos, selvagens e domésticos, em todo o mundo (FOSTER et al., 2009; D'ANASTASIO et al., 2010; WARETH et al., 2020). Desde os tempos imemoriais, existiram relatos sobre uma doença que gerava epidemias em animais e que tinha como principal característica gerar casos de aborto e epididimite animal. Nos humanos, essa doença, de etiologia desconhecida naquelas épocas, causava casos febris (RAHMAN et al., 2006; MORENO, 2014).

Assim, pontuais relatos encontrados na literatura histórica das patologias poderiam evidenciar a presença da brucelose humana e animal (RAHMAN et al., 2006), causando uma grande preocupação zoonótica ao longo da história humana. Essa doença possivelmente afetou os seres humanos modernos que tinham contato permanente com animais domesticados e ingeriam leite e produtos derivados de animais infectados (GODFROID et al., 2005; D'ANASTASIO et al., 2010). Dessa forma, essas implicações históricas contribuíram para colocar uma doença de baixa mortalidade, mas consideravelmente incapacitante, na lista mundial de importância, atraindo interesse científico internacional (PAPPAS, 2010).

A brucelose é mundialmente considerada uma das doenças animais, zoonóticas e reemergentes de maior prevalência e distribuição mundial (SELEEM et al., 2010; KHURANA et al., 2021). Considerada uma das sete principais doenças zoonóticas endêmicas mais negligenciadas do planeta, é também uma das principais doenças que são transmitidas por alimentos (WHO, 2006; WHO, 2014). Caracterizada por apresentar baixa atividade biológica e um comportamento elusivo, *Brucella* spp. é altamente eficiente, podendo passar despercebida pelo sistema imunológico do hospedeiro, sobreviver e até se multiplicar dentro das células fagocíticas (RIZVI et al., 2020; YOUNG, 2020).

Com o potencial para infeccionar uma grande variedade de espécies animais e causar significativa morbidade mundial, a doença afeta os sistemas de saúde e a socioeconômica dos países, causando importantes perdas econômicas para vários setores. Pouco conhecida, esquecida, pouco compreendida, mal ou subdiagnosticada e marcadamente subnotificada em muitas regiões e países do mundo (FREER e CASTRO-

ARCE, 2001; WHO, 2006; CORBEL, 2006; RAHMAN et al., 2006; PLUM et al., 2013; ZHONG et al., 2013; SOARES et al., 2015; BHAVE e KHILLARE, 2018; BUDNICK et al., 2018).

Altamente infecciosa e contagiosa, a brucelose é uma das doenças zoonóticas mais importantes e disseminadas, onipresente e prevalente em todo o mundo (PLUMB et al., 2013; DADAR et al., 2021). Apesar disso, ela tem sido subnotificada e subdiagnosticada até o presente (PESSEGUEIRO et al., 2003; FOSTER et al., 2009; PANDIT e PANDIT, 2013; HULL e SCHUMAKER, 2018). Embora sempre tenha estado subjacente por ser uma doença silenciosa que afeta animais e humanos de condição econômica pobre, na maioria dos países apenas pode ser observada uma fração da incidência real (SELEEM et al., 2010). A brucelose poderia ser o exemplo mais apropriado de doença negligenciada (PAPPAS, 2010).

Encontrada até na fauna marinha selvagem da Antártida e em animais selvagens da África (ABALOS et al., 2009; FREAN et al., 2018), a brucelose é uma doença que pode gerar problemas produtivos, econômicos, na saúde humana e animal nos países onde ela é endêmica e onde não há recursos financeiros, técnicos e infraestrutura adequada para o diagnóstico, tratamento, prevenção e controle (AIRES et al., 2018; FRANC et al., 2018; RIZVI et al., 2020).

O diagnóstico, reconhecimento, prevenção, tratamento e manejo da doença em humanos e animais ainda continuam sendo um enigma da ciência e um grande desafio. Assim, tentar compreender a verdadeira dimensão na qual esta doença acontece é indispensável (MORENO et al., 2022).

Recentes efeitos pandêmicos apresentaram para o mundo a urgente necessidade de trilhar outros caminhos no enfrentamento das doenças infecciosas transmissíveis, o que também permitiu exaltar a estreita interconexão e interdependência entre os elementos da tríade: saúde ambiental, saúde animal e saúde humana. Portanto, vislumbrou-se a imperiosa necessidade de aplicação de uma abordagem de Saúde Única (OHHLEP, 2022). Esta antiga abordagem holística, multivariada, multifacetada, transdisciplinar e integradora da Saúde Única se apresenta como uma oportunidade para, entre outras coisas, oferecer respostas aos crescentes desafios pautados por diversas doenças como a brucelose. É também considerada de vital importância para o fornecimento de novas perspectivas, arranjos e ferramentas que permitam, de forma organizada e sem sobreposições, gestar sua aplicação no amplo e transversal contexto da tríade (GHANBARI et al., 2020; OHHLEP, 2022). No entanto, embora exista uma explícita

necessidade desta abordagem, os resultados dos estudos realizados sobre a situação global sinalizam que a integração das políticas para sua implementação ainda não aconteceu (PLUMB et al., 2013; GHANBARI et al., 2020), questão que deve ser motivo de preocupação.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Caracterizar a situação epidemiológica da brucelose humana no Brasil entre 2014 e 2018, sob a perspectiva da abordagem da Saúde Única, visando compreender a casuística da doença no país.

1.2.2 Objetivos específicos

Como objetivos específicos, têm-se:

- Descrição dos casos de brucelose humana contidos nos seguintes sistemas de informação: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM); Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH); e Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL);
- Analisar espacial e temporalmente os casos, internações, óbitos e testes laboratoriais sobre a brucelose humana no Brasil, entre 2014 e 2018; e
- Realizar a identificação das principais determinantes epidemiológicas da brucelose humana no Brasil, entre 2014 e 2018, desde a abordagem da Saúde Única.

1.3 HIPÓTESES

1. A brucelose humana é uma doença endêmica no Brasil.

2. A notificação da brucelose humana no Brasil vem aumentando e os casos humanos acompanham a endemia da brucelose animal em animais de produção.

3. A brucelose humana no Brasil apresenta caráter ocupacional.

4. A brucelose humana no Brasil não está sendo notificada em muitas UFs apesar de existirem casos que receberam internação, demandas por testes laboratoriais a partir das UFs e casos que foram a óbito.

1.4 INEDITISMO DA PESQUISA

De acordo com o levantamento e análise documental realizado e descrito metodologicamente, este é o primeiro estudo epidemiológico observacional descritivo e ecológico, de caráter exploratório, realizado no país, para poder conhecer a situação epidemiológica da brucelose humana no Brasil. Especificamente, descrevemos os casos notificados e confirmados de brucelose humana de acordo com pessoa, tempo e lugar, entre 2014 e 2018, através da perspectiva da Saúde Única. Para esse fim, analisamos diferentes bases de dados existentes em sistemas de informação sobre casos brucelose humana e animal. Também analisamos os padrões espaciais de frequência, distribuição e concentração de casos de brucelose humana no país, vinculando e elencando perguntas de pesquisas e hipóteses derivadas das determinantes epidemiológicas, casos em animais, casos ocupacionais e possíveis impactos no meio ambiente, fauna nativa e sua conservação.

1.5 MANEJO E RESPONSABILIDADE DE DADOS SENSÍVEIS

Ressaltamos que os dados secundários analisados não incorporam nenhuma variável pessoal que possa colocar em risco a identidade ou exposição pública de pessoas. Na pesquisa é fundamental a proteção e resguardo de eventuais dados e informações que possam comprometer a identificação pessoal dos pacientes. Para tanto, foram oferecidas as garantias necessárias para o manejo e sigilo dos dados eventualmente sensíveis.

1.6 CONTEXTO LEGAL E ÉTICO DA PESQUISA

A presente pesquisa não necessita ser apresentada ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Conep/Conselho Nacional de Saúde (CNS), considerando que utiliza dados secundários não nominais e públicos, obtidos de plataformas on-line, solicitados para as entidades gerenciadoras pelas vias oficiais correspondentes (SIC).

CAPÍTULO 2

REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A BRUCELOSE

A brucelose é uma zoonose bacteriana reemergente, altamente contagiosa, reconhecida como uma das doenças mais importantes encontradas em todos os continentes. As bactérias de *Brucella* spp. possuem a capacidade de infectar uma grande variedade de animais terrestres e aquáticos. Persistentes em várias espécies hospedeiras, possuem o potencial de gerar alto impacto socioeconômico, operacional e financeiro nos sistemas de saúde animal e humana. Também acarretam consequências diretas e indiretas para a comercialização de animais e seus produtos, afetando principalmente os sistemas de produção de pastores e pequenos criadores de gado, onde persiste uma maior carga do patógeno. Apesar de todos os avanços realizados até o momento, a brucelose zoonótica ainda permanece mundialmente disseminada, não estando erradicada na maioria dos países, sendo subnotificada, subdiagnosticada, pouco conhecida, negligenciada e despriorizada em muitas regiões e países (GODFROID et al., 2005; D'ANASTASIO et al., 2010; PLUMB et al., 2013; WARETH et al., 2020; COSTA et al., 2023).

A *Brucella* spp. carece de fatores clássicos de virulência bacteriana e apresenta mecanismos evolutivos que permitem passar despercebida, escondida intracelularmente, manipulando e impedindo a ativação do sistema imunológico do organismo infectado. Dessa forma, consegue alcançar grande persistência intracelular (PLUMB et al., 2013), sendo seu principal mecanismo patogênico a invasão da célula hospedeira, sobrevivência intracelular e replicação (PANDIT e PANDIT, 2013). Replica-se preferencialmente no interior das células fagocíticas do sistema reticuloendotelial e nos animais prenhes. Essa replicação acontece no interior dos trofoblastos placentários (MORENO et al., 2022). Em animais, a *Brucella* spp. segue uma disseminação hematogênica para outros tecidos, exibindo acentuado tropismo tecidual marcado para o trato linforreticular e reprodutivo (útero grávidico e placenta), causando distúrbios clínicos e patológicos significativos (WARETH et al., 2020). A reação tecidual à *Brucella* spp. após o ingresso no hospedeiro inclui inflamação aguda e crônica (PANDIT e PANDIT, 2013). Ainda assim, pouco se conhece sobre os fatores que contribuem para sua persistência no hospedeiro e sua

multiplicação no interior das células fagocíticas (SELEEM et al., 2010; PINN-WOODCOCK et al., 2023).

Em condições naturais, a transmissão de *Brucella* spp. acontece de forma horizontal ou vertical para os descendentes e por contato direto ou indireto, através da ingestão por membranas mucosas, pela ruptura da pele ou por inalação. Em animais domesticados, manifesta-se principalmente por aborto e epididimite (MORENO et al., 2014; PINN-WOODCOCK et al., 2023). A infecção natural de hospedeiros inespecíficos estende a gama de hospedeiros de *Brucella* e desempenha um papel significativo na distribuição global, sendo que a virulência da *Brucella* spp. em uma determinada espécie hospedeira está principalmente relacionada à sua replicação intracelular (WARETH et al., 2020). À medida que a ciência vai paulatinamente descobrindo a real magnitude do potencial infeccioso das diferentes espécies e biótipos de *Brucellas*, a variedade de hospedeiros terrestres e aquáticos, as particulares características epidemiológicas e a permanente adaptação do patógeno aos diferentes sistemas e práticas socioculturais e agropecuárias, a complexidade das múltiplas interações com os seres humanos aumenta. Portanto, essa dimensão dinâmica permanece ainda desconhecida, assim como o quadro final de espécies e subespécies zoonóticas e patogênicas para as pessoas (PESSEGUEIRO et al., 2003).

A infecção em bovinos, ovinos, caprinos e suínos inicia e permanece de forma silenciosa na maior parte do tempo, geralmente até a última fase da gestação, quando situações de abortos em rebanhos e aumento da mortalidade perinatal podem se tornar evidentes. Já em espécies como os golfinhos, a doença comumente afeta os sistemas reprodutivo e nervoso central, causando abortos e morte (MORENO et al., 2022). Os equinos, considerados hospedeiros naturais de *Brucella* spp., desenvolvem uma infecção latente ou subclínica, sendo que os animais mais velhos acumulam tempo de exposição (COSTA et al., 2023).

2.2 SINONÍMIA

Historicamente, e conforme passavam os anos, os sinais e sintomas que causavam a brucelose em humanos receberam cerca de 50 nomes até a doença ser reconhecida científica e formalmente no conjunto das suas características particulares (MORENO et al., 2022). Alguns desses nomes foram: febre de Malta, febre de Gibraltar, febre do Mediterrâneo, febre Napolitana, febre do Chipre, febre da Criméia, febre de Creta, febre

Barcelonesa, febre de Cartagena, febre de Rock, febre ondulante, melitococia, febre da rocha, *febris sudoralis*, febre melitensis, febre typhomalaria, *Corps disease*, Bangsche Krankheit e doença das mil faces. Em animais ficou conhecida também como aborto contagioso, febre caprina, aborto infeccioso e aborto epizoótico e doença ou febre de Bang, em bovinos (ACHA e SZYFRES, 2001; WYATT, 2013; MORENO, 2014; BAMAIYI, 2016; BERGER et al., 2019).

2.3 ETIOLOGIA

Pertencente à família Brucellaceae, gênero *Brucella*, as Brucellas são pequenos cocobacilos ($0,5-0,7 \times 0,6-1,5 \mu\text{m}$), gram-negativos, aeróbicos não capsulados, isolados, aos pares, raramente em cadeias curtas ou grupos; incapazes de formar esporos e sem mobilidade, que apresentam comportamento de parasita intracelular facultativo infectando as células fagocíticas e não fagocíticas (PESSEGUEIRO et al., 2003; D'ANASTASIO et al., 2010; LAWINSKY et al., 2010; SELEEM et al., 2010, PANDIT e PANDIT, 2013; BHAVE e KHILLARE, 2018; BARRETO et al., 2021).

2.4 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Presente em todo o mundo, a brucelose é uma das zoonoses mais importantes que apresentam ressurgência em alguns países (SELEEM et al., 2010; OLSEN e PALMER, 2014; BAMAIYI, 2016). O quadro mundial da distribuição geográfica da doença em animais e humanos está em constante mudança devido a novos focos emergentes ou reemergentes (SELEEM et al., 2010). A distribuição, densidade dos rebanhos dos animais de produção e o grau da endemia animal são as principais variáveis que pautam a incidência em humanos (ACHA e SZYFRES, 2001); PESSEGUEIRO et al., 2003, (CORBEL, 2006) (**Figura 2.1**).

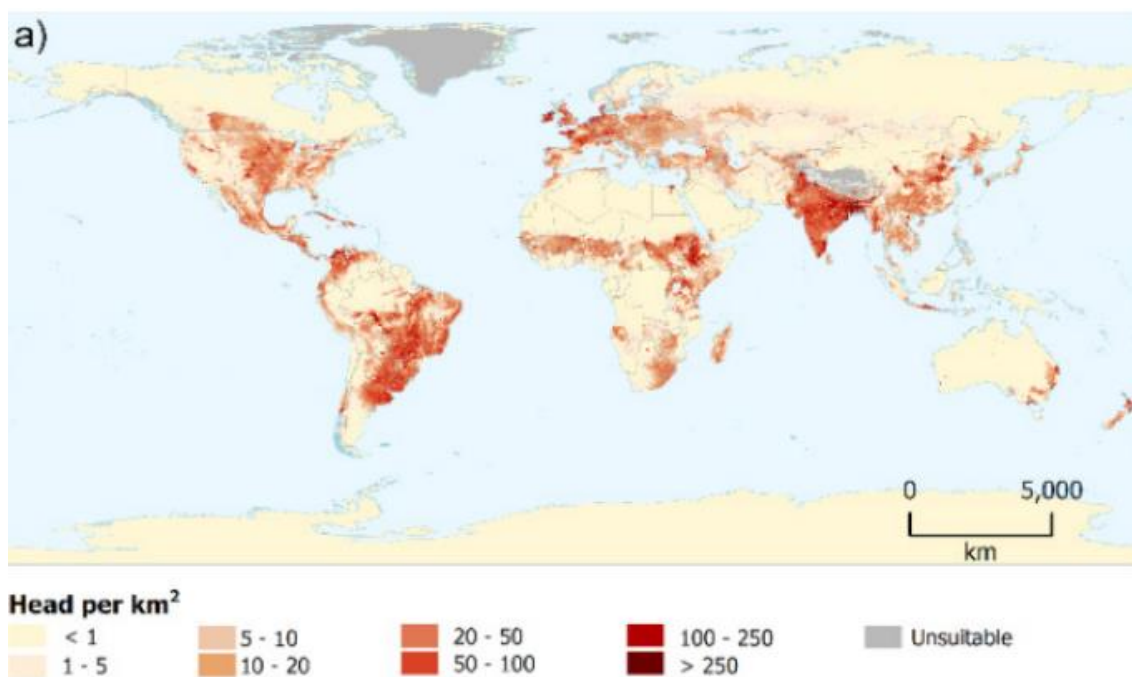


Figura 2.1: Distribuição global das cabeças de gado no mundo.

Fonte: Ferreira Neto (2018).

2.5 EPIDEMIOLOGIA

Encontrada nos animais em todos os continentes e afetando conseqüentemente aos seres humanos, exceto nos países onde a brucelose bovina foi erradicada, a verdadeira incidência da brucelose varia amplamente entre regiões, países e dentro deles (SELEEM et al., 2010; DEAN et al., 2012). Notificada ainda hoje nos países desenvolvidos, a prevalência da brucelose é influenciada por múltiplos fatores que variam entre países e suas regiões, sendo que a maioria das infecções ocorre em países em desenvolvimento onde a presença da doença nos animais faz manter a doença nos humanos (BAMAIYI, 2016). Países em desenvolvimento da África, Ásia, América Latina e Oriente Médio atualmente apresentam a maior prevalência mundial da doença (OLSEN e PALMER, 2014). Na África do Sul, a brucelose animal é uma doença controlada, sendo possível encontrar as espécies *Brucella abortus* e *Brucella melitensis* (FREAN et al., 2018).

Na América Latina, a doença foi relatada desde o começo do século XX e se mantém até o momento como uma importante zoonose, tanto do ponto de vista de saúde humana como de saúde animal. A verdadeira incidência da brucelose humana nos países é desconhecida e subdiagnosticada até hoje, sendo que a *Brucella melitensis* continua a ser a principal causa de infecção. Diversas condições geográficas, climáticas e

econômicas, particulares da região, favorecem a sua instalação, persistência e ampla distribuição em diferentes hospedeiros animais (LUCERO et al., 2008; MORENO, 2014). A brucelose é endêmica na América Latina onde muitas vezes não é reconhecida e frequentemente não é notificada (CORBEL, 2006) sendo difícil encontrar dados confiáveis sobre a incidência (Moreno 2014).

Na América do Sul, que possui 12% da área terrestre planetária, 1/4 do gado do mundo e 6% da população mundial (FERREIRA NETO, 2018), muitos países são endêmicos para a brucelose animal (BAMAIYI, 2016). Aproximadamente 75% do rebanho animal nessa região encontram-se no Brasil e Argentina (FERREIRA NETO, 2018). Estudos sobre o isolamento de *Brucella* spp. em humanos e animais na América Latina entre 1968 e 1991 permitiram observar que *Brucella melitensis* era a espécie mais frequente em humanos, seguida das espécies *Brucella suis* e *Brucella abortus*, principal agente de infecção em bovinos (LUCERO et al, 2008). Em termos técnicos sanitários, a inexistência de casos brucelose bovina (*Brucella abortus*) ao longo de 5 anos poderia indicar uma possível erradicação. Assim, alguns países como Austrália, Canadá, Chipre, Dinamarca, Finlândia, Holanda, Japão, Nova Zelândia, Noruega, Suécia e Reino Unido erradicaram a doença dos seus rebanhos e, dessa forma, dos humanos (SELEEM et al., 2010; MORENO, 2014). Já nos países em desenvolvimento, a doença está quase sempre presente e se mantém em pequenos ruminantes (GODFROID et al., 2005).

Embora a brucelose humana e animal esteja erradicada em alguns países desenvolvidos, continua a ser um grande problema de saúde pública e animal em muitas regiões onde o gado é uma importante fonte de alimentos e renda (ROBINSON, 2003) e onde as comunidades pobres e vulneráveis geralmente não possuem meios para procurar tratamento (DEAN et al., 2012) (**Figura 2.2**). Provocando altos custos para os sistemas de saúde pública e privada (ROTH et al., 2015), particulares fatores epidemiológicos, ambientais, climáticos, socioculturais, econômicos, tecnológicos, políticos, estruturais, entre vários outros, relacionam a brucelose humana e a brucelose animal, gerando importantes desafios no controle e erradicação de doença (SAMMARTINO et al., 2006).

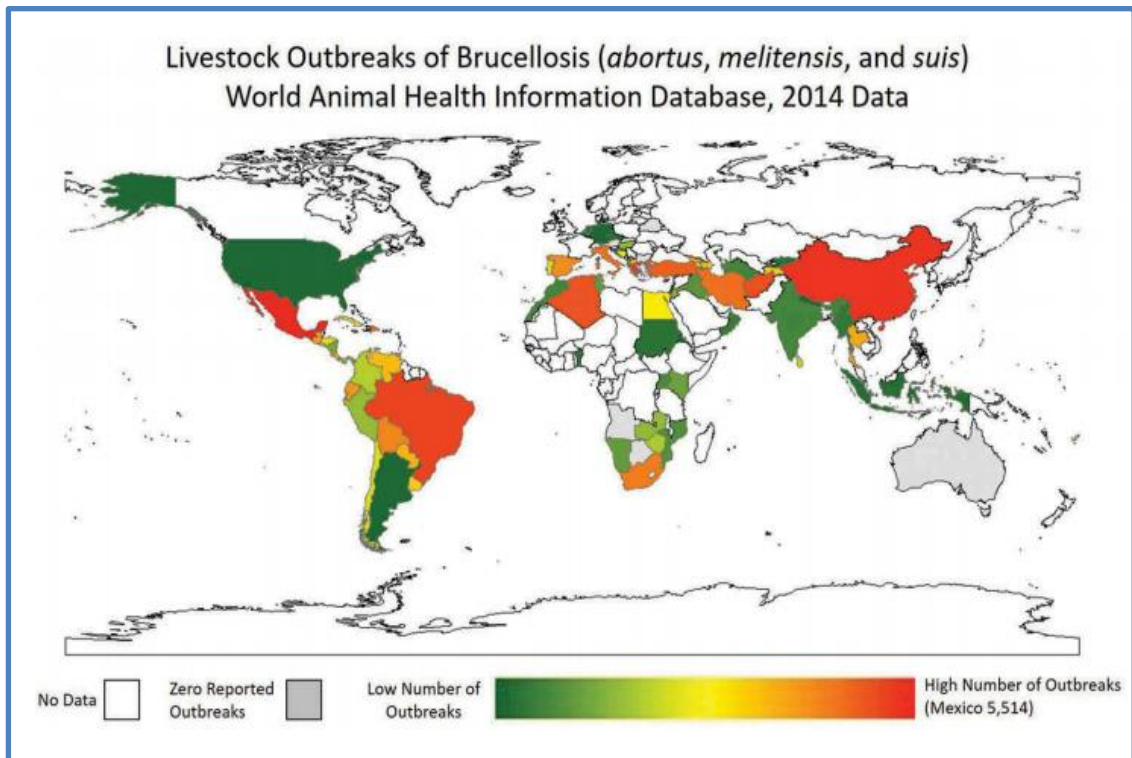


Figura 2.2: Surtos de brucelose animal (*Brucella abortus*, *Brucella melitensis* e *Brucella suis*), segundo dados do OIE de 2014. Fonte: Hull e Schumaker (2018).

O mapa mundial de surtos de brucelose animal apresentado por Hull e Schumaker (2018) coloca o Brasil como país da América do Sul onde mais surtos de brucelose animal aconteceram no gado, assim como, um dos países onde mais aconteceram surtos de brucelose animal no mundo, até 2014.

2.6 OS CUSTOS ECONÔMICOS

Estudos da FAO (2018) sobre o impacto financeiro de duas doenças zoonóticas na sociedade egípcia no ano de 2016, apresentaram que o ônus total da brucelose animal e humana no Egito chegou a cerca de US\$ 3.678.575,00 em 2016, sendo que, as perdas por animais foram de US\$ 3.514.117,00 (96%). Para cada caso de brucelose animal no gado de produção analisado nos diferentes sistemas produtivos foi estimada uma perda de US\$ 3.469,00. Por outra parte, a brucelose humana gerou um custo total estimado de cerca de US\$ 164.458,00 (4%) para a sociedade egípcia. Para cada caso humano foi estimado um custo de US\$ 35,20. Este tipo de estudos gera importantes implicações para a formulação de políticas públicas, demonstrando que a brucelose é uma carga econômica considerável

para a economia de alguns países com a egípcia, além de sinalizar que o controle e manejo da doença deve estar centrado nos serviços veterinários, conseqüentemente, incorporando outras instituições no controle. Esta pesquisa também revelou a importância das doenças zoonóticas negligenciadas, como a brucelose, que podem ter um forte impacto nos animais e na sociedade, sendo que, o controle da doença nos animais poderá reduzir os impactos na saúde humana, particularmente, reduzindo os custos com a saúde pública. Os resultados sugerem que o combate às doenças zoonóticas exigiria uma abordagem de Saúde Única envolvendo os ministérios encarregados da saúde pública e pecuária.

2.7 HOSPEDEIROS NATURAIS E EVENTUAIS E NOVAS DESCOBERTAS

Apesar de muitas espécies de *Brucella* possuírem marcada preferência por certos hospedeiros, isso não resulta em restrição e frequentemente são isoladas em diferentes animais silvestres terrestres e aquáticos (MORENO et al., 2002; GODFROID et al., 2005). Na atualidade, pelo menos 12 espécies de *Brucella* são reconhecidas e outras quatro espécies ainda não receberam nome (EL-SAYED e AWAD, 2018; HULL e SCHUMAKER, 2018). *Brucella melitensis* afeta pequenos ruminantes, *Brucella suis* é responsável pela brucelose suína e *Brucella abortus* acomete o gado. Essas espécies que afetam os animais domésticos de produção são denominadas “Brucellas clássicas” (GODFROID et al., 2005; SELEEM et al., 2010). A classificação de *Brucella* spp. contempla principalmente a preferência de hospedeiro e patogenicidade (GODFROID et al., 2005), sendo que, cada espécie e seus biovars apresentam características epidemiológicas diversas (PESSEGUEIRO et al., 2003).

Na última década foi possível observar uma rápida expansão do gênero *Brucella* e dos seus biovars, assim como da variedade de hospedeiros animais que participam do circuito de transmissão (ABOUT et al., 2023). Várias novas espécies de *Brucella* foram encontradas nos últimos anos (JAŘ et al., 2019). Já foram achadas Brucellas em uma variedade de espécies animais como mamíferos terrestres e aquáticos e até em aves e artrópodes, como carrapato (ACHA e SZYFRES, 2001). Alguns insetos e artrópodes hematófagos já foram esporadicamente implicados na transmissão da brucelose como possíveis vetores e transmissores mecânicos de *Brucella* spp., mas não parecem apresentar papel significativo na sua transmissão e não são de relevância epidemiológica (ACHA e SZYFRES, 2001; MORENO, 2014).

Brucella melitensis biovar 3 já foi achada em peixes de água doce do rio Nilo, precisamente no “Bagre do Nilo” (*Clarias gariepinus*), infectando esta espécie de forma natural. O achado sugere que este peixe possa desempenhar um papel na epidemiologia da brucelose como fonte de infecção humana e, portanto, a população deveria estar ciente das consequências potenciais do manejo dessa espécie e das vias de infecção que seriam semelhantes a outros patógenos, seja por meio de perfurações durante o manuseio de peixes ou pela contaminação de cortes e abrasões existentes (Wael et al., 2010). Pesquisa de Ramos-Ramírez et al. (2020), tentando determinar a presença de *Brucella* spp. em águas superficiais e na pele de tilápias (*Oreochromis niloticus*) de um lago vulcânico no México, acharam a presença de *Brucella abortus* em águas superficiais. Por meio de técnicas bacteriológicas e moleculares, também acharam *Brucella abortus* e *Brucella suis* na mesma amostra de pele de tilápia. Estas espécies achadas de *Brucella abortus* e *Brucella suis* provavelmente vieram do material biológico de vacas e porcos de produção do entorno que infectam as águas superficiais do lago vulcânico e as tilápias.

A infecção experimental de embriões de galinha induzidos após a injeção de *Brucellas* acarretou o surgimento da doença em aves e provocou o desenvolvimento de danos citoarquiteturais (WARETH et al., 2020). Desse modo, foi demonstrada a proliferação e patogenicidade de *Brucella* em embriões de galinha. Especula-se então que a *Brucella* spp. pode usar aves como vetores “mecânicos”, ou mesmo, que as aves podem servir como vasos de replicação de curto prazo, podendo contaminar o meio ambiente. Várias espécies de aves testaram positivo para *Brucella* spp. quando submetidas a testes sorológicos padrões. A maioria dessas aves foi mantida em sistemas de criação tradicionais com outras espécies animais, por exemplo, pequenos ruminantes ou gado. No entanto, até o momento, não foi possível constatar a infecção e doença clínica e isolamento de *Brucellas* em galinhas adultas naturalmente infectadas e criadas com hospedeiros mamíferos infectados. Ainda assim, aves em contato próximo com rebanhos infectados não devem ser ignoradas como potenciais portadoras do patógeno que gera a doença animal (WARETH et al., 2020).

Apesar das aves domésticas não possuírem papel predominante na manutenção de *Brucella* spp. e podendo não apresentar sintomas aparentes da doença, algumas podem manifestar diversos sintomas como perda de peso, diminuição da produção e diarreia. Também foram achadas evidências da doença em aves silvestres como corvos (*Corvus corvix*) e “corneja” (*Tripanscorax fragilecus*) (ACHA e SZYFRES, 2001). O DNA de *Brucella* spp. também foi identificado em aves migratórias (WARETH et al., 2020) e

anticorpos de *Brucella spp.* foram encontrados em aves, répteis e anfíbios no Paquistão, indicando a diversificação da gama de hospedeiros de *Brucellae* no país, onde não existe controle da brucelose animal (ALI et al., 2020).

Até 2012, não foram encontradas evidências de *Brucella spp.* em anfíbios como hospedeiros naturais. Ainda assim, recentes pesquisas descobriram *Brucella inopinata* em um espécime de rã-touro africana (*Pyxicephalus edulis*) da Tanzânia (EISENBERG, 2012). O encontro de *Brucella microti* em rãs para consumo humano demonstrou capacidade para colonizar anfíbios e sobreviver no seu meio ambiente, destacando a necessidade de investigar o potencial zoonótico e patogênico dessas novas espécies atípicas (JAY et al., 2019).

Há o relato de brucelose em humano imunocomprometido, causado por uma espécie de *Brucella* típica de anfíbios (*Brucella inopinata*), cujo genoma era idêntico ao isolado de rã isolado anteriormente no Texas, Estados Unidos (ROUZIC et al., 2020). O paciente de 28 anos foi internado por vários padecimentos que podem ter sido causados pela bactéria. Sua ocupação, cuidador especializado em animais exóticos, evidenciava muitos contatos diretos com répteis, anfíbios, roedores ou aves, vários deles, importados do exterior. Assim, foi sugerida a exposição à espécie de sapo *Ceratophrys cranwelli*. Este caso coloca evidencia que reservatórios animais de cepas de *Brucella inopinata* ainda precisam ser identificados, sendo que essa espécie está presente em vários continentes, em diversas espécies animais. O isolamento recente em uma raia também sugere que todos os vertebrados (incluindo peixes e répteis) podem ser hospedeiros adequados. *Brucella inopinata*, inclusive, pode ser parte da flora normal de alguns animais e se tornar patógeno oportunista para seu hospedeiro em condições desfavoráveis (ROUZIC et al., 2020). Conforme o caso, o potencial zoonótico e a patogenicidade para humanos pode estar ligado à imunocompetência e medidas de prevenção devem ser tomadas, especialmente, para criadores de animais exóticos e veterinários, que devem ter cuidado com o contato direto com animais potencialmente infectados. Sugere-se atenção especial do pessoal da saúde e dos laboratórios de diagnóstico (ROUZIC et al., 2020).

Brucella inopinata foi também isolada de uma rã-arborícola-branca (*Litoria caerulea*) na Suíça, que estava doente e era mantida como animal de estimação. Os pesquisadores indicam que anfíbios podem desempenhar um papel importante como reservatórios naturais e vetores potenciais de espécies de *Brucella* “atípicas” e também alertam sobre o potencial risco de transmissão de brucelose de rãs exóticas para humanos. A descoberta tem implicações para a saúde pública e deve ser levada em consideração ao

considerar os riscos e benefícios de manter rãs exóticas como animais de estimação (SCHOLZ et al., 2023). Especula-se que a rizosfera do solo ou hospedeiros não vertebrados ainda desconhecidos podem representar um reservatório para *Brucella* atípicas, ocasionalmente colonizando a pele de anfíbios como patógenos oportunistas. Condições estressantes durante o transporte, especialmente na importação de animais capturados na natureza ou após lesões na pele que podem ocorrer durante a quarentena ou criação inadequada de animais, podem desencadear infecções locais e sistêmicas (SCHOLZ et al., 2023).

Há relato de um caso de brucelose humana (*Brucella suis*) biovar 1 no Escudo da Guiana (MELZANI et al., 2023). O paciente, dedicado à extração ilegal de ouro, residia há um mês na floresta tropical da Guiana Francesa. Esse paciente era consumidor de carne de caça antes de ser confirmada a sua infecção, mas também convivía com animais domésticos, entre eles, suínos, na sua residência anterior no estado do Maranhão, Brasil. A cepa encontrada provavelmente foi adquirida de suínos, mas não se pode descartar a possibilidade de infecção pelo contato com suínos selvagens caçados na floresta amazônica da Guiana Francesa no mês anterior ao atendimento hospitalar. Ainda assim, outras possíveis fontes animais devem ser consideradas na suspeita de transmissão (MELZANI et al., 2023).

Brucella melitensis biovar 2 foi recentemente encontrada em dois bovinos da Turquia (AKAR e ÖZ, 2023). Nesse país já tinham sido detectadas a presença da biovar 3 (a mais comum) e outros biovars de *Brucella melitensis* e sua presença em outras espécies, ainda não identificadas. A descoberta de *Brucella melitensis* biovar 2 é um dado epidemiológico importante em termos da diversidade de hospedeiros de *Brucella* spp. circulando no campo. Esta espécie deve ser considerada na epidemiologia e controle da brucelose bovina no país pela facilidade dessa cepa altamente patogênica de infectar bovinos (AKAR e ÖZ, 2023).

Há casos soropositivos para *Brucella* spp (forma lisa) em onça pintada (*Panthera onca*) no Parque Nacional das Emas, estado de Goiás (FURTADO et al., 2015). Essa área protegida é uma das maiores áreas preservadas do Cerrado Central Brasileiro. Nesse ambiente, as onças potencialmente se alimentam de animais como gado, queixada e cateto que podem estar infectados. O animal soropositivo se movimentava entre fazendas de pecuária extensiva, mostrando que a brucelose é endêmica em populações bovinas no entorno das áreas preservadas estudadas (FURTADO et al., 2015).

Há prevalência de 6,5% (21/322) de anticorpos anti-*Brucella* spp. em equídeos de trabalho (76 cavalos, 155 mulas e 91 burros) provenientes de áreas urbanas de 16 municípios do estado da Paraíba (COSTA et al., 2023). A idade (superior a 10 anos) é um fator de risco associado à brucelose de equinos na Paraíba (Costa et al. 2023), indicando uma situação epidemiológica preocupante e a necessidade de atenção aos equídeos na epidemiologia da brucelose e a construção de políticas sanitárias para cavalos, burros e muaras. Como no Brasil não existe regulamentação específica para o controle da brucelose em equídeos, ressalta-se a importância do monitoramento de equídeos por causa do contato direto com humanos e outros animais (ruminantes, canídeos, suínos e outros), considerando também, a potencial exposição à *Brucella* spp. e à disseminação do patógeno nos múltiplos trajetos e longas distâncias percorridos em áreas urbanas, suburbanas e rurais (COSTA et al., 2023).

Recentemente foi relatada a provável infecção por *Brucella microti* (patógeno de roedores e mamíferos silvestres) em uma mamologista mordida por roedor que testou positivo para *Brucella microti*, apontando o risco potencial de infecção por *Brucella microti* em pessoas que têm contato próximo com roedores e mamíferos silvestres. (HUBÁLEK et al., 2023).

2.8 AS NOVAS ESPÉCIES DE BRUCELLA PATOGÊNICAS PARA HUMANOS

Em 2020 foram notificados dois casos masculinos de brucelose humana que foram hospitalizados em diferentes cidades da Guiana Francesa (ABOUT et al., 2023). Ambos brasileiros, um do estado do Pará e outro do Amapá, dedicavam-se à extração clandestina de ouro na Floresta Amazônica, região do “Escudo da Guiana”. Um deles, de 39 anos, viveu 10 anos no Suriname antes do início dos sintomas, oito dias antes de chegar na Guiana Francesa. Febre, astenia e dor lombar foram as principais queixas apresentadas. O paciente negou ter sido exposto a animais de produção e nem de ter consumido leite e queijo sem pasteurização. No entanto, admitiu ter consumido carne de suíno selvagem no entorno do acampamento de garimpagem (ABOUT et al., 2023).

O segundo paciente, de 45 anos, de Macapá, Amapá, trabalhava como ferreiro em um garimpo perto da cidade de Apatou, Guiana Francesa e desde 2002 trabalhava no Suriname. Em outubro de 2020, apresentou-se em um hospital com sintomas de febre, dor lombar, perda de peso e comprometimento funcional da perna esquerda. Igual ao caso anterior, negou contato com animais de produção e admitiu ter comido carne de caça da

floresta amazônica. As amostras laboratoriais obtidas dos pacientes foram estudadas no nível genômico usando o multiplex Bruce-ladder PCR. Os perfis obtidos sugeriram que ambos poderiam pertencer às espécies *Brucella suis*, *Brucella microti* ou *Brucella neotomae* que são muito próximos geneticamente e que pertencem ao clado clássico de *Brucella*, mas não se agruparam em nenhuma espécie de *Brucella* existente, sugerindo ser casos de uma nova espécie, descrita como *Brucella amazoniensis* sp. nov. (ABOUT et al., 2023).

Hernández-Mora et al. (2023) relataram o descobrimento de uma nova espécie de *brucella* (*Brucella nosferati* sp. nov.) em morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus* em uma caverna adjacente ao Parque Nacional Piedras Blancas, Costa Rica. Dos 71 morcegos coletados 33,8% testaram positivo. A maioria dos morcegos não apresentou lesões internas ou externas perceptíveis. A bactéria foi isolada do conteúdo intestinal, da placenta, feto, leite e outros tecidos dos morcegos infectados. Uma descoberta inédita foi que 11,8% dos morcegos apresentavam *Brucellas* nas glândulas salivares. A investigação permitiu determinar que a colônia de morcegos infectados tinha se alimentado de até 20 grupos diferentes, integrado por animais domésticos e selvagens, assim como de humanos da região. Esta descoberta é relevante do ponto de vista da prevenção de doenças emergentes e do potencial zoonótico e patogênico para humanos. Todos os animais predados podem potencialmente virar hospedeiros desta nova espécie. O estudo também permitiu estabelecer as bases para futuras ações de vigilância em programas de controle da brucelose onde esses morcegos infectados prosperam. O parente mais próximo da nova espécie foi *Brucella amazoniensis*, isolada na Guiana Francesa.

2.9 CAPACIDADE DE SOBREVIVÊNCIA AMBIENTAL DE BRUCELLA SPP.

Comparado com a maioria de outros grupos de bactérias patogênicas Gram-negativas, as *Brucellas* apresentam extraordinária resistência e capacidade de sobrevivência em condições naturais. Possuem a capacidade de suportar a inativação em condições naturais podendo sobreviver no meio ambiente por períodos relativamente longos fora dos seus hospedeiros animais, especialmente em meios aquosos (CASTRO et al., 2005; NARDI JÚNIOR, 2012) (**Tabela 2.1**). Apresentam especial resistência e sobrevivência em condições de ambientes de alta umidade, baixas temperaturas, ao abrigo da luz solar direta, pH próximo ao neutro (pH > 4) e na presença de matéria orgânica. Portanto, na epidemiologia da brucelose, é importante considerar os fatores ambientais

que particularmente afetam a capacidade de sobrevivência das *Brucella* spp. (NARDI JÚNIOR, 2012; COELHO et al., 2015). As condições térmicas que propiciam o crescimento de *Brucella* spp. acontecem entre 20 e 40°C, sendo 37°C a pH entre 6,6 a 7,4 as melhores condições (BARRETO et al., 2021). Elas prosperam melhor em ambientes frescos e condições de umidade elevada (PINN-WOODCOCK et al., 2023). *Brucella* spp. morre rapidamente quando a acidez cai abaixo de pH 4, enquanto pH inferior a 3,5 causa morte confiável das bactérias (PESSEGUEIRO et al., 2003; CORBEL, 2006).

Sem a capacidade para formar esporos (PAPPAS et al., 2006), *Brucella* spp. suporta condições de congelamento, defumação, secagem e decaagem (CDC, 2017). Podendo permanecer latente por muito tempo em condições de congelamento (CAL et al., 2014), o crescimento e multiplicação das *Brucellas* são inibidos a temperaturas abaixo de 5 °C (PESSEGUEIRO et al., 2003). A inativação das bactérias pode acontecer por meio de tratamentos térmicos realizados à temperatura de 72 °C ao longo de 15 segundos ou entre 62 a 63 °C durante 3 minutos, sendo recomendado elevar até 85 °C em zonas endêmicas e realizar uma espera mínima de 60 dias para garantir inocuidade (tempo de cura) dos queijos (PESSEGUEIRO et al., 2003; MAURELIO et al., 2016). Já na carne do animal abatido e após o abate, as *Brucella* spp. podem permanecer viáveis por períodos superiores a um mês (CAL et al., 2014). Além dessas qualidades para sobrevivência as *Brucellas* possuem grande capacidade adaptativa para evadir os mecanismos imunológicos naturais dos organismos infectados (RODRÍGUEZ et al., 2014).

Tabela 2.1. Sobrevivência das *Brucella* spp. em diferentes elementos e materiais.

<i>Material</i>	<i>Tiempo de supervivencia</i>
Suelo y estiércol	80 días
Polvo	15-40 días
Leche a temperatura ambiente	2-4 días
Flúidos y secreciones en verano	10-30 minutos
Lanas de depósitos	110 días
Agua a 37 °C y pH 7,5	menos de 1 día
Agua a 8 °C y pH 6,5	más de 57 días
Fetos mantenidos a la sombra	6-8 meses
Descarga vaginal mantenida en hielo	7 meses
Manteca a 8 °C	1-2 meses
Cuero manchado con excremento de vaca	21 días
Paja	29 días
Grasa de ordeño	9 días
Heces bovinas naturales	1-100 días
Tierra húmeda a temperatura ambiente	66 días
Tierra desecada a temperatura ambiente	4 días.

Fonte: Castro et al. (2005).

2.10 BRUCELOSE HUMANA

A análise dos genomas de *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. canis* e *B. ovis* revelam uma homologia geral de DNA de 95%, indicando que divergiram de um ancestral comum muito próximo a *B. ovis* entre 86.000 a 296.000 anos atrás (FOSTER et al., 2009). Como os cetáceos se separaram do ramo comum dos outros hospedeiros de *Brucella* há cerca de 55 milhões de anos, as infecções cruzadas com mamíferos terrestres parecem improváveis (MORENO et al., 2002). A brucelose em animais como porcos, cabras e bovinos, surgiu do contato com ovelhas infectadas, entre 86 mil e 296 mil anos atrás, evidenciando que a doença era endêmica de animais selvagens, anterior ao processo de domesticação pelos humanos (FOSTER et al., 2009). Assim, a possível emergência posterior dessa doença em épocas mais recentes com a presença dos humanos foi decorrente das práticas de manejo animal.

2.10.1 A brucelose humana na história

Muito antes do isolamento da *Brucella melitensis* em 1887 pelo Capitão David Bruce, a brucelose já fazia parte da história humana (RAHMAN et al., 2006). Os seus efeitos clássicos na saúde de humanos e animais já eram conhecidos e mencionados desde a época de Hipócrates quando diversas epidemias em animais começaram a gerar casos de abortos (KOUSOULIS et al., 2012). Desde as épocas do *Homo neanderthalensis* há um aumento de exposição e infeções dos humanos modernos, causado pelo maior contato com animais e consumo de carne até as afetações em grupos humanos do Neolítico (FOURNIÉ et al., 2017), Idade do Cobre e Idade do Bronze (D'ANASTASIO et al., 2010). A brucelose sempre esteve presente e não nos avisou.

2.10.2 A brucelose no Paleolítico

No início do século XXI, D'Anastasio et al. (2009) acharam evidências consistentes da presença da brucelose humana ao analisar lesões nas vértebras lombares do homínido *Australopithecus africanus* que viveu há cerca de 2,5 milhões de anos (Plioceno Inferior). Mamíferos poderiam ter sido uma parte importante da dieta dos *Australopithecus* e até a *Brucella abortus* poderia ter sido o agente infeccioso no indivíduo estudado. Dessa forma, a infecção pode ter acontecido pelo contato e/ou consumo de tecidos infectados de outros mamíferos, seja produtos do parto, membranas fetais ou carne de jovens antílopes ou de outros ungulados. Posteriormente, conforme a evolução e aperfeiçoamento das práticas de caça e do domínio do fogo, a exposição às *Brucella* spp. pode ter aumentado por meio do maior consumo de proteína animal (D'ANASTASIO et al., 2010). Humanos poderiam ter sido infectados em épocas passadas pelas *Brucella* spp. devido ao contato e consumo de animais selvagens antes do processo de domesticação (FOURNIÉ et al., 2017).

2.10.3 A brucelose humana na história recente

Há evidências que caracterizam um dos primeiros casos paleopatológicos de brucelose humana em um sítio de enterro coletivo em Fate Bell Shelter, Texas, Estados Unidos (JONES, 2019). O resultado da análise esquelética de uma caçadora-coletora pré-histórica, com idade entre 45 e 89 anos e que viveu entre 4.000 e 1.300 anos atrás, apresentou indicadores patológicos típicos (lesões vertebrais) de um caso de brucelose

humana. O estudo também estimou que a probabilidade de exposição à *Brucella spp.* teria sido alta para os habitantes dessa região, sendo que o indivíduo pode ter contraído a doença ao preparar ou consumir carne infectada ou por meio de contato ao processar peles de animais ou manipular ferramentas ósseas. O estudo sugeriu também que, independentemente de a brucelose humana ser comumente associada a um contexto cultural que envolve as práticas agropecuárias, a brucelose deve ser considerada como uma possível doença associada a caçadores-coletores em áreas com brucelose enzoótica nas populações de animais selvagens (JONES, 2019).

Ao longo da história, diversos relatos evidenciaram a presença de epidemias de aborto em animais e febre em humanos (RAHMAN et al., 2006). Existem evidências que relacionam o surgimento da quinta praga no Egito antigo (1.600 a.C.) com a presença da brucelose (SELEEM et al., 2010). Diversos relatos bíblicos geram suspeitas sobre a presença da doença provocando aborto animal (RAHMAN et al., 2006). Por outro parte, Kafil et al. (2014) confirmaram a presença da brucelose humana e animal na Idade do Bronze.

A análise microbiológica de restos de alimentos encontrados na cidade romana de Herculano após a erupção vulcânica do Monte Vesúvio (79 a.C.), mostrou que muitos alimentos estavam contaminados por micróbios, servindo como fonte de doenças infecciosas crônicas graves, como a brucelose humana (D'ANASTASIO e CAPASSO, 2007). Os romanos antigos (79 a.C.) eram criadores de ovelhas e cabras e consumiam laticínios, como leite de ovelhas e cabras, iogurte e queijos frescos, sem tratamento térmico. O leite era o alimento mais nutritivo e, apesar da preferência pelo leite de ovelha, os romanos não se opunham ao consumo de leite de cabras, cavalos ou jumentos. Dessa forma, a grande frequência (17,4%) de lesões ósseas vertebrais típicas atribuíveis à brucelose em humanos encontradas nos restos estudados de humanos adultos forneceu a primeira evidência concreta em favor de uma fonte relacionada ao consumo de laticínios e ao desenvolvimento de brucelose humana. Assim, levanta-se a suspeita de que a grande frequência de brucelose humana encontrada poderia ter, como causa, o leite ovino e seu importante papel na dieta romana (CAPASSO, 1999), onde a brucelose humana seria endêmica por essas épocas (D'ANASTASIO et al., 2010).

Já era provável que a brucelose estivesse afetando os humanos a 3.000 anos na região do norte da África. Altamente prevalente no Egito durante os tempos bíblicos, os estudos realizados em sítios arqueológicos egípcios datados em 750 a.C. revelaram sinais da brucelose humana em alguns esqueletos analisados (MORENO, 2014). Relatos

bíblicos na história evidenciando abortos em animais e febre em humanos poderiam estar descrevendo a brucelose (RAHMAN et al., 2006).

Os primeiros e os mais antigos casos de brucelose em humanos modernos remontam ao início da Idade do Bronze (Idade Média), em restos ósseos analisados na Jordânia, Bahrein e territórios palestinos (D'ANASTASIO et al., 2010). De acordo com dados paleopatológicos, a brucelose humana parece ter aumentado durante o período Romano e na Idade Média, possivelmente seguindo a difusão e o hábito da criação de ovinos. Ainda assim, a sua distribuição na época parecia estar limitada ao continente europeu.

Mutolo et al. (2012), por meio de achados antropológicos e utilizando métodos osteológicos e moleculares, conseguiram confirmar a infecção por brucelose humana como a causa de lesões vertebrais em restos de esqueletos de pessoas jovens na Albânia. Isso indica que a brucelose humana estava presente na região de Butrint, Albânia entre os séculos 10 a 13 d.C. Trata-se de uma ocorrência comum e possivelmente também tenha sido endêmica da Bacia do Mediterrâneo pelo menos desde a Idade Média e por muitos séculos. Possivelmente as pessoas da região consumiam laticínios contaminados ou viviam próximos a animais infectados, não percebendo o risco de infecção zoonótica. Os achados sugerem que as pessoas estavam em estágios avançados de infecção no momento do óbito e possivelmente foram infectadas na infância por via alimentar ou realizando tarefas relacionadas com a cria e manejo de animais domésticos (gado). Considerando o valor da carne e dos produtos lácteos nessas épocas de condições de vida precárias, provavelmente até os animais infectados foram utilizados e consumidos sem que as pessoas considerassem uma relação entre as doenças animal e humana.

Análises paleopatológicas em duas vértebras lombares humanas recuperadas no Convento de Nossa Senhora de Aracoelli (Sul de Portugal), que funcionou entre os séculos XVI ao XIX, encontrou evidências de lesões que coincidem com o padecimento da brucelose humana (CURATE, 2006). Dessa forma, sugere-se que a brucelose humana, no passado histórico recente, era endêmica em algumas regiões da bacia do Mediterrâneo e em Portugal e diversas evidências sugerem que a doença estava presente ao longo da Idade Média (D'ANASTASIO et al., 2010).

Apesar das evidências paleopatológicas que descrevem um caso de brucelose humana em um sítio arqueológico no estado de Mérida, México (D'ANASTASIO et al., 2010), a disseminação da brucelose nas Américas muito provavelmente foi resultado direto das conquistas do Novo Mundo. De forma similar a outras espécies de *Brucella* infectantes, a *Brucella canis* pode ter ingressado no continente americano durante a

colonização europeia das Américas (MORENO, 2014). Em épocas recentes, o médico militar David Bruce, destacado na ilha de Malta, isolou, em 1887, a *Brucella melitensis* de um soldado britânico que morreu de uma doença febril comum entre o pessoal militar que estava em missão nessa região (SELEEM et al., 2010).

Afetando historicamente os grupos humanos, a brucelose humana apresenta uma correlação com as práticas de domesticação de animais e de consumo dessas proteínas (D'ANASTASIO et al., 2010). A presença de brucelose nas antigas populações pastoris está claramente ligada à domesticação de animais (ungulados), prática de ordenha e produção de laticínios (leite e queijos) (MORENO, 2014). A própria criação de animais elevou ainda mais o risco de infecção humana por meio do aumento da prevalência de infecção entre populações de animais confinados que estavam em contato e pelo aumento da frequência dos contatos entre seres humanos e animais infectados (FOURNIÉ et al., 2017).

Resultados obtidos por modelagens sugerem que, nas primeiras populações de cabras domésticas do Neolítico Primitivo, existiam as condicionantes propícias para o estabelecimento do caráter endêmico do patógeno, o que poderia ter atuado como um reservatório potencial permanente para a infecção humana. Dessa forma, o aumento na densidade de animais pode não ter sido a única característica resultante do desenvolvimento inicial das atividades agropecuárias que promoveram a invasão e manutenção de doenças. Diversas decisões de manejo animal com a intenção de aumentar a produção podem ter incidido para espalhar e manter a infecção, promovendo a exposição de seres humanos a um patógeno zoonótico, aumentando o risco de padecimento pela brucelose. A infecção em humanos poderia ter sido maior a partir do começo do consumo de laticínios (FOURNIÉ et al., 2017). Apesar das recentes descobertas, existe apenas um número limitado de casos relatados na literatura paleopatológica sobre a brucelose humana, sendo que ainda não foram encontradas evidências que posicionem a sua ocorrência no Paleolítico Médio e Superior (D'ANASTASIO et al., 2010).

2.10.4 Epidemiologia mundial da brucelose humana

A brucelose humana é uma doença global negligenciada que permanece endêmica ou potencialmente endêmica em 179 países do mundo (MELZANI et al., 2023; BERGER et al., 2019) (**Figura 2.3**). Mundialmente, a incidência da brucelose nos humanos está

condicionada pela densidade do rebanho animal, grau de endemia animal, nível socioeconômico e hábitos alimentares das pessoas (PESSEGUEIRO et al., 2003). Nos países endêmicos, as taxas de prevalência são superiores a 10 casos por cada 100.000 habitantes (OLSEN e PALMER, 2014). De forma geral, a incidência mundial varia significativamente entre os países e suas regiões. Em muitos deles, os dados oficiais, obtidos passivamente, provavelmente subestimam a verdadeira incidência e, portanto, populações em risco podem estar sendo negligenciadas (DEAN et al., 2012).

Segundo informações indiretas de vários países endêmicos da Ásia e da Região Mediterrânea (BERGUER et al., 2019), estima-se que, para todos os casos de brucelose humana notificados, existem entre 25 e 50 casos não declarados (WHO, 2015). Na África do Sul, a brucelose humana é uma doença de notificação compulsória (FREAN et al., 2018). O Irã é um país endêmico de brucelose humana, possuindo incidência que varia entre 98 e 130 casos por cada 100.000 pessoas (MOOGAHI et al., 2023). O fato é que a prevalência de brucelose humana permanece indefinida em muitas áreas do mundo (MORENO et al., 2022).

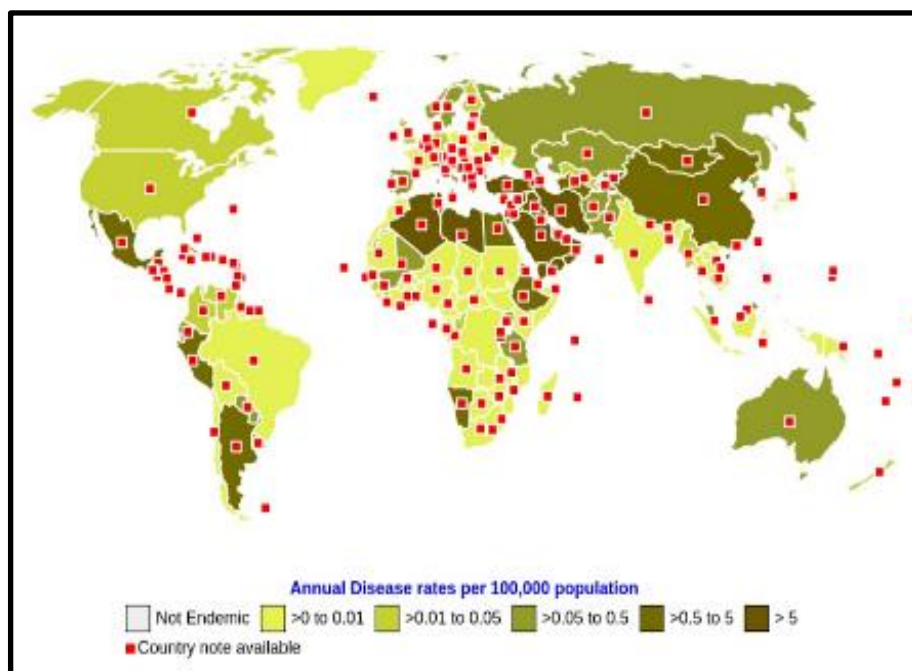


Figura 2.3: Mapa da distribuição mundial da brucelose humana. Fonte: Berger et al. (2019).

Nos Estados Unidos, a brucelose humana é uma doença de notificação compulsória nacional nos 57 estados e territórios. Todos os casos são reportados ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (CDC, 2017; PINN-WOODCOCK et al., 2023).

As espécies de Brucelas circulantes que causam a doença em humanos e de maior relevância para a saúde são *Brucella abortus*, que afeta animais de produção como bovinos e animais selvagens como bisões (*Bison bison*), *Brucella suis*, *Brucella melitensis* e *Brucella canis* (BERGER et al., 2019; PINN-WOODCOCK et al., 2023). Em 1947, os Estados Unidos experimentaram um pico de 6.321 casos de brucelose humana, sendo que, nos últimos anos, os casos registrados são atribuídos principalmente ao consumo de produtos lácteos não pasteurizados em outros países e a caçadores que lidam com carcaças de animais selvagens infectados (SCHUMAKER et al., 2012). Aproximadamente 70% dos casos de brucelose humana confirmados e notificados anualmente nos Estados Unidos acontecem por *Brucella melitensis* e *Brucella abortus* e tem, como causa, o consumo de laticínios não pasteurizados em países onde a brucelose permanece endêmica. Os outros 30% apresentam, como causa de infecção, a *Brucella suis*, por caça recreativa, contato direto ou indireto com suínos selvagens e consumo de carne de caça (CDC, 2017).

2.10.5 Transmissão

Na transmissão do patógeno para os seres humanos, as portas de ingresso são múltiplas e apresentam variações de acordo com a área epidemiológica, reservatórios animais e grupos ocupacionais de risco (ACHA e SZYFRES, 2001). Pessoas de todas as idades e de ambos os sexos podem ficar expostos e infectar por *Brucella* spp. através do contato direto ou indireto com animais infectados terrestres ou aquáticos (selvagens ou domesticados), assim como, pelo consumo de animais e seus produtos derivados contaminados. Diversos meios e condições propiciam a infecção por *Brucella* spp., sendo que, a infecção está associada com a permanência em ambientes contaminados (especialmente ocupacionais), manejo de animais (manejo de rebanhos, profilaxias veterinárias), transmissão por alimentos, caça de animais (sobrevivência e esportiva), viagens internacionais e transmissão de pessoa para pessoa (CORBEL, 2006; CDC, 2017). A transmissão entre pessoas não apresenta uma ameaça para o entorno social e ambiental (SELEEM et al., 2010). Essa via também não apresenta nenhuma relevância epidemiológica para os humanos.

Entre as possíveis e conhecidas vias de transmissão de *Brucella spp.*, destaca-se: (ACHA e SZYFRES, 2001; PESEGUEIRO et al., 2003; CORBEL, 2006, OLSEN e PALMER, 2014; CDC, 2017, BRASIL, 2021; HYEDA e SBARDELLOTTO, 2011).

- **Via alimentar:** (ingestão de alimentos sólidos ou líquidos contaminados). Particularmente, laticínios contaminados não pasteurizados (queijos e leite cru), carne, medula óssea e vísceras malcozidas e contaminadas.
- **Via cutânea:** (ingresso do patógeno através de cortes e outras feridas na pele, ingresso pelas mucosas e conjuntivas como o saco conjuntival dos olhos). Contato direto com fluidos e material contaminado (órgãos, tecidos, sangue, urina, fezes, secreções, fetos abortados e restos placentários).
- **Via respiratória:** (inalação de bactérias diretamente em ambientes contaminados, inalação de gotículas, aerossóis e micropartículas de pó e outros elementos contaminados aspirados pela boca ou fossas nasais). Locais de permanência ou passagens de animais (estábulo, zonas de trânsito intenso e abatedouros), locais de circulação e manejo de carcaças (açougues, frigoríficos), assim como, laboratórios.
- **Via parenteral:** (diversos acidentes na manipulação de vacinas). Principalmente, inoculação vacinal acidental do patógeno pela vacina animal de *Brucella abortus* B19 ou RB51 na vacinação dos animais de produção.
- **Via perinatal:** (via não muito frequente). Acontece através da amamentação, pela via transplacentária (congênita), via intrauterina e infecção por contato com fluidos e secreções infectadas durante o trabalho de parto como sangue e urina.
- **Via inter-humana:** (via não muito frequente). Acontece pela via sexual, transfusão de sangue e transplantes de órgãos (ex. medula óssea) e tecidos.

Nas áreas de brucelose enzoótica bovina muitas infecções nos humanos acontecem através do contato direto ou indireto com animais (ACHA e SZYFRES, 2001) ao momento do manejo. E muitas das infecções estritamente não ocupacionais incluem o consumo de laticínios sem pasteurizar (COSTA et al., 2016). As principais formas de exposição alimentar incluem o consumo de produtos de origem animal, como carne e seus derivados contaminados e laticínios (leite, queijo, sorvetes e outros) contaminados e não pasteurizados (DEAN et al., 2012; ROTH et al., 2015; LAI et al., 2017; CDC, 2017; WARETH et al., 2020; BRASIL, 2021). Em vários países da Ásia, a brucelose geralmente

é causada por leite sem pasteurização ou queijos derivados de leite de cabras ou ovelhas infectadas (WHO, 2015). Ainda assim, recomenda-se não desestimar a via respiratória como uma das principais formas de ingresso do patógeno (CORBEL, 2006), sendo que, por esta via uma baixa dose infecciosa de 10 a 100 microrganismos pode ser suficiente para causar a doença em humanos por espécies lisas de *Brucellas* (PINN-WOODCOCK, et al., 2023).

Estudos sobre identificação de *Brucella spp.* realizados em sorvetes na Turquia por evidenciaram que *Brucella abortus* estava presente em 6.25% das amostras de sorvete de baunilha, revelando o risco potencial de contaminação por esta via alimentar que gera especial preocupação para certos grupos de risco como as crianças (KUPLULU e SARIMEHMETOGLU, 2004). Apesar de que é considerada uma doença rara em crianças (CORBEL, 2006). Béjaoui et al. (2022) colocaram em evidencia a presença de *Brucella spp.* em produtos lácteos crus comercializados no varejo do norte da Tunísia. Este primeiro estudo realizado na Tunísia apontou altas taxas de contaminação em produtos lácteos artesanais não pasteurizados. O DNA de *Brucella spp.* foi detectado em 75% das amostras, sendo que *Brucella abortus* foi detectado em 31,3% das amostras e *Brucella melitensis* em 5,3% das amostras positivas. Um percentual de 49,3% das amostras abrigou ambas as espécies, enquanto, 14% das amostras positivas não foram possíveis de identificar. Altas taxas de contaminação foram encontradas em amostras de ricota (86,2%), queijo (69,6%) e leite cru (72,5%). A infecção por brucelose através do consumo de produtos lácteos é um sério perigo com grande importância para a saúde pública que dever ser abordado desde a Saúde Única.

2.10.6 Sinais e sintomas

Caracterizada por causar uma infecção multissistêmica de variadas, atípicas e inespecíficas manifestações clínicas e hematológicas a brucelose humana simula ou assemelha-se com outras infecções ou doenças não infecciosas. Frequentemente, no quadro clássico, a doença provoca uma condição febril e aguda, cuja febre pode ser insidiosa e intermitente, acompanhada de mal-estar, anorexia e prostração. A doença pode se apresentar das seguintes formas: (CDC, 2017)

- Aguda (com duração < 3 meses)

- Subaguda (com duração entre 3 a 12 meses)
- Crónica (com duração > 12 meses)

Os sinais e sintomas podem se desenvolver ao longo de um período de semanas a meses a partir do momento da infecção, porém, o período de incubação é geralmente de duas a três semanas (CORBEL, 2006) (**Tabela 2.2**). Na fase aguda, pode-se esperar uma evolução insidiosa, caracterizada por febre alta, superior a 38 °C, dor, sudação profusa noturna, de cheiro ativo e desagradável (PESSEGUEIRO et al., 2003; SELEEM et al., 2010). Um prolongado mal-estar nas pessoas caracteriza o padecimento por esta doença (PAPPAS, 2010). Historicamente, a doença apresentava uma característica principal que foi a presença de febre, mas, por causa da ampla circulação de diversos antibióticos utilizados para o tratamento das doenças humanas e animais, hoje não é tão frequente encontrar a clássica febre ondulatória (CASTRO et al., 2005).

Com o potencial para poder afetar qualquer sistema, órgão ou tecido do corpo, o risco e gravidade do caso estão condicionados à espécie e biovar de *Brucella* infectante. Na ausência de tratamento específico, a doença pode persistir por semanas ou meses e evoluir para uma doença cronicamente incapacitante, com complicações graves (CORBEL, 2006). Os casos graves podem envolver endocardite e neurobrucelose (TUON et al., 2017), sendo a endocardite infecciosa “cardiobrucelose” e “neurobrucelose” as complicações mais frequentes, causando óbitos em humanos (Corbel 2006). Ainda assim, em infecções graves, o diagnóstico diferencial pode ser difícil. De forma geral, a sintomatologia leve manifestada por muitos pacientes pode coadjuvar para não atrair a merecida atenção para o diagnóstico dessa doença. O envolvimento neurológico produzido pela brucelose humana, conhecido como "neurobrucelose", pode ser observado em menos de 5% dos indivíduos afetados pela doença. A neurobrucelose pode-se manifestar de várias formas, como encefalite, abscesso cerebral, abscesso epidural, envolvimento de vasos cerebrais, paralisia do nervo cerebral e granuloma cerebral (MOOGAHI et al., 2023).

Tabela 2.2. Formas clínicas da brucelose humana.

Forma Subclínica	Período assintomático (grupos de risco: trabalhadores de abatedouros, fazendeiros, veterinários e crianças em áreas endêmicas). Detecção por sorologia com altos títulos de anticorpos anti- <i>Brucella</i> .
Forma Aguda e Subaguda	Após incubação (semanas a meses), inicia-se de forma branda, transitória, ou mesmo explosivamente e tóxica. Quadro agudo ou insidioso, com sintomas inespecíficos (mal-estar, calafrios, sudorese, cefaleia, anorexia, artralgia, febre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia). Febre (>39,4 °C), padrão intermitente ou ondulante incomum. Anemia, linfopenia, neutropenia, linfocitose, trombocitopenia e ou pancitopenia. Prognóstico bom, evoluindo na maioria das vezes sem sequelas, se diagnosticados e tratados precocemente.
Forma Localizada e Complicações	Bactérias encontradas nos ossos, articulações, sistema nervoso central, pulmão, baço, coração, rim, vesícula biliar, testículos, próstata e pele. Sintomas da forma localizada variam conforme a região acometida, e podem se apresentar, simultaneamente, em várias áreas. Complicação mais associada à forma crônica, mas pode se manifestar em quadros agudos.
Forma Recidivante	Presente em até 10% dos pacientes tratados. Incidem de 2 a 3 meses após o primeiro episódio e se manifestam com os mesmos sintomas da fase aguda, porém mais acentuados. Associam-se a tratamento incorreto ou resistência a antimicrobianos.
Doença crônica	Persiste por mais de um ano e geralmente se associa a tratamento inicial incorreto. Apresenta-se com quadro neuropsiquiátrico, febre baixa persistente, fadiga, mal estar e depressão, podendo ser confundida com a síndrome da fadiga crônica. Laboratorialmente, os títulos sorológicos estão baixos com cultura negativa. Pode haver infecções localizadas associadas.

Fonte: Cal et al. (2014).

Em humanos a doença pode se comportar de forma autolimitada (CASTRO et al., 2005; YOUNG, 2020), sendo que, a recuperação pode acontecer em um ano ainda sem o paciente receber tratamento antibiótico específico (YOUNG, 2020). Mas, em pacientes que não foram tratados adequadamente, alguns sinais e sintomas podem persistir por dias, semanas, meses ou longos períodos de tempo. Outros, em tanto, podem nunca ir embora ou reaparecer tempo depois (ACHA e SZYFRES, 2001; CORBEL, 2006; DEAN, et al.,

2012). Por tanto, deve ser considerado que é uma doença que apresenta uma tendência a se tornar crônica (CORBEL, 2006 e CASTRO et al., 2005). O quadro clínico polimórfico e inespecífico, e por vezes assintomático, apresenta um importante desafio para o médico diagnosticador. Frequentemente, a doença não é diagnosticada oportunamente e isso contribui com o aumento da morbimortalidade do paciente (CASTRO et al., 2005; LÓPEZ et al., 2008).

2.10.7 Casos assintomáticos

A brucelose humana pode se apresentar muitas vezes de forma totalmente assintomática, frequentemente, amostrando formação de anticorpos em pessoas sem história de sinais e sintomas consistentes com o quadro da doença (CASTRO et al., 2005; CORBEL, 2006; SAMMARTINO et al., (2006). Assim, nas áreas de brucelose enzoótica bovina, muitas infecções nos seres humanos acontecem de forma totalmente assintomática, predominando a transmissão por contato (ACHA e SZYFRES, 2001). A infecção subclínica ou assintomática foi documentada com mais frequência em fazendeiros, trabalhadores de abatedouros e veterinários, sendo sempre necessário confirmar os casos através do isolamento e caracterização do agente causador ou demonstrar algum tipo de resposta sorológica específica pelos testes recomendados (ULU KILIC et al., 2013).

As infecções assintomáticas geralmente acontecem após contato menos frequente com *Brucella* spp. e/ou contato com espécies e subespécies de *Brucella* de baixa virulência e patogenicidade. Apenas algumas pessoas manifestam sintomas clínicos claros, fazem consultas e são diagnosticadas com brucelose humana. Tanto na infecção assintomática como na infecção subclínica, os indivíduos carregam a doença sem sintomas, mas serão sintomáticos apenas quando existir uma diminuição na imunidade ou reinfeção. Nesse sentido, preocupa também que alguns indivíduos de alto risco infectados não apresentam sintomas clínicos de brucelose humana, situação que deveria ser estudada e definida. A percepção da infecção assintomática e identificação desses indivíduos são importantes para seu diagnóstico precoce e oportuno, prevenção de infecção crônica e rastreamento da prevalência da doença. Portanto, pensando na prevenção, além de evitar os fatores de risco convencionais, as pessoas e profissionais de alto risco também devem evitar contato com solo, fezes e poeira contaminadas por animais (ZHEN et al., 2013).

Zhen et al. (2013) relataram que em um estudo, aproximadamente 45% de 300 indivíduos testaram positivo para anticorpos de *Brucella* spp., confirmando que a infecção assintomática ocorre em alguns indivíduos, mesmo, em indivíduos de alto risco. Assim também, foi observado que pacientes com longa história de contato com animais, quando diagnosticados, apresentavam infecção crônica. Nesse sentido, a infecção assintomática pode resultar do contato com animais portadores de espécies de *Brucellas* de baixa virulência ou pelo contato menos frequente com solo, fezes e poeira contaminados. Os pacientes com infecção assintomática apresentaram baixos títulos de anticorpos e diferentes padrões de contato. Por outro lado, pacientes sintomáticos geralmente apresentavam mais de um sintoma típico e maior frequência de contato com solo contaminado e fezes de animais. Dessa forma, considerando o nicho ecológico e uma maior concentração de *Brucellas* nesses ambientes, a maior frequência de contato com esses ambientes e elementos pode ter gerado em uma infecção sintomática pelo contato com maior carga infectante.

2.10.8 Diagnóstico

Considerando o quadro clínico não específico e a grande variedade de manifestações, o diagnóstico da brucelose humana não é possível de ser feito apenas com base no estado clínico do paciente, devendo ser confirmados por meio de testes laboratoriais bacteriológicos e sorológicos (CORBEL, 2006). A brucelose humana supõe um grande desafio no seu diagnóstico já que muitos casos não são detectados e se enquadram na síndrome de febre de origem desconhecida (FOD) ou febre de origem obscura (FOO). Essa característica, possivelmente, explica a classificação da OMS como doença zoonótica negligenciada (RIZVI et al., 2020). Portanto, em algumas zonas endêmicas, toda febre de origem desconhecida deve levantar suspeita de brucelose (SELEEM et al., 2010). Ainda que, muitas pessoas soropositivas nunca apresentam sinais e sintomas clínicos (MENDES et al., 2018).

O isolamento e a identificação da espécie de *Brucella* infectante oferece um diagnóstico definitivo, sendo também importante conhecer a história clínica do paciente (CORBEL, 2006), especialmente porque o diagnóstico e o tratamento corretos ainda são desafiantes (Mendes et al. 2018). Por causa da sua sintomatologia indefinida, o diagnóstico deve estar apoiado em um histórico detalhado do paciente que permita

estabelecer um possível vínculo ocupacional, ingestão de alimentos contaminados não pasteurizados, contatos com animais e viagens a zonas endêmicas (PESSEGUEIRO et al., 2003).

2.10.9 Tratamento

O tratamento da brucelose humana envolve a administração de antibióticos eficazes por um período adequado (CORBEL, 2006). No mínimo, dois antibióticos por um tempo prolongado devem ser usados no tratamento (TUON et al., 2017). A escolha da terapia farmacológica deve considerar especialmente a idade do paciente, situação de gravidez, toxicidade potencial dos medicamentos e gravidade do quadro clínico (PESSEGUEIRO et al., 2003). Alguns pacientes que apresentam complicações podem necessitar de intervenções cirúrgicas. Apesar de existir tratamento para a doença, a sua prevenção continua sendo o principal foco (CORBEL, 2006).

De acordo com o Relatório de Recomendação da CONITEC N° 254 de 2017, indica-se, como primeira opção terapêutica, para os casos que não apresentam complicações em adultos e para crianças maiores de 8 anos de idade, Doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, durante seis semanas (42 dias) + Estreptomicina 1 g por dia, durante duas semanas (14 dias). A segunda opção terapêutica para os casos que não apresentam complicações em adultos e para crianças maiores de oito anos de idade é a Doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, durante seis semanas (42 dias) + Rifampicina 600 mg a 900 mg por dia, durante seis semanas (42 dias). Em caso de existirem recidivas, o tratamento deverá ser repetido, pois, em geral, não acontece devido à resistência aos antibióticos e sim devido ao sequestro dos agentes por algum órgão que não permite a ação terapêutica do princípio ativo (BRASIL, 2010).

2.10.10 Complicações, recidivas e casos crônicos

As bactérias podem se alojar em diferentes sistemas e tecidos, afetando, entre outros, o sistema osteoarticular (articulações), cardíaco (afetação ao endocárdio), respiratório, geniturinário e nervoso central (cérebro) (CASTRO et al.; 2005). Mal compreendida e discutida, a brucelose humana crônica é tradicionalmente diagnosticada após o transcurso de mais de seis meses de doença. A cronicidade, na ausência de

qualquer evidência laboratorial, pode apresentar recaídas frequentes, alterações comportamentais persistentes e acompanhadas de síndromes neurológicas mal definidas, perda de peso e fadiga. Muitas vezes, o quadro pode ser confundido como síndrome da fadiga crônica (SFC) (PAPPAS et al., 2006). As falhas terapêuticas acontecem entre 5% e 15% dos casos registrados na forma de recidivas. Em casos sem complicações, são significativas desde o ponto de vista da morbidade (GODFROID et al., 2011). Por outra parte, nos casos de recidiva ainda apresentando uma manifestação leve, é recomendado prescrever ao paciente o mesmo tratamento antibiótico anterior (GODFROID et al., 2011).

Os casos de recidiva ou recaída podem ser caracterizados como o reaparecimento de sinais e sintomas, desenvolvimento de complicações clínicas, aumento dos títulos de anticorpos ou resultados positivos em culturas após o término do tratamento. A falha terapêutica é definida como a persistência de sinais ou sintomas além do período definido de resposta esperada do tratamento ou modificação do regime de tratamento devido à falha. A falha global pode ser entendida como falha terapêutica ou recidiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A brucelose humana apresenta grande tendência à cronicidade, como também comportamento como doença autolimitante. Com a capacidade de poder aderir, penetrar e se multiplicar em uma grande variedade de células eucarióticas fagocíticas e não fagocíticas, o comportamento intracelular do patógeno propicia a proteção contra os antibióticos e anticorpos, justificando a natureza crônica da infecção. A sobrevivência intracelular de *Brucella* spp. condiciona o curso ondulatório da doença e a tendência a gerar recaídas e evolução crônica. A falta de um quadro de sinais e sintomas próprios e característicos da doença compromete o diagnóstico eficiente e precoce, complicando as alternativas terapêuticas e a cura definitiva, propiciando o surgimento de casos crônicos. O termo brucelose crônica deve ser reservado aos pacientes cuja doença leva um período de evolução de mais de seis meses. As recidivas aparecem em 15% dos casos, após dois a três meses antes de terminar o tratamento (CASTRO et al., 2005). A detecção precoce e o tratamento efetivo podem ajudar a diminuir o risco de recidiva, frequentemente relacionada com deterioramento na qualidade de vida do paciente (López et al. 2008). Após o tratamento, a brucelose de longa duração pode se desenvolver em uma síndrome de “fadiga” crônica, onde a pessoa apresenta saúde deteriorada, incluindo distúrbios neuropsiquiátricos (MORENO et al., 2022).

2.10.11 A brucelose humana psiquiátrica

Embora o Sistema Nervoso Central (SNC) seja raramente afetado pela doença, alguns casos podem progredir com sintomas neuropsiquiátricos, além de dor de cabeça, fraqueza e depressão (RIZVI et al., 2020). Clinicamente semelhante à neurose, a brucelose crônica apresenta sintomas inespecíficos, podendo gerar fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, nervosismo e depressão. Essas manifestações acontecem na ausência de evidências físicas anormais (IMBODEN, 1957). Diversos distúrbios psiquiátricos, cognitivos e emocionais decorrentes da “neurobrucelose” como depressão, amnésia, psicose, agitação, pesadelos, transtorno de personalidade e euforia, assim como alguns sintomas raros, incluindo dor de cabeça, confusão e distúrbios da marcha, já foram relatados. Nesse sentido, a depressão tem se mostrado como a evidência mais comum de distúrbios psiquiátricos entre os pacientes portadores da doença (EINI et al., 2012). Corbel (2006) sinalizou que estudos psicológicos de alguns pacientes sugerem uma alta incidência de transtornos de personalidade entre os pacientes brucellicos.

Uma pesquisa para identificar casos não diagnosticados de brucelose humana entre pacientes psiquiátricos internados encontrou prevalência de 7,6% em 225 pacientes estudados (MOOGAHI et al.; 2023). Nenhum dos 225 pacientes apresentou histórico de brucelose humana e nem tinha recebido terapia para a doença anteriormente. Dos 17 pacientes positivos para brucelose humana, apenas três relataram sintomatologia típica observada na brucelose humana como mialgia e artralgia, além do quadro psiquiátrico. Do total de pacientes positivos, apenas 14 exibiram sintomas psiquiátricos atípicos sugestivos de brucelose humana não diagnosticada, sem correlação entre o consumo de leite não pasteurizado e a incidência de brucelose, independentemente da presença de sintomas neurológicos, assim como, sexo, idade e local de residência (MOOGAHI et al.; 2023).

Ainda que a depressão seja uma complicação comum da brucelose crônica, existem poucos dados de pesquisa sobre essa condição patológica, sendo que os dados encontrados na literatura são geralmente restritos a relatos de casos ou séries de casos (EINI et al., 2012). Assim, pouco conhecida, a brucelose crônica depressiva merece ser estudada a fundo. Particularmente, é importante poder conhecer o papel dos fatores psicológicos na patogênese desta condição no estágio tardio da doença (IMBODEN, 1957). Devido ao fato de que a brucelose humana zoonótica é praticamente ignorada, apresentando diversos e inespecíficos sintomas clínicos e sendo quase impossível fazer

um diagnóstico clínico preciso a partir da infecção (ALMASHHADANY et al., 2022), apresentações psicológicas derivadas da doença podem ser ainda mais complexas de serem diagnosticadas.

Pacientes psiquiátricos podem estar mais expostos à brucelose humana por causa do sistema imunológico comprometido (MOOGAHI et al.; 2023). Portanto, é fundamental sensibilizar os profissionais de saúde mental e trabalhadores de ambientes psiquiátricos sobre a doença. A geração de consciência entre os trabalhadores da saúde mental pode facilitar o diagnóstico e o tratamento precoce, reduzindo potencialmente a probabilidade de complicações a longo prazo e melhorando a condição dos pacientes. Profissionais da saúde devem considerar a probabilidade de “neurobrucelose” em pacientes com sintomas neurológicos e psiquiátricos de difícil determinação de causa e efeito em áreas endêmicas, ou atendendo pacientes provenientes de áreas endêmicas, sugerindo realizar testes necessários, incluindo função cognitiva e testes de depressão (SHEHATA et al., 2010).

2.11. A SITUAÇÃO DA BRUCELOSE ANIMAL NO BRASIL

A América do Sul detém aproximadamente um quarto da população mundial de gado, sendo que 75% desses animais são encontrados em apenas dois países, Brasil e Argentina (FERREIRA NETO, 2018). Conforme estimativas de 2015, o Brasil apresenta uma relação de 1,05 cabeças de gado por habitante. Endêmica no Brasil (POESTER et al., 2002; MEIRELLES-BARTOLI, 2014), são poucas as informações existentes sobre a prevalência da brucelose animal em todos os estados. Vários estados e regiões ainda permanecem sem apresentar dados (SCHMITT et al., 2017) apesar de haver detecção, notificações ao Sistema Nacional de Informação Sanitária Animal, animais positivos e focos em rebanhos de vários estados (RIBEIRO et al., 2020). Possuindo a maior população de gado comercial do mundo, no Brasil, a brucelose bovina causada pela bactéria *Brucella abortus* é a infecção mais prevalente, seguida da *Brucella suis* em suínos. A brucelose bovina é altamente prevalente em rebanhos da região Centro-Oeste do país, sendo que a brucelose em ovinos e caprinos é considerada uma doença de menor importância. Até o momento, as espécies *Brucella melitensis* e *Brucella neotomae* não foram isoladas no país (POESTER et al., 2002).

Dados oficiais de estudos realizados entre 1989 e 1998 apresentavam uma situação endêmica da brucelose no gado bovino no país, observando maior prevalência nas regiões

com maior densidade de gado e onde a produção de laticínios estava concentrada, nas regiões Sul e Sudeste, responsáveis por 69% da produção nacional de leite (POESTER et al., 2002). Recentes estudos sobre a brucelose bovina em 18 estados que concentram 85% do gado nacional, indicaram diferenças significativas da doença entre os estados e entre as suas regiões. Em Minas Gerais, a vacinação compulsória desde 1993 reduziu significativamente a prevalência de animais infectados por brucelose nos rebanhos. Em áreas de difícil manejo do gado, como é o caso do Pantanal, a vacina RB51 foi adotada como alternativa à vacina B19 para reduzir as incidências. Em Santa Catarina, que apresenta prevalência da brucelose bovina em todas as regiões, está sendo estruturado um sistema de vigilância para detectar e mitigar rebanhos residuais infectados (FERREIRA NETO, 2016). A brucelose bovina, ovina, suína e canina são endêmicas no Brasil (POESTER et al., 2002; PAPPAS, 2006) e os estudos bem planejados e de grande abrangência sobre a situação da brucelose bovina são raros (POESTER et al. 2009). Portanto, a verdadeira situação epidemiológica pode estar longe de ser completamente conhecida.

Conforme informações disponíveis publicamente para consulta no Sistema Nacional de Informação Zoossanitária (SIZ) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), selecionando doença, espécie animal afetada, unidade federativa e período. Considerando como caso, todo animal doente ou infectado, com diagnóstico confirmado de *Brucella abortus*, por ano que aconteceu a confirmação do caso/foco. Entre 2014 a 2018, foram confirmados 19.949 (100%) de casos de brucelose animal por *Brucella abortus* em três espécies animais (bovinos, bubalinos e suínos), sendo que, foram 19.631 (98.4%) de casos em bovinos, 317 (1.58%) em bubalinos e 1 caso em suínos. Este último aconteceu no estado de Pernambuco no ano 2015 (**Figura 2.4**). Dos 19.949 casos de brucelose animal registrados no período e classificados como *Brucella abortus*, 21% aconteceram em 2014, 25% em 2015, 18% em 2016, 17% em 2017 e 19% em 2018 (**Figura 2.5**).

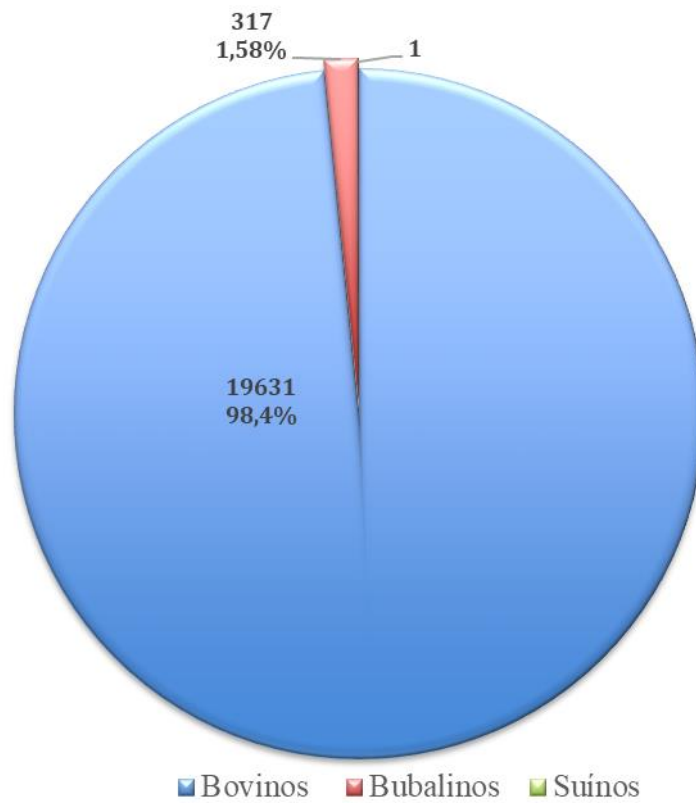


Figura 2.4: Porcentagem de casos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil, segundo espécie animal, entre 2014 e 2018. Fonte: SIZ/MAPA (2023).

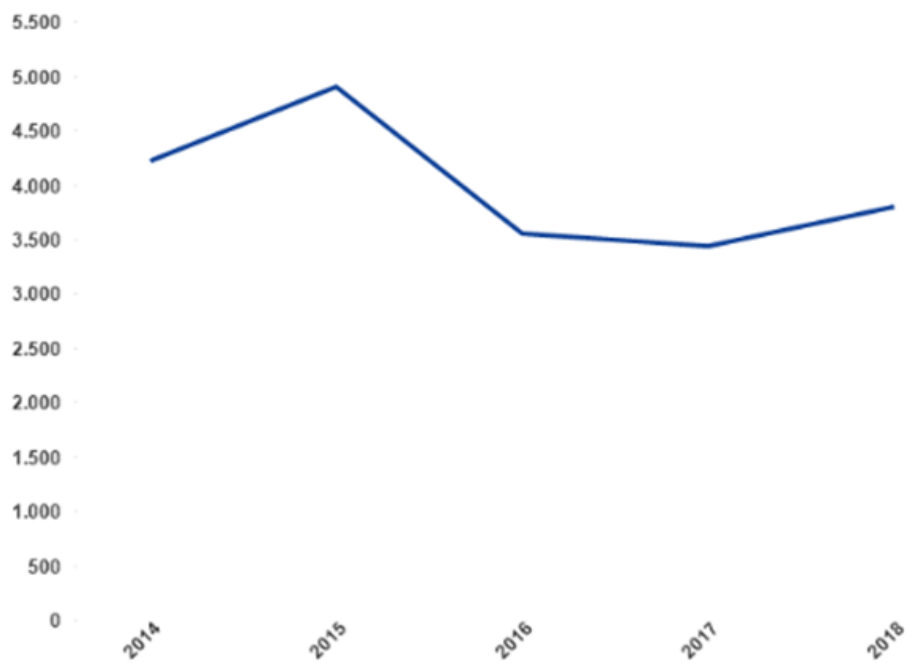


Figura 2.5: Distribuição temporal de casos de brucelose animal por *Brucella abortus* notificados por ano no Brasil em bovinos, bubalinos e suínos, entre 2014 e 2018. Fonte: SIZ/MAPA (2023).

Acorde com o SIZ/MAPA (2023), os casos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil em bovinos, bubalinos e suínos, entre 2014 e 2018, indicam que os casos aconteceram em quase todas as regiões do país. A maior concentração de casos aconteceu na região Sul do país (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná) superando os 577 casos para o período por estado. Na região Centro-Oeste, o estado de Goiás também superou os 577 casos para o período, assim como, na região Nordeste o estado do Maranhão e na região Norte, os estados do Pará e Acre. Alguns estados como Rondônia, Piauí, Ceará, Pernambuco, Alagoas, Rio de Janeiro e Espírito Santo notificaram menos de 40 casos de brucelose animal (bovinos e bubalinos) durante o período (**Figura 2.6**).

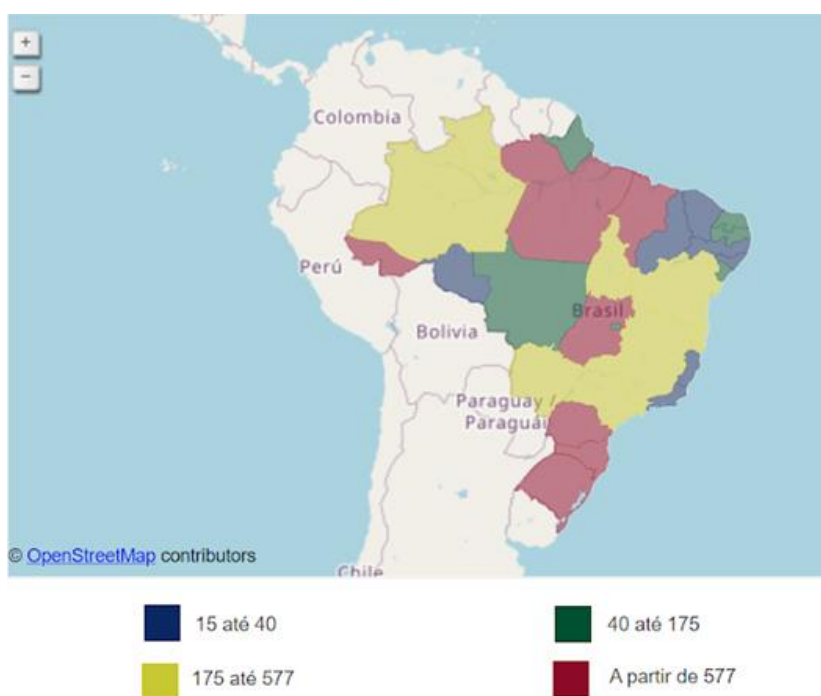


Figura 2.6: Distribuição geográfica de casos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil em bovinos, bubalinos e suínos, entre 2014 e 2018. Fonte: SIZ/MAPA (2023).

Informações do SIZ/MAPA (2023), sobre os focos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil em bovinos, bubalinos e suínos, entre 2014 e 2018,

indicam que os focos aconteceram em todas as regiões do país. Sendo que, 4662 (100%) dos focos foram detectados em bovinos 4639 (99,5%), 23 (0,5%) e 1 foco em suínos. A maior concentração de focos no período foi detectada na região Sul do país (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná) superando os 123 focos por estado. Na região Centro-Oeste, o estado de Goiás também superou os 123 focos para o período, assim como, na região Sudeste o estado de Minas Gerais, na região Nordeste o estado do Maranhão e Piauí, e na região Norte, os estados do Pará e Acre. Alguns estados como Rondônia, Amapá, Ceará, Pernambuco, Sergipe, Alagoas, e Espírito Santo notificaram menos de 17 focos de brucelose animal (bovinos e bubalinos) durante o período (**Figura 2.7**).

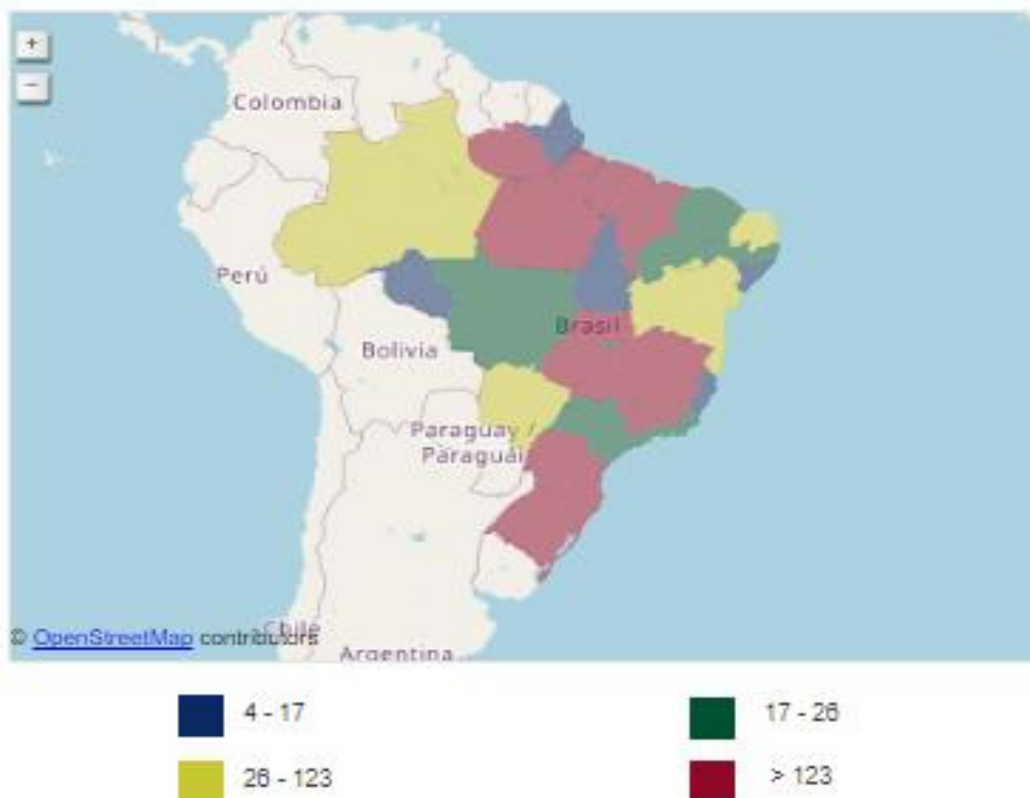


Figura 2.7: Distribuição geográfica de focos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil em bovinos, bubalinos e suínos, entre 2014 e 2018. Fonte: SIZ/MAPA (2023).

O que o que mais contribuiu para a disseminação da brucelose bovina no Brasil foi a introdução de animais reprodutores sem teste prévio de diagnóstico. Ainda que também é possível que a substituição de animais em rebanhos grandes esteja associada ao

incremento das infecções nas fazendas (FERREIRA NETO, 2016). Schwarz et al. (2021), ao avaliarem a distribuição espaço-temporal e as tendências temporais da brucelose e tuberculose em búfalos nos estados brasileiros entre 2012 e 2019, relataram que o estado do Pará apresentou o maior número de casos de brucelose bovina 34% (161/474), enquanto menores valores foram encontrados em Rio Grande do Sul e em Santa Catarina, ambos com 0,2% (1/474). O risco de incidência de brucelose em búfalos é heterogêneo nos diferentes estados do Brasil. Sudeste e Norte foram as regiões com maior risco de incidência, sendo que a região Centro-Oeste não registrou nenhum caso durante os oito anos de análise. O maior número de casos e riscos estimados foi determinado para a região Norte, com destaque para Amazonas, Pará e Amapá. Minas Gerais também foi destaque em termos de risco, dessa forma, alerta-se para as autoridades sanitárias do país a necessidade de ações de controle. Nesse sentido, destaca-se como urgente que o PNCEBT realize estudos epidemiológicos nos rebanhos bubalinos das regiões identificadas de alta incidência e risco, para impulsionar as ações de vigilância e notificação de casos.

A utilização de vacinas de baixa eficácia no contexto das campanhas de vacinação de baixa cobertura não foi capaz de erradicar a brucelose animal em quatro décadas e em alguns estados como Mato Grosso do Sul, Rondônia e Goiás (MORENO, 2014). O Brasil enfrenta carências para controlar a brucelose nos animais de produção, sendo que poucos estudos foram realizados sobre a brucelose suína e perdas econômicas não foram avaliadas com a precisão necessária (POESTER et al., 2002). Além disso, poucos estudos foram dedicados para investigar os diferentes biovars circulantes. A inexistência de dados epidemiológicos divulgados em meios científicos dificulta a comparação entre regiões e a determinação dos impactos na bovinocultura de leite e na saúde pública (SCHMITT et al., 2017).

Ribeiro et al. (2020) realizaram um estudo ecológico retrospectivo da base de dados secundários do SIZ/MAPA entre os anos 2014 e 2018 e encontraram 3.350 rebanhos infectados e 19.631 animais com brucelose bovina relatados no Brasil. A região Sul do país apresentou maior número de rebanhos infectados: Paraná, com 1.537 rebanhos; e Santa Catarina, com 567 rebanhos positivos para brucelose. No entanto, 7.405 casos de brucelose animal foram notificados em Santa Catarina, 4.875 no Paraná e 1.778 no Rio Grande do Sul (**Figura 2.7**).

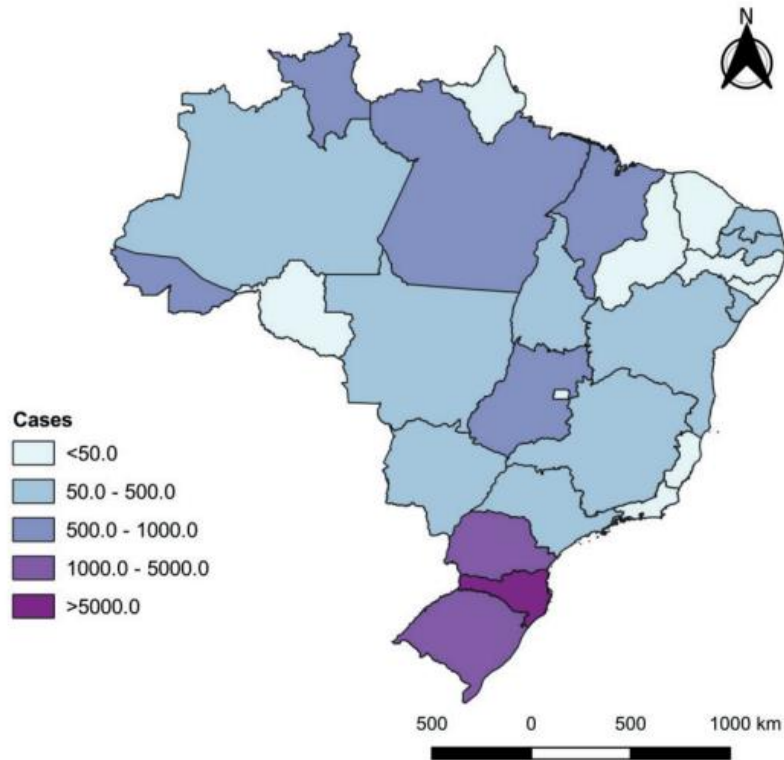


Figura 2.7: Casos de brucelose bovina no Brasil, discriminados por estado. Fonte: Ribeiro et al. (2020).

A incidência média de brucelose bovina no país foi de 3,43 por cada 100.000 bovinos, sendo que a média da incidência foi baixa na maioria dos estados (inferior a 1,0/100.000 bovinos) (Ribeiro et al. 2020). A menor incidência média foi encontrada em Rondônia (0,03), e a maior, em Santa Catarina (33,93) (**Figura 2.8**). Ribeiro et al. (2020) desenvolveram uma análise geográfica de comportamento por meio da construção de um mapa de densidade de Kernel, onde as áreas com maior número de casos foram destacadas em vermelho. A maior densidade de animais positivos para brucelose foi detectada em Santa Catarina e Paraná (**Figura 2.9**).

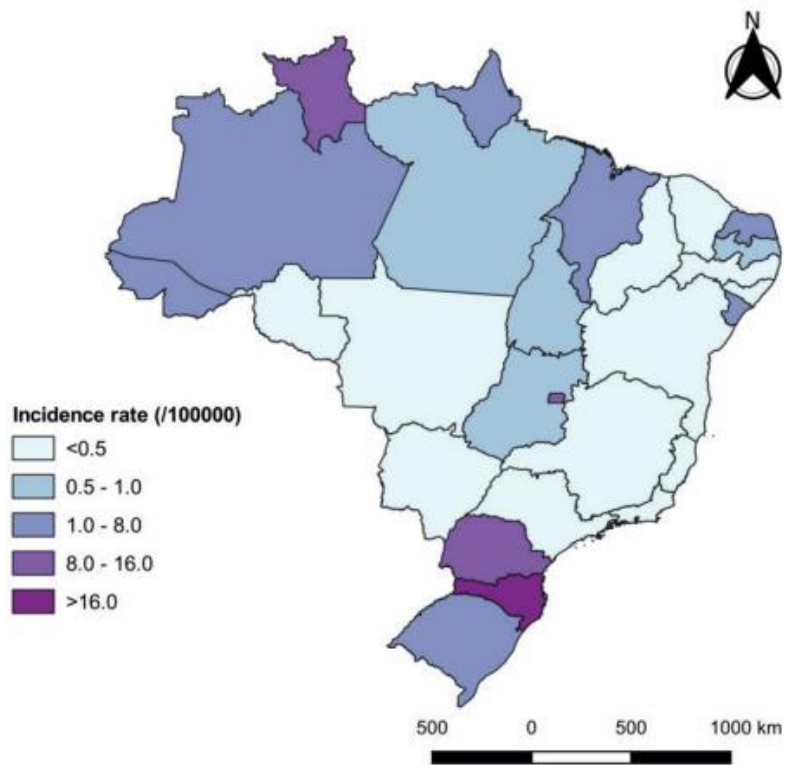


Figura 2.8: Distribuição espacial da incidência média de casos de brucelose no Brasil, entre 2014 a 2018. Fonte: Ribeiro et al. (2020).

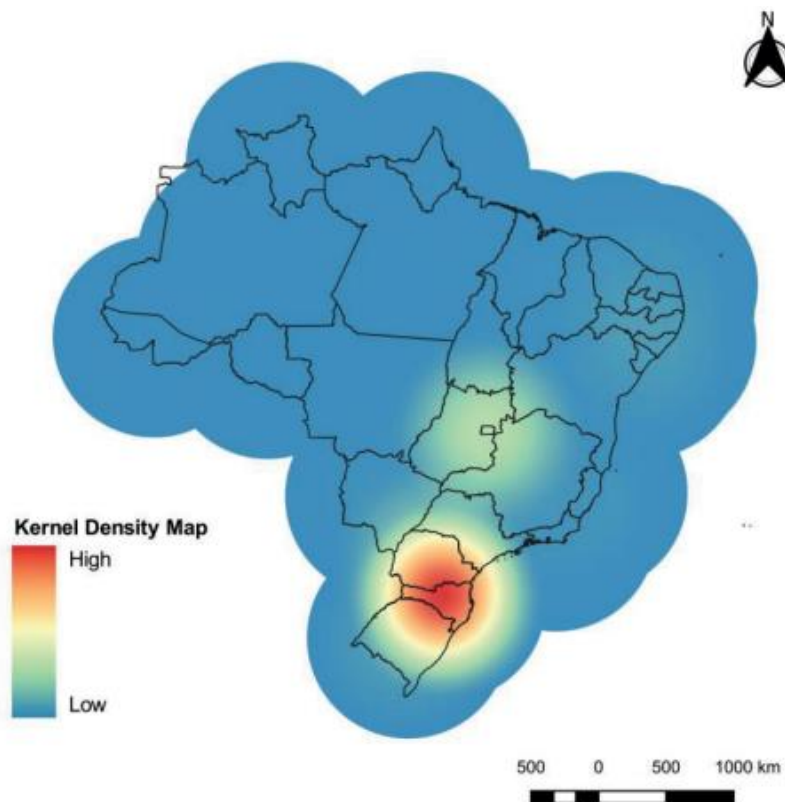


Figura 2.9: Mapa com distribuição de densidade Kernel de casos de brucelose bovina no Brasil, 2014 a 2018. Fonte: Ribeiro et al. (2020).

Conforme Ferreira Neto (2018), como medida oficial, o lançamento do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal em bovinos em 2001 e sucessivos estudos sobre os rebanhos que representaram 85% da população bovina brasileira, permitiram observar que existem diferenças significativas entre as regiões e entre os estados com relação à situação epidemiológica da brucelose animal no Brasil. A implementação dos programas de vacinação pelos estados têm sido alentadores, mostrando que os países que geram dados epidemiológicos quantitativos de alta qualidade têm menos limitações para traçar estratégias, realizar a gestão dos processos e medir a eficácia das ações implementadas para que possam ser melhoradas. A prevalência de rebanhos infectados é o indicador mais relevante, sendo a unidade epidemiológica de interesse para controlar ou erradicar a brucelose em bovinos. Dessa forma, só é possível a gestão do controle e erradicação da brucelose se houver mecanismos bem definidos e eficientes para quantificá-los nas populações, utilizando metodologias apropriadas para estimar a prevalência de rebanhos infectados.

2.11.1 A brucelose suína no Brasil

Imerso em um crescente mercado de produção, venda e consumo de carne suína, o Brasil ocupa hoje uma posição de destaque nas exportações mundiais, sendo o quarto maior país exportador do mundo, atualmente transitando para uma produção cada vez mais intensa de suínos. Nessa importante cadeia de produção, os animais destinados à reprodução devem ser procedentes de Granjas de Reprodutores Suínos Certificada (GRSC), que obriga os estabelecimentos a realizar exames semestrais para confirmar serem livres de peste suína clássica, doença de Aujeszky, tuberculose e brucelose (POLTRONIERI et al., 2020). Como nas pequenas propriedades comumente é relatada a presença de suídeos selvagens, e os níveis de biossegurança são menores, podendo acontecer a introdução das doenças infecciosas como a brucelose suína em criatórios de suínos por essa via, podendo gerar grande perda econômica no setor (POLTRONIERI et al., 2020). Nesse sentido, deve ser promovido o controle de suínos selvagens no Brasil para salvaguardar os mercados comerciais internacionais (PEDROSA et al., 2015), além

de evitar os impactos nos recursos naturais e no funcionamento ecossistêmico que as invasões biológicas podem causar (DA ROSA et al., 2018).

Ainda que poucos estudos fossem realizados até o momento tentando identificar as biovariedades de *Brucella* spp. isoladas de bovídeos no Brasil, já foram identificadas *Brucella abortus* biovars 1, 2 e 3 e *Brucella suis* biovar 1. Além das mencionadas, também foram identificadas *Brucella canis* e *Brucella ovis* infectando animais domésticos. Até agora, *Brucella melitensis*, principal agente etiológico da brucelose ovina e caprina e de importância epidemiológica, não foi diagnosticada. Embora os bovinos e bubalinos sejam susceptíveis à *Brucella suis* e *Brucella melitensis*, a espécie mais importante é a *Brucella abortus*, responsável pela grande maioria das infecções no Brasil (BRASIL, 2006). A *Brucella abortus* apresentava a maior taxa de incidência no país até 1994 (CORBEL, 1997).

A situação da brucelose no país pode ser muito maior do que se conhece com relação aos potenciais riscos para a saúde humana (CARDOSO e COSTA, 2012) causada por suínos selvagens. A grande preocupação do governo brasileiro quanto ao potencial da espécie para introdução e manutenção de doenças pelos suínos selvagens é que podem impactar as populações de suínos domésticos (e.g., peste suína clássica) e outros rebanhos (e.g., febre aftosa) e, assim, impactar a economia agrícola do país (DE OLIVEIRA et al., 2018). Os principais riscos associados à produção de suínos são a entrada de suínos brucélicos nos estabelecimentos, contato com reservatórios de vida selvagem e inseminação artificial com sêmen de animais infectados (APARÍCIO, 2013).

2.11.2 Os riscos da caça de suínos selvagens no Brasil

Os suínos selvagens da Eurásia e África (*Sus scrofa*) chegaram na América do Sul e no Brasil por volta de 1500 através de exploradores e colonizadores espanhóis e portugueses para fins de caça esportiva e como fonte de proteína animal. No começo de 1900, javalis foram trazidos para a Argentina para fins de caça, sendo posteriormente levados para Chile e Uruguai. Mas, no final do século XX, suínos selvagens já tinham chegado ao Brasil do Uruguai (DA ROSA et al., 2018). Atualmente, os suínos selvagens estão se expandindo rapidamente pelo território brasileiro, amplificando esta colonização por introduções com fins de caça, produção de carne e melhoramentos genéticos com porcos domésticos em liberdade. O porco selvagem já está presente nas cinco regiões do Brasil, com maior concentração nas regiões Sul e Sudeste (DA ROSA et al., 2018).

Considerando a grande dimensão do Brasil, diversidade de biomas e fronteiras, a onda de invasão dos suínos selvagens no Brasil possivelmente foi um pouco mais rápida que em outros países (SALVADOR e FERNANDEZ, 2018).

De forma geral, mamíferos são introduzidos principalmente por interesses humanos (caça esportiva, alimentação, peles ou fins ornamentais), mas existiram outros que chegaram de carona nos navios, como algumas espécies de roedores. Desde o começo do período da colonização na América do Sul, o *Lepus europaeus* e o *Sus scrofa* tiveram as maiores dispersões no território brasileiro e ainda parecem continuar expandindo. Com os suínos selvagens, aconteceram fugas acidentais e liberação intencional para a natureza (DA ROSA et al., 2018). Os suínos selvagens apresentam alta capacidade de adaptação a diferentes tipos de biomas, ecossistemas e habitats, ocupando também mata nativas pristinas (QUINTELA et al., 2010). São membros da família Suidae o javali (*Sus scrofa*), o porco doméstico (*Sus scrofa domesticus*), o javaporco (DE OLIVEIRA et al., 2018) e o porco asselvajado. Onívoros e apresentando entre 15 e 190 kg, os javalis podem desenvolver deslocamentos diários entre 0,5 e 15 km, apresentando taxa reprodutiva entre 2 a 24 filhotes por fêmea por ano (DA ROSA et al., 2018).

Suínos e queixadas pertencem à ordem *Artiodactyla*, mas as famílias são diferentes: *Suidae* e *Tayassuidae*. Ao todo, duas espécies são encontradas no Brasil, a queixada (*Tayassu pecari*) e o cateto (*Pecari tajacu*). Diversas evidências apontam para os riscos de transmissão de agentes patogênicos entre suínos domésticos e selvagens e taitaçuídeos, ainda que levantamentos epidemiológicos relativos a doenças na criação de taitaçuídeos não são claros quanto à possibilidade de tais espécies servirem como reservatórios ou portadores de *Brucella* spp. (GATTO et al., 2020). Como os javalis coabitam junto com as espécies da fauna nativa silvestre brasileira como o cateto (*Pecari tajacu*) e a queixada (*Tayassu pecari*) que se assemelham a eles, usualmente são confundidos e mortos pelos caçadores furtivos, de sobrevivência e esportivos (DE OLIVEIRA et al., 2018). Em outras oportunidades, podem ser caçados propositalmente apenas por questões culturais-culinárias. Tanto o cateto como a queixada potencialmente podem ser transmissores de *Brucella* spp.

A América do Sul enfrenta uma nova onda de invasão biológica do *Sus scrofa*, sendo que a novidade está relacionada ao fenótipo do javali eurasiático (SALVADOR e FERNANDEZ, 2018). A nova invasão de suínos selvagens como javalis e porcos selvagens gera impactos sobre as espécies nativas como as queixadas e catetos, sendo considerada a competição pelo habitat uma das ameaças à biodiversidade. Desta forma,

estes animais mencionados sofreram forte redução em sua distribuição geográfica na América do Sul. Por outra parte, as Áreas Protegidas, que têm como objetivo proteger as espécies nativas selvagens como as queixadas e catetos, por legislação, não permitem realizar o manejo e controle tradicional de porcos selvagens através da caça.

Nativo da Europa e considerado um potencial risco à saúde pública por ser um importante reservatório natural de doenças infecciosas transmissíveis como a brucelose, a subespécie “javali-europeu” (*Sus scrofa scrofa*) é um animal artiodáctilo da família Suidae, do gênero *Sus* (Linnaeus, 1758) que apresenta ampla distribuição geográfica. Introduzidos a partir da Europa entre 1904 e 1906 na América do Sul (Pampa, Argentina), rapidamente conseguiram fugir do cativeiro e ficar livres no meio ambiente, sem predadores naturais. Em 1928, alguns indivíduos foram introduzidos na fazenda presidencial “Parque Anchorena”, estado de Colônia, Uruguai. No Brasil, foi introduzido na década de 1960, principalmente para o consumo de carne na região Sul do país (QUINTELA et al., 2010; IBAMA, 2020). Acredita-se que a invasão de suínos selvagens no Brasil aconteceu através das fronteiras do Uruguai e Argentina (QUINTELA et al., 2020).

Considerando a grande distribuição, alta agressividade, facilidade reprodutiva, facilidade de adaptação aos ambientes, ausência de predadores naturais nas Américas e impactos gerados, a *Invasive Species Specialist Group* (ISSG) e a União Internacional para Conservação da Natureza (UICN) decidiram incluir o javali na lista das 100 piores espécies exóticas do mundo (QUINTELA et al., 2010; IBAMA, 2020). Atraídos pelas fêmeas no cio, mas também, na procura de alimentos, os javalis têm invadido as criações de porcos domésticos, causando impactos ambientais como destruição de flora nativa, predação de animais menores e competição por alimento. Tentando manter o controle dessa espécie, o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Renováveis (IBAMA) emitiu, em 2013, a Instrução Normativa nº 03/2013, regulamentando sobre o manejo e controle dos javalis, declarando sua nocividade e reconhecendo a espécie como invasora exótica. Além disso, também foi elaborado o Plano Nacional de Prevenção, Controle e Monitoramento do Javali (*Sus scrofa*) em estado asselvajado no Brasil (Plano Javali), que busca realizar o controle demográfico e territorial dessa espécie e reduzir seus impactos (POLTRONIERI et al., 2020).

Os suínos selvagens estão presentes em 472 municípios brasileiros (quatro das cinco regiões políticas do país), apresentando um padrão de grupo regionalmente isolado (PEDROSA et al., 2015). A região mais afetada é a Sudeste (253 municípios), seguida da

região Sul (133), Centro-Oeste (75) e Nordeste (9). São Paulo foi o estado mais atingido com 156 municípios, seguido por Minas Gerais (91) e Rio Grande do Sul (55). O javaporco, também conhecido como “porco feral”, é um híbrido do porco doméstico (*Sus scrofa domesticus*) com javali selvagem (*Sus scrofa*), podendo pesar mais de 250 kg. Acostumado a viver em bandos e sendo um animal omnívoro similar ao javali, costuma revirar o solo em busca de alimento e invadem terras cultivadas, causando prejuízos aos produtores rurais. Considerada uma espécie invasora, o javaporco causa inúmeros problemas ambientais no Brasil, além de estar relacionado com aumento de casos de doenças como raiva e leptospirose (PEDROSA et al., 2015; DE OLIVEIRA et al., 2018; POLTRONIERI et al., 2020).

Os javalis representam uma fonte potencial de disseminação de importantes patógenos para a saúde pública e animal, uma vez que podem hospedar diversos patógenos, viabilizando a sua transmissão entre as populações de suínos domésticos de produção e da vida selvagem. Dependendo das interações estabelecidas com o meio ambiente, humanos e suínos domésticos, existe risco potencial à saúde pública e à suinocultura (SEVERO et al., 2020). No Brasil já foram registrados impactos causados por ataques de javalis e interações agressivas com humanos. O javaporco tem sido responsável por danos generalizados na biodiversidade e na agropecuária. Diversos interesses econômicos provocaram o cruzamento do javali com porco doméstico, gerando o javaporco, que depois foi disseminado pelos humanos para outras regiões do Brasil. Assim, a sua distribuição foi muito rápida em relação com uma dispersão natural (DE OLIVEIRA et al., 2018).

Cerca de 40% dos caçadores de suínos selvagens agem ilegalmente, muitos, tentando defender propriedades de terceiros, sendo que, os agricultores foram os que sofreram a maior parte dos impactos (DA ROSA et al., 2018). Há casos de suínos predando invertebrados e vertebrados, como ovos de espécies de quelônios marinhos nativos, lagartos e aves marinhas, além de causar danos aos agrossistemas e formações florestais (QUINTELA et al., 2020). Esses animais causam diversos impactos ambientais, como destruição da cobertura vegetal, alterações na estrutura das comunidades vegetais e perturbações ao micro-habitat de espécies animais autóctones, competindo por recursos naturais de subsistência. Javalis possuem forte predileção pelas matas em relação a outros ambientes, particularmente, por matas conservadas, impactando a camada superficial do solo (HEGEL e MARINI, 2013), questão que ainda deveria ser melhor estudada. Por outra parte, o seguimento realizado na pesquisa evidenciou que a vegetação que servia de

alimentação desses animais foi quase completamente destruída nas manchas de floresta, vegetação herbácea de clareiras, vegetação secundária e zonas úmidas.

Na América do Sul, pelo menos 91 áreas protegidas tiveram confirmação de presença de javalis e impõem algumas restrições ao controle, sendo que, muitas delas funcionam como refúgio e criadouros naturais de suínos selvagens, reabastecendo a população em seus arredores, desta forma, apresentando um problema de manejo para os gestores. Embora em muitas áreas protegidas faltam populações de queixadas e catetos que consigam conservar adequadamente os processos ecológicos, a reintrodução destas espécies pode causar o mesmo impacto observado pelos suínos selvagens nos arredores, também gerando conflitos socioeconômicos (SALVADOR e FERNANDEZ, 2018). Da Rosa et al. (2018) afirmaram que, de forma geral, todas as espécies de mamíferos invasores relatadas na literatura são conhecidas por ocorrerem em áreas protegidas do Brasil.

A extensão continental do Brasil ocupando aproximadamente 12% do continente sul-americano e cinco países operando como potenciais locais fronteiriços para o trânsito dos suínos selvagens faz com que qualquer estratégia de controle a ser implementada de forma eficiente necessite de cooperação internacional em uma condição de simetrias legais, de manejo de fauna e sanitárias. Por exemplo, o controle e/ou erradicação das populações de suínos selvagens em zonas de fronteira como no extremo sul do Brasil sem a cooperação expressa do Uruguai é uma tarefa difícil de ser efetivada (SALVADOR e FERNANDEZ, 2018). A presença de suínos selvagens no bioma Pampa é um risco para a manutenção de alguns ecossistemas, prejudicando os processos de regeneração natural e causando modificações na estrutura das comunidades. Nesse sentido, a destruição da cobertura vegetal pelas escavações na procura de alimentos foi entendida como um impacto direto sobre a fauna local, ocasionando perda de diversidade e descaracterização de micro-habitats pela alteração das suas estruturas, podendo afetar também as comunidades de invertebrados e pequenos vertebrados terrestres (QUINTELA et al., 2020).

De Oliveira et al. (2018) identificaram 309 ataques de suínos selvagens aos seres humanos acontecidos entre janeiro de 2007 a dezembro de 2017. Dos quais, 88% foram por javalis e 12% por javaporcos. Os resultados apresentam uma frequência crescente de ataques a humanos por javalis nos últimos anos, sendo que, a densidade dos ataques e a distribuição geográfica das ocorrências coincidem com a expansão da espécie. As maiores frequências de agressões foram observadas nos estados das regiões Sudeste e Sul do país

(regiões com maior densidade demográfica do país). O estado de São Paulo foi um dos estados onde foram detectadas agressões recorrentes em alguns municípios.

Dados da pesquisa de Rosa et al. (2018), indicam que o uso de cães de caça foi a forma mais popular e dominante aplicada por 87% dos entrevistados para controlar os suínos selvagens. Apesar dos benefícios desta técnica de caça e controle, cães domésticos também podem representar um risco para a saúde humana e animal, pela transmissão de doenças, perturbação e ataques na fauna silvestre. Conforme o CDC (2017), os cães de caça também são capazes de contrair a brucelose de suínos selvagens, sendo que, a contaminação pode ocorrer através do contato direto com suínos ou pelo consumo da carne do animal abatido, não processada. Cães não caçadores também podem ser infectados pelo contato com cães de caça através da urina ou da reprodução.

A introdução de espécies exóticas invasoras como os suínos gera um grande desafio para a saúde humana, animal e ambiental. Nesse sentido, deve ser promovido o controle dos suínos selvagens no Brasil para salvaguardar os mercados comerciais internacionais (PEDROSA et al., 2015). A criação de javalis e javaporcos em cativeiro e a dispersão geográfica compulsiva de indivíduos no continente para fins de caça esportiva deve ser entendida e monitorada visando o cuidado de repovoamento das populações selvagens (SALVADOR e FERNANDEZ, 2018). Nessa linha, devem existir ações de manejo do javali, controlando e evitando a presença desses animais em áreas protegidas, além de serem necessários novos estudos de impactos sobre a flora e fauna em ambientes naturais, incluindo, impactos nas comunidades de mamíferos e pássaros que nidificam ou se alimentam no solo ou em o sub-bosque, além de invertebrados associados com solos (HEGEL e MARINI, 2013).

2.12 A SITUAÇÃO DA BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL

Reconhecida como uma das principais zoonoses bacterianas infectocontagiosas mais importantes do mundo e apesar de afetar animais e grupos humanos há milênios, a brucelose humana continua a ser uma doença negligenciada em grande parte do mundo e no Brasil. Transcorridos mais de 130 anos desde a sua descrição oficial em 1887, até o momento, nenhum dos principais países desenvolvidos foi capaz de erradicá-la totalmente (RAHMAN et al., 2006). Após mais de 120 anos das primeiras suspeitas clínicas acontecidas no Brasil em 1902 e 1913, e após 91 anos desde que aconteceu a primeira confirmação de caso de origem ocupacional pela via clínica, epidemiológica e

laboratorial em um paciente do estado de São Paulo em 1932 (PACHECO e MELLO, 1950), a doença ainda não possui notificação compulsória, vigilância estruturada e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; BRASIL, 2021). Também não é conhecida a sua verdadeira incidência (LEMOS et al., 2018; BERNARDI et al., 2022) e quais são as espécies e biovares circulantes em todos os casos confirmados.

Os problemas de notificação e diagnóstico da brucelose humana no país, condicionam a estimativa sobre a real ameaça para a saúde humana que apresenta *Brucella abortus* e as demais espécies de *Brucella* circulantes no Brasil. Considerando o alto consumo de queijo no país nos meios urbano e rural, o consumo de queijo fresco (não pasteurizado) é uma fonte provável de infecção para os seres humanos (POESTER et al., (2002). O número de casos de brucelose humana no Brasil aumentou sendo que não foi possível estabelecer o gerenciamento ideal. O aumento do número de casos humanos e de exposições acidentais a *Brucella* spp. evidenciam a necessidade de contar com diretrizes para o diagnóstico e tratamento. A brucelose se transformou em um problema de saúde pública no Brasil (TUON et al., 2017).

Com base em informações internacionais reportadas anualmente para a antiga OIE e atual OMSA pelo MAPA (com dados do Ministério da Saúde) sobre a brucelose animal e humana no Brasil, destaca-se que o Brasil apresenta uma incidência entre os anos de 2015 a 2017 que vai de 0,07 no 2015 até 0,10 de casos de brucelose humana por cada 100.000 pessoas no ano de 2017. Afirma-se que o primeiro caso de brucelose humana oficialmente notificado no Brasil foi em 1993 e que os casos humanos que acontecem no país são produto da incidência de *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis* e *Brucella melitensis* (BERGER et al., 2019) (**Figura 2.10**).

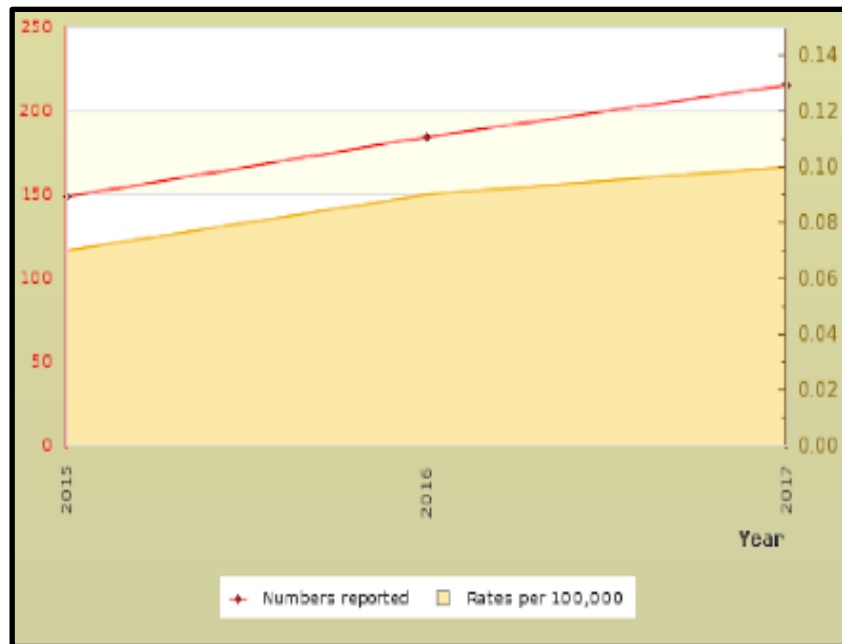


Figura 2.10: Casos e incidência de brucelose humana no Brasil. Fonte: Berger et al. (2019).

Resultados de COSTA et al. (2016) que analisaram a brucelose humana no Brasil e o perfil de casos no período de 2013 a 2015, através da realização de um estudo descritivo retrospectivo das notificações de casos realizadas ao Sinan, acharam 797 casos suspeitos notificados de brucelose humana por 13 UF, sendo 208 (26,1%) casos confirmados e nenhum óbito. A média anual foi de 266 casos suspeitos confirmados e os casos suspeitos estavam distribuídos nas 5 regiões do país. A região Sul foi a que apresentou maior percentual de confirmação de casos 68,3% e a região Nordeste foi a única que não teve casos confirmados no período estudado. O estado do Paraná foi o que apresentou o maior percentual de casos confirmados, com 38,1%. O critério de confirmação mais frequente foi o laboratorial com 65% das confirmações. A zona urbana representa 54,0% de casos confirmados, sendo o sexo masculino mais afetado, representando 76,2% dos casos confirmados. A relação com o trabalho representa 76,6% dos casos confirmados. Recomenda-se a implementação de ações integradas que visem a prevenção, controle e tratamento da doença, bem como, a promoção do uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) pelos trabalhadores em ambientes de risco.

Conforme Sousa et al. (2020), que analisaram o perfil epidemiológico da brucelose humana na região de Araguaína, estado de Tocantins Brasil, através da análise de 636 fichas de notificação/investigação, no período de 2010 e 2016, a faixa etária de 21 a 40

anos foi a mais acometida (média de 36 anos), assim como pacientes do sexo masculino, residentes de zona rural, com ensino superior, que tiveram contato com tecidos, secreções e/ou animais infectados e contato com vacina B19 ou RB51. Trabalhadores de frigoríficos apresentaram seis vezes mais chances de contrair a infecção, sendo a febre, mal-estar, fraqueza, cefaleia, sudorese e perda de peso os principais sintomas encontrados nos pacientes. Assim, concluíram que a doença no município de Araguaína é endêmica.

Segundo o Relatório de Recomendação da CONITEC N° 254 do ano de 2017 do Ministério da Saúde (2017), que apresentou dados sobre notificações de brucelose humana realizadas ao SINAN no período de 2013 a 2016, foram realizadas 1.493 notificações, observando-se um aumento crescente do número de notificações da brucelose humana ao longo dos anos, com destacável aumento a partir de 2015 (**Figura 2.11**). Os incrementos podem ser explicados pela retomada da discussão sobre a vigilância da brucelose humana entre o Ministério da Saúde (MS) e as unidades federativas.

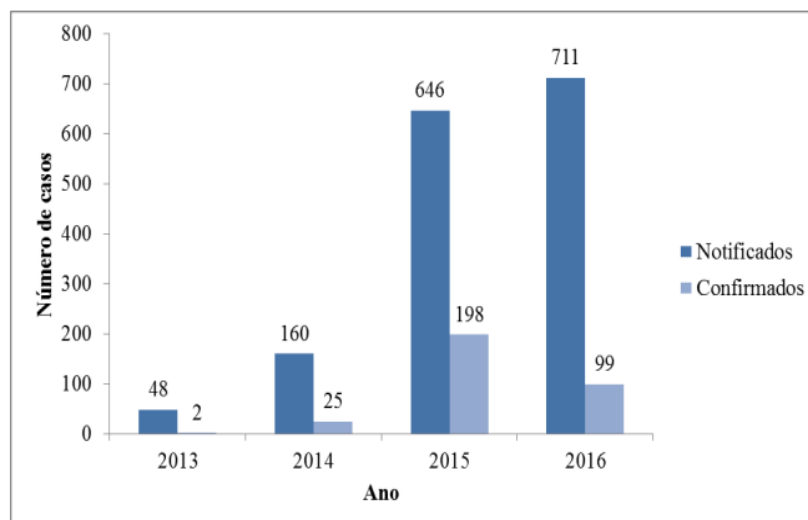


Figura 2.11: Casos notificados e confirmados de brucelose humana no Brasil entre 2013 e 2016. Fonte: Ministério da Saúde (2017), dados obtidos em 24 de novembro de 2016.

A doença é pouco conhecida pelos médicos e enfermeiros (CORBEL, 2006), assim também, pelas pessoas em geral (ACHA e SZYFRES, 2001; CORBEL, 2006; MENDES et al., 2018) e pelos grupos de risco ocupacional (ACHA e SZYFRES 2001; CORBEL, 2006; MENDES et al., 2018). O entendimento de sua epidemiologia apresenta vazios de

informação, continua sendo uma doença pouco compreendida, existindo pouca informação sobre a brucelose humana no Brasil (PACHECO e MELO, 1950; MENDES et al., 2018). O patógeno que apresenta alta adaptação pressupõe um desafio enorme para prevenção e controle de infecções em animais e humanas (ACHA e SZYFRES 2001; GODFROID, 2002; PESSEGUEIRO et al., 2003; CORBEL, 2006; FICHT, 2010; PAPPAS, 2010).

É uma doença subdiagnosticada que apresenta um notável desafio no seu diagnóstico. Apesar da relevância e complexidade, a vigilância desde o ponto de vista médico tem sido insuficiente, apresentando alta subnotificação. Usualmente confundida com malária em regiões tropicais, assemelha-se com outras doenças febris, causando quadros de febre de origem escura “FOE” (SELEEM et al., 2010). Em muitos casos, o paciente é totalmente assintomático (CORBEL, 2006; MENDES et al., 2018), podendo permanecer resiliente no corpo humano por muitos anos. A falta de diagnóstico da brucelose humana é uma realidade em muitos países, com testes frequentemente não disponíveis e uma limitada consciência da doença entre muitos profissionais da saúde. Na maioria dos países, existe muito pouca informação sobre a propagação das doenças zoonóticas como a brucelose (WHO, 2006). Ainda que a brucelose humana seja de notificação compulsória em muitos países, não tem sido notificada por todos eles (PESSEGUEIRO et al., 2003; BERGER et al., 2019). No Brasil, não é de notificação compulsória em nível federal e apenas em alguns estados como Paraná, Santa Catarina, Tocantins e Rondônia é de notificação compulsória (TUON et al., 2017). De forma geral, a doença é subnotificada no Brasil (POESTER et al., 2002), sendo que há poucas descrições de isolamento de *Brucella spp.* em humanos no país (NARDI JÚNIOR, 2012).

2.12.1 O tratamento farmacológico de casos pelo SUS

Conforme resolução estabelecida e vigente no Relatório de Recomendação da CONITEC N° 254 de 2017 do Ministério da Saúde (2017), foi sugerido que inicialmente seja recomendada a ampliação de uso dos seguintes medicamentos presentes na RENAME para tratamento da brucelose humana:

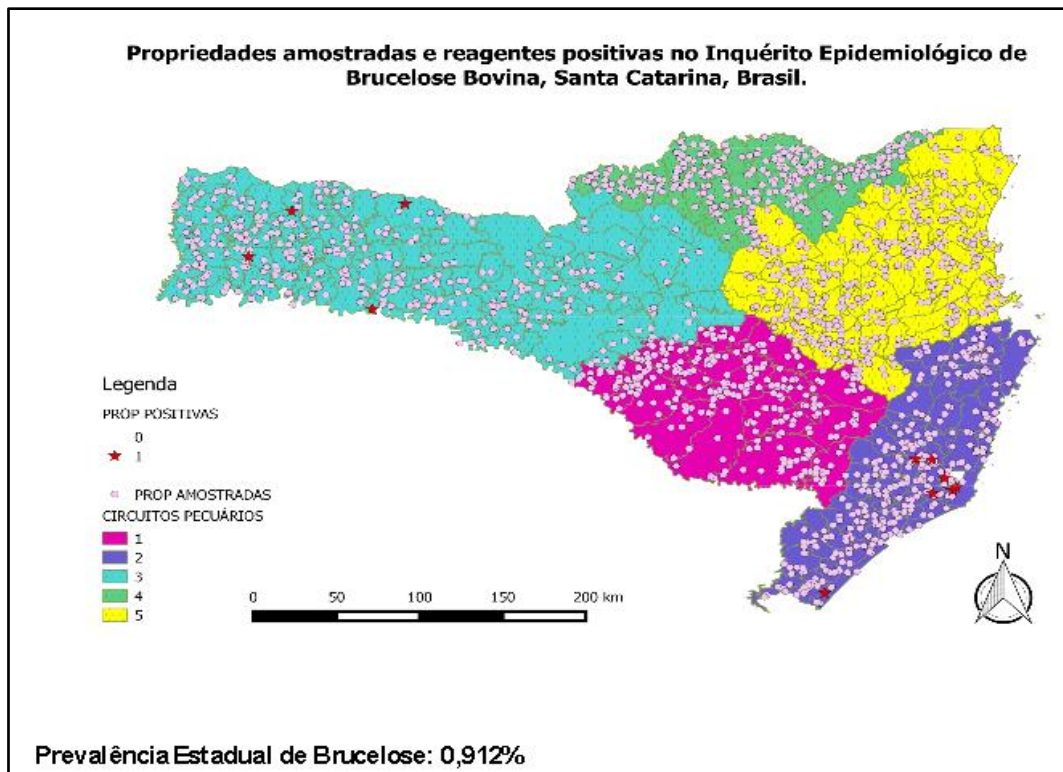
- Doxiciclina 100 mg comprimido;
- Sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável;
- Rifampicina 300mg cápsula; e

- Rifampicina 20mg/mL suspensão oral.

Segundo evidências apresentadas na revisão dos estudos sistemáticos e posterior discussão na plenária, a resolução da CONITEC recomenda, como primeira escolha terapêutica, a Doxiciclina 100 mg comprimido e o sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável, considerando as menores taxas de recidivas. A segunda escolha de tratamento recomendada é a Doxiciclina 100 mg comprimido e a Rifampicina 300 mg cápsula, conforme avaliação clínica do paciente e acesso aos serviços de saúde. Todos os medicamentos já estão incluídos na RENAME. Considerando-se que a primeira opção necessita de administração parenteral de aminoglicosídeos (administração intramuscular diária), acesso aos cuidados e serviços de saúde em regiões afastadas ou que carecem de infraestrutura e profissionais de saúde capacitados, tratamento de longa duração e custos elevados de compra pelo poder público, optou-se por oferecer uma segunda opção terapêutica. Estes fatores também foram tomados em conta no processo de decisão entre as duas opções (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Dessa forma, uma possível melhor adesão explica a segunda opção como sendo mais acessível, especialmente para produtores agropecuários residentes no meio rural e membros de comunidades tradicionais com problemas de acesso e transporte desde zonas remotas do Brasil.

2.12.2 A situação da brucelose humana e animal em Santa Catarina

Santa Catarina é o estado modelo do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) por apresentar as menores prevalências e incidências de brucelose animal (**Figura 2.12**). Como resultado do inquérito epidemiológico, foi tirada a obrigatoriedade de vacinação das fêmeas bovinas e bubalinas com B19. Segundo CIDASC (2019), a vacinação de rebanhos com focos da doença é obrigatória. Apenas a vacinação utilizando a vacina RB51 é autorizada. Baumgarten et al. (2016) afirmou que Santa Catarina mantém uma prevalência muito baixa de brucelose bovina, portanto, deve-se manter a proibição de vacinação com B19.



Fonte: CIDASC (2023).

Figura 2.12: Propriedades amostradas e reagentes positivas a brucelose bovina em Santa Catarina no ano de 2012.

Representando 90% da população rural, a agricultura familiar em Santa Catarina está composta por mais de 180.000 famílias de agricultores que ocupam somente 41% da área dos estabelecimentos agrícolas (**Figura 2.13**). Esse diferencial nacional de pequenos rebanhos, em pequenas propriedades e com poucas trocas comerciais, facilitam o controle de doenças infecciosas como a brucelose (SIKUSAWA et al., 2009). No entanto, Ferreira Neto (2016) destacou que Santa Catarina apresenta prevalência da brucelose bovina em todas as regiões. Baumgarten et al. (2016) argumentou que o estado de Santa Catarina deve implementar estratégias de erradicação com base em um sistema de vigilância para detecção e eliminação dos rebanhos infectados, além de, aumentar os esforços para treinar os produtores rurais para testar animais reprodutores antes de ingressarem em suas propriedades (**Figura 2.14**).

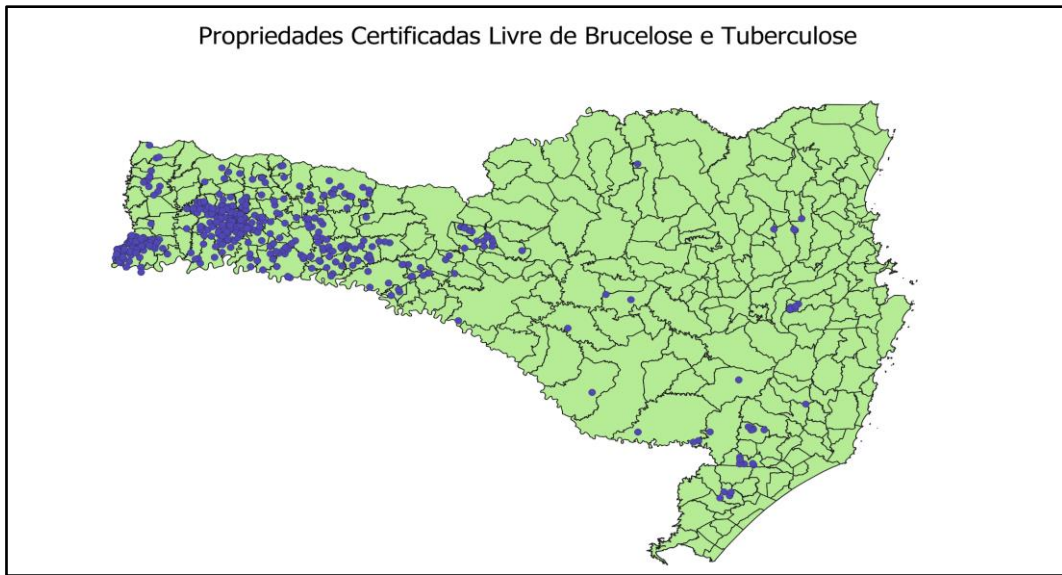


Figura 2.13: Propriedades certificadas e livres de brucelose e tuberculose em Santa Catarina em, 2019. Fonte: CIDASC (2019).

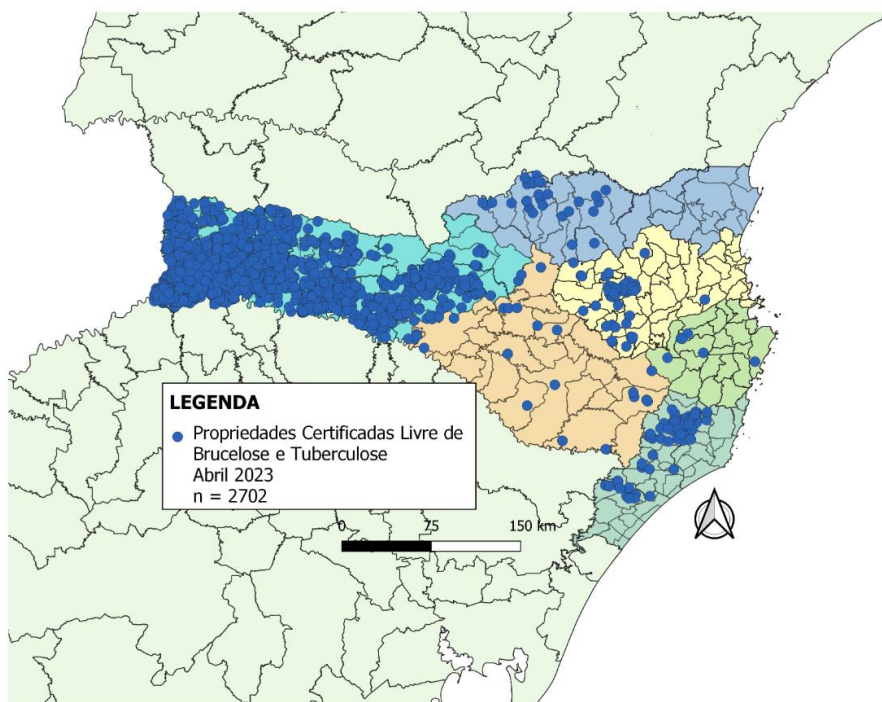


Figura 2.14: Propriedades certificadas livres de brucelose e tuberculose em Santa Catarina em 2023. Fonte: CIDASC (2023).

Pesquisa de Bernardi et al. (2022) que teve como objetivo caracterizar os aspectos epidemiológicos da brucelose humana na região Oeste do estado de Santa Catarina, no período de 2013 a 2018, acharam 125 (3,40%) casos de brucelose humana confirmados entre 3.671 pessoas estudadas. A doença acometeu maiormente ao sexo masculino (48,8%). O ano de 2018 apresentou o maior número de casos confirmados (39/3.671). Por tanto, concluiu-se, que a brucelose humana é uma doença endêmica no estado de Santa Catarina.

Resultados de Possa et al., (2021) indicam uma prevalência elevada de brucelose humana 5,33% (11/206), no município de Flor do Sertão, localizado na Região Oeste de Santa Catarina. A doença encontrada nos seres humanos foi superior à prevalência animal registrada, demonstrando correlação positiva com a ocorrência da doença em bovinos ($P < 0,05$). As análises, sugerem a existência de transmissão por contato direto ou indireto, entre pessoas e bovinos, pautado por um perfil ocupacional. O consumo de laticínios sem pasteurizar pode ser responsável pela elevada prevalência humana e ser considerado um fator de risco.

2.13 A BRUCELOSE OCUPACIONAL NO BRASIL

Segundo Ministério da Saúde (2001), a brucelose humana compõe a Lista de Doenças Relacionadas ao Trabalho, conforme consta na Portaria Nº 1339, de 18 de novembro de 1999, aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde. A lista está organizada em um sistema de dupla entrada, sendo por doença e por agente etiológico ou fator de risco de natureza ocupacional. Afirma-se na lista que os seres humanos contraem a brucelose humana pelo contato com animais doentes, sua carcaça, sangue, urina, secreções vaginais, fetos abortados, placenta ou pela ingestão de leite ou derivados lácteos provenientes de animais infectados, ainda que também a infecção possa acontecer pela contaminação por meio de acidente em laboratório. É considerada uma doença ocupacional infecciosa e parasitária do grupo Grupo I da CID-10 - Brucelose A23.0, “Zoonose causada pela exposição ocupacional a *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, etc., em atividades em abatedouros, frigoríficos, manipulação de produtos de carne ou de produtos derivados; ordenha e fabricação de laticínios e atividades assemelhadas”. A brucelose humana caracteriza-se então como fator de risco de natureza ocupacional, exposição ocupacional ao agente e/ou transmissor da doença, em profissões e/ou condições de trabalho especificadas.

Considerada uma doença zoonótica ocupacional, a brucelose humana é comum em áreas rurais, estando principalmente vinculada com as atividades profissionais que manejam o gado (MENDES et al., 2018), sendo que a relação entre a distribuição geográfica da brucelose humana e a brucelose animal configura a condição da doença ocupacional (PESSEGUEIRO et al., 2003). A doença acomete principalmente os trabalhadores do setor agropecuário: produtores rurais, engenheiros agrícolas, pecuaristas, produtores de leite, funcionários manejadores de animais de cria e exposição, veterinários, assim como o pessoal de frigoríficos, matadouros, açougues, magarefes, profissionais de saúde e técnicos de laboratório (ACHA e SZYFRES, 2001; PESSEGUEIRO et al., 2003; CORBEL, 2006). Segundo Wareth et al. (2020), é uma doença de risco ocupacional em matadouros e fazendas leiteiras. Dejetos, fluidos ou tecidos durante obstetrícia ou abate também podem ser causa de infecção.

Geralmente a doença é transmitida ao trabalhador rural que maneja animais no momento de manipular fetos e suas envolturas e pelo contato com secreções vaginais, excrementos e urina de animais infectados. Os micro-organismos podem penetrar por abrasões da pele através das mucosas, além de serem transportados pelas mãos e ficar em contato com a conjuntiva (ACHA e SZYFRES, 2001). Segundo Godfroid et al. (2005), *Brucella* spp. pode contaminar veterinários e outras pessoas que trabalham em matadouros e frigoríficos, assim como os caçadores, por meio de ferimentos na pele. Para Acha e Szyfres (2001), baixas doses de patógenos são necessários para infeccionar aos seres humanos pela via respiratória. Dessa forma, a contaminação nas áreas de abate se espalha nas diversas seções do local da faena, acometendo os funcionários. A taxa de casos da doença é mais alta no pessoal trabalhador com pouco tempo de serviço.

Mendes et al. (2018) destacaram um caso de brucelose humana ocupacional que aconteceu em Rio Grande do Norte onde um agricultor de 64 anos apresentou febre moderada, astenia e perda de apetite ao longo de 30 dias. A suspeita de um caso de brucelose humana iniciou-se quando o paciente declarou se alimentar de leite de gado sem pasteurização e manter contato direto e diário com as cabras. Esse caso destaca a importância dos estudos sorológicos específicos para a detecção da doença em zonas endêmicas, assim como a necessidade de programas preventivos e de intervenções educativas.

Pessegueiro et al. (2003) afirmaram que a faixa etária mais afetada encontra-se entre 55 e 64 anos. Segundo Corbel (2006), a brucelose humana em crianças ocorre muito menos do que em adultos. Para Maurelio et al. (2016), a explicação para isto é que, na

infância, provavelmente, existe menor exposição deste grupo etário à contaminação cutânea e respiratória. Pessegueiro et al. (2003), Corbel (2006) e Maurelio et al. (2016) afirmaram que a doença afeta mais o gênero masculino. Segundo pesquisa de Moogahi et al. (2023), para identificar casos não diagnosticados de brucelose humana entre pacientes psiquiátricos internados, foi observada uma correlação entre o *status* de trabalho dos indivíduos e a brucelose humana, com maior prevalência entre a população desempregada. De acordo com Melzani et al. (2023), os desafios para identificar as espécies nos laboratórios e os erros na identificação laboratorial são um problema, ressaltando que a falta de suspeita sobre a doença ou erros na identificação inicial do patógeno apresentam um risco ocupacional na exposição do pessoal de laboratório que manuseia as amostras, cultivo e realiza outros estudos sobre elas.

Singh et al. (2021) afirmaram que os guarda-parques como guardiões das áreas protegidas e mantenedores da saúde planetária, possuem poucos recursos para realizar seu trabalho de conservação, operando sob condições de trabalho precárias e perigosas em ambientes hostis e em condições de trabalho inadequadas, realizando monitoramento biológico, manejo de habitats e de espécies animais, mitigação de conflitos entre humanos e animais selvagens, entre outras tarefas de risco. Doenças e mortes são comuns nesse grupo ocupacional negligenciado, que suporta condições de trabalho que ameaçam sua saúde e sua segurança.

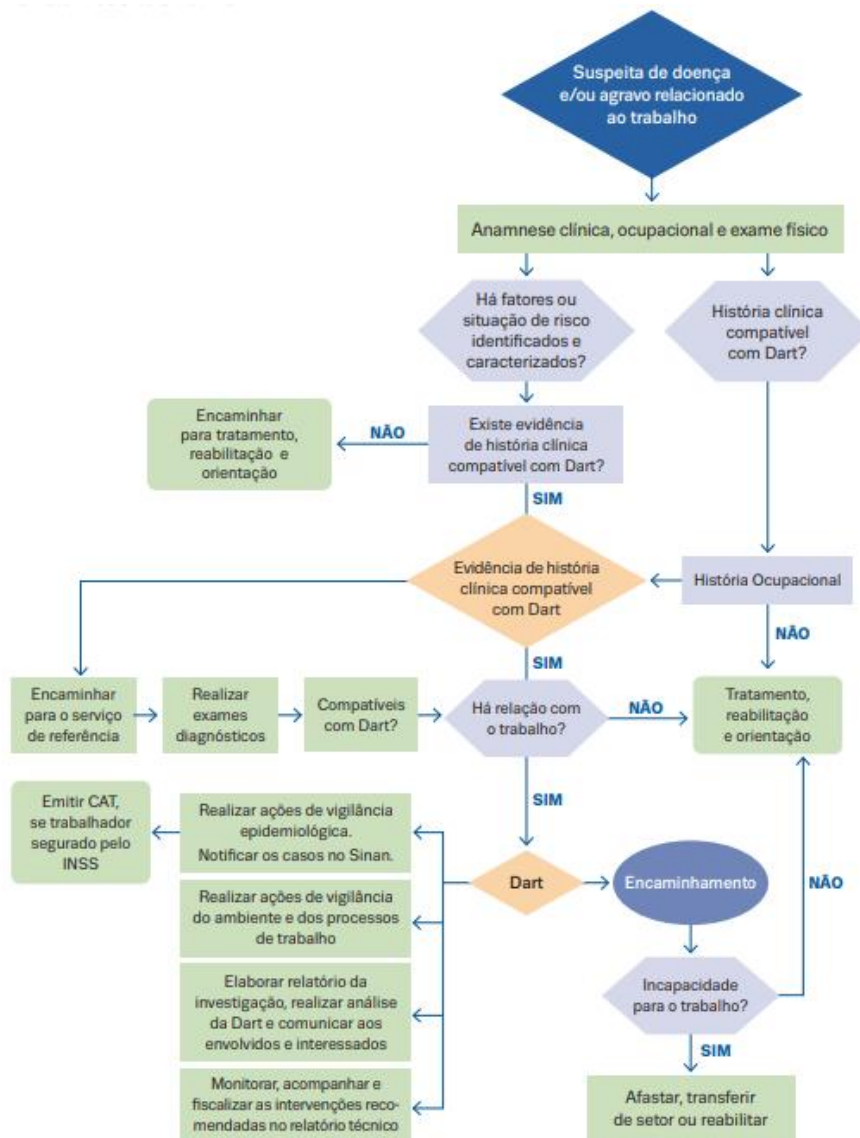


Figura 2.15: Fluxograma de Vigilância em Saúde do Trabalhador para doenças ocupacionais. Fonte: Brasil (2021).

Segundo Ministério da Saúde (2001), a vigilância dos casos de brucelose humana deve seguir os procedimentos indicados na publicação: doenças relacionadas ao trabalho manual de procedimentos para os serviços de saúde, onde se indica que os órgãos da saúde devem atuar de modo articulado com os órgãos responsáveis pelo controle dos rebanhos, que podem alertar a vigilância sanitária e impedir a distribuição e consumo de produtos infectados, visando a redução da morbimortalidade da doença. No aparecimento de surtos, deve ser notificada para que se intensifiquem as medidas de controle (**Figura 2.15**).

2.14 A BRUCELOSE HUMANA NO CONTEXTO DA SAÚDE ÚNICA (ONE HEALTH)

Nos últimos milênios, os interesses humanos e as atividades derivadas conquistaram as diferentes regiões do planeta e, portanto, maiores impactos ambientais aconteceram, deixando em evidência a estreita ligação com as mudanças ambientais e as doenças transmissíveis e não transmissíveis entre humanos, animais e plantas, tanto silvestres como domésticas. Sofrendo mudanças graduais ao longo deste último século, o conceito de "saúde" foi transformando-se em um conceito mais inclusivo, evoluindo desde um precoce foco na saúde humana para incluir a saúde de animais domésticos e plantas cultivadas, logo passando de animais e plantas selvagens para sistemas ecológicos e meio ambiente. Atualmente, já se estendeu a uma visão de escala global de saúde (CUMMING e CUMMING, 2015).

Por causa da insuficiente compreensão das diversas e complexas relações naturais, do manejo sustentável dos recursos naturais, da incidência dos fatores ambientais e suas variáveis na sua relação com as doenças e dos sistemas de suporte de vida e a progressiva exposição aos efeitos de mudanças climáticas, as abordagens científicas tradicionais e reducionistas com a participação de especialistas de uma só área do conhecimento, não são suficientes para poder atender e oferecer respostas e soluções aos problemas de saúde (CUMMING e CUMMING, 2015). Considerando a intrínseca dependência dos animais para alimentação, desenvolvimento socioeconômico e companhia, a saúde humana e a saúde animal estão inexoravelmente relacionadas (PESSEGUEIRO et al., 2003) e estão influenciadas pelo ambiente onde coexistem (CUMMING e CUMMING, 2015). Assim, as características da transmissão de doenças entre animais e humanos exigem uma abordagem e perspectiva ecológica particular, isto é, uma compreensão da biologia e da interface animal-humano (ZINSSTAG et al., 2015). Abordagens como a da Saúde Única são muito importantes para poder identificar as espécies de *Brucella* que estão infectando os seres humanos e os animais, a fim de identificar corretamente a origem da infecção e desenvolver medidas efetivas de controle direcionadas. Portanto, a aplicação da abordagem da Saúde Única na vigilância, prevenção e controle da brucelose deve ser incentivada, assim como, o trabalho integrado de diferentes atores da medicina humana, animal, manejo de vida selvagem e até sociólogos, de modo a contribuir para uma compreensão mais holística da doença (GODFROID et al., 2013) (**Figura 2.16**).

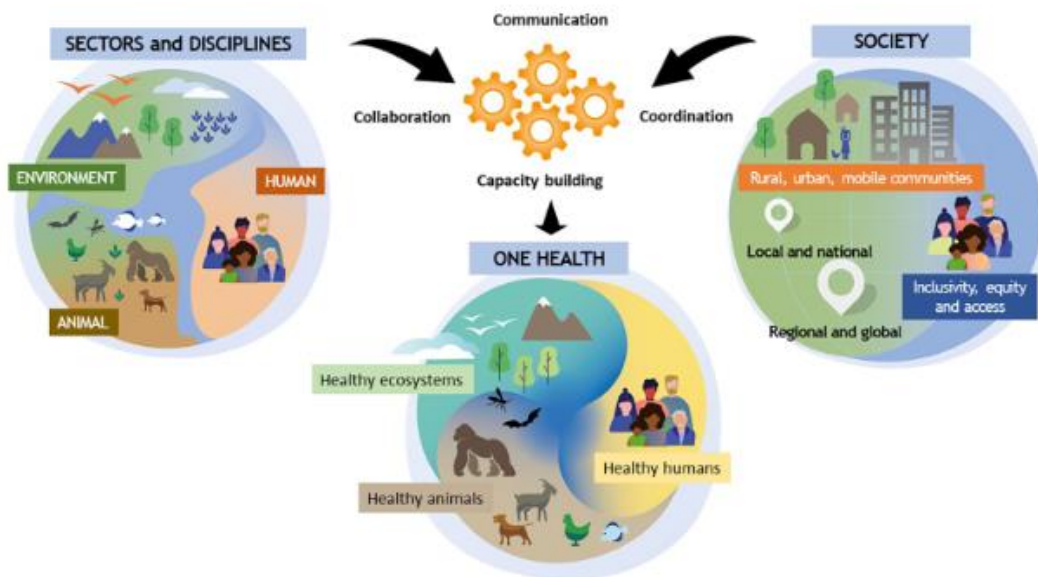


Figura 2.16: Triade da Saúde Única. Fonte: OHHLEP (2022).

Conforme OHHLEP (2022) a Saúde Única é:

..uma abordagem integrada e unificadora que visa equilibrar e otimizar de forma sustentável a saúde de pessoas, animais e ecossistemas. Reconhece que a saúde dos seres humanos, animais domésticos e selvagens, plantas e o ambiente mais amplo (incluindo ecossistemas) estão intimamente ligados e interdependentes. A abordagem mobiliza múltiplos sectores, disciplinas e comunidades em vários níveis da sociedade para trabalharem em conjunto para promover o bem-estar e enfrentar ameaças à saúde e aos ecossistemas, ao mesmo tempo que aborda a necessidade coletiva de alimentos saudáveis, água, energia e ar, agindo sobre as mudanças climáticas e contribuindo para o desenvolvimento sustentável.

De acordo com a conceitualização, na abordagem Saúde Única, diversos profissionais da área da medicina humana, medicina animal e meio ambiente, dentre outros, trabalham juntos para identificar possíveis fatores de risco e projetar uma abordagem adequada no combate integrado das doenças. Dessa forma, a abordagem Saúde Única teve um maior reconhecimento mundial e adesão como opção para o controle da brucelose humana e animal (BAMAIYI, 2016). Considerando a dinâmica das variantes epidemiológicas da brucelose humana e seus complexos processos biológicos de transmissão, fica evidente a necessidade de implementação de uma abordagem em uma perspectiva Saúde Única (GODFROID et al., 2014). O controle desse tipo de doenças no contexto do manejo da vida selvagem necessita de uma abordagem que tenha uma

concepção técnica integral e que possa auxiliar na tomada de decisões (GODFROID, 2002). Para Godfroid (2017), uma compreensão profunda da biologia e dos agentes infecciosos será sempre um pré-requisito para qualquer abordagem de Saúde Única.

Devido aos grandes desafios estruturais nos países em desenvolvimento, a prevenção e controle da brucelose necessita de colaboração de diferentes disciplinas por meio de uma abordagem de saúde (GEMECHU, 2017). Desafortunadamente, em muitos países subdesenvolvidos, essa abordagem conjunta e integral é inexistente ou fraca, gerando oportunidade para que a brucelose prospere sem controle, especialmente nas populações rurais (BAMAIYI, 2016). No contexto de falta de informações sobre a brucelose, de surgimento de novos hospedeiros e de novas espécies de *Brucellas*, uma abordagem Saúde Única é muito importante para ajudar a reduzir as possibilidades de infecção e propagação da doença (GODFROID et al., 2011).

Segundo pesquisa de Ghanbari et al. (2020), a brucelose é um exemplo de doença que necessita de uma abordagem de Saúde Única com vistas a gerar melhorias na saúde humana e animal. Seu controle depende da priorização por parte dos formuladores de políticas públicas e tomadores de decisão para o desenvolvimento de programas com base nessa abordagem. Para isso, inclui-se a integração entre as organizações competentes, a alocação de recursos e uma avaliação conjunta sobre sua aplicação por parte dos especialistas e instituições participantes (GHANBARI et al., 2020).

Considerando que a erradicação da brucelose é difícil e seu controle é muito importante, novas formas de colaboração intersetorial que envolvam todas as partes afetadas e proponham a compreensão de todos os complexos processos ecológicos e sociais, devem ser implantadas e conjuntamente favorecer o bem-estar animal, humano e ambiental (ZINSSTAG et al., 2011). Para Plumb et al. (2013), as doenças zoonóticas altamente disseminadas e negligenciadas como a brucelose apenas podem esperar avanços efetivos na sua prevenção e controle quando os trabalhos integrados e colaborativos estiverem implementados, com uma visão multivariada, multifacetada e integrativa dos setores da saúde animal (veterinários), de saúde pública e de meio ambiente (conservação ambiental e de vida selvagem) no contexto da abordagem da Saúde Única. Roth et al. (2015) afirmaram que a vigilância epidemiológica integral e conjunta entre os setores é um fator crítico no desenvolvimento das intervenções. Desta forma, a abordagem integral da saúde animal e humana contribui para o controle da Brucelose em vários níveis.

Para Seleem et al. (2010), apesar de que a brucelose é considerada uma zoonose reemergente que afeta muitos animais e pessoas do planeta, resulta paradoxal que as medidas conhecidas de prevenção e controle de baixo custo não são aplicadas em muitos países pelos argumentos de falta de orçamento e/ou falta de conhecimento político para implementá-las. Tentar controlar e erradicar a brucelose animal nos países em desenvolvimento sem um forte apoio político é quase impossível. A imensa tarefa requer um esforço importante em infraestrutura, educação, sensibilização dos grupos de riscos (programas de comunicação de riscos), instalações laboratoriais adequadas, investigação, gestão para a notificação de casos e recursos humanos preparados no contexto de uma vigilância epidemiológica ativa.

Dessa forma, o controle e erradicação apenas poderá ser possível quando todas as partes envolvidas trabalharem juntas para achar uma solução utilizando uma abordagem de Saúde Única. A prevenção e controle da brucelose demonstra a importância de não utilizar uma única abordagem de saúde, assim como a necessidade de uma cooperação mais estreita da saúde animal e humana (ROTH et al., 2015). Por outro lado, a doença deve ser abordada em uma concepção técnica para auxiliar a tomada de decisões sobre a gestão da vida selvagem (GODFROID, 2002). Conforme Plum et al. (2013) é crucial que as profissões de veterinária, de saúde pública e de conservação/vida selvagem desenvolvam e adotem conjuntamente um currículo de treinamento integrativo em Brucelose Saúde Única. É o momento de transformar a brucelose de uma doença subestimada e muitas vezes negligenciada em uma doença bem compreendida e bem gerenciada que se beneficia de uma florescente abordagem global integrada de Saúde Única para seu controle.

CAPÍTULO 3

METODOLOGIA

3.1 ÁREA DE ESTUDO

Para esta pesquisa, foi considerada a área total do Brasil de 8.515.767 km² e uma população aproximada de 210.422.000 habitantes (IBGE, 2019), onde foram notificados os casos de brucelose humana nos diferentes estados da União. No caso do estado de Santa Catarina, a população aproximada, estimada segundo IBGE (2019), foi de 7.164.788 habitantes, com uma unidade territorial de 95.730 km².

3.2 DESENHO E ETAPAS DA PESQUISA

A pesquisa envolveu a realização de um estudo epidemiológico observacional descritivo, ecológico e retrospectivo, de caráter exploratório, para poder conhecer e analisar a situação epidemiológica da brucelose humana no Brasil entre os anos 2014 a 2018, desde a abordagem da Saúde Única. Envolveu o uso de dados secundários provenientes das notificações de casos ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e solicitações de exames laboratoriais para brucelose humana realizados ao Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). Foi realizada uma análise descritiva retrospectiva dos casos registrados no SINAN, baseada nos critérios relacionados com pessoa, tempo e lugar, considerando-se os casos notificados e confirmados de brucelose humana nas 27 unidades federativas do Brasil. Para a realização da análise dos dados foram utilizadas frequências simples e relativas.

Segundo Lima-Costa e Barreto (2003) sistemas de informações como o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM-SUS) e o Sistema de Informações de Internações Hospitalares (SIH-SUS) podem ser usados em estudos epidemiológicos. Os estudos epidemiológicos observacionais descritivos têm por objetivo determinar a distribuição de doenças ou condições relacionadas à saúde, segundo o tempo, o lugar e as pessoas (características dos indivíduos). Permite responder às perguntas: quando, onde e quem adoece. Dessa forma, a epidemiologia descritiva pode fazer uso de dados secundários, dados pré-existentes, como por exemplo, de mortalidade e hospitalizações.

Os estudos ecológicos são considerados estudos descritivos que permitem expor perfis populacionais de grupos podendo fazer uso de taxas ou proporções que melhor apresentem e comparem os resultados. Também, permitem gerar hipóteses sem medir e testar associação, confrontar causa-efeito entre regiões e tempos diferentes, além de permitir comparar a associação entre uma doença ou condição de saúde e a exposição à causa com outras populações, geograficamente definidas e comparáveis (países, regiões, municípios etc.). Por outra parte, permitem realizar comparações de temporalidade em diferentes períodos de tempo, em uma série temporal, comparando-se a mesma população em diferentes momentos. Seu objetivo é verificar a hipótese de existência de associação sem utilizar um teste comprobatório específico entre elas. Os estudos ecológicos são utilizados para gerar hipóteses que dão suporte a outras pesquisas analíticas que testam essas hipóteses. O diferencial também se encontra na análise de associação comparativa entre locais diferentes, que podem sugerir ou não, que uma causa está relacionada a um agravo ou doença/óbitos (ROZIN, 2020). Por outra parte, os estudos ecológicos desenvolvidos pela ciência epidemiológica são plausíveis de viés ecológico e de poder incorrer na falácia ecológica quando se intenta realizar certas análises para poder estabelecer causalidades, considerando os múltiplos fatores que podem estar operando (LIMA-COSTA e BARRETO; 2003).

A análise dos dados secundários dos casos de brucelose humana contidos nos diferentes Sistemas de Informação utilizados, transitaram as seguintes etapas:

- 1ª etapa: Coleta de dados nos bancos contidos nos seguintes sistemas de informação: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); e Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).
- 2ª etapa: Levantamento de informações bibliográficas sobre a brucelose humana.
- 3ª etapa: Tratamento de dados das bases utilizadas.
- 4ª etapa: Análise das bases de dados tratadas.

- 5ª etapa: Apresentação das informações e resultados.

A 1ª etapa correspondeu à obtenção de dados dos sistemas de informação: SINAN, SIM, SIH e GAL. Sendo que as informações do SINAN e do GAL, foram solicitadas pelo Serviço de Informação ao Cidadão (SIC). As outras bases de acesso livre e público foram acessadas diretamente das plataformas on-line.

A 2ª etapa corresponde ao levantamento documental sobre a brucelose humana e animal e suas determinantes ambientais, socioeconômicas, culturais, ocupacionais e fatores de risco, desenvolvida por meio de uma pesquisa em meios eletrônicos e uso de ferramenta eletrônica para a sistematização do acervo bibliográfico. A realização da pesquisa em meios eletrônicos envolveu as seguintes instâncias:

I. Desenvolvimento de pesquisa de informações científico-acadêmicas nacionais e internacionais em plataformas digitais on-line: Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>), portal de periódicos da CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (<http://pesquisa.bvsalud.org/> MS/OPAS) e pesquisas nas plataformas ResearchGate, Wiley, Scielo, Elsevier, NCBI e PubMed.

As pesquisas digitais foram realizadas de forma aberta, sem recorte temporal, em três idiomas (português, espanhol e inglês), utilizando as seguintes palavras-chave: brucelose, brucelose animal, brucelose + incidência; brucelose + risco ocupacional;

brucelose + ecologia e brucelose + Saúde Única. O levantamento de bibliografia incluiu a busca de informações nas bases de dados e sistemas de informações oficiais do:

- Ministério da Agricultura (MAPA)
- Ministério da Saúde (MS)
- Ministério do Meio Ambiente (MMA)
- Organização Mundial da Saúde (OMS)
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)
- Organização Mundial de Sanidade Animal (OIE)
- Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- One Health Initiative (OHI)
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
- Sistema de Informações Geográficas de Santa Catarina (SIGSC)
- Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina (CIDASC)
- Secretaria de Estado do Desenvolvimento Econômico Sustentável (SDS) do Governo do Estado de Santa Catarina

II. Revisão e seleção de publicações e dados de acordo com os objetivos e hipótese da pesquisa.

III. Sistematização digital, leitura e análise primária das informações obtidas a partir do levantamento documental bibliográfico.

A 3ª etapa foi o tratamento de dados das bases utilizadas, o que demandou um processo de planejamento, seleção, organização, depuração e apresentação primária dos dados a serem utilizados. A 4ª etapa correspondeu com a realização da análise quantitativa e qualitativa em dos dados obtidos do SINAN, SIM, SIH e GAL. Finalmente a 5ª etapa envolve a construção, redação, validação, organização e apresentação dos resultados e produtos gerados, conforme se segue:

1º Artigo:

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA BRUCELOSE HUMANA

NO BRASIL NO PERÍODO 2014–2018

2º Artigo:

ANÁLISE DA MORBIDADE HOSPITALAR DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES DO SIH/SUS NO PERÍODO 2014-2018

3º Artigo:

ANÁLISE DOS ÓBITOS POR BRUCELOSE HUMANA ACONTECIDOS NO BRASIL, ENTRE 2014-2018, REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE (SIM).

4º Artigo:

ANÁLISE DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA, ENTRE 2014-2018, REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES LABORATORIAIS GAL.

3.3 FONTE DE DADOS

3.3.1 Saúde humana

O estudo ecológico retrospectivo envolveu a análise de dados secundários dos casos de brucelose humana contidos no SINAN, SIM, Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e SIZ, entre os anos de 2014 a 2018. Os dados contendo os casos notificados de brucelose humana e as variáveis necessárias foram solicitadas ao Ministério da Saúde por meio do Serviço de Informação ao Cidadão (SIC), segundo os códigos referentes à Classificação Internacional de Doenças (CID):

CID 10 - A23 Brucelose

CID 10 - A23.0 Brucelose por *Brucella melitensis*

CID 10 - A23.1 Brucelose por *Brucella abortus*

CID 10 - A23.2 Brucelose por *Brucella suis*

CID 10 - A23.3 Brucelose por *Brucella canis*

CID 10 - A23.8 Outras bruceloses

CID 10 - A23.9 Brucelose não especificada

3.3.2 Saúde animal (bovina, bubalina, suína e ovina)

Para a determinação da situação da saúde animal, foi utilizada a base de dados quantitativos online que oferece o painel interativo do [Sistema Nacional de Informação Zoossanitária \(SIZ\)](#) do MAPA que apresenta os casos confirmados de brucelose em diversas categorias animais, segundo a Instrução Normativa MAPA nº 50/2013 (doenças de notificação imediata e de investigação pelo Serviço Veterinário Oficial – SVO dos estados). Essas informações são periódicas e formalmente enviadas para a Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA) e ajudam na construção dos informes internacionais sobre a situação das doenças. Para esta pesquisa, foram extraídos, em maio de 2023, dados disponíveis para consulta pública no *site* do MAPA, mais especificamente, no *site* do Sistema Nacional de Informação Zoossanitária (SIZ): <https://indicadores.agricultura.gov.br/saudeanimal/index.htm>, selecionados por meio dos seguintes filtros: doença animal confirmada (*Brucella abortus*), única espécie que apresenta a base de dados, espécies animais afetadas pela doença (todas), Unidade Federativa (todas) e período (2014-2018) (**Tabela 3.1**).

Tabela 3.1: Filtros utilizados na seleção de dados relativos à brucelose.

Status da Seleção:	
Doença	Brucelose (<i>Brucella abortus</i>)
Ano	2014, 2015, 2016, 2017, 2018
UF	TUDO
Espécie	TUDO

A pesquisa também levantou informações de estudos de caracterização epidemiológica da brucelose do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) do MAPA e de inquéritos realizados para estimar a prevalência e incidência da brucelose animal no país e no estado de Santa Catarina.

3.3.3 Dados demográficos e socioeconômicos

Os dados populacionais e socioeconômicos foram obtidos e selecionados a partir das informações disponíveis no IBGE e na Secretaria de Estado do Desenvolvimento Econômico Sustentável (SDS) do governo do Estado de Santa Catarina, assim como do

Departamento de Informática do SUS (DATASUS- Ministério da Saúde). Por outra parte, os dados populacionais para o cálculo da incidência anual de casos de brucelose humana por ano e por unidade federativa (UF) foram obtidos e selecionados a partir das informações disponíveis no IBGE (projeções da população do Brasil e unidades da federação por sexo e idade do período 2010–2060, disponível em: <[https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html ?=&t=resultados](https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados)>).

3.4 VARIÁVEIS UTILIZADAS

As principais variáveis que serão utilizadas corresponderam ao município de notificação (código IBGE), UF notificadora, dados do paciente (idade, sexo, condição de gestante, raça-cor e escolaridade), município de residência, zona, classificação final, local provável da fonte de infecção (caso autóctone do município de residência), doença relacionada ao trabalho e evolução do caso. O desenho da população de estudo foi referenciado e estratificado de acordo com IBGE (2019).

3.5. PRINCIPAIS INDICADORES

As principais variáveis que foram calculadas neste estudo foram as incidências de casos de brucelose humana no Brasil entre 2014 e 2018 por ano e por UF. Outros indicadores que foram calculados neste estudo foram:

- número de casos de brucelose humana confirmados por ano de notificação, por UF e por município de residência.
- número de óbitos confirmados por ano, por UF e por município de residência.
- número de internações por ano, por UF por município de residência.
- número de exames laboratoriais solicitados por ano e UF.
- número de casos de brucelose animal (bovina, bubalina, suína) por UF e ano de notificação.

Segundo Robinson (2003), o principal objetivo da vigilância da brucelose humana é identificar novas infecções humanas, além de poder determinar se as infecções são principalmente de origem alimentar ou ocupacional e se as infecções humanas podem

ajudar a identificar aquelas não reconhecidas em animais. A determinação da incidência e prevalência de seres humanos e animais infectados é muito importante para identificar as rotas de transmissão. Apesar do cálculo das taxas de incidência ser muito útil, pois reflete melhor a dinâmica da doença ou a infecção sob vigilância, também é importante conhecer a taxa de óbitos humanos e hospitalizações. Segundo Corbel (2006) entre os indicadores de desempenho recomendados para atividades de vigilância, prevenção e controle da brucelose humana se encontra o número de novos casos por 100.000 habitantes ao longo do tempo.

3.6 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

O estudo envolveu a análise de dados secundários dos casos de brucelose humana notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) - DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS, Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), Sistema e Sistema Nacional de Informação Zoossanitária - SIZ, entre os anos 2014 e 2018.

Os dados do SINAN foram solicitados ao Ministério da Saúde através do Serviço de Informação ao Cidadão (SIC) e foram produto de um banco nominal inicial depurado e organizado de acordo com as variáveis solicitadas e retirada das informações sensíveis. As informações do SIM e do SIH/SUS – DATASUS entre os anos 2014 e 2018 foram obtidas e organizadas por meio da plataforma online de informações de Saúde (TABNET). Em seguida, as informações foram organizadas e analisadas em tabelas com o programa Microsoft Excel®, iguais às informações do Sistema Nacional de Informação Zoossanitária - SIZ. A solicitação de dados do GAL foi realizada através do Serviço de Informação ao Cidadão (SIC), plataforma gov.br.

3.7 PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

No levantamento, análise, organização e apresentação de dados, foram utilizados os seguintes programas computacionais:

- Epi Info™ For Windows Version 7.2 (Build 7.2.2.6)
- ZOTERO (versão 5.0.16)

- Microsoft Excel®
- Microsoft Word®
- Quantum GIS (QGIS) 2.14.0 Essen (32 bits) e QGIS 3.8.3 Zanzibar (64 bits) e QGIS 3.22.9-Bialowieza (64 bits).

A análise para verificação de integridade e possível limpeza da base de dados do SINAN, foi realizada utilizando o software Epi Info™ for Windows Version 7.2 (Build 7.2.2.6), assim como, através de Microsoft Excel®. Foi tratado o banco de dados na busca de possíveis duplicidades e possíveis inconsistências nos campos e registros. No manejo, visualização, edição e análise de informações geográficas, construção de mapas e espacialização de dados e construção de Mapa de Kernel, foram utilizados os programas QGIS 2.14 Essen (32 bits) e QGIS 3.8.3 Zanzibar (64 bits) e QGIS 3.22.9-Bialowieza (64 bits). A análise geográfica do comportamento de padrões sobre os casos da brucelose humana por município, foi realizada mediante a construção de um mapa de distribuição espacial. O conjunto da obra digital de mapas foi gerado através da utilização da versão QGIS 3.22.9-Bialowieza (64 bits). Para realizar uma melhor análise geográfica do comportamento de padrões sobre os casos da brucelose humana por município, foi realizada a construção de um mapa de densidade (Mapa de Kernel) utilizando a ferramenta Mapa de Calor do QGIS 3.22.9-Bialowieza (64 bits) e obtendo uma matriz, onde depois, foram definidas as classes para identificação das regiões de maior densidade. Tanto para o Mapa de Kernel como para a espacialização com casos de brucelose humana por município, os shapefiles usaram a base cartográfica do IBGE. Os shapefiles foram elaborados a partir da base cartográfica do IBGE, cuja malha municipal pode ser encontrada em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais/15774-malhas.html> (IBGE, 2022).

O mapa de densidade (Mapa de Kernel) foi realizado utilizando a ferramenta Mapa de Calor da versão QGIS 3.22.9-Bialowieza (64 bits), onde foram definidas as classes para identificação das regiões de maior densidade. A matriz de distância na elaboração do mapa de densidade foi calculada usando o parâmetro de análise vetorial de matriz do próprio software. Foram analisadas áreas com maior número de casos de brucelose humana por metro quadrado de superfície conforme identificação visual de densidade de kernel em função quártica, que foi utilizada para delimitar a densidade de kernel no mapa construído. A pesquisa de raio correspondeu a 83.560 metros baseado no

desvio padrão e distância entre cada centróide e agrupamento de casos, do mesmo modo, para valores mínimos, o raio foi de 55.132 metros.

No processo de sistematização e organização de bibliografia, foram realizadas buscas por meio da ferramenta de gerenciamento ZOTERO (versão 5.0.16) código livre, que permitiu gerenciar referências, dados bibliográficos e materiais relacionados à pesquisa, como artigos científicos e manuais em formato PDF e Word. Para a organização e tratamento dos dados brutos tabulados, geração de tabelas e gráficos, foi utilizado o pacote Microsoft Excel® e, para a organização de informações digitalizadas, tabelas, figuras e redação de texto, foi utilizado o *software* Microsoft Word®.

CAPÍTULO 4

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL NO PERÍODO 2014–2018

(artigo publicado na Revista Cereus, vol. 15, n. 2, p. 27-40, 2023)

Resumo: O objetivo deste estudo é descrever as principais características epidemiológicas da brucelose humana no Brasil de acordo com os casos notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período 2014–2018. Foi realizada uma análise descritiva dos casos registrados no SINAN, baseada nos critérios relacionados com pessoa, tempo e lugar, considerando-se os casos notificados e confirmados nas 27 unidades federativas do Brasil. Foi calculado o coeficiente de incidência por ano e para cada unidade federativa de acordo com os dados de população do IBGE. Foram notificados 3.612 casos suspeitos de brucelose humana, dos quais 25% foram confirmados. A maior quantidade de casos (22%) foi notificada na região Sul. A maioria dos casos (75%) foi do sexo masculino, enquanto 53% dos casos registrados apresentavam relação ocupacional. A faixa etária mais afetada foi entre 30 a 39 anos de idade, enquanto a metade dos pacientes eram moradores da zona rural, sendo a maior proporção dos casos (68%) autóctones do município de residência e provável local de infecção. Os casos que evoluíram para cura somaram 63% do total de casos. Esses resultados permitem afirmar que a brucelose humana é uma doença endêmica no país, com aumento nos casos notificados e incompletude de informações registradas.

Palavras-chave: Brucelose humana. Epidemiologia. Diagnóstico, Notificação.

Abstract: The objective of this study is to describe the main epidemiological characteristics of human brucellosis in Brazil according to the cases reported in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) in the period 2014–2018. A descriptive analysis of the database was performed, according to criteria related with person, time, and place, considering the population that appears represented by all cases notified and confirmed in the 27 federative units of Brazil. The annual coefficient of incidence was calculated per year and for each Federative Unit according to IBGE population data. A total of 3612 suspected cases of human brucellosis were reported in Brazil, of which 25% were confirmed. The largest number of cases (22%) was reported in the South region. Most of the cases (75%) were male while 53% presented an occupational relationship. The most affected group of age was between 30 and 39 years, while 50% of patients were living in rural areas, with the largest proportion of cases (68%) being autochthonous in the municipality of residence and probable site of infection. The cases that progressed to cure represented 63% of the total number of cases. These results affirm that human brucellosis officially notified in Brazil is endemic, with increasing reported cases and incomplete information in the records

Keywords: Human brucellosis. Epidemiology. Diagnosis, Reporting.

4.1 INTRODUÇÃO

De significância mundial, onipresente, prevalente e caracterizada por uma epidemiologia espaço-temporal dinâmica, a brucelose é uma antiga doença bacteriana infectocontagiosa que afeta humanos e diferentes espécies animais terrestres, aquáticas, selvagens e domésticas (CORBEL, 2006; SELEEM et al., 2010; PLUMB et al., 2013; GODFROID, 2018; LAINE et al., 2022). Considerada uma das zoonoses mais disseminadas no mundo e podendo ser encontrada em variados climas, compartimentos ambientais, ecossistemas e biomas. Casos de brucelose humana já foram relatados em todos os continentes, exceto na Antártida. Onde, até o momento, apenas os animais testaram positivos (HULL e SCHUMAKER, 2018).

As fontes de infecção são reguladas pelas variações geográficas que apresentam *Brucella* spp. e seus biótipos em diversas regiões e países. Múltiplos fatores como os ambientais e a particular biologia do hospedeiro condicionam a ocorrência e prevalência

da brucelose (MEMISH e MAH, 2001; LAWINSKY et al., 2010; MEIRELLES-BARTOLI et al., 2014; NOGUEIRA et al., 2022). Adicionalmente, a incidência da brucelose em humanos está condicionada à incidência animal, nível socioeconômico e cultural dos grupos humanos, costumes alimentares e características ecológicas, epidemiológicas e patológicas que apresentam as diferentes espécies de *Brucella* (PESSEGUEIRO et al., 2003; SULAYMAN et al., 2020).

Considerada uma das preocupações de saúde pública mais significativas que requer ações governamentais para o seu controle, a doença apresenta limitada notoriedade pública e informação indisponível, sendo pouco conhecida, mal diagnosticada, subestimada, frequentemente negligenciada e não notificada em muitas regiões e países (MAURELIO et al., 2016; SCHMITT et al., 2017; FRANC et al., 2018; GHANBARI et al., 2020; MORENO et al., 2022).

Embora a brucelose seja uma doença de notificação compulsória na maioria dos países, a verdadeira incidência e prevalência permanecem desconhecidas em muitas regiões do mundo, onde apenas uma fração da realidade aos sistemas nacionais e internacionais de notificação é habitualmente divulgada (MORENO et al., 2022). Uma proporção significativa dos dados oficiais carece de precisão. A falta de dados confiáveis limita o conhecimento do impacto global nos sistemas de saúde pública, onde a carga real é subestimada pelos dados obtidos de forma passiva que são reportados ao sistema (GHANBARI et al., 2020). Dessa forma, a falta de notificação em muitos países repercute no conhecimento do real estado epidemiológico, fragilizando a utilidade dos dados públicos disponíveis (LAINE et al., 2022). O diagnóstico, reconhecimento, prevenção, tratamento e manejo da brucelose animal e humana continuam sendo um enigma mundial (MORENO et al., 2022).

Relatada em todo o Brasil, a brucelose humana é uma doença de difícil diagnóstico, pouco conhecida, subestimada e com subnotificação (SOARES et al., 2015; TUON et al., 2017; LEMOS et al., 2018; SOUSA et al., 2020; BERNARDI et al., 2022). Os casos humanos vêm aumentando desde o primeiro registro oficial no século XX, gerando importantes desafios no seu diagnóstico e manejo, sendo considerados um problema de saúde pública no país e uma ameaça para a saúde humana (RIBEIRO et al., 2020). Definitivamente faltam informações sobre a brucelose humana no Brasil (BERNARDI et al., 2022). Os dados epidemiológicos são praticamente inexistentes e negligenciados ou escassos (SOARES et al., 2015; SOUSA et al., 2020). A incidência ainda permanece desconhecida ou, no mínimo, não está bem definida, sendo sempre subestimada (LEMOS

et al., 2018; BERNARDI et al., 2022). Além disso, a infecção em seres humanos é ignorada (SOARES et al., 2015).

Até o momento, poucos estudos nacionais publicados permitem conhecer a evolução epidemiológica e os perfis dos casos animais e humanos diagnosticados, situação que preocupa e dificulta a articulação de ações e políticas em saúde humana e animal (RIBEIRO et al., 2020; BERNARDI et al., 2022). Faltam dados e estudos disponíveis que permitam a construção de informações epidemiológicas seguras e que indiquem a real dimensão da doença (SOUSA et al., 2020). A falta de informações limita a identificação das fontes de infecção e dos reservatórios animais e a implementação de ações preventivas oportunas e mitigatórias dos impactos causados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A vigilância da doença encontra-se em fase de estruturação no Ministério da Saúde, não existindo ainda um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) que permita orientar a notificação, diagnóstico e tratamento da brucelose humana a nível federal. Com exceção dos estados de Santa Catarina e Paraná, os demais estados não possuem protocolos ou guias instituídos e publicamente disponíveis (TUON et al., 2017; BERNARDI et al., 2022). Dentro deste contexto e considerando o vazio de conhecimento nacional atual sobre a situação epidemiológica da brucelose humana no Brasil e a necessidade de contar com uma linha base utilizando os registros e informações oficiais disponíveis, o objetivo desse trabalho de pesquisa foi descrever as principais características da situação epidemiológica da brucelose humana no Brasil, de acordo com os casos notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período 2014–2018.

4.2 METODOLOGIA

Foi realizada uma análise descritiva do banco de dados de brucelose humana do SINAN no período 2014–2018, segundo atributos relacionados com pessoa, tempo e lugar, considerando-se a população que aparece representada por todos os casos notificados e confirmados nas 27 unidades federativas do Brasil. Esta pesquisa envolveu a utilização dos seguintes materiais e fontes de informação:

- a) Notificações de casos de brucelose humana no Brasil (CID 10 - A23 - A23.9) do banco de dados do SINAN no período 2014–2018, resultantes da Ficha Individual de Notificação (FIN) e da Ficha de Notificação/Conclusão (FNC);

b) Dicionários de dados do SINAN - SINAN NET - Versão 5.0 - novembro/2018;
e

c) Projeções da população brasileira do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por sexo e idade do período 2010–2060.

O banco de dados do SINAN contendo dados secundários notificados até o dia 21 de janeiro de 2019 foi solicitado ao Ministério da Saúde no dia 08 de outubro de 2019 por meio do Serviço de Informação ao Cidadão (SIC), processo digital número 25820.007537/2019-96. As variáveis recebidas corresponderam ao município de notificação, unidade federativa notificadora, dados do paciente (idade, sexo, condição de gestante, raça-cor e escolaridade), município de residência, zona, classificação final, local provável da fonte de infecção (caso autóctone do município de residência), doença relacionada ao trabalho e evolução do caso. Concomitantemente, foi realizado um levantamento bibliográfico sobre publicações científicas disponíveis na plataforma de busca Google Acadêmico.

Os dados populacionais para o cálculo da incidência anual de casos de brucelose humana por ano e por Unidade Federativa (UF) foram obtidos e selecionados a partir das informações disponíveis no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população do Brasil e unidades da federação por sexo e idade: 2010–2060. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>>.

A análise geográfica do comportamento de padrões sobre os casos da brucelose humana por município, foi realizada mediante a construção de um mapa de distribuição espacial. O conjunto da obra digital de mapas foi gerado através da utilização da versão QGIS 3.22.9-Bialowieza (64 bits). Foi elaborado também um mapa de densidade (Mapa de Kernel) utilizando a ferramenta Mapa de Calor da versão QGIS 3.22.9-Bialowieza (64 bits), onde foram definidas as classes para identificação das regiões de maior densidade. Tanto para o Mapa de Kernel como para a espacialização com casos de brucelose humana por município, os shapefiles usaram a base cartográfica do IBGE. Os shapefiles usaram a base cartográfica do IBGE, cuja malha municipal pode ser encontrada em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais/15774-malhas.html>

A matriz de distância na elaboração do mapa de densidade (Mapa de Kernel) utilizando a ferramenta Mapa de Calor, foi calculada usando o parâmetro de análise vetorial de matriz no próprio software. Foram analisadas Áreas com maior número de casos de brucelose humana por metro quadrado de superfície conforme identificação visual de densidade de kernel em função quártica, que foi utilizada para delimitar a densidade de kernel no mapa construído. A pesquisa de raio correspondeu a 83.560 metros baseado no desvio padrão e distância entre cada centróide e agrupamento de casos, do mesmo modo para valores mínimos o raio foi de 55.132 metros.

Os dados secundários analisados não incorporaram nenhuma variável com informação pessoal que poderia colocar em risco a identidade ou exposição pública de pessoas. Os responsáveis pela pesquisa fizeram questão de respeitar os princípios éticos para condução de pesquisa e manejo responsável das informações. Por se tratar de uma pesquisa sem envolvimento de seres humanos, que não permite a identificação de indivíduos, foram utilizados dados secundários obtidos por meio de SIC. Não foi necessário apresentar o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/CONEP/Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os resultados da pesquisa estão condicionados pela fragilidade do diagnóstico e subnotificação de casos relacionados a essa doença no Brasil, particularmente, afetando o cálculo da sua incidência anual. Além disso, a escassa completude das informações presentes nos registros digitais do SINAN impossibilitou a realização de outras análises mais aprofundadas e detalhadas sobre a situação epidemiológica.

4.3 RESULTADOS

Analisada a série histórica do período 2014–2018 e calculada a incidência por cada 100.000 habitantes, foram notificados no Brasil, 3.612 casos suspeitos de brucelose humana, sendo que 25% foram confirmados, 58% foram descartados, 11% foram inconclusivos e 6% não apresentavam informações. Observou-se um crescimento de notificações de 29% entre os anos de 2014 e 2015, 47% entre 2015 a 2016, e 24% entre 2017 e 2018 (**Figura 4.1**). Apenas no período 2016–2017 foi verificado um decréscimo de notificações de 10%.

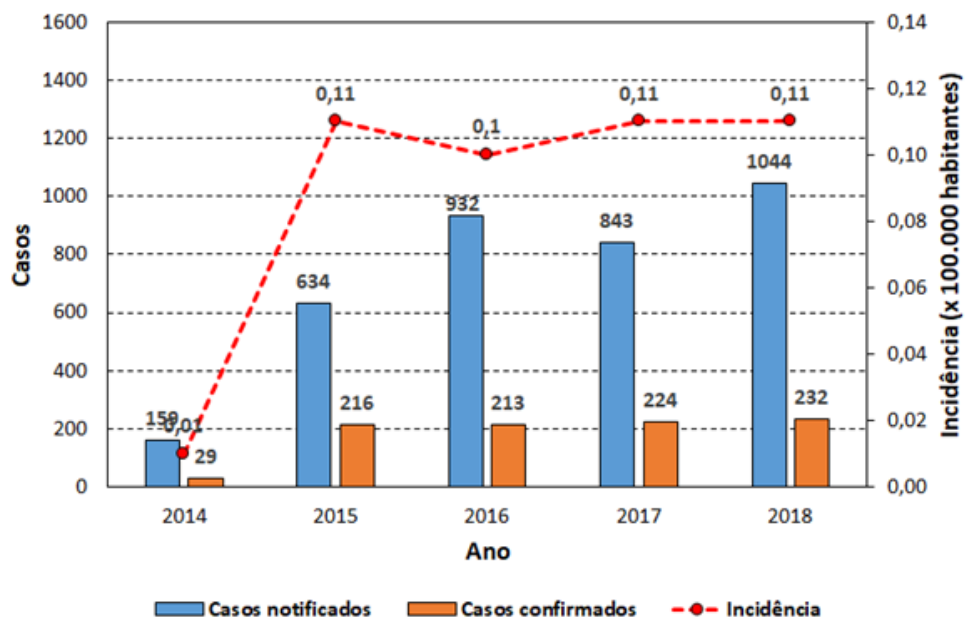


Figura 4.1. Casos notificados e confirmados da brucelose humana no Brasil (2014–2018) junto ao cálculo da incidência em cada 100.000 habitantes

Conforme o cálculo da incidência de casos de brucelose humana confirmados por ano e por Unidade Federativa (UF), observa-se que os estados de Rondônia, Mato Grosso, Tocantins, Santa Catarina e Paraná, destacam-se pôr altas incidências de brucelose humana superiores a 0,5. Outros estados como Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, e Rio Grande do Norte se encontram abaixo de 0,18 ao longo da série. O estado de Rondônia foi o que apresentou a maior incidência do período com 2,01 (**Figura 4.2**).

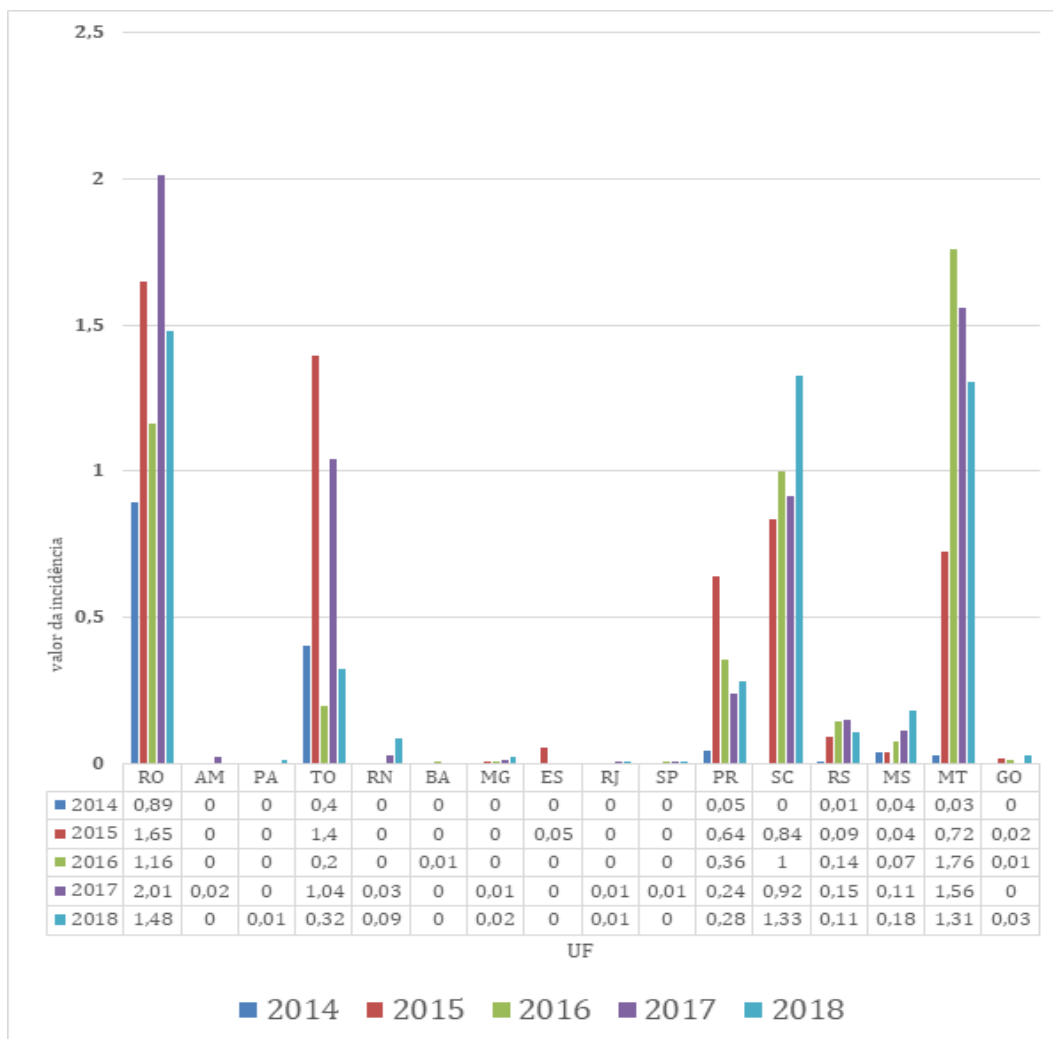


Figura 4.2. Distribuição temporal do cálculo da incidência cada 100.000 habitantes por Unidade Federativa no Brasil (2014–2018).

A espacialização de casos confirmados de brucelose humana por municípios de residência dos pacientes, apresenta uma concentração de casos na região Sul e Centro-Oeste, sendo destaque os municípios afetados no oeste do estado de Santa Catarina e sudoeste do Paraná, casos confirmados quase uniformemente nos municípios do estado de Rondônia, além de concentrações de casos confirmados no norte do Mato Grosso e norte do Mato Grosso do Sul. Tanto a Amazônia ocidental como a região Nordeste apresentam poucos casos registrados nos seus municípios (**Figura 4.3**).

A espacialização de casos confirmados de brucelose humana por municípios de residência dos pacientes utilizando o Mapa de densidade Kernel, apresenta uma concentração de casos na região Sul (oeste do estado de Santa Catarina, norte do Rio Grande do Sul e sul do Estado do Paraná). Um outro foco de menor concentração pode

ser encontrado no Sudeste de Rondônia, e no oeste do Mato Grosso. Também, no norte do Tocantins, sul do Pará e sul do Maranhão (**Figura 4.4**).

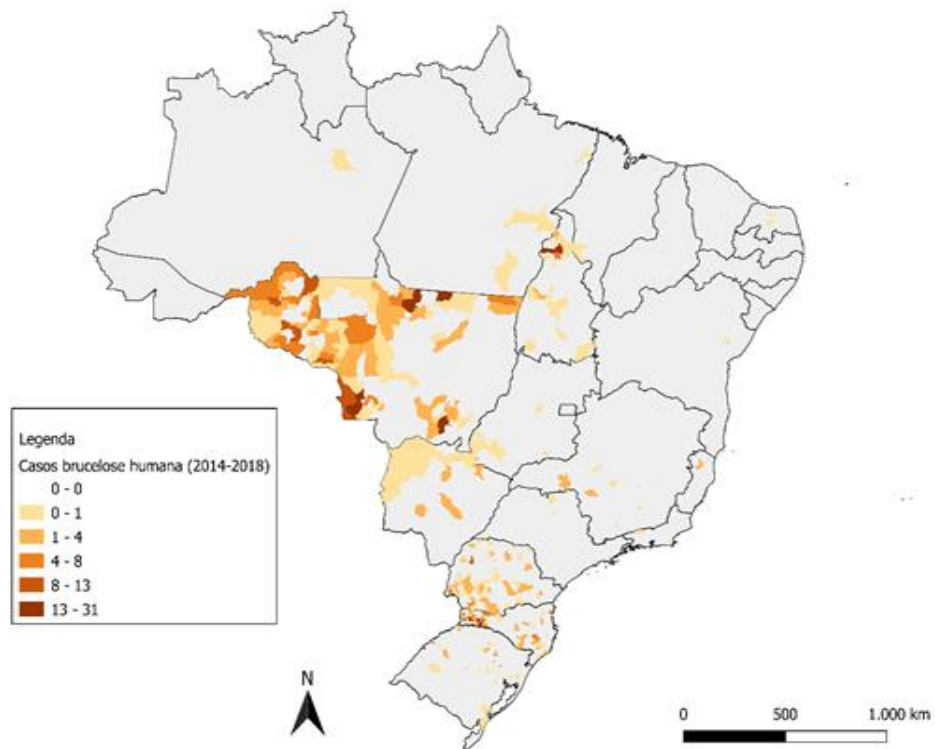


Figura 4.3. Espacialização dos casos confirmados de brucelose humana no Brasil por município de residência entre 2014–2018.

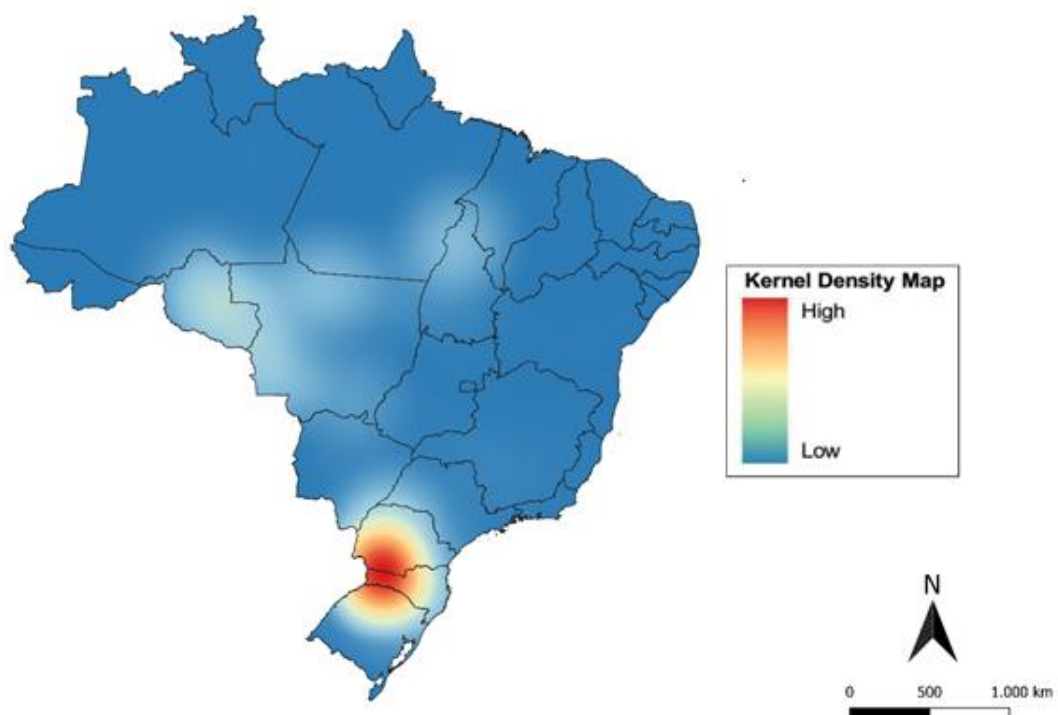


Figura 4.4. Espacialização dos casos confirmados de brucelose humana no Brasil por município de residência, conforme densidade Kernel (2014–2018).

Dos 914 casos confirmados, 19% foram notificados pelos estados da região Norte, 0,5% pela região Nordeste, 2% pela região Sudeste, 56% pela região Sul e 22% pela região Centro-Oeste. Em relação aos casos distribuídos por sexo, 75% corresponderam a casos masculinos e 25% a casos no sexo feminino.

Com relação aos casos relacionados ao trabalho, 53% dos registros apresentavam relação ocupacional, 22% não apresentavam essa ligação, 6% dos registros foram preenchidos como ignorados e 21% apareciam sem registro. Entre as faixas etárias que mais casos apresentaram por ano, o grupo mais afetado encontrou-se na faixa etária que vai entre os 30 a 39 anos de idade (26%), seguido pelo grupo de 20 a 29 anos com 23% e a faixa que vai de 40 a 49 anos com 19% (**Figura 4.5**).

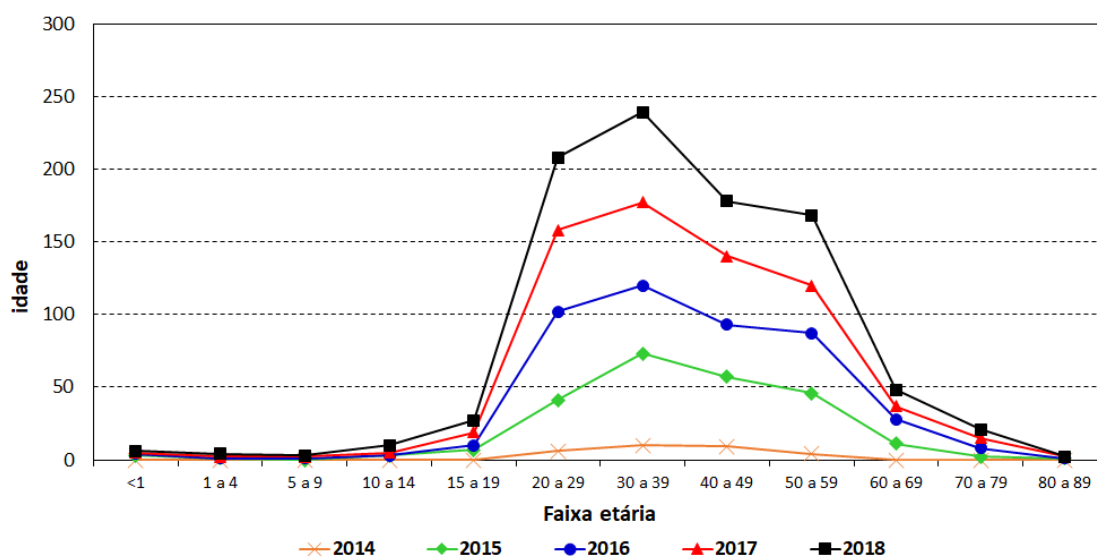


Figura 4.5: Casos confirmados de brucelose humana por faixa etária (2014–2018).

Com relação à zona de residência dos pacientes, a maior proporção de casos correspondeu à zona rural (50%), seguidos das zonas urbana (45%) e periurbana (1%). Quatro por cento dos registros não foram preenchidos e um registro figurou como ignorado. Finalmente, 68% dos casos foram autóctones do município de residência e provável local de infecção, 7% foram alóctones, 8% foram registrados como indeterminados e 18% apresentaram registros sem preenchimento. Quando considerada a evolução dos casos, 63% evoluíram para cura, 18% foram registrados como indeterminados, 19% não apresentaram registros e dois casos não evoluíram para cura.

4.4 DISCUSSÃO

Entre os principais resultados desse trabalho, é possível demonstrar que existem dados sobre casos de brucelose humana reportados oficialmente ao longo dos anos (2014 a 2018) ao SINAN, divergindo do afirmado por Bernardi et al. (2022). Por outro lado, estes resultados obtidos também constataam que a brucelose humana é uma doença endêmica no Brasil, corroborando a observação apontada por Bernardi et al. (2022) que analisaram as notificações de 131 municípios da zona oeste do estado de Santa Catarina no período 2013–2018. A análise geográfica do comportamento de padrões sobre os casos da brucelose humana por município permite observar maior concentração de casos confirmados no estado de Santa Catarina e no estado de Rondônia. Casualmente, os estados que mais realizam notificações de casos e onde a doença é de notificação compulsória (SOUSA et al., 2020). Segundo López et al. (2008) e Cardoso e Costa (2012), a incidência em zonas endêmicas pode variar entre menos de 0,01 a mais de 200 casos por cada 100.000 habitantes.

Os casos de brucelose humana notificados ao SINAN estão aumentando no país, fato que também foi ressaltado no Relatório de Recomendação da CONITEC N° 254 do ano de 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) e mencionado por outros autores (TUON et al., 2017); BERNARDI et al., 2022). Tuon et al. (2017) também relataram um aumento na exposição acidental à *Brucella* spp. no país. Porém, o aumento de casos notificados constatados no presente estudo poderia estar relacionado com as discussões iniciadas pelo Ministério da Saúde junto aos estados sobre a vigilância da doença. Essas discussões estão documentadas desde 2016, constituindo-se em uma índole propositiva sobre a estruturação da vigilância da brucelose humana no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A maior sensibilidade e preparação das equipes da atenção primária e da Vigilância Epidemiológica nos estados também podem ter contribuído para essa estruturação. Por outro lado, os casos confirmados, com exceção do ano de 2014, não apresentaram crescimento significativo, acompanhando a tendência crescente da notificação, o que pode estar associado a problemas de diagnóstico laboratorial.

Apesar de que as notificações dos casos de brucelose humana deveriam ser de caráter compulsório (MAURELIO et al., 2016), até o momento, a doença não integra a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública do Ministério da Saúde (BERNARDI et al., 2022; BRASIL, 2021). A notificação compulsória da doença é obrigatória apenas em alguns estados como Paraná, Santa

Catarina, Rondônia e Tocantins, por causa da relevância epidemiológica nesses estados e regiões (SOUSA et al., 2020). Assim também, é de notificação compulsória nos estados de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Minas Gerais.

O fato de não ser uma doença de notificação compulsória pode estar induzindo em uma importante subnotificação de casos, dificultando o conhecimento da verdadeira dimensão da situação (BERNARDI et al., 2022). Portanto, a ausência de um mecanismo específico de notificação pode estar disfarçando a real incidência da doença e suas variáveis, lembrando que, em zonas endêmicas, os casos poderiam ser várias vezes superiores aos oficialmente reportados (CORBEL, 2006; LAWINSKY et al., 2010; SOARES et al., 2015). Conseqüentemente, a baixa incidência relatada em áreas endêmicas pode refletir falhas de vigilância e de notificação, podendo, junto com os problemas de diagnóstico, condicionar a verdadeira incidência (LAWINSKY et al., 2010). Não obstante, quando os sistemas de saúde não estão bem organizados a nível nacional, observa-se que os dados oficiais subestimam a real situação da brucelose nos humanos (GHANBARI et al., 2020). Em Portugal, apesar da brucelose humana constituir-se numa das três zoonoses mais frequentes, considerada de notificação compulsória, a prevalência continua desconhecida. Faltam estudos sobre prevalência e incidência, por isso não foi possível identificar, até o momento, as espécies de *Brucella* causadoras da infecção na grande maioria dos casos notificados (PELERITO et al., 2017).

Outro fator importante refere-se à escassa completude das informações presentes nos registros digitais do SINAN, particularmente o vital preenchimento do campo N° 40 (doença relacionada ao trabalho) da Ficha de Notificação/Conclusão que condiciona enormemente o entendimento de uma característica epidemiológica fundamental. Por outro ângulo, a fragilidade dos dados, produto da subnotificação, também condiciona, de forma importante, a construção e dimensão dos orçamentos para a compra e distribuição dos estoques de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) que são oferecidos normalmente para o tratamento da brucelose humana no Brasil. Segundo Laine et al. (2022), experiências internacionais de financiamento no fortalecimento da vigilância nacional nos países demonstraram ter um impacto positivo na completude e representatividade dos dados que foram enviados ao sistema nacional de registro de casos. Esta questão poderia ser prevista antes da brucelose humana ingressar na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública e poderia ajudar a melhorar a notificação, qualidade dos registros realizados e compreensão da situação nacional.

No Brasil, a alta prevalência da brucelose animal nas diferentes regiões supõe uma alta taxa de incidência da doença em humanos, mas, os poucos, casos humanos relatados podem estar indicando problemas de diagnóstico clínico, produto dos sintomas amplamente inespecíficos, causando um baixo índice de suspeita médica ou sendo confundida com outras doenças (LAWINSKY et al., 2010; HOMEM et al., 2016; SCHMITT et al., 2017; NOGUEIRA et al., 2022). Geralmente subnotificada, os casos plausíveis de serem monitorados pelos profissionais da saúde e centros de atendimento dificilmente conseguem ajudar a conhecer a real incidência, já que os casos de leve sintomatologia são propensos a serem erroneamente diagnosticados ou não notificados (CORBEL, 2006). Além da dificuldade no diagnóstico, muitas pessoas não procuram atendimento médico diante do aparecimento de sinais e sintomas (SCHMITT et al., 2017). Dessa forma, observa-se uma estrutura diagnóstica incipiente no país para poder atender esse desafio, existindo falhas na identificação da doença pela baixa sensibilidade e especificidade dos testes laboratoriais rotineiros. Os laboratórios de saúde pública ainda estão em fase de implementação e implantação de uma estrutura adequada para padronização do diagnóstico da brucelose humana (LAWINSKY et al., 2010). Por conseguinte, o país enfrenta problemas de diagnóstico laboratorial da brucelose humana, falta de qualidade e padronização dos testes laboratoriais (SCHMITT et al., 2017).

A atual estrutura diagnóstica laboratorial disponível nos laboratórios de saúde pública da rede LACEN (BRASIL, 2021a) pode não estar atendendo totalmente as necessidades e os importantes desafios que apresenta o diagnóstico laboratorial da doença. Assim, os estudos que estão sendo utilizados de forma rotineira nos estados para realizar a triagem e confirmação de casos, tanto como, as metodologias utilizadas, podem não ser eficientes na detecção do patógeno em todos os estágios da doença e na caracterização de todas as espécies de *Brucella* e suas biovariedades com potencial zoonótico patogênico para os seres humanos. Essa caracterização é fundamental para a Vigilância Epidemiológica Nacional. Segundo Franck et al. (2018), como os erros de diagnóstico são frequentes e geram discrepâncias entre o número real de casos humanos relatados em uma região, conduzir uma vigilância precisa é um pilar importante no processo.

O diagnóstico final da brucelose humana também deve transitar pela combinação de muitas abordagens LAWINSKY et al. (2010), Portanto, deverão ser definidos critérios e métodos diagnósticos que proponham uma padronização de um teste laboratorial seguro e eficaz e a implantação de laboratórios especializados que permitam melhorar o

diagnóstico laboratorial existente, com ênfase na caracterização das diversas espécies e subespécies patogênicas de *Brucella* circulando nos animais e humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SCHMITT et al., 2017; SOUSA et al., 2020).

Visto que apenas alguns estados brasileiros realizam levantamentos epidemiológicos, há necessidade de mais estudos acerca da situação da brucelose no país, assim como, na geração de mais políticas públicas e na estruturação da vigilância epidemiológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; SOUSA et al., 2020). Também, devem ser desenvolvidos programas para facilitar a notificação e realizar vigilância ativa, questão que não é realizada rotineiramente no país (SELEEM et al., 2010; LEMOS et al., 2018). Do mesmo modo, devem ser realizadas pesquisas regionais e nacionais para aumentar a compreensão epidemiológica e distribuição espacial dos casos humanos e animais (SOUSA et al., 2020; BERNARDI et al., 2022). Nesse sentido, é fundamental tentar compreender o contexto em que a doença acontece e caracterizar o fenótipo e genótipo das cepas mais prevalentes em cada região geográfica (PELERITO et al., 2017; MORENO et al., 2022).

Deve-se melhorar a compreensão da epidemiologia da brucelose para poder formular planos de prevenção e controle regionais e nacionais, bem como, melhorias na capacitação dos profissionais da saúde em diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. Além disso, é importante a realização de ações de educação em saúde para os trabalhadores e população com risco de exposição. Da mesma forma, devem existir condições para realizar investigações epidemiológicas, análises integradas de dados e comunicação situacional, desenvolvidas por profissionais especialmente preparados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; LEMOS et al., 2018; SOUSA et al., 2020; LAINE et al., 2022; NOGUEIRA et al., 2022).

Considerados de alta relevância, devem estar disponíveis instrumentos de vigilância epidemiológica que orientem os profissionais de saúde em todos os procedimentos e ações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017; SOUSA et al., 2020). Em especial, devem estar disponíveis protocolos para: orientar as condutas diagnósticas, definições de casos e condutas terapêuticas para o tratamento de grupos específicos como crianças, gestantes e outros grupos de risco. Como também, para o estabelecimento das condutas não medicamentosas e atendimento das diversas manifestações, casos focalizados e complicados como a neurobrucelose, cardiobrucelose, espondilite e sacroilíte (TUON et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Devem-se desenvolver ainda recomendações para os casos que demandam tratamento profilático e manejo pré- e pós-exposição, colocando particular foco na detecção dos casos crônicos e assintomáticos (TUON et al., 2017). Portanto, as informações contidas em um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) deverão orientar sobre o diagnóstico e tratamento precoce efetivo de todos os casos, procedimentos de notificação, assim como, sobre a realização do monitoramento e acompanhamento ambulatorial dos pacientes, contemplando todas as particularidades.

Em consequência, a brucelose humana deve ser avaliada e priorizada, redirecionando recursos relacionados à saúde para estruturar e fortalecer a vigilância epidemiológica nacional, devendo ser eficaz e ter o objetivo de reduzir a morbimortalidade, trabalhando coordenadamente com o controle sanitário animal, alertando a vigilância sanitária nas eventuais suspeitas de contaminação de alimentos e comunicando a vigilância epidemiológica sobre os focos de infecção (LAWINSKY et al., 2010; LAINE et al., 2022). Ações e medidas de vigilância sanitária são recomendadas (MEIRELLES-BARTOLI et al., 2014). No entanto, o controle eficaz da doença, tanto nos rebanhos quanto na população humana, demanda a integração dos órgãos de saúde animal e humana, atuando de forma conjunta e compartilhando informações de casos, considerando, para isso, que a confirmação de casos humanos pode ser também uma importante fonte de informação que ajude na vigilância da doença nas populações animais (CORBEL, 2006; SOUSA et al., 2016).

Pelos motivos expostos, deve acontecer uma integração entre as organizações para mobilizar todos os recursos disponíveis e avaliar apropriadamente todas as estratégias, desafios e oportunidades. Os programas baseados na Saúde Única devem ser priorizados, planejados e implementados e mais pesquisas devem ser realizadas para poder compreender e atravessar as barreiras que impedem adotar a Saúde Única na prevenção e controle da brucelose (GHANBARI et al., 2020). Uma vez que, doenças zoonóticas negligenciadas e desafiadoras como a brucelose, que requerem importantes esforços institucionais para estruturar e viabilizar a vigilância epidemiológica ativa e efetiva nos diferentes níveis, necessitam de uma abordagem estratégica e integrada como a da Saúde Única. Abordagem fundamental e urgente no contexto de um funcionamento intersetorial, transdisciplinar, participativo, coordenado, cooperativo e colaborativo entre os sistemas de saúde humana, animal e ambiental.

4.5 CONCLUSÕES

A brucelose humana é uma doença endêmica no Brasil que apresenta aumento nos casos oficialmente notificados ao longo dos anos. Casos notificados e confirmados de brucelose humana foram detectados em todas as regiões do país. A subnotificação também acontece em decorrência dos desafios no diagnóstico e por se tratar de uma doença que não é de notificação compulsória nacional. Assim, os registros oficiais incompletos e a falta de notificação de casos provocam lacunas e imprecisões nos dados epidemiológicos, fragilizando e condicionando o entendimento da situação nacional para a realização de ações em saúde no âmbito da prevenção e controle.

CAPÍTULO 5

ANÁLISE DA MORBIDADE HOSPITALAR DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES DO SIH/SUS NO PERÍODO 2014-2018

Resumo: A brucelose humana é uma doença que apresenta uma considerável morbidade humana em áreas endêmicas. No Brasil, o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do SUS permite registrar e conhecer os atendimentos das internações hospitalares sobre a doença. O objetivo da pesquisa foi conhecer e identificar temporal e espacialmente as internações por brucelose humana no Brasil como primeira causa suspeita no período 2014-2018, conforme local de residência do paciente. Foi realizada uma análise descritiva dos casos registrados no SIH/SUS de brucelose humana como causa primária, segundo local de residência, ano de atendimento, região/unidade da federação. Os resultados mostraram que 99 pessoas foram internadas por brucelose humana no país em diversos estados ao longo da série histórica. As regiões Sudeste (25%) e Nordeste (23%), foram as que tiveram maior número de internações ao longo do período de estudo, seguidas pelas regiões Sul (21%), Centro-Oeste (16%) e Norte (15%). É possível ratificar que a brucelose humana trata-se de uma doença endêmica no Brasil, ocorrendo em todas as cinco regiões geográficas do país. Dentre as ações recomendadas, destacam-se a estruturação da vigilância epidemiológica, o fortalecimento dos diagnósticos nos estados e o desenvolvimento de um Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Palavras-chaves: brucelose humana, morbidade, sinais, sintomas, diagnóstico, tratamento.

Abstract: Human brucellosis is a disease that presents considerable human morbidity in endemic areas. In Brazil, the Hospital Information System (SIH) of the SUS allows recording and knowing the attendance of hospital admissions about the disease. The objective of the research was to know and identify temporally and spatially human brucellosis hospitalizations in Brazil as the first suspected cause in the period 2007-2022, according to the patient's place of residence. The results allowed us to state that 99 people were hospitalized for human brucellosis in the country in different states along the historical series. The Southeast (25%) and Northeast (23%) regions were the ones with the most hospitalizations during the study period, followed by the South (21%), Midwest

(16%) and North (15%). It is possible to ratify that human brucellosis has been an endemic disease in Brazil over the years, occurring in all five geographic regions of the country. Among the recommended actions to reduce disease, we can highlight the structuring epidemiological surveillance, strengthening diagnosis in the states and developing a Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT).

Keywords: human brucellosis, morbidity, signs, symptoms, diagnosis, treatment.

5.1 INTRODUÇÃO

O Sistema de Informação Hospitalar (SIH) tem como objetivo principal registrar todos os atendimentos provenientes de internações hospitalares que foram financiados pelo SUS, permitindo fornecer informações quantitativas e qualitativas sobre as internações de pacientes, gerar relatórios para que os gestores possam fazer os pagamentos aos estabelecimentos de saúde e realizar avaliações de desempenho e condições sanitárias através das taxas de óbito e de infecções hospitalares informadas ao sistema (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Estes sistemas como o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do SUS foram concebidos para auxiliar na avaliação e diagnóstico das distintas ações de saúde e monitoramento do impacto das políticas públicas implantadas, colaborando também com a gerência epidemiológica (LESSA et al., 2000).

Amplamente distribuída pelos continentes e sistemas ambientais, a brucelose humana é uma doença bacteriana infecciosa e zoonótica, conhecida desde a antiguidade (ACHA e SZYFRES, 2001; PAPPAS et al., 2006, SMITS, 2013). Considerada uma das sete principais doenças zoonóticas endêmicas mais negligenciadas mundialmente e de maior importância entre as principais doenças que são transmitidas por alimentos (WHO, 2006). Estima-se que em algumas áreas endêmicas do Meio Oriente, por cada caso notificado, outros 25 a 50 não sejam oficialmente reportados (WHO, 2015). É também uma das principais doenças de ocorrência mundial que apresenta ramificações econômicas e médicas relevantes (WHO, 2014), causando impactos socioeconômicos importantes e apresentando considerável morbidade humana em áreas endêmicas (CORBEL, 2006). É uma das dez principais doenças que tem maiores impactos em pessoas de condição econômica pobre (DEAN et al., 2012). Ao longo dos tempos, a brucelose tem sido negligenciada mundialmente pelos governos e sistemas de saúde

(PESSEGUEIRO et al., 2003; CORBEL, 2006; PAPPAS, 2010). Essas características particulares descritas, possivelmente, expliquem a classificação da OMS como doença zoonótica negligenciada (RIZVI et al., 2020).

Potencialmente fatal a doença possui a capacidade de causar afetação sistêmica no corpo humano. A brucelose humana pode gerar diversas manifestações clínicas, sendo que qualquer sistema, órgão ou tecido pode ser afetado (PESSEGUEIRO et al., 2003), provocando anualmente milhares de novos casos (SAURET e VILISSOVA, 2002; ESMAEILNEJAD-GANJI e ESMAEILNEJAD-GANJI, 2019). Apresentando um período de incubação que pode variar entre 10 e 20 dias e os sintomas podem surgir vários meses após o momento do ingresso do patógeno ao organismo. Com base nas manifestações clínicas, o estágio da doença pode ser arbitrariamente classificado nas seguintes categorias: subclínica, aguda, subaguda, recorrente e crônica. No entanto, a maioria dos autores concorda na classificação baseada em apenas duas fases: aguda e crônica (CASTRO et al., 2005).

Sinais e sintomas que caracterizam a brucelose humana consistem em febre ondulante, sudorese noturna profusa, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, envolvimento frequente do sistema musculoesquelético, fadiga severa e artralgias (LAMBA et al., 2023), sendo que, muitos pacientes sofrem de infecções assintomáticas (CASTRO et al., 2005). Frequentemente, a doença não é diagnosticada oportunamente e isso contribui para o aumento da morbimortalidade do paciente (LÓPEZ et al., 2008). Nas fases iniciais, seus sinais e sintomas podem ser confundidos com outras doenças como malária (em zonas tropicais), salmonelose, febre tifóide, tuberculose e leptospirose (CASTRO et al., 2005), podendo gerar espondilodiscites em 40% dos pacientes e demais alterações osteoarticulares. Geralmente, a persistência da doença superior aos 2 meses resulta em uma infecção multissistêmica (LAMBA et al., 2023).

A cura microbiológica na brucelose humana é relativa, sendo que, em tratamentos prolongados, o risco de recaída diminui progressivamente. Ainda assim, podem ser esperadas falhas terapêuticas em 5% a 15% dos casos, consideradas como formas recidivas quando não existem complicações (ARIZA et al., 2007). O tratamento inadequado da doença é responsável pela forma crônica, grave e debilitante que gera sofrimento e sequelas de longo prazo no paciente (GODFROID et al., 2011; PANDIT e PANDIT, 2013). É uma importante doença debilitante (PANDIT e PANDIT, 2013) que muitas vezes gera casos crônicos e recorrentemente incapacitantes, que frequentemente, são caracterizados como recidivas (PESSEGUEIRO et al., 2003).

No Brasil, observa-se um aumento no número de casos de brucelose humana junto com exposições acidentais a *Brucella* spp., sendo que o manejo ideal da doença nos pacientes ainda não foi estabelecido. Portanto, destaca-se a necessidade de contar com diretrizes que detalhem as definições, diagnóstico e tratamento, assim como a profilaxia e manejo para pré- e pós-exposição, entre outras (TUON et al., 2017). Conforme o relatório de recomendação da CONITEC N° 254 de 2017 do Ministério da Saúde, recomenda-se a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Brucelose Humana. O objetivo deste estudo foi analisar a morbidade hospitalar dos casos de brucelose humana acontecidos no Brasil no período 2014-2018 e registrados no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), identificando temporal e espacialmente onde ocorreram as internações por brucelose humana no Brasil.

5.2 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento das informações relacionadas com a caracterização da morbidade da brucelose humana no Brasil com o intuito de elencar as principais características. Entre os processos estabelecidos na sua construção, foi realizado um levantamento dos casos e estados onde estão acontecendo internações por brucelose humana por ano e por estado do Brasil, segundo local de residência, entre os anos de 2014 e 2018, existentes no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Foi realizada uma análise descritiva dos casos registrados no SIH/SUS de internações por brucelose humana como causa primária, e calculadas as frequências simples e relativas. O desenvolvimento do estudo envolveu a utilização dos seguintes materiais e fontes de informação:

- Pesquisa em meios eletrônicos
- Uso de ferramenta eletrônica para a sistematização de bibliografia
- Uso de ferramenta eletrônica para visualização e apresentação dos dados obtidos do SIH (mapeamento das internações por estado, ano e local de residência) e realização de gráficos e tabelas.

As informações foram extraídas do site digital [Morbidade Hospitalar do SUS \(SIH/SUS\)](#), com informações epidemiológicas e morbidades. O filtro utilizado correspondeu a dados gerais de morbidade hospitalar do SUS, internações, por local de

residência e ano de atendimento, segundo região/unidade da federação, conforme lista CID-10: Brucelose A.23, entre os anos 2014 a 2018. A data de extração dos dados secundários do sistema foi realizada no dia 05 de maio de 2023.

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de uma busca de informações nacionais e internacionais sobre a brucelose humana em diferentes bases de dados e sistemas de informações nacionais e internacionais. A realização da pesquisa temática foi realizada em meios eletrônicos envolvendo a busca de informações em meios científico-acadêmicas na plataforma digital online Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>).

Os dados públicos e secundários analisados não incorporaram nenhuma variável com informação pessoal que poderia colocar em risco a identidade ou exposição pública de pessoas. Os responsáveis pela pesquisa fizeram questão de respeitar os princípios éticos para condução de pesquisa e manejo responsável das informações. Por se tratar de uma pesquisa sem envolvimento de seres humanos, que não permite a identificação de indivíduos e foram utilizados dados públicos, não foi necessário apresentar o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/CONEP/Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os resultados da pesquisa estão condicionados pelo escasso conhecimento das equipes da saúde sobre a doença, fragilidade do diagnóstico e subnotificação de casos no Brasil, particularmente afetando a quantitativo de registros obtidos para a série analisada. Além disso, não foi possível estabelecer as formas de transmissão da doença, nem as possíveis espécies de *Brucella* caracterizadas nos estudos que acometeram aos pacientes. Também não foi possível encontrar na base, casos de brucelose humana como causa secundária.

5.3 RESULTADOS

A análise da morbidade hospitalar dos casos de brucelose humana ocorridos nas unidades federativas, conforme local de residência do paciente, existentes no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), permitiu identificar 99 pessoas que foram internadas por brucelose humana no país em diversos estados, entre 2014 e 2022, sendo 14% em 2014, 12% em 2015, 25% em 2016, 25% em 2017 e 23% em 2018. Foram observadas quedas de 2% nas internações entre 2014 e 2015 e entre 2017 e 2018. Ainda assim, foi observada uma tendência linear ascendente ao longo da série. Este resultado

ratifica que a brucelose humana tem sido endêmica no Brasil ao longo dos anos, causando diversas internações (Figura 5.1).

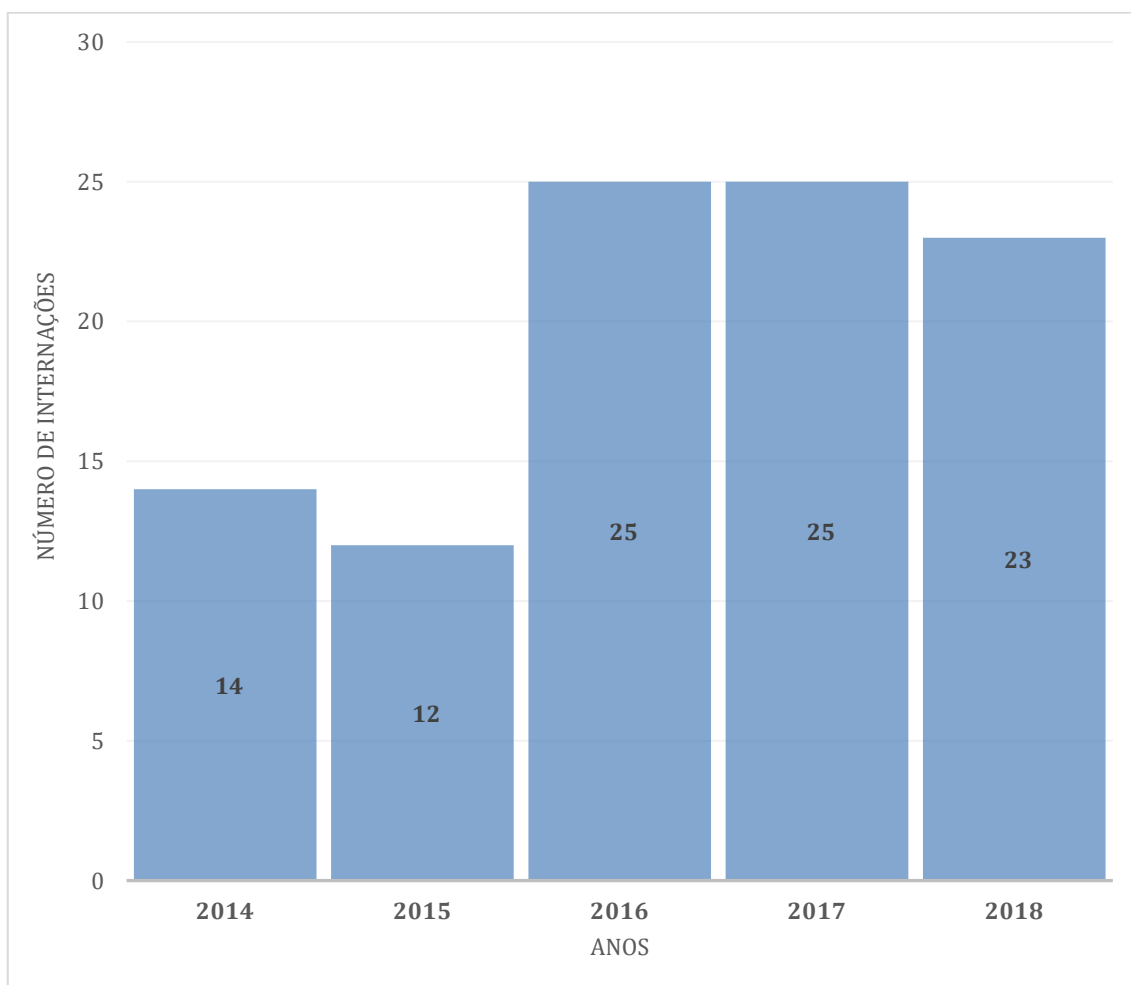


Figura 5.1. Internações por brucelose humana no Brasil no período 2014-2018.

Observa-se que as internações ocorreram em todas as regiões do Brasil. Do total de internações registradas no período, a maioria delas aconteceram em Paraná e São Paulo. Os casos de internação nesses estados podem estar associados com a existência de vigilância epidemiológica, suspeita diagnóstica, captação de pacientes da região ou extra região para acesso à infraestrutura médica hospitalar adequada para o tratamento e atenção dos casos focalizados e complicados. Em outros estados, poderiam existir escassas suspeitas clínicas iniciais que permitam realizar os estudos laboratoriais confirmatórios e posterior rápido tratamento. A demora no processo diagnóstico acrescenta o risco de focalizações e complicações que derivam em posteriores

internações. Alguns estados da região Norte como Amapá, Amazonas e Roraima, assim como da região Nordeste (Paraíba, Ceará e Alagoas) e Mato Grosso do Sul da região Centro-Oeste não apresentaram casos de internação ao longo do período (**Figura 5.2**).

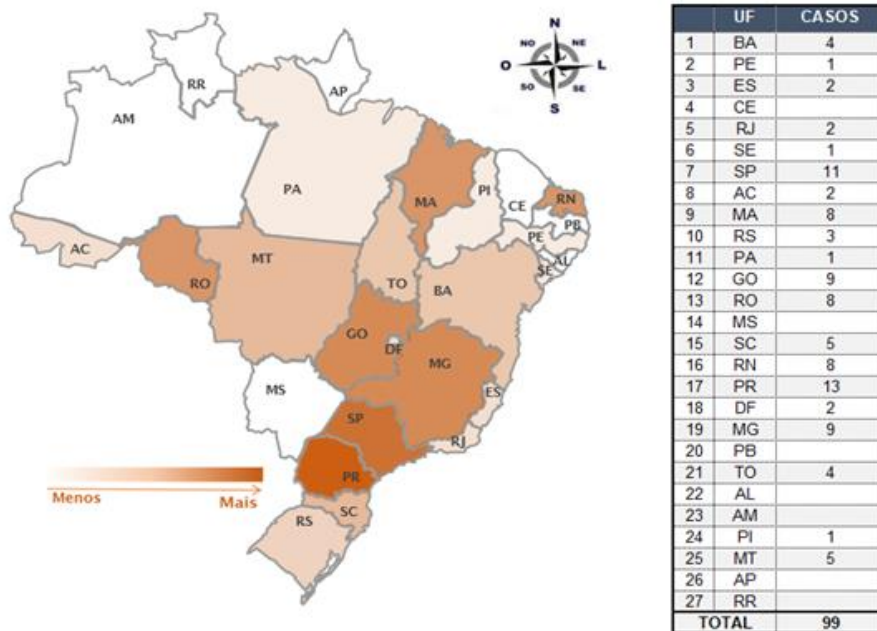


Figura 5.2. Distribuição geográfica das internações por brucelose humana no Brasil por estado (período de 2014-2018).

Com relação às internações acontecidas no período por região do Brasil, a região Sudeste foi a que teve mais internações registradas no período (25%), seguida pelas regiões Nordeste (23%), Sul (21%), Centro-Oeste (16%) e região Norte (15%). Os dados sugerem uma possível homogeneidade na quantidade de internações ao longo dos anos entre a região Sudeste, Sul e Nordeste (**Figura 5.3**).

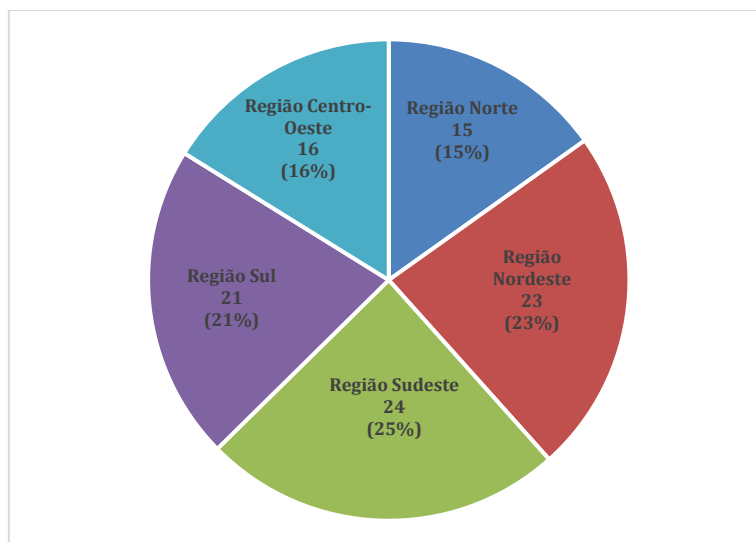


Figura 5.3. Proporção de internações de brucelose humana no Brasil, por região de residência (período de 2014-2018).

Observa-se que as internações aconteceram em todas as regiões em todos os anos, o que confirma que a doença tem sido endêmica em todas as regiões do Brasil, causando complicações como causa primária, de relevância para a saúde humana como possíveis casos focalizados e complicados que demandam atendimento hospitalar em diferentes níveis de complexidade (**Figura 5.4**).

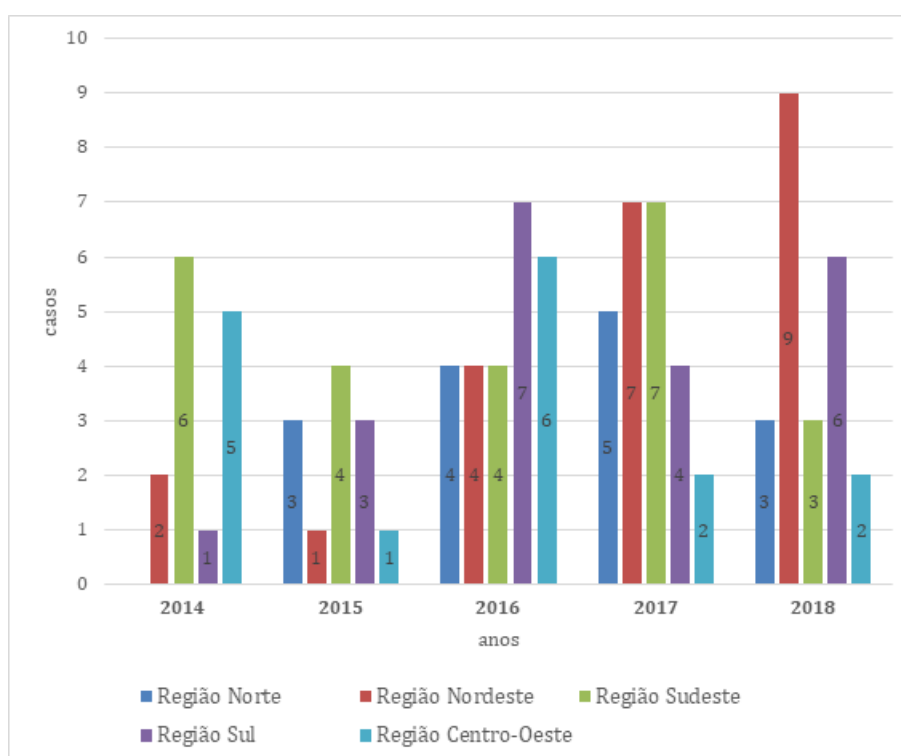


Figura 5.4. Internações de brucelose humana no Brasil, ao longo dos anos e região de residência (período de 2014-2018).

A **Figura 5.5** apresenta os casos de brucelose humana por unidade federativa e que tiveram internação hospitalar ao longo dos anos. O estado do Paraná lidera com 13% das internações, seguida de São Paulo (11%), Goiás e Minas Gerais (9%), Rio Grande do Norte, Maranhão e Rondônia (8%), Mato Grosso e Santa Catarina (5%); Bahia e Tocantins (4%); Rio Grande do Sul (3%); Distrito Federal, Rio de Janeiro, Espírito Santo e Acre (2%) e Sergipe, Pernambuco, Piauí e Pará, com 1% dos casos de internação. Além da endemia animal, a qualidade, rapidez e certa resposta diagnóstica, assim como, a população exposta e rápido tratamento iniciado, entre outros, também conseguem explicar os quantitativos achados por UF ao longo dos anos. Em áreas endêmicas, os problemas de acesso ao atendimento básico, dificuldades no diagnóstico, falta de conhecimento da doença e dos seus riscos e uma possível falta de infraestrutura hospitalar diagnóstica para o atendimento dos casos e das suas complicações devem ser consideradas.

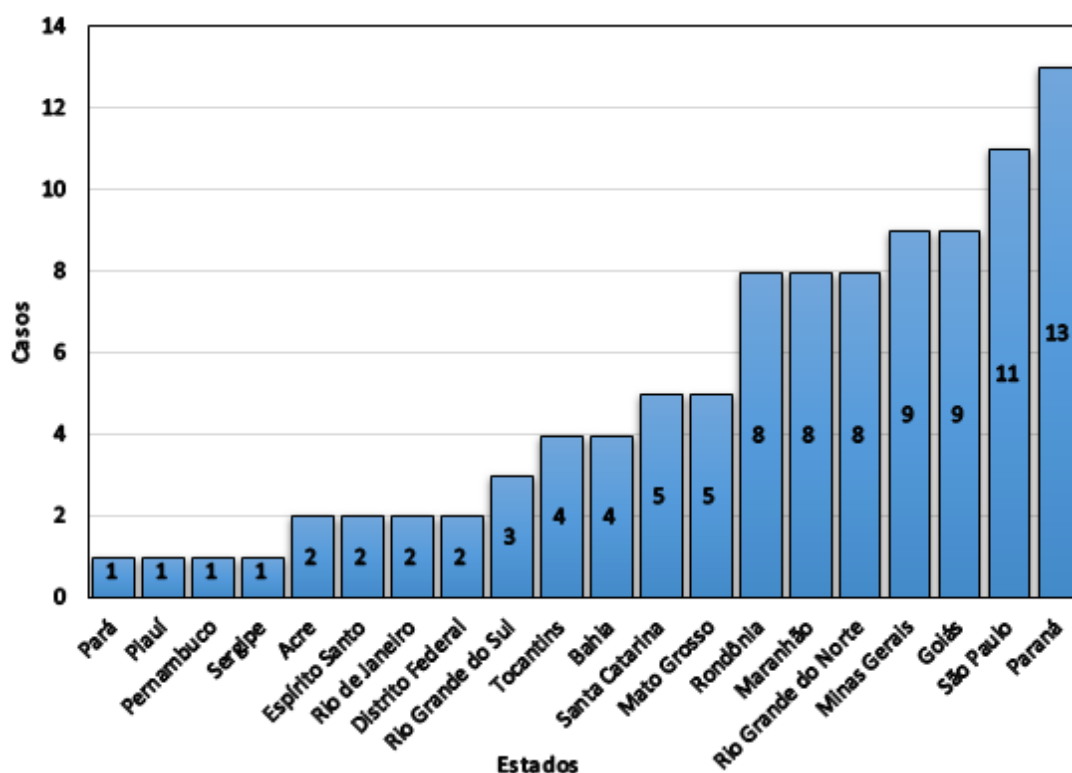


Figura 5.5. Internações por brucelose humana no Brasil por UF no período 2014-2018.

5.4 DISCUSSÃO

Com a capacidade de gerar complicações em diferentes órgãos e sistemas do corpo humano, a brucelose humana é uma doença que gera alta preocupação, principalmente, no setor de saúde (CORBEL, 2006; PESSEGUEIRO et al., 2003; PANDIT e PANDIT, 2013). Podendo causar um quadro clínico inespecífico e polimórfico, pautado por diversas manifestações e apresentações atípicas, a doença se configura como um verdadeiro desafio para os profissionais da saúde que desconhecem, ou pouco conhecem sobre seu potencial. Em muitas oportunidades, ficam casos sem diagnóstico e/ou confunde-se o quadro com uma síndrome de Febre de Origem Desconhecida (FOD) ou Febre de Origem Obscura (FOO) (CORBEL, 2006; LÓPEZ et al., 2008; MELZANI et al., 2023; LAMBA et al., 2023). A capacitação para o efetivo e rápido diagnóstico da brucelose humana, tratamento, vigilância e gestão da doença nos países em desenvolvimento enfrenta inúmeros desafios (PLUM et al. 2013).

Em áreas endêmicas de malária, febre tifoide, leptospirose e febre Q, suspeita-se primeiro destas doenças. Em outras oportunidades, confunde-se com outras causas febris na sua apresentação aguda ou com tuberculose em sua forma subaguda (MELZANI et al., 2023). Semelhantes com a tuberculose humana, as características clínicas, radiológicas, bioquímicas e histopatológicas da brucelose crônica poderiam favorecer um diagnóstico errado dos pacientes, em locais onde ambas doenças são endêmicas. Assemelhando a tuberculose e à sífilis a doença pode afetar todos os tecidos e sistemas do corpo (LAMBA et al., 2023). Em algumas regiões do planeta é comumente diagnosticada após falha na resposta aos tratamentos contra malária, febre tifoide ou tuberculose (KUNDA et al., 2007). Mehari et al. (2021) acharam que a prevalência da brucelose humana em pacientes com febre na área de estudo foi maior do que a prevalência de malária. Portanto, sugere-se que exista suspeita de brucelose humana como diagnóstico diferencial. Steinmann et al. (2006) relataram que o diagnóstico de uma doença febril em Mali estava sendo frequentemente associada com a malária, ignorando a importância de doenças zoonóticas como a brucelose.

Considerando que as manifestações clínicas são vagas, pouco ou diretamente não se suspeita da doença (PANDIT e PANDIT, 2013) os profissionais da saúde, em especial, os médicos da assistência primária devem tomar conhecimento e considerar a brucelose em seu diagnóstico diferencial de doença febril e doenças com focos musculoesqueléticos peculiares (FRANCO et al., 2007). O histórico clínico detalhado do paciente, incluindo

seu histórico ocupacional e social, informações epidemiológicas locais, alta suspeita e estudos laboratoriais devem formar parte dos procedimentos essenciais para o rápido e certo diagnóstico (PANDIT e PANDIT, 2013). Diagnóstico laboratorial que depende de um robusto sistema que no Brasil ainda não conseguiu atender os enormes desafios que essa doença apresenta (LAWINSKY et al. (2010) e SCHMITT et al. (2017).

Ao longo dos anos, existiu um esforço realizado pelo Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT), instituído pela Instrução Normativa nº 2, de 10 de janeiro de 2001 e revisado através da Instrução Normativa nº 10, de 03 de março de 2017, cujo objetivo era reduzir a prevalência e a incidência da brucelose animal em bovinos e bubalinos, visando a erradicação (MAPA, 2022). Dessa forma, conforme o PNCEBT continua operando, poderíamos esperar uma menor incidência humana e internações. Exemplos de ações efetivas foram apresentadas por Pinn-Woodcock et al. (2023) destacando o percurso realizado pelos Estados Unidos para erradicar a doença nos animais de produção e conseqüentemente, reduzir os casos e internações humanas, assim como, exemplos e oportunidades que podem chegar desde a Saúde Única para aprimorar a situação.

A presente análise não permitiu estabelecer os casos da doença como causa secundária ou terciária de internação, já observada na literatura também, como causa concomitante com outras doenças como Malária e COVID19, segundo relatos de Badiaga et al (2005), Elzein et al. (2020), Güven (2021), Sirajudeen et al. (2021) e Shabani & Ghadimi (2022). A falta de conhecimento e negligência sobre a realidade de uma doença multisistêmica, que apresenta múltiplas rotas de infecção, difícil diagnóstico, tratamento e controle, somado com a falta de um protocolo oficial sobre diagnóstico e tratamento que possa ser utilizado pelos estados como referência para evitar internações, agrega mais elementos na caracterização de uma condição de risco e esclarece sua condição de doença negligenciada. Nesse sentido, a existência de uma normativa em alguns estados onde a doença é de notificação compulsória, conforme mencionado por Tuon et al. (2017) e SOUSA et al. (2020), assim como, a existência de Protocolos Estaduais de Diagnóstico e Tratamento de Brucelose Humana nos estados do Paraná e Santa Catarina (TUON et al., 2017; BERNARDI et al., 2022), poderiam estar influenciando os resultados em alguns estados e regiões.

O Ministério da Saúde que oferece duas opções de terapia para o tratamento gratuito da brucelose humana através do SUS no Brasil, já evidenciou a necessidade de estruturar a vigilância epidemiológica da doença a nível federal, assim como, sensibilizar os estados

e desenvolver um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para, entre outras, poder orientar o diagnóstico e as correspondentes terapias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

5.5. CONCLUSÕES

Com base na análise das internações de pacientes registradas no período 2014-2018 no SIH, que ocorreram em todas as regiões do país, tendo como causa primária de internação a brucelose humana, é possível ratificar que a brucelose humana tem sido uma doença endêmica no Brasil, assim como, em todas suas regiões. Também foi constatado que as internações se encontram em aumento e que apresentam relevância para a saúde humana por gerar complicações como causa primária, apresentando possíveis casos focalizados e complicações que demandam atendimento hospitalar em diferentes níveis de complexidade. Os achados sugerem a necessidade de uma estruturação da vigilância epidemiológica, o fortalecimento do diagnóstico e o desenvolvimento de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para orientar o diagnóstico e tratamento de todos os casos.

CAPÍTULO 6

ANÁLISE DOS ÓBITOS POR BRUCELOSE HUMANA OCORRIDOS NO BRASIL ENTRE 2014-2018, REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE (SIM) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Resumo: A brucelose humana é uma doença multissistêmica e potencialmente fatal que pode afetar qualquer órgão do corpo humano, provocando milhares de novos casos anualmente e mundialmente, principalmente, em zonas endêmicas. Essa doença pode causar a morte de pessoas por algumas complicações frequentes se não for tratada de forma rápida e adequada. O objetivo da pesquisa foi conhecer e identificar temporal e espacialmente os óbitos por brucelose humana no Brasil como primeira causa suspeita no período 2014-2018, conforme local de residência do paciente. Foi realizada uma análise descritiva dos casos registrados no SIM/DATASUS de óbitos por brucelose humana como causa primária e calculadas as frequências simples e relativas. Um total de cinco pessoas foram a óbito no Brasil em diversos estados ao longo da série histórica estudada. A região Sudeste lidera com três casos, seguida da região Nordeste com dois casos. Medidas de prevenção, e a implementação de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para direcionar as suspeitas, diagnóstico e tratamento poderá ser de muita utilidade na prevenção de óbitos. Grupos de risco devem ser especialmente sensibilizados.

Palavras chaves: brucelose humana, mortalidade, epidemiologia.

Abstract: The human brucellosis is a multisystemic and potentially fatal disease that can affect any organ of the human body, causing thousands of new cases annually and worldwide, mainly in endemic areas. This disease can cause death of people due to some frequent complications if not treated rapidly and adequately. The objective of this research was to know and identify temporally and geographically the deaths due to human brucellosis in Brazil as the first suspected cause in the period 2014-2018 according to the place of residence of the patient. A descriptive analysis of cases registered in the SIM/DATASUS of deaths due to human brucellosis as the primary cause was carried out, and simple and relative frequencies were calculated. A total of five people died in Brazil in different states throughout the historical series studied. The Southeast region presented

three cases, followed by the Northeast region with two cases. Prevention measures and the implementation of a Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) to address the suspicions, diagnosis and treatment could be very useful in the prevention of deaths. Risk groups must be especially sensitized.

Keywords: human brucellosis, mortality, epidemiology.

6.1 INTRODUÇÃO

Multissistêmica e potencialmente fatal, a brucelose humana provoca milhares de novos casos anualmente pelo mundo (SAURET e VILISSOVA, 2002; ESMAEILNEJAD-GANJI e ESMAEILNEJAD-GANJI, 2019). Com a capacidade de poder afetar todos os tecidos e sistemas do corpo, caracteriza-se por gerar diversas manifestações clínicas inespecíficas que impedem um rápido e certo diagnóstico, e geralmente, induzem ao erro na sua correta identificação. Febre seguida de afecção esquelética, sudorese e sintomas constitucionais são as apresentações mais frequentes experimentadas e relatadas. Comprometimento osteoarticular é observado em mais de 50% das vezes. Entre 6 a 7% dos pacientes apresentam afetações do Sistema Nervoso Central (SNC) com desenvolvimento de neuropatias periféricas, meningoencefalite, ataques isquêmicos e manifestações psiquiátricas com mudança de comportamento, entre outras patologias (PANDIT e PANDIT, 2013).

Em permanente evolução, as diferentes espécies de *Brucella* e seus biovars, muitos endêmicos de cada região e país, apresentam características epidemiológicas particulares, sendo que, a cada nova identificação de espécie, aumenta o risco para os seres humanos (PESSEGUEIRO et al., 2003; ARIZA et al., 2007). Como a capacidade de um patógeno para se adaptar às mudanças ambientais é fundamental na caracterização da sua virulência (WARETH et al, 2017) é importante considerar que a virulência do patógeno infectante que gera a brucelose humana pode apresentar variações nas diferentes regiões do mundo. Segundo Acha e Szyfres (2001), algumas espécies de *Brucella* como *Brucella melitensis*, *Brucella abortus* e *Brucella suis* (biovars 1, 3 e 4) são especialmente patogênicas e invasoras para os seres humanos.

Com a capacidade de poder imitar outras doenças infecciosas e não infecciosas, a brucelose humana pode provocar diversas manifestações clínicas que podem derivar em problemas osteoarticulares, dérmicos, gastrointestinais, respiratórios, cardiovasculares e

distúrbios neurológicos (GODFROID et al., 2011). Entre elas, as manifestações osteoarticulares (sacroilíacas e espinais) são as mais frequentes (ESMAEILNEJAD-GANJI e ESMAEILNEJAD-GANJI, 2019), comuns em até 40% dos casos (CORBEL, 2006). No entanto, como consequência da diversidade e variabilidade das características clínicas e a falta de sintomas específicos, frequentemente se gera um atraso no diagnóstico da brucelose osteoarticular (ESMAEILNEJAD-GANJI e ESMAEILNEJAD-GANJI, 2019). Por outro lado, a orquite e a epididimite são as complicações geniturinárias mais frequentes (CORBEL, 2006). Nos países endêmicos, a verdadeira incidência da Brucelose humana durante a gravidez permanece desconhecida pela ausência de testes de rotina, o que poderia estar levando à morte fetal. Diversas evidências sustentam que a brucelose é um grande problema para as mulheres grávidas, aumentando o risco de aborto espontâneo nos dois primeiros trimestres da gestação (ALSAIF et al., 2018). Segundo Corbel (2006), na gravidez, a bacteremia de brucelose humana pode causar risco de aborto espontâneo, especialmente durante os primeiros trimestres, também gerando risco de transmissão intrauterina para o lactente. Portanto, é necessário um rápido diagnóstico e imediato tratamento para poder salvar a vida do feto. Algumas complicações frequentes podem ter um desfecho fatal. Ainda assim, a morte por brucelose humana é rara e acontece em menos de 1% dos casos notificados. A endocardite infecciosa é considerada a causa mais comum de morte por brucelose humana sendo que é relatada em aproximadamente 2% dos casos, acometendo válvulas cardíacas orgânicas e próteses. Outra causa de morte por brucelose humana tem a ver com a neurobrucelose que é provocada por várias complicações neurológicas produzidas pelo patógeno. Esta invasão direta do sistema nervoso central (SNC) geralmente acontece em 5% dos casos de pacientes infectados por *Brucella melitensis*, sendo a meningite aguda ou crônica ou a meningoencefalite, as manifestações mais comuns. Outras complicações da doença no SNC são a vasculite cerebral, aneurismas micóticos, abscessos cerebrais e epidurais, infartos, hemorragia e ataxia cerebelar.

O tratamento das complicações do neurobrucelose é desafiador, devido à necessidade de atingir altas concentrações de drogas no líquido cefalorraqueano (LCR) (CORBEL, 2006). O sistema musculoesquelético também pode ser frequentemente afetado em diversos pacientes e pode apresentar um abscesso epidural que, em casos graves, se não for tratado adequadamente, pode provocar morte do paciente ou gerar quadros de deficiência neurológica permanente (ESMAEILNEJAD-GANJI e ESMAEILNEJAD-GANJI, 2019). Para Cardoso e Costa (2012), o risco para a saúde

humana por esta doença tem sido subestimado devido ao seu difícil diagnóstico. As informações básicas sobre a brucelose humana estão dramaticamente ausentes (GODFROID et al., 2011). Por conseguinte, o objetivo deste estudo foi analisar os óbitos por brucelose humana ocorridos no Brasil no período 2014-2018 e registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, identificando temporal e espacialmente os estados onde aconteceram os óbitos, segundo causa principal de óbito e local de residência.

6.2 METODOLOGIA

Para a construção deste documento técnico, foi realizado um levantamento das informações relacionadas com a caracterização da mortalidade da brucelose humana com o intuito de elencar as principais características. Uma outra instância demandou o levantamento dos óbitos acontecidos pela doença como causa principal de óbito, por ano e por estado, segundo local de residência, no período de 2014-2018 e registrados no SIM do DATASUS do Ministério da Saúde. Foi realizada uma análise descritiva dos casos registrados no SIM/DATASUS de óbitos por brucelose humana como causa primária e calculadas as frequências simples e relativas. Também foi consultada a base de dados do SINAN para o período 2014–2018.

Foram utilizados os seguintes materiais e fontes de informação:

- Pesquisa em meios eletrônicos.
- Uso de ferramenta eletrônica para sistematização de bibliografia.
- Uso de ferramenta eletrônica para visualização e apresentação dos dados obtidos do SIM (mapeamento dos óbitos por estado, por ano, local de residência) e confecção de gráficos e tabelas.
- Notificações de casos de brucelose humana no Brasil (CID 10 - A23 - A23.9) do banco de dados do SINAN no período 2014–2018, resultantes

da Ficha Individual de Notificação (FIN) e da Ficha de Notificação/Conclusão (FNC).

- Dicionários de dados do SINAN - SINAN NET - Versão 5.0 - novembro/2018.

As informações do SIM foram obtidas do Sistema de Informações sobre Mortalidade, disponível no endereço eletrônico <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Tratam-se de informações inseridas e atualizadas no sistema até janeiro de 2023. Os óbitos estão discriminados por residência, ano do óbito e unidade da federação. A doença foi selecionada conforme Categoria CID-10: A23 Brucelose. Período: 2014-2018.

O banco de dados do SINAN contendo dados secundários notificados até o dia 21 de janeiro de 2019 foi solicitado ao Ministério da Saúde no dia 08 de outubro de 2019 por meio do Serviço de Informação ao Cidadão (SIC), processo digital número 25820.007537/2019-96. As variáveis recebidas corresponderam ao município de notificação, unidade federativa notificadora, dados do paciente (idade, sexo, condição de gestante, raça-cor e escolaridade), município de residência, zona, classificação final, local provável da fonte de infecção (caso autóctone do município de residência), doença relacionada ao trabalho e evolução do caso.

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de busca de informações digitais nacionais e internacionais sobre a brucelose humana em diferentes bases de dados e sistemas de informações nacionais e internacionais, com a temática de complicações e focalizações. A realização da pesquisa em meios eletrônicos envolveu as seguintes instâncias:

I. Pesquisa de informações científico-acadêmicas na plataforma digital online do Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>).

II. Gerenciamento das informações.

As informações encontradas foram digitalizadas e organizadas em forma de texto, tabelas e figuras utilizando o *software* Microsoft Office (Microsoft Word®). Os dados tabelados obtidos do SIM/MS foram organizados em planilhas eletrônicas utilizando Microsoft Office (Microsoft Excel®).

Os dados públicos e secundários analisados não incorporaram nenhuma variável com informação pessoal que poderia colocar em risco a identidade ou exposição pública

de pessoas. Os responsáveis pela pesquisa respeitaram os princípios éticos para condução de pesquisa e manejo responsável das informações. Por se tratar de uma pesquisa sem envolvimento de seres humanos, sem a identificação de indivíduos e utilização de dados públicos, não foi necessário apresentar o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/CONEP/Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os resultados da pesquisa estão condicionados pela subnotificação de casos, escasso conhecimento das equipes da saúde sobre a doença e fragilidade do diagnóstico. Além disso, não foi possível estabelecer as formas de transmissão da doença, nem as possíveis espécies de *Brucella* caracterizadas nos estudos que acometeram os pacientes. Também não foi possível encontrar na base de dados, óbitos de brucelose humana como causa secundária.

6.3 RESULTADOS

A análise dos casos notificados ao permitiu identificar que foram a óbito cinco pessoas no Brasil, sendo a brucelose humana a causa principal de óbito. Os estados de São Paulo e Ceará apresentaram dois pacientes que foram a óbito por estado. Outro caso aconteceu no estado de Rio de Janeiro. Esta análise permite afirmar que, apesar do Ceará não ter realizado confirmações de casos de brucelose humana ao SINAN durante o período considerado, igualmente apresenta óbitos pela doença ao longo do período considerado. O único caso suspeito notificado pelo Ceará aconteceu em 2017 (SINAN, 2019). A análise não permitiu encontrar possíveis casos de óbito por brucelose humana como causa secundária (**Figura 6.1**).

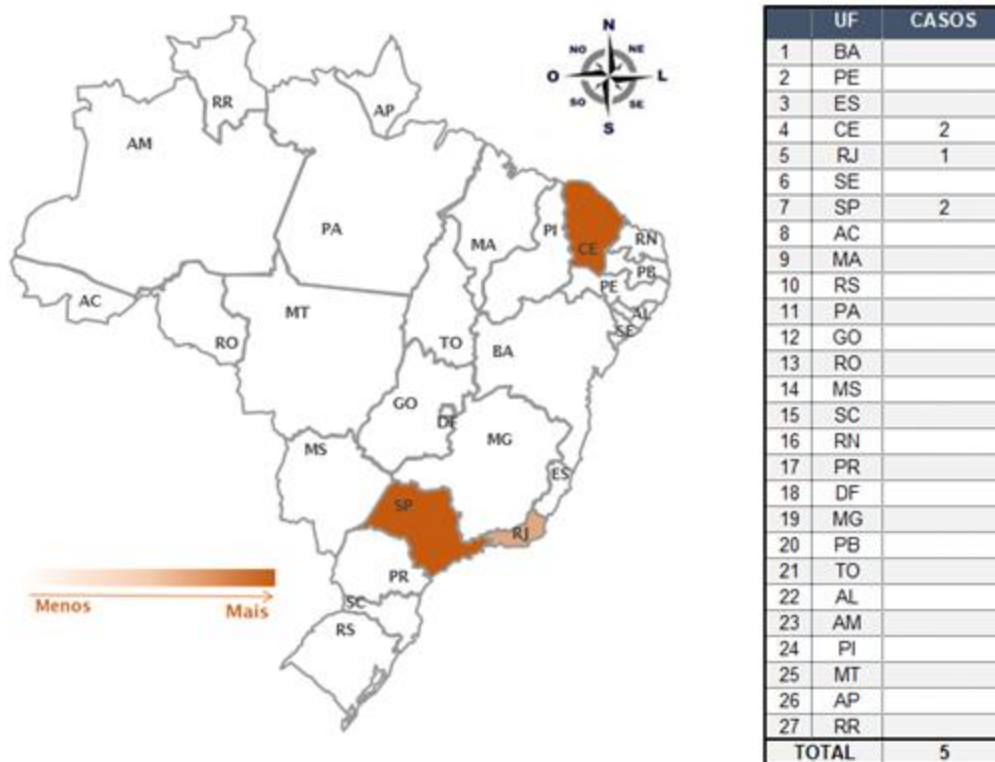


Figura 6.1: Distribuição geográfica dos óbitos por brucelose humana no Brasil no período 2014-2018.

Analisando a proporção de óbitos por brucelose humana no Brasil por região geográfica, pode ser observado que a região Sudeste lidera com três casos em números de óbitos notificados ao SIM, seguida da região Nordeste com dois casos. Levanta-se possíveis hipóteses sobre diagnósticos demorados pela dificuldade intrínseca do diagnóstico brucelose humana que facilita focalizações, complicações e evolução fatal. Comorbidades dos pacientes também devem ser consideradas, assim como, o possível atendimento precário e tardio recebido em casos complexos. Por outro lado, possivelmente, os casos críticos de outras regiões e UF do país sejam atendidos nas cidades que apresentam uma melhor infraestrutura de saúde, como em São Paulo. Neste caso, também poderia existir um melhor atendimento médico, com estrutura hospitalar e diagnóstica adequada que tivesse influencia no desenlace para casos fatais (**Figura 6.2**).

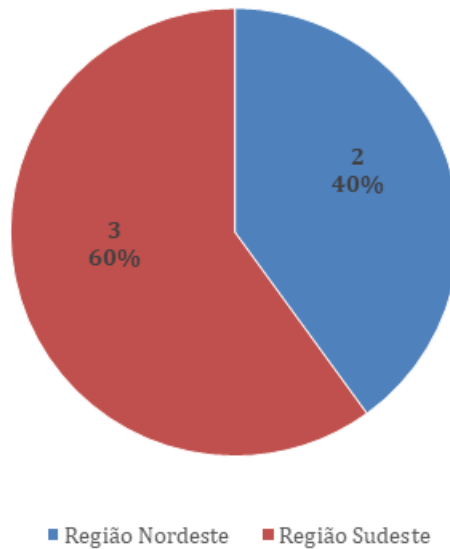


Figura 6.2: Proporção de óbitos por brucelose humana por região geográfica no período 2014-2018.

Foi possível observar que apenas três estados notificaram casos de óbitos por brucelose humana como causa principal. Em 2015, São Paulo apresentou um caso. Em 2016, São Paulo também registrou outro caso. Em 2017, foram a óbito duas pessoas no Ceará e uma pessoa no Rio de Janeiro. Considerando-se a série histórica, observa-se um aumento de óbitos em 2017 em relação a 2016. Os anos de 2014 e 2018 não apresentaram casos de óbitos por brucelose humana (**Figura 6.3**).

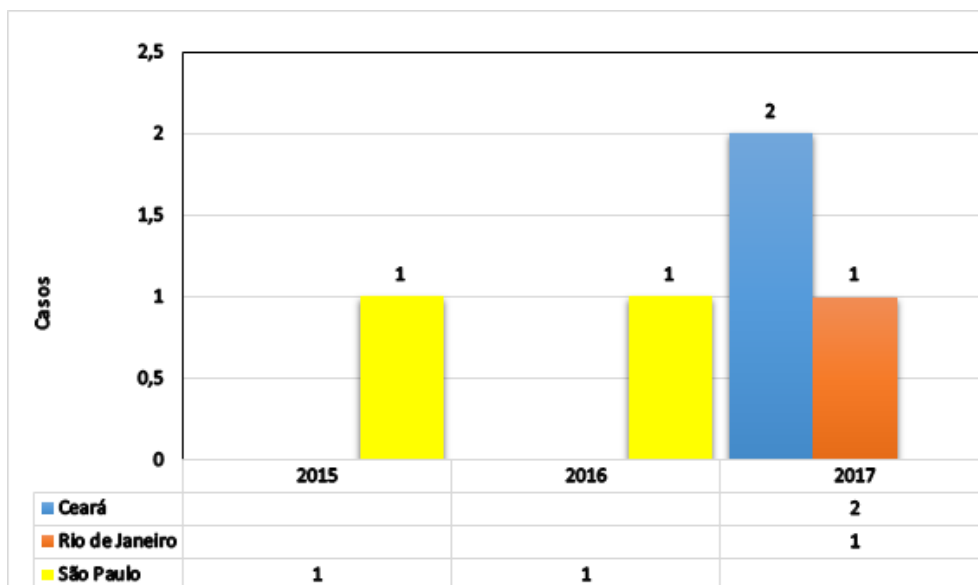


Figura 6.3: Óbitos por brucelose humana no Brasil, por ano e por unidade federativa no período 2014-2018.

6.4. DISCUSSÃO

A morte por brucelose humana não é frequente, geralmente, é inferior a 1% dos casos, raramente, levando o paciente a óbito, se for tratada adequadamente (CORBEL, 2006). Imitando outras doenças infecciosas e não infecciosas como observado por Acar et al. (1995) e Sirajudeen et al. (2021) a brucelose humana pode provocar diversas manifestações clínicas que podem derivar em problemas osteoarticulares, dérmicos, gastrointestinais, respiratórios, cardiovasculares e distúrbios neurológicos (GODFROID et al., 2011). De difícil diagnóstico por causa da sua sintomatologia inespecífica e podendo gerar uma ampla variedade de sinais e sintomas, a brucelose humana pode causar complicações severas nos pacientes, apresentando-se muitas vezes de forma assintomática e com formação de anticorpos em pessoas sem história de sintomas consistentes com brucelose. Dessa forma, quando não houver tratamento adequado, os sintomas podem persistir por dias, semanas, meses ou longos períodos de tempo. Outros sintomas podem nunca desaparecer ou reaparecer tempos depois (CORBEL, 2006; LAWINSKY et al., 2010; DEAN et al., 2012). Na história terapêutica da doença, alguns dos antibióticos como a estreptomicina recomendado para o tratamento da brucelose humana pela CONITEC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) já apresentaram resistência acentuada no combate de uma cepa de *Brucella abortus* durante o tratamento de um paciente com endocardite bacteriana subaguda (HALL e SPINK, 1947). Assim, o monitoramento da efetividade do tratamento nos pacientes é recomendável.

De acordo com os argumentos, pode ser que alguns desses casos que foram a óbito sejam produto de diagnósticos tardios, falhas terapêuticas ou de brucelose humana em pessoas com comorbidades. Fatores como maior sensibilidade para a suspeita e maior conhecimento sobre a doença pelas equipes da saúde, assim como, a inclusão de novas tecnologias, podem produzir um melhor e rápido diagnóstico para a detecção, tratamento e cura de casos. Mcdermott et al. (2013) sugeriram que o acesso a novas tecnologias e ferramentas sofisticadas de monitoramento permite oferecer melhores respostas na vigilância e direcionamento, gerando oportunidades para melhorar a prevenção e controle. Segundo Araj (2010), o correto diagnóstico da doença implica na combinação de várias abordagens como a história clínica, avaliação clínica, exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos de rotina, investigação radiológica, cultura específica para *Brucella* spp., testes sorológicos e moleculares.

Apesar de sua baixa mortalidade, a patogenicidade que apresentam algumas espécies de *Brucelas* e suas biovariedades que provavelmente circulam em diversas espécies animais terrestres e aquáticas em todas as regiões do Brasil, é muito preocupante, particularmente, para os grupos de risco. Segundo Tuon et al. (2017), a caracterização de espécies circulantes em humanos no atendimento público é inexistente ou muito limitada. Cardoso e Costa (2012) destacaram o risco para a saúde humana pela brucelose humana, sendo que a doença tem sido subestimada devido ao seu difícil diagnóstico. Segundo o Ministério da Saúde (2017), a grande maioria dos estados não possui Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da doença.

Portanto, é fundamental conhecer a realidade sobre uma doença potencialmente mortal, que ainda é pouco conhecida e difundida, de difícil diagnóstico, tratamento e controle, caracterizada pela ampla disseminação em animais e ambientes, assim como, pelas múltiplas rotas de infecção (PESSEGUEIRO et al., 2003; CORBEL, 2006; DEAN et al., 2012; MORENO, 2014).

6.5. CONCLUSÃO

Potencialmente mortal e apresentando risco infeccioso zoonótico, a doença possui potencial suficiente para afetar vários órgãos e sistemas humanos. Ocasionalmente, pode provocar a morte dos pacientes no Brasil, como foi demonstrado neste estudo. Resultados da análise permitiram afirmar que seres humanos estão indo a óbito no Brasil por causa da brucelose humana, caracterizada como primeira causa de morte. Estados que jamais confirmaram casos apresentam óbitos por brucelose humana, o que coloca em evidência os problemas de subnotificação desta doença no Brasil. As informações presentes no SIM não permitiram conhecer os casos que foram a óbito por brucelose humana como causa associada. Dessa forma, no correto diagnóstico da brucelose humana, devem ser contemplados os sinais e sintomas do paciente, os antecedentes epidemiológicos e a investigação do caso (informações contidas nas fichas de investigação), conjuntamente com os resultados laboratoriais. A demora pronunciada de todo o processo diagnóstico e no início do tratamento, poderá dar espaço para complicações, alguns deles levando o paciente a óbito. Por tanto, a estruturação da vigilância epidemiológica, o fortalecimento do diagnóstico e a implementação de um PCDT para direcionar as suspeitas, diagnóstico e tratamento poderá ser de muita utilidade na prevenção de óbitos. Medidas de prevenção

e sensibilização estabelecidas, particularmente, para os grupos de risco, são especialmente recomendadas.

CAPÍTULO 7

ANÁLISE DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA NO PERÍODO 2014-2018, REGISTRADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÕES LABORATORIAIS (GAL) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Resumo: Apresentando importantes desafios no diagnóstico laboratorial, a brucelose humana no Brasil ainda permanece pouco conhecida, negligenciada e subnotificada. Este estudo teve, como objetivo, analisar os dados registrados no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Ministério da Saúde, no período 2014-2018. Os registros indicaram que foram solicitados pelas unidades federativas, 30.353 exames, dos quais foi realizado um total de 24.119 exames. Um total de 47% dos exames foram solicitados pela região Sul do país, 45% pela região Norte, 5% pela região Centro-Oeste, 2% pela região Sudeste e 1% pela região Nordeste. Quatro exames realizados correspondiam a estrangeiros. Todas as regiões do país vêm solicitando testes para brucelose humana e todas as UF solicitaram testes para brucelose humana durante o período considerado. Rondônia foi o estado que mais solicitou exames de brucelose humana. Paraná foi o estado que teve mais exames positivos. A maioria dos exames realizados com resultado positivo (74%) foi do sexo masculino. Estes resultados evidenciam um enorme potencial para as correlações e complementações com os dados e estudos da base do SINAN, permitindo aprimorar a vigilância epidemiológica e as ações de prevenção e controle da brucelose humana no Brasil. Recomenda-se a realização de testes de maior precisão, sensibilidade e especificidade para poder atender os desafios diagnósticos das *Brucella* spp.

Palavras chaves: brucelose humana, epidemiologia, vigilância epidemiológica, diagnóstico laboratorial.

Abstract: Showing important challenges to the laboratory diagnosis, human brucellosis in Brazil still remains little known, neglected and underreported. The objective of this study is to analyze the data registered in the period 2014-2018 in the Laboratory of Environment Manager (GAL) system of the Ministry of Health. A total of 30,353 exams were requested by the federated units. Among them, 24,119 (79.4%) were performed. A total of 47% of the exams were requested by the South region, 45% by the North region, 5% by the Center-West region, 2% by the Southeast region, and 1% by the Northeast

region. Four exams were carried out by foreigners. Rondônia was the state that performed more human tests while Paraná presented more positive exams. Most of the tests carried out with positive results came from males (74%). These results show enormous potential for correlations and complementation with the data and studies based on SINAN, which will improve epidemiological surveillance and the prevention and control actions of human brucellosis in Brazil. It should be recommended to carry out tests with greater accuracy, sensitivity and specificity to meet diagnostic challenges related to *Brucella* spp.

Keywords: human brucellosis, epidemiology, epidemiological surveillance, laboratory analysis, diagnosis.

7.1 INTRODUÇÃO

Concebido como instrumento de monitoramento e controle de exames laboratoriais, o GAL é uma ferramenta fundamental para gestão e acompanhamento dos programas de saúde pública do país. A sua utilização permitiu descentralizar os processos de trabalho e gerenciar as amostras e exames laboratoriais desde o cadastramento da requisição do exame pela unidade de saúde até a emissão do laudo (JESUS et al., 2013). No Brasil, no contexto da vigilância em saúde, já faz algum tempo que se observa um aumento expressivo do uso da tecnologia da informação (TI) e seus diversos sistemas (SI) (PAULA JUNIOR et al., 2017). Altamente infecciosa e zoonótica, a brucelose humana afeta principalmente os países em desenvolvimento com pouca informação sobre a prevalência da doença, distribuição geográfica, principais fatores de risco envolvidos na transmissão, conhecimentos, atitudes e práticas dos produtores rurais (SMITS, 2013). Além disso, estes países enfrentam importantes desafios para a construção de capacidades que auxiliem no diagnóstico da doença, vigilância, manejo e tratamento. Por outro lado, as informações confiáveis sobre a carga epidemiológica e a dinâmica da transmissão da doença em diferentes sistemas resultam inexistentes ou muito escassas (PLUMB et al., 2013).

O diagnóstico da brucelose humana não é simples. A falta de especificidade dos sintomas clínicos e do exame físico contribui para piorar a situação (CAL et al., 2014). Por causa do quadro clínico inespecífico, o diagnóstico deve ser realizado mediante estudos sorológicos (RODRÍGUEZ et al., 2014). A evolução da doença permite obter hemoculturas positivas, podendo encontrar *Brucella* spp. no sistema linfático, fígado,

medula óssea e baço, sendo que, o diagnóstico final deve contemplar uma análise da história médica do paciente, junto com estudos bacteriológicos e sorológicos (CASTRO et al., 2005). A dependência dos testes sorológicos na confirmação de casos, deve considerar uma interpretação cuidadosa que tome em conta o vínculo epidemiológico e a clínica (LAMBA et al., 2023).

Para Schmitt et al. (2017), o Brasil enfrenta problemas de diagnóstico laboratorial em humanos, assim como de qualidade dos testes diagnósticos laboratoriais. Falta padronização dos testes. É imprescindível a implantação de laboratórios especializados na identificação da *Brucella* spp. Segundo Lawinsky et al. (2010), ainda é incipiente a estrutura para o diagnóstico da brucelose em humanos no Brasil. Os laboratórios de saúde pública ainda estão em fase de implantação e implementação para padronização do diagnóstico da brucelose.

Assim, considerando-se os desafios nos diagnósticos laboratoriais vitais para auxiliar na confirmação de casos e a importância de conhecer a situação dos estudos solicitados, realizados e seus resultados, este estudo objetivou desenvolver uma análise dos dados registrados no banco de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) da brucelose humana no período 2014-2018.

7.2. METODOLOGIA

Na realização deste estudo, foi necessário desenvolver um levantamento dos testes laboratoriais realizados para brucelose humana e registrados na base de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Ministério da Saúde no período 2014-2018. Também foi realizado um levantamento sobre as informações públicas sobre o GAL (<http://gal.datasus.gov.br/GALL/index.php>) referente à apresentação do sistema, acessos ao módulo nacional e estadual, funções, opções de gerenciamento e acompanhamento do sistema e suas etapas, solicitações técnicas, obtenção de relatórios, suporte, atualização de versões e links disponíveis.

Na sequência, foi desenvolvida uma revisão bibliográfica sobre a informação disponível em meios eletrônicos sobre a brucelose humana e de diagnóstico laboratorial. Para esta instância, foi utilizada a ferramenta de busca de literatura científico-acadêmica Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>) para auxiliar na busca dentro do contexto da gestão de uma base de informações bibliográficas e documental. Além das instâncias mencionadas, foi realizada uma pesquisa de informações nacionais e

internacionais sobre a brucelose humana nas bases de dados em diversos sistemas de informações.

A base de dados contendo as informações que aparecem sobre a brucelose humana no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) no período 2014-2018 foram providenciadas pela Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) em duas oportunidades, conforme solicitação realizada pelo site gov.br via SIC (protocolos [25072.009956/2023-59](#); [25072.006693/2023-26](#)) recebidos em março de 2023 e posterior contato direto com a equipe gestora de dados em maio de 2023 para cálculo de testes positivos por gênero. Os dados do GAL recebidos foram analisados, ordenados e aglomerados através do *software* Microsoft Office (Microsoft Excel®). Finalmente, as informações obtidas após a análise foram organizadas em tabelas e figuras para operacionalizar e apresentar os resultados. Este trabalho teve, como condição principal, resguardar os sujeitos das pesquisas, assim como as informações de identificação pessoal das análises, oferecendo as garantias necessárias para o manejo e sigilo dos dados pessoais sensíveis. Procurando não oferecer riscos, foi assegurado o sigilo dos dados nominais dos pacientes cujos exames foram analisados.

7.3. RESULTADOS

De acordo com as informações obtidas e analisadas que aparecem sobre a doença brucelose humana na base de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), no período 2014-2018, foram solicitados pelas unidades federativas (UF), 30.353 exames para teste de brucelose humana, dos quais 24.119 (79.4%) foram realizados. Um total de 85% dos exames deram resultados negativos, 14% positivos, 1% inconclusivos e dois não apresentaram classificação no sistema (**Figura 7.1**).

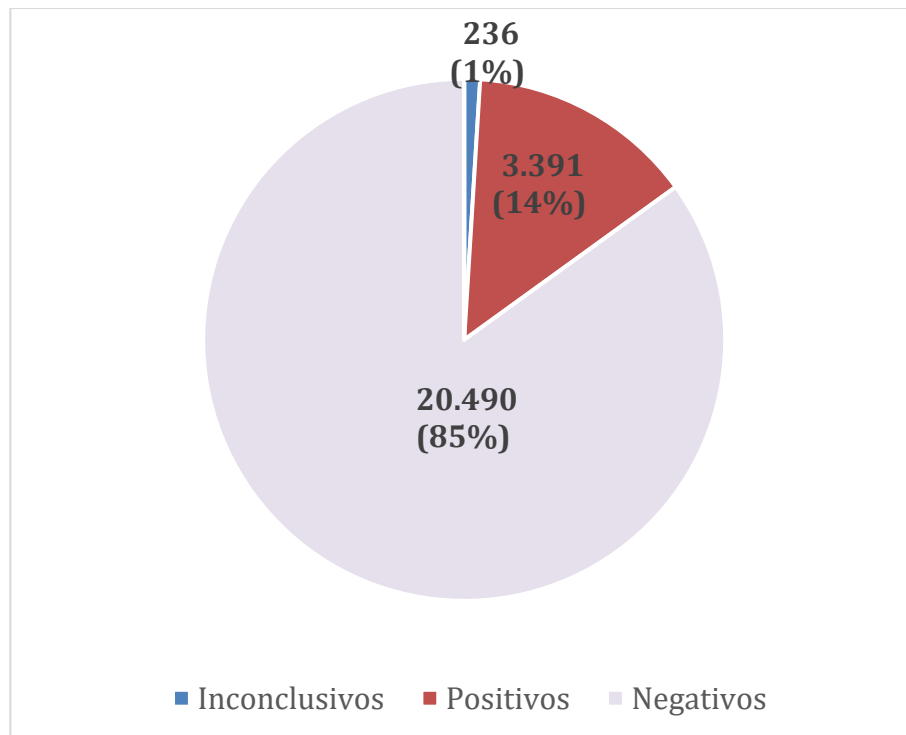


Figura 7.1: Resultados dos exames laboratoriais de brucelose humana solicitados no período 2014-2018.

Quando analisadas as solicitações de testes laboratoriais para brucelose humana por ano, observa-se que a solicitações estão em aumento desde o ano de 2014 com uma leve baixa no ano de 2016. Sendo que 3859 (13%) solicitações de exames aconteceram no ano 2014, 5033(17%) no 2015, 3832 (13%) no 2016, 7569 (25%) no 2017 e 10060 (33%) no 2018. (**Figura 7.2**).

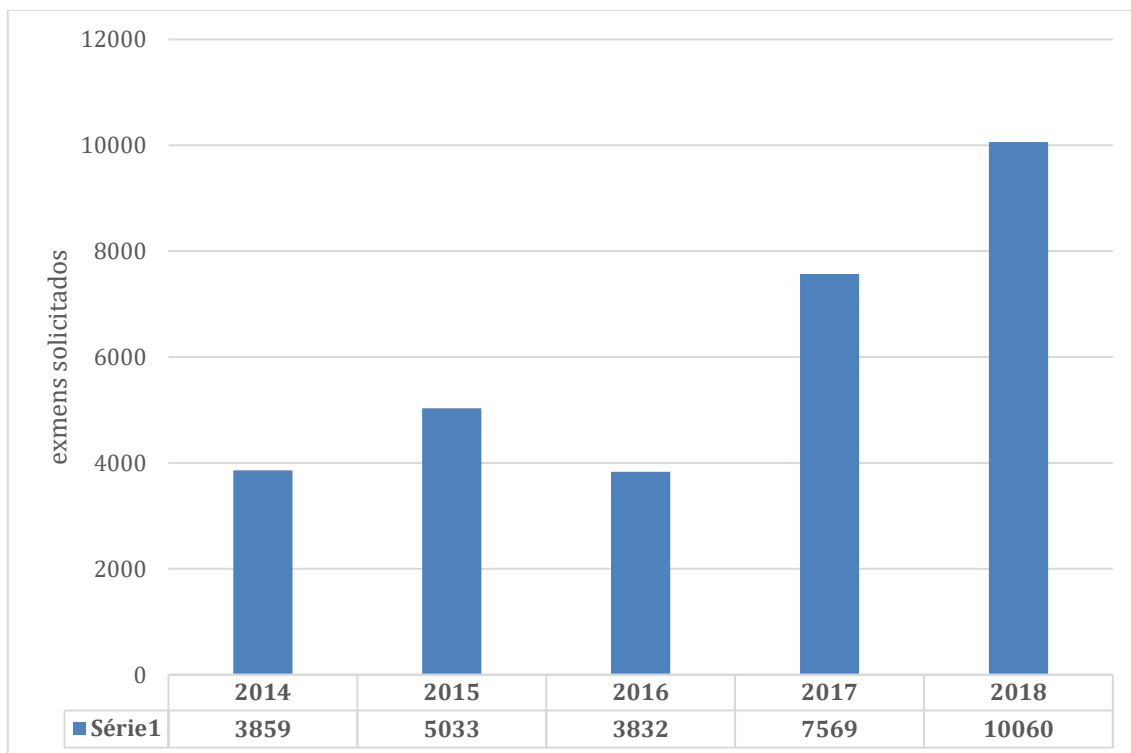


Figura 7.2: Exames laboratoriais para brucelose humana solicitados no período 2014-2018.

Do total dos 24.119 exames realizados, 47% foram solicitados pela região Sul do país, 45% pela região Norte, 5% pela região Centro-Oeste, 2% pela região Sudeste e 1% pela região Nordeste. Quatro exames realizados correspondiam a estrangeiros. A região Sul foi a que mais solicitou exames no período e a que menos solicitou foi a região Nordeste. Observa-se que todas as regiões do país vêm solicitando testes para brucelose humana ao longo do período estudado (**Figura 7.3**).

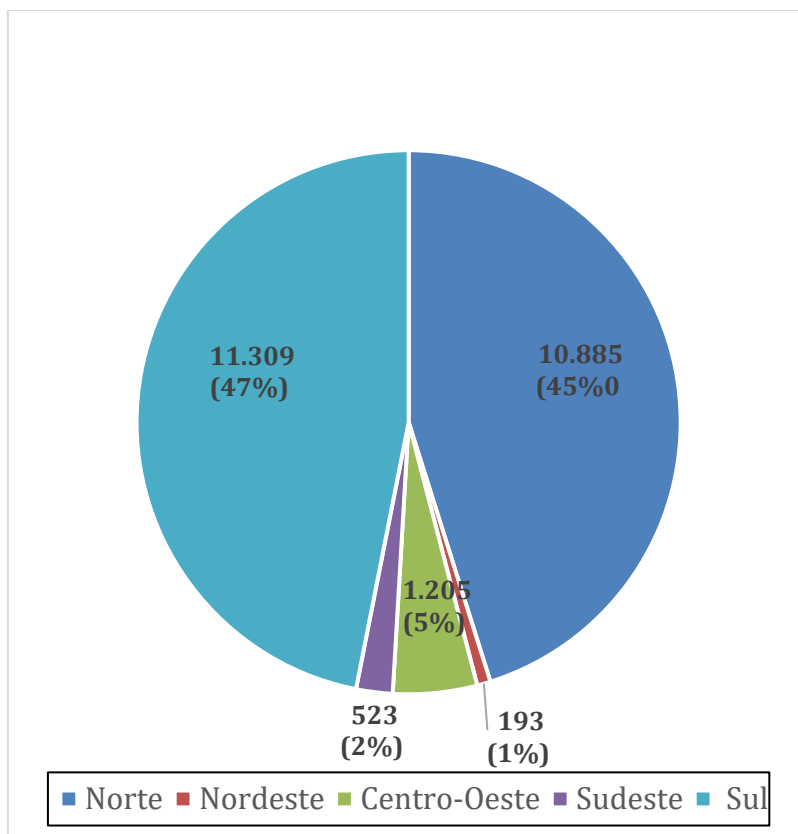


Figura 7.3: Proporção de exames laboratoriais para brucelose humana solicitados por região geográfica, no período 2014-2018.

Dos 30.353 exames solicitados no período de estudo, Rondônia solicitou a realização de 41% dos exames, sendo seguido pelos estados do Paraná 25%, Santa Catarina (21%), Mato Grosso (3%), Tocantins (3%), Rio Grande do Sul (2%), Minas Gerais (1%), Mato Grosso do Sul (1%), Espírito Santo (1%), Amazonas (0,4%), Goiás (0,3%), Pará (0,3%), Sergipe (0,2%), Piauí (0,2%), Amapá (0,2%), Rio de Janeiro (0,1%), Rio Grande do Norte (0,1%), Bahia (0,1%), Pernambuco (0,1%), São Paulo (0,1%), Maranhão (0,1%), Distrito Federal (0,1%), Acre (0,04%), Ceará (0,03%), Paraíba (0,01%), Roraima (0,003%) e Alagoas (0,003%). Todas as UF do país solicitaram realizar estudos laboratoriais para brucelose humana no período. Rondônia foi o estado que mais realizou exames de brucelose humana, enquanto Roraima e Alagoas foram os que menos solicitaram (**Figura 7.4**).

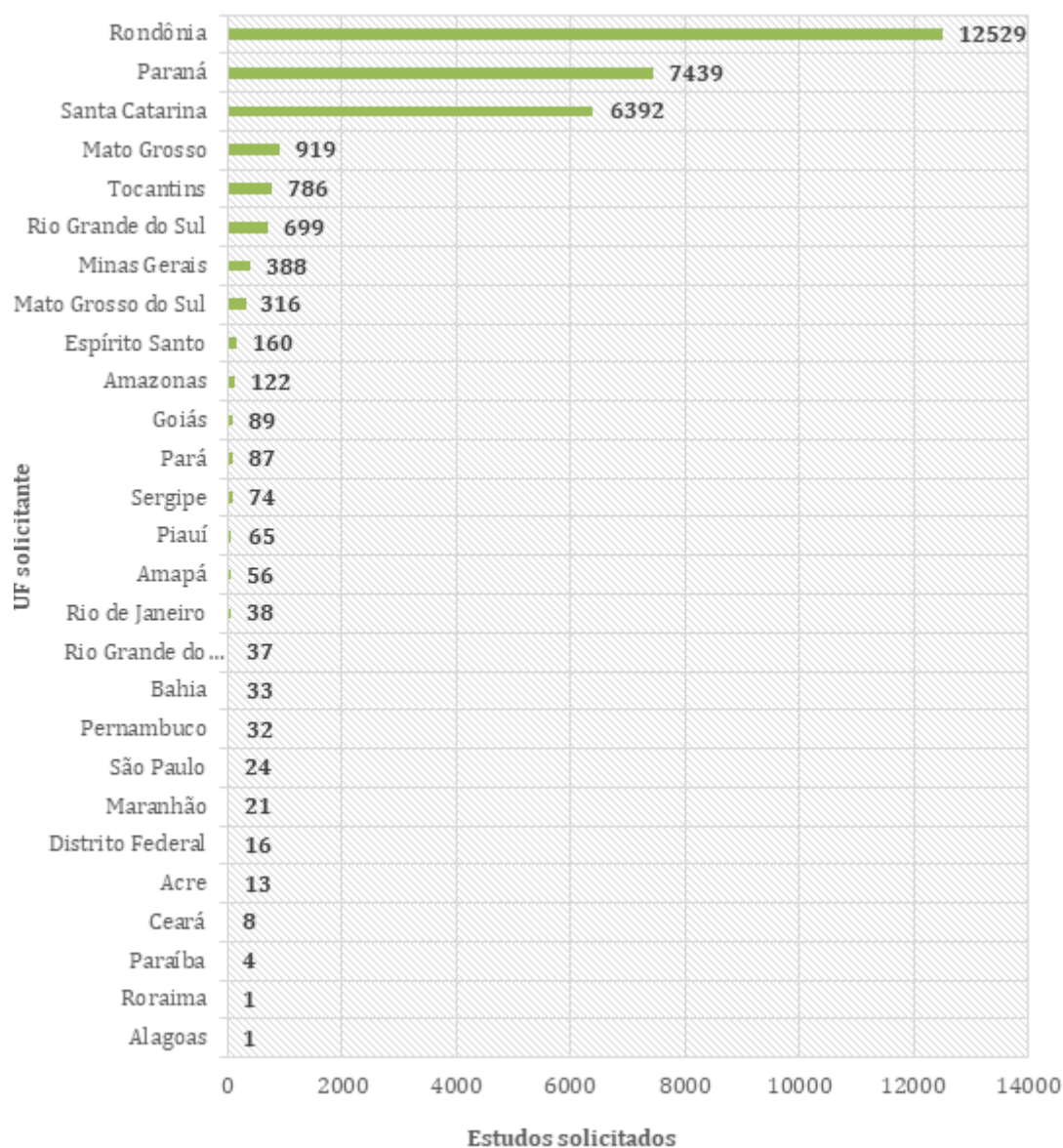


Figura 7.4: Exames laboratoriais de brucelose humana solicitados pelos estados no período 2014-2018.

Dos 3.391 exames com resultado positivo, Paraná teve 35% dos resultados positivos, seguidos de Rondônia (27%), Santa Catarina (24%), Mato Grosso (5%), Tocantins (4%), Rio Grande do Sul (3%), Mato Grosso do Sul (1%), Sergipe (1%), Pará (0,4%), Minas Gerais (0,3%), Distrito Federal (0,3%), Goiás (0,2%), Espírito Santo (0,2%), Piauí (0,2%), Maranhão (0,1%), Amazonas (0,1%), Amapá (0,1%) e Bahia (0,03%). Dessa forma, os estados de Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Pernambuco, São Paulo, Acre, Ceará, Paraíba, Roraima e Alagoas não tiveram exames com resultado positivo no período estudado (**Figura 7.6**).

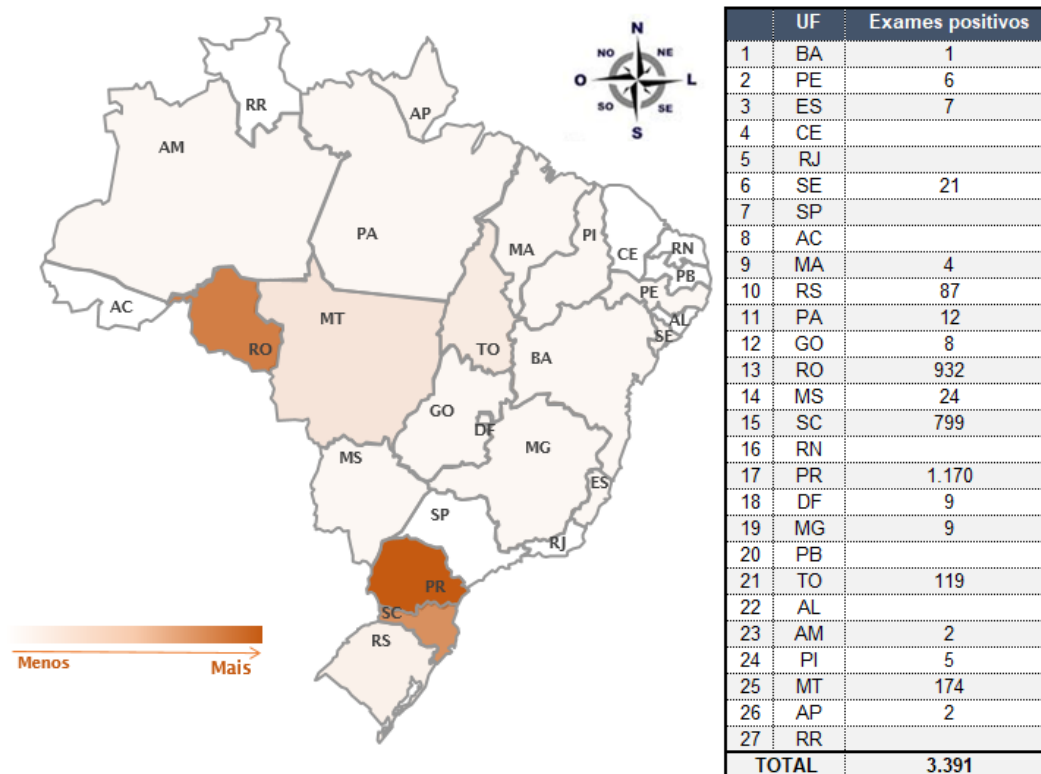


Figura 7.5: Exames positivos para brucelose humana organizados por estado no período 2014-2018.

Dos 3.391 exames com resultado positivo, os estados de Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Pernambuco, São Paulo, Acre, Ceará, Paraíba, Roraima e Alagoas não tiveram exames com resultado positivo. O DF foi a UF que teve relação mais alta entre exames solicitados e resultados positivos (16/9), seguido por Sergipe (74/21), Pernambuco (32/6) e Maranhão (21/4). Há pouca suspeita clínica e os testes realizados são casos sintomáticos e com vínculo epidemiológico caracterizado. Por outro lado, os estados do Amazonas (33/2) e Minas Gerais (388/9) indicam que estão suspeitando sobre possíveis casos ou está havendo dificuldades para estabelecer casos suspeitos (**Figura 7.6**).

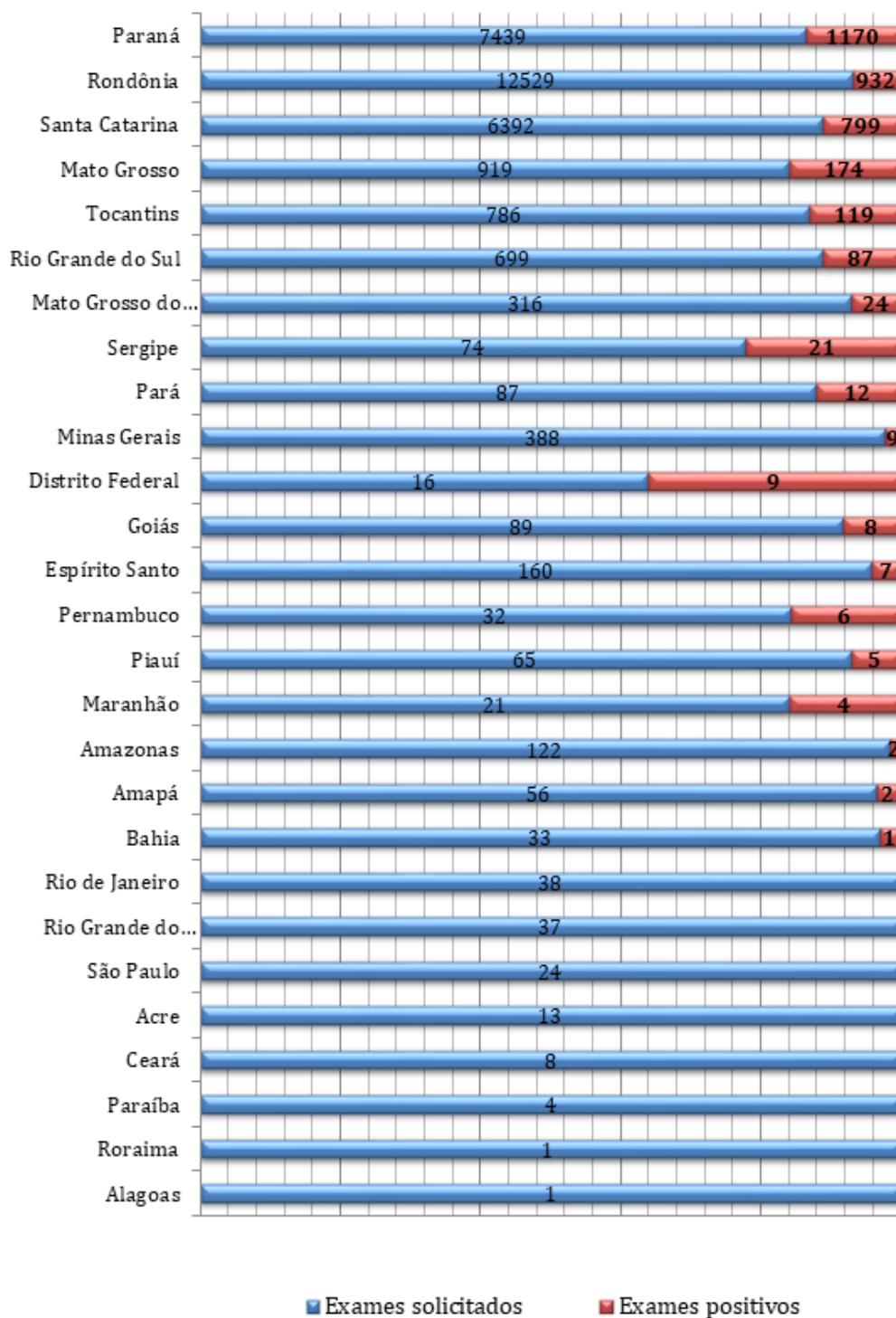


Figura 7.6: Relação de exames solicitado e positivos para brucelose humana pelos estados no período 2014-2018.

Dos 24.119 exames de brucelose humana realizados, 96% foram sorologia e apenas 4% foram PCR (**Figura 7.7**).

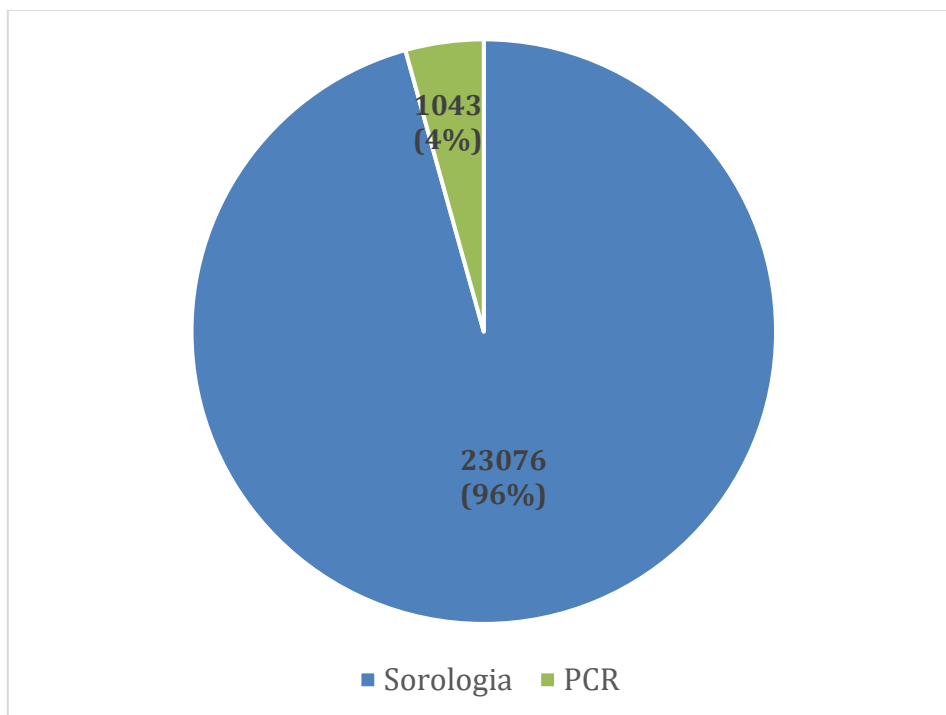


Figura 7.7: Proporção de metodologias utilizadas nos exames laboratoriais de brucelose humana solicitados pelos estados no período 2014-2018.

Do total de exames de brucelose humana realizados, 44% foram realizados pelos testes de Rosa Bengala Test (RBT), enzimaímunensaio (35%), Soroaglutinação (17%) e 4% por meio de PCR (**Figura 7.8**).

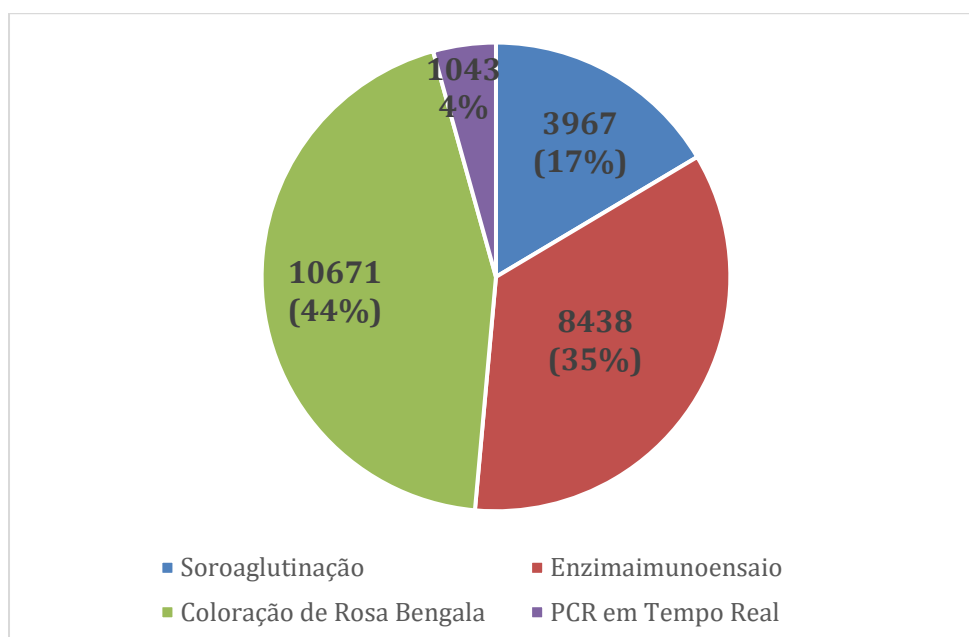


Figura 7.8: Proporção de metodologias laboratoriais utilizadas nos testes utilizados para brucelose humana solicitados pelos estados no período 2014-2018.

Dos 2946 exames realizados e com resultado positivo, correspondendo a uma segunda base de dados analisada com filtros diferentes, 74% dos exames positivos foram masculinos, enquanto 26% foram femininos (**Figura 7.9**).

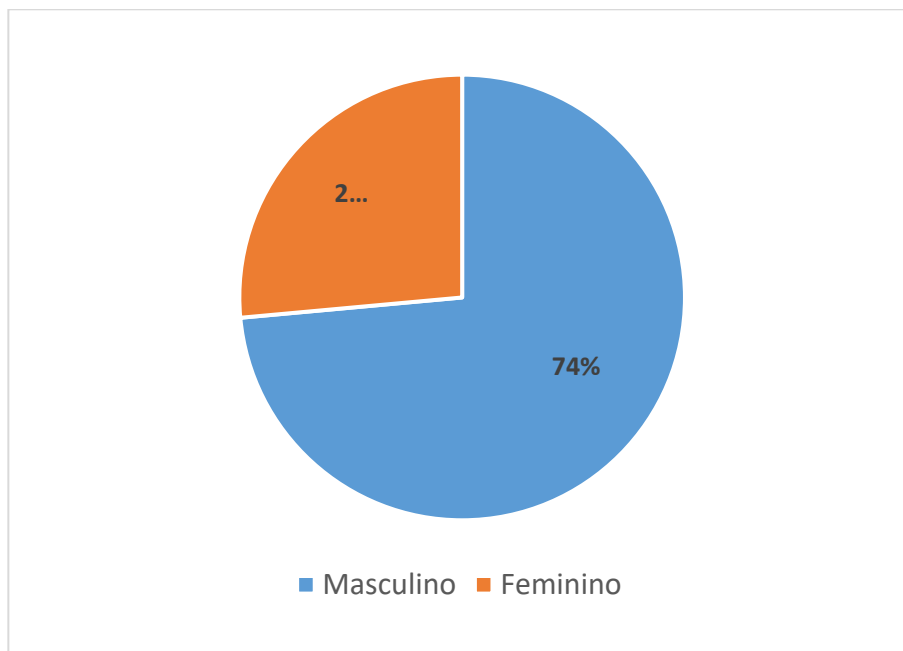


Figura 7.9: Proporção de casos masculinos e femininos nos resultados positivos para brucelose humana solicitados pelos estados no período 2014-2018.

7.4. DISCUSSÃO

Apresentando um prolongado período de incubação e um elevado potencial para gerar variadas manifestações clínicas, a brucelose humana é um grande desafio para a obtenção de um rápido e eficiente diagnóstico. Entre as dificuldades, encontra-se o lento crescimento da cultura que é o padrão ouro para esta doença e pode demorar até 21 dias. A realização da cultura na medula óssea é mais sensível que no sangue. Pacientes com a doença crônica têm menos chance de dar positivo no exame de cultura (CDC, 2017). Como a hemocultura pode ser negativa em muitos pacientes a sorologia para detecção de anticorpos é a base do diagnóstico (PANDIT e PANDIT, 2013).

Por outra parte, os testes sorológicos ELISA oferecem múltiplas vantagens no acompanhamento da doença, principalmente, nos casos de recidiva, considerando a possibilidade de avaliar os níveis de IgM, IgG e IgA (LAMBDA et al., 2023). Anticorpos IgG são melhores indicadores de infecção ativa do que IgM e podem ser usados para monitoramento terapêutico (PANDIT e PANDIT, 2013).

As análises dos dados registrados no GAL permitiram verificar que se realizaram, no Brasil, 10 vezes mais testes de Rosa Bengala (RBT) que de PCR (Polymerase Chain Reaction). Para uma doença com tendência a cronicidade e de difícil detecção, considerando a baixa sensibilidade e especificidade dos testes de RBT, não parece ser a melhor opção. Rodríguez et al. (2014) afirmaram que o teste PCR utilizado na biologia molecular é mais sensível que os cultivos da bactéria e mais específico que os testes sorológicos, ajudando a obter maior eficiência no diagnóstico (maior precisão em menor tempo).

Observou-se que $\frac{3}{4}$ dos testes positivos foram masculinos, o que está de acordo com os relatos provenientes de outras partes do mundo e com o observado por (BOURDETTE e SANO, 2023) na análise dos dados do SINAN, sobre maioria de casos do gênero masculinos no período 2014-2018. O diagnóstico de pacientes com suspeita de brucelose requer a combinação de várias abordagens (história clínica), avaliação clínica, exames laboratoriais de rotina (hematológicos e bioquímicos), investigação radiológica e cultura específica da *Brucella* spp., testes sorológicos e testes moleculares. Também devem ser contemplados os sinais e sintomas do paciente, os antecedentes epidemiológicos e a investigação do caso (ficha de investigação). A base do diagnóstico da brucelose humana é através de testes laboratoriais. Desta forma, o conhecimento das vantagens e limitações de cada teste é muito importante na hora de decidir a sua utilização e a interpretação apropriada dos resultados (ARAJ, 2010). Pensando no risco de recorrência, o estado clínico do paciente é mais significativo que os parâmetros laboratoriais (CAL et al., 2014).

7.5. CONCLUSÃO

O Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é uma importante ferramenta de informática que permite gerenciar processos laboratoriais de amostras biológicas humanas e animais. Desta forma, podem ser obtidas diversas informações sobre os atendimentos laboratoriais de saúde nos estados. Através deste estudo, foi possível

conhecer a situação e detalhes das análises realizadas para ajudar no diagnóstico da brucelose humana. A brucelose humana apresenta um verdadeiro desafio no diagnóstico laboratorial, particularmente, para facilitar a determinação de todos os estágios da doença e poder detectar e confirmar os casos crônicos.

Os dados do GAL analisados permitiram determinar que acontecem estudos laboratoriais para brucelose humana no Brasil. Os achados sugerem que todas as regiões e unidades federativas do país vêm solicitando testes para brucelose humana. Do total de exames solicitados, quase 80% foram executados, sendo que, 14% foram positivos. Nove delas não tiveram nenhum teste positivo no período. Recomenda-se adequação e padronização de testes laboratoriais em todos os LACEN, que apresentem maior precisão, sensibilidade e especificidade para poder atender os desafios diagnósticos de *Brucella* spp.

CAPÍTULO 8

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 A BRUCELOSE ANIMAL E HUMANA: UM PROBLEMA ENDÊMICO NO BRASIL

Conforme resultados das informações públicas disponíveis para consulta no Sistema Nacional de Informação Zoossanitária (SIZ) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) os casos de brucelose animal por *Brucella abortus* registrados no Brasil em bovinos, bubalinos e suínos, entre 2014 e 2018, indicam que os casos e focos aconteceram em todas as regiões do país. Por outra parte, dados do SINAN e do SIH sobre a brucelose humana indicam que a doença também foi notificada e confirmada em todas as regiões do país apresentando internações como principal causa.

Outros resultados desta pesquisa possibilitaram confirmar que a brucelose humana é uma doença endêmica no Brasil que acompanha o endemismo da doença em animais de produção. Questão que vai no encontro do afirmado por Acha e Szyfres (2001); Pessegueiro et al. (2003); Corbel (2006) quando afirmam que a existência da doença em humanos está atrelada à presença da doença nos animais. Também, aproxima-se do afirmado por Homen et al. (2016) quando afirma que nas regiões Brasileiras com alta prevalência da brucelose animal, altas taxas de exposição humana devem ser esperadas.

O aumento de casos de brucelose humana no período 2014-2018 no Brasil, assim como, aumentos de internações desde 2014 por esse agravo como causa principal de internação, coincidem com Berger et al. (2019) ao afirmar que a doença está aumentando em algumas regiões do mundo como na América Latina.

Considerando que a verdadeira incidência mundial da brucelose em humanos ainda permanece desconhecida ou indefinida (DOGANAY e BILGEHAN, 2003; SAMMARTINO et al., 2006; MORENO et al., 2022), esta pesquisa ofereceu um panorama da incidência nacional da brucelose humana no Brasil por Unidades Federativas (UF), a partir dos dados existentes no SINAN. Resultados que permitem coincidir com Lemos et al. (2018) e Bernardi et al. (2022), enunciando que a real situação da incidência da brucelose humana no Brasil ainda permanece desconhecida. Conforme Bourdette e Sano (2023) as dificuldades na precisão dos dados epidemiológicos disponíveis oficialmente, impactam no conhecimento e compreensão da casuística Nacional, assim como, no conhecimento da real dimensão e distribuição da incidência.

Geralmente, a brucelose humana apresenta uma baixa incidência em muitos países em desenvolvimento que são endêmicos para essa doença (PANDIT e PANDIT, 2013). Questão que foi encontrada nesta pesquisa e poderia ser explicada, entre outras, por causa da subnotificação de casos, problemas de diagnóstico e por não ser uma doença que integra a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, conforme o Ministério da Saúde (2017) e Brasil (2021).

8.2 A QUALIDADE DOS DADOS EXISTENTES NAS BASE DE DADOS

A qualidade dos dados contidos em alguns dos sistemas analisados por essa pesquisa apresentaram alguns desafios e limitações que condicionaram metodologias, possíveis análises e dificultaram a abrangência e obtenção de alguns outros resultados. De forma geral, o uso de dados secundários das bases de dados SINAN, SIH, SIM, GAL, SIZ também condicionaram e delimitaram os alcances. Dados contidos no SINAN apresentaram fragilidades nos registros. As limitações estiveram determinadas pela qualidade das informações presentes no registro de cada notificação e completude das informações que deveriam estar preenchidas e presentes em alguns campos. Como exemplo, ressalta-se o campo Nº 40 (Doença relacionada ao trabalho) da Ficha de Notificação/Conclusão do SINAN, vital para poder conhecer o peso ocupacional da brucelose humana no país e para poder auxiliar com subsídios epidemiológicos para a formulação de políticas públicas de prevenção e controle. Além disso, os dados extraídos do Sistema Nacional de Informação Zoonosológica (SIZ;MAPA) oferece informações apenas sobre a circulação da espécie *Brucella abortus* em bovinos, bubalinos e suínos e não proporciona informações sobre casos confirmados por município.

8.2 A NOTIFICAÇÃO DE CASOS DE BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL

Segundo Brasil (2010), não é obrigatória a notificação de casos isolados da brucelose humana, mas, ante a presença de surtos, deverá existir a notificação, realizar a investigação epidemiológica e adotar as medidas de controle indicadas. De acordo com Brasil (2021), considerando sua importância para a saúde pública, recomenda-se que, na ausência da ficha específica de notificação, seja realizada por meio do preenchimento da Ficha de Notificação/Conclusão do SINAN (CID-10: A23 a A23.9). Ressalta-se a importância de preencher o campo Nº 40 (Doença relacionada ao trabalho) para fortalecer

as ações da Vigilância em Saúde do Trabalhador (Visat) e sua integração com a Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (VE/MS).

Conforme orientações que figuram no Manual de Treinamento: Vigilância epidemiológica das doenças de transmissão hídrica e alimentar, do Ministério da Saúde (2021), há alguns Eventos de Saúde Pública (ESPs) que se constituem em ameaça à saúde pública. Isto devido à sua transmissibilidade por água/alimentos e correlação com a presença de sinais e sintomas gastrointestinais. Essas questões devem ser monitoradas em conjunto para doenças como a brucelose humana. No caso de surtos de brucelose humana pela via alimentar (dois ou mais casos), estes também deverão ser notificados através da Ficha de Investigação de Surto (DTA). Após a investigação, os casos e surtos devem ser encerrados oportunamente no sistema em até 60 dias após a notificação. Recomenda-se investigar as fontes de contaminação comum, como produtos de origem animal, laticínios não pasteurizados e carne malcozida. Destaca-se também a necessidade de coletar informações acerca da possibilidade de infecção pela via alimentar em ambientes ocupacionais com múltiplas fontes de transmissão. O registro de todas as informações conexas sobre o caso (ingestão de alimentos suspeitos, exposição laboral, entre outras) deverão figurar no espaço “Informações complementares e observações: Observações adicionais” da Ficha de Notificação/Conclusão, onde atualmente e oficialmente recomenda-se realizar a notificação de casos.

Os casos de acidente vacinal por vacinas RB51 ou B19 para prevenção da brucelose animal, se enquadram Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, (Redação dada pela Portaria GM/MS nº 217 de 01.03.2023. Por tanto, estes casos são de notificação compulsória semanal e devem ser notificados na Ficha de Investigação Acidente de Trabalho com Exposição a Material Biológico (ATEMB). O Código (CID10) Z20.9 que deverá aparecer na notificação impossibilita poder levar um registro nacional dos casos por esta via relacionados com a brucelose humana (CID-10: A23 a A23.9). Por tanto, esta notificação deveria ser complementar da Ficha de Notificação/Conclusão do SINAN, que sim permite contabilizar e sistematizar estes valiosos registros nacionalmente.

8.3 A VIGILÂNCIA DA BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL

De forma geral, a vigilância das doenças é desenvolvida com escassa consideração sobre os impactos que gera nas decisões de intervenção, sendo que, os sistemas de vigilância de muitas delas carecem de vitais dados de contexto que permitam ser interpretados para sustentar a tomada de decisões. Situação preocupante quando existem escassos recursos nacionais técnicos, financeiros, humanos e de estrutura para impulsar e realizar ações em saúde (STÄRK et al., 2018). No Brasil, já foi destacada a necessidade de implementar ações específicas para a brucelose humana e a implantação de um sistema de vigilância da doença. Vigilância que se encontra em fase de estruturação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A escassa notificação de casos, fragilidades dos registros e dados epidemiológicos oficiais existentes no SINAN, assim como, os desafios no diagnóstico da doença que enfrenta o país, comprometem a determinação da real casuística nacional, impactando na incidência de casos. Os dados existentes obviamente não refletem a verdadeira realidade da doença no país e dificultam a tomada de decisões (BOURDETTE e SANO, 2023). Como a brucelose humana não é uma doença de notificação compulsória (BRASIL, 2021) que além não possui ficha de notificação própria, ficha de investigação e dicionário específico. Uma futura inclusão na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública poderá ajudar a reverter esta situação de subnotificação e apresentar a real incidência no país, fortalecendo a vigilância.

Transitar para a instauração de uma vigilância epidemiológica consolidada ativa-efetiva, que faça gestão integral da prevenção e controle desde a abordagem da Saúde Única deve ser considerado como meta. Sendo importante também para pautar a contratação, adequação e treinamento do pessoal da saúde, aprimorar os testes laboratoriais, definir a estrutura laboratorial, técnicos e procedimentos de biossegurança, entre outras. A possibilidade de poder caracterizar as possíveis paisagens brucellicas desde o ponto de vista espacial e ambiental poderá ajudar muito na gestão da vigilância do patógeno. A vigilância epidemiológica no contexto de uma abordagem de Saúde Única deverá visar acompanhar a incidência e prevalência da brucelose humana registrada na base de dados do SINAN, correlacionando com os demais sistemas como o SIH, SIM e GAL e acompanhando os dados da notificação compulsória animal que o MAPA desenvolve por meio do SIZ

Os problemas discutidos poderão mudar no curto e médio prazo, ajudando a aprimorar significativamente a notificação de casos e impulsionar o conhecimento sobre a real situação epidemiológica da doença no país. A melhor estruturação possível da vigilância epidemiológica nacional da brucelose humana no contexto da abordagem Saúde Única, assim como, a melhora na notificação e confirmação de casos deverá ser uma prioridade.

8.4 A SITUAÇÃO DA BRUCELOSE EM ANIMAIS DE PRODUÇÃO

Apesar do Brasil possuir o Programa Nacional para o Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose (PNCEBT), este é apenas concebido para bovinos e bubalinos, deixando fora os equídeos que atuam como reservatórios e hospedeiros secundários para a disseminação da brucelose e outras espécies animais que também não possuem regulamentação técnica específica para diagnóstico e controle em relação à doença (COSTA et al., 2023). Segundo Schwarz et al. (2021), a maioria dos direcionamentos estratégicos está voltada para bovinos e não bubalinos, sendo que a falta de relato de casos, estratégias específicas e classificações de risco compromete os resultados do PNCEBT a longo prazo. Mesmo com a implementação do PNCEBT, existiram avanços no controle da brucelose em rebanhos bovinos. No entanto, o *status* sanitário dos bubalinos ainda apresenta ressalvas por causa do seu manejo e adaptação ambiental.

8.5 A EVOLUÇÃO DE *BRUCELLA SPP* E OS NOVOS DESAFIOS

A evolução do patógeno na conquista de novos hospedeiros, transmissão interespecies, assim como o aparecimento de novas espécies com seu potencial patogênico para os seres humanos gera um clima de preocupação quando se fala de *Brucella* spp. Conforme Hubálek et al. (2023), desde a primeira provável infecção por *Brucella microti* relatada, nota-se a importância de realizar monitoramentos em roedores e outros animais selvagens para detectar possível infecção por *Brucella microti* (patógeno bacteriano emergente transmitido por roedores), assim como para a transmissão de outras *Brucellas* atípicas que possam ser transmitidas por roedores.

Moreno (2014) afirmou na época que a única espécie indígena de *Brucella* no continente americano parecia ser *Brucella neotomae*, espécie confinada a roedores que não apresentava nenhum outro hospedeiro. Porém, a nova espécie *Brucella amazoniensis*

sp. nov., relatada por About et al. (2023) em dois cidadãos brasileiros, sugere uma provável transmissão zoonótica de um animal selvagem que vive na Floresta Amazônica. Essa nova espécie poderia estar sinalizando uma espécie nativa da Américas. Hernández-Mora et al. (2023) sugeriram a presença de organismos zoonóticos de *Brucella* spp. em áreas tropicais da América do Sul e recomendaram que o conhecimento dos potenciais hospedeiros em um determinado ambiente é relevante para os estudos epidemiológicos e para poder prevenir doenças infecciosas zoonóticas como a brucelose.

Brucella spp. possui as condições para poder quebrar a barreira das espécies e “pular” de uma ordem de mamífero para uma outra ordem muito diferente (MORENO, 2014). Esta questão apresenta um possível cenário preocupante na ausência de uma vigilância epidemiológica animal, ambiental e humana ativas atuando desde a abordagem da Saúde Única. Segundo Kmetiuk et al. (2023), esta abordagem deve ser sempre proposta e aplicada como uma resposta holística e eficaz.

Ali et al. (2020) que acharam anticorpos de *Brucella* spp. em aves, répteis e anfíbios no Paquistão, afirmaram que essa situação aumenta o risco para gado e para seres humanos, assim como para os que manejam animais silvestres. Recomenda-se investigar a situação em espécies não-alvo para minimizar o risco de transmissão interespecies. Segundo Scholz et al. (2023) o isolamento de *Brucella inopinata* em humanos levanta a questão de saber se as Brucellas consideradas “atípicas” poderiam representar um risco para a saúde humana. Enquanto a maioria das Brucella atípicas não são classificadas como de risco, *Brucella inopinata* foi classificada no grupo de risco 3, sendo que este patógeno infeccioso e patogênico poderia implicar um risco pela sua presença e manejo destes animais em zoológicos, assim como, para as pessoas que mantêm anfíbios exóticos como animais de estimação em terrários ou criam anfíbios (rãs) como fonte de alimento. Esta questão, merece atenção pelas suas possíveis implicações para a saúde pública.

O descobrimento da *Brucella nosferati* sp. nov. em morcegos da Costa Rica por Hernández-Mora et al. (2023) abriu debate para a importância de entender a epidemiologia e os circuitos zoonóticos de *Brucella* spp. Segundo o relato, estes morcegos estavam próximos (4 km) de fazendas com gado, cavalos, ovelhas, galinhas, patos, cachorros e gatos. Entre as presas preferidas, apareciam bovinos e humanos e, em menor escala, ovinos, equinos e queixadas. Essas descobertas sugerem que a capacidade reprodutiva dos *Desmodus rotundus* pode estar sendo prejudicada pela infecção brucélica. As glândulas salivares dos morcegos possuem o potencial para transmitir a bactéria patogênica a outros hospedeiros animais (domésticos e selvagens) e humanos. Ainda

assim, não se pode descartar a possibilidade de que os morcegos possam ter sido infectados pela bactéria de um reservatório de terceiros. O potencial dos reservatórios requer rápida identificação, desenvolvimento de ações sanitárias e de vigilância epidemiológica. Considerando a alta prevalência de infecções por *Brucella* em *Desmodus rotundus*, são necessários mais estudos nas vítimas predadas para avaliar o seu potencial zoonótico.

Hernández-Mora et al. (2023) afirmaram que a *Brucella nosferati* possui todo o arsenal virulento e perigoso de outras espécies de *Brucella* e pode se tornar um patógeno primário de animais e humanos. Segundo Wareth et al. (2017), a capacidade de um patógeno para se adaptar às mudanças ambientais é fundamental na caracterização da sua virulência e risco associado. Moreno (2014) advertiu que o efeito das atividades humanas junto com os fatores ecológicos pode influenciar e induzir mudanças nos padrões de comportamento e virulência microbiana. Pessegueiro et al. (2003) sentenciaram que *Brucella spp.* está em permanente evolução, apresentando características epidemiológicas particulares e, quando se identifica uma nova espécie, aumenta o risco para humanos.

8.6 OS RISCOS DE *BRUCELLA SPP.* NAS ÁREAS PROTEGIDAS

Existe um avanço das fronteiras agropecuárias sobre as áreas protegidas naturais que favorece o contato das populações de animais silvestres com os animais domésticos e com os humanos. Isto acrescenta maior risco de transbordamento zoonótico de patógenos como *Brucella spp.* com risco para a tríade da Saúde Única. Práticas culturais tradicionais arraigadas sobre a criação de animais de produção, uso da fauna nativa e exótica de forma indiscriminada com fins de caça podem gerar condições favoráveis para multiplicar os casos de brucelose humana.

As múltiplas rotas de transmissão que apresenta a doença e a possível transmissão interespecie são um desafio (CORBEL, 2006; MORENO, 2014). Animais susceptíveis a *Brucella abortus* podem ser infectados “ambientalmente” quando pastam em áreas contaminadas próximo de sítios utilizados para partos e descargas de fluidos (PINNWOODCOCK et al., 2023). Os animais selvagens dentro e fora das áreas protegidas podem fornecer um reservatório para a brucelose animal, infectando animais domésticos e de produção, dificultando os programas de erradicação e impactando na economia, além do patrimônio ambiental. Segundo Alves et al. (2009) existirão mais chances de contaminação de novos indivíduos quanto maior seja o tempo de sobrevivência de

Brucella spp. no meio ambiente. Foi observada como uma possibilidade de disseminação da brucelose a existência de áreas de inundação nas propriedades.

Maher et al. (2023) analisaram a situação complexa na zona de influência do Parque Nacional do Yellowstone, oferecendo uma perspectiva de opiniões, diferenças, prioridades e conflitos entre os diferentes atores sociais quando se trata de manejo de vida selvagem, produção agropecuária, manutenção de serviços ambientais, gestão de recursos naturais em áreas protegidas e zonas adjacentes onde a fauna selvagem atua como reservatório permanente de *Brucella abortus*, contaminando os rebanhos bovinos dos entornos. Segundo Kmetiuk et al. (2023), no Brasil, os membros da família Tayassuidae, como os catetos e queixadas, estão intimamente relacionados com os javalis e podem adquirir doenças suínas, afetando o seu *status* de conservação dentro e fora das áreas protegidas.

8.7 AS ESPÉCIES E BIOVARIIDADES DE *BRUCELLA* CIRCULANTES EM ANIMAIS E HUMANOS NÃO ESTÃO DEVIDAMENTE IDENTIFICADAS

O quadro final de espécies de *Brucella* ainda permanece incompleto, pois se encontra em permanente evolução na medida que um número crescente de espécies possuindo especificidades epidemiológicas estão sendo descobertas. Assim, para cada espécie descoberta, aumenta-se a complexa interação e risco para a saúde das partes da tríade (PESSEGUEIRO et al., 2003). A verdadeira e real dimensão da incidência da brucelose em animais selvagens ainda está por ser conhecida (MORENO, 2014; GODFROID et al., 2013; DADAR et al., 2021). De igual forma, falta conhecer mais sobre os fatores que contribuem para a persistência de *Brucella* spp. nos hospedeiros (SELEEM et al., 2010; PINN-WOODCOCK et al., 2023), sobre a transmissão interespecies (DOGANAY e BILGEHAN, 2003; SAMMARTINO et al., 2006), sobre os fatores que relacionam a brucelose animal e humana (SAMMARTINO et al., 2006; GODFROID et al., 2013) e sobre os efeitos dos fatores climáticos na epidemiologia das várias espécies e biovars de *Brucella* e sua relação com os circuitos zoonóticos (DADAR et al. 2021; MORIYÓN, et al., 2023).

About et al. (2023) ofereceram evidências da possível circulação de novas espécies e biovars de *Brucella* spp. em animais e humanos na região Amazônica do Brasil, o que sugere um panorama de incertezas e de risco sobre os possíveis circuitos zoonóticos operantes na atualidade. Godfroid et al. (2013) afirmaram que a abordagem da Saúde

Única é muito importante e deve ser considerado para poder identificar as espécies de *Brucella* que estão infectando aos seres humanos e as diferentes espécies animais, a fim de caracterizar corretamente a origem da infecção e desenvolver as medidas de controle direcionadas. Segundo About et al. (2023), vários isolados bacterianos de *Brucellas* identificados em roedores, rãs, répteis, peixes e morcegos ainda aguardam descrição taxonômica formal.

Das 51 espécies de mamíferos que ocorrem no Brasil, 8 são consideradas ameaçadas, sendo que, a onça pintada é considerada uma espécie com status de conservação Vulnerável (Vulnerable - VU) (ICMBio, 2023). Dessa forma, preocupa a presença de “onça pintada” em ambientes de circulação interespecie de *Brucella* spp. (FURTADO et al. (2015). Por tanto, será que a ampla disseminação de *Brucella* spp. em diferentes biomas, ecossistemas, compartimentos ambientais e nas áreas protegidas, não vai na contramão da conservação de espécies de animais selvagens com status comprometido, acrescentando um potencial risco de extinção? Assim, várias espécies de animais selvagens classificados globalmente como ameaçados, em perigo de extinção podem ficar expostos a *Brucella* spp. e ver diminuir as suas populações por causa da doença que pode causar esterilidade e eventuais abortos em algumas espécies e indivíduos.

Smits (2013) afirmou que muitos países que apresentam endemismo de brucelose não possuem informações completas sobre a situação da doença, mais especificamente sobre sua prevalência, distribuição geográfica, principais fatores de risco envolvidos na transmissão, conhecimentos, atitudes e práticas dos produtores rurais e análise da situação no contexto da modelagem de cenários epidemiológicos. Conforme recomendações de Robinson (2003) e Corbel (2006), deveria existir um incremento das pesquisas científicas, inquéritos e amostragens sentinelas em animais domésticos e selvagens e em humanos, estruturando a vigilância epidemiológica ativa animal e humana.

Wareth et al. (2020) afirmaram que poucos estudos empíricos foram realizados em aves adultas e sugerem que estudos mais extensos são necessários para determinar a capacidade da *Brucella* spp. de se replicar em macrófagos de galinhas adultas e as consequências biológicas dessa replicação em termos de patogênese. Ainda não está claro se as aves podem ser infectadas e induzir uma doença e atuar como um hospedeiro susceptível a *Brucella* spp. É importante confirmar o papel exato das aves domésticas como as galinhas e outras espécies aviárias no ciclo de vida de *Brucella* spp., se devem ser consideradas como hospedeiras ou não e poder determinar a epidemiologia, seu papel

na transmissão, disseminação do patógeno e risco potencial para os seres humanos. Segundo Moreno et al. (2022), existe uma lacuna importante no conhecimento da brucelose na vida selvagem, sendo que, até o momento, nenhuma espécie silvestre provou ser um reservatório natural da *Brucella abortus* e *Brucella melitensis*. O impacto da brucelose na vida selvagem é sempre difícil de avaliar e supõe um enorme desafio. Akar e Öz (2023) afirmaram que a caracterização de espécies circulantes pode contribuir para a estratégia de controle da *Brucella spp.*

Costa et al. (2023) destacaram a preocupação com cavalos, burros e muaras que desempenham um papel socioeconômico importante na sociedade. Existem poucos estudos epidemiológicos analisando o potencial de exposição e dispersão de *Brucella spp.* durante o transporte de humanos e cargas em diferentes ambientes, múltiplos trajetos e longas distâncias percorridas em áreas urbanas, suburbanas e rurais. Nesse ambiente, estabelecem-se contatos com múltiplas espécies como bovinos (hospedeiros de *Brucella abortus*) e outros animais domésticos e silvestres, assim como com os seres humanos.

O conhecimento da real circulação nacional de espécies e biovares, ecologia das espécies relacionadas com a epidemiologia em cada município, estado e região, particularmente, aquelas com potencial patogênico, ainda devem ser estudadas.

8.8 O PROBLEMA DOS SUÍNOS SELVAGENS NA DISPERSÃO DE *BRUCELLA SUIIS*, BIOVARES E OUTRAS ESPÉCIES DE *BRUCELLA SPP.*

Espécies exóticas invasoras hospedeiras e dispersoras de *Brucella spp.* como os suínos selvagens merecem atenção pelo potencial patogênico e risco para os seres humanos por alguns biovares de *Brucella suis*. Suínos selvagens ameaçam a conservação da vida selvagem e da biodiversidade devido a transmissão de doenças para as espécies nativas brasileiras. Estes animais onívoros podem ainda atacar répteis nativos, anfíbios, pequenos mamíferos e recém-nascidos de grandes mamíferos, incluindo veados, tamanduás e capivaras (KMETIUK et al., 2023). Portanto, os possíveis impactos na fauna selvagem e nas espécies vegetais causados por esses suínos selvagens são preocupantes, particularmente para aquelas que apresentam algum tipo de ameaça de conservação local, nacional e internacional.

Os suínos selvagens já se encontram na Amazônia e sua dispersão pode ser bastante rápida por toda a América do Sul, por causa da disponibilidade e facilidade de aceder a

recursos naturais (biodiversidade, água, forragem e abrigo) para assegurar a sua sobrevivência (KMETIUK et al., 2023). A somatória de impactos diretos, indiretos e acumulados que esses animais podem causar na saúde ambiental de biomas e ecossistemas ameaçados do Brasil é preocupante, assim como na continuidade de fornecimento de serviços ambientais vitais. Nessa ordem, também preocupa os impactos a longo prazo nas paisagens e nos habitantes dessas regiões decorrentes do aumento expressivo de suínos selvagens. Outros impactos esperados são nas áreas de saúde, condições socioculturais, setores de produção e comercialização de suínos e, conforme mencionado por Kmetiuk et al. (2023), na economia de subsistência de pequenos produtores rurais (agricultura familiar). About et al. (2023) sugeriram que o primeiro caso de *Brucella suis biovar 1* na Guiana Francesa, relatado por Melzani et al. (2023), foi causado pela infecção acontecida em uma fazenda de suínos no Maranhão.

A nova espécie *Brucella amazoniensis* sp. nov. relatada por About et al. (2023), foi encontrada em dois cidadãos brasileiros que viviam na floresta caçando e principalmente consumindo carne de suínos selvagens. Embora a nova espécie de *Brucella* encontrada pareça geneticamente distinta de *Brucella suis*, não se pode excluí-lo como reservatório. Como nessa região convivem e são comumente caçados o “cateto” (*Pecari tajacu*) e a “queixada” (*Tayassu pecari*), novas pesquisas estão sendo realizadas para determinar se essas espécies de suínos selvagens ou outras possíveis espécies que habitam a Amazônia podem ser os reservatórios da nova espécie de *Brucella*.

8.9 DETERMINANTES SOCIOCULTURAIS E ECONÔMICAS RELACIONADAS COM O CONSUMO DE ANIMAIS SELVAGENS E POTENCIAL DE TRANSMISSÃO DE *BRUCELLA* SPP.

Ao tentar satisfazer as necessidades nutricionais e culturais, os habitantes do meio rural ficam expostos ao consumir uma ampla variedade de animais selvagens, produto da prática da caça de sobrevivência. A necessidade de proteína animal complementando a dieta, assim como a tradição e cultura de caça, com uma proporção de pessoas morando no meio rural e usando animais silvestres como principal forma de subsistência e fonte de proteína, aprofundam a complexidade e configuram uma situação de risco à *Brucella spp.* Um outro usuário potencial da carne de caça de animais selvagens são os caçadores esportivos (caça recreativa). Segundo o CDC (2017), por esta rota, acontecem 30% dos

casos confirmados e notificados de brucelose humana nos Estados Unidos. Até este momento, este problema está longe de ser resolvido.

No Brasil, o risco ainda pode ser maior na possível expansão das práticas da caça de sobrevivência, produto de crises econômicas conjunturais que os países em desenvolvimento desta região do mundo frequentemente enfrentam e onde ainda subsistem endemicamente as condições de pobreza extrema em grande parte dos seus habitantes. Segundo Kmetiuk et al. (2023), ações governamentais realizadas na instituição da primeira caça legalizada no Brasil não foram efetivas e ameaçavam diretamente as espécies nativas, causando problemas de crueldade animal para cães de caça e suínos selvagens.

Os cães de caça também são capazes de contrair brucelose de suínos selvagens. A contaminação pode ocorrer por meio de contato direto com suínos ou pelo consumo da carne do animal abatido e não processada. Cães não caçadores também podem ser infectados pelo contato com cães de caça através da urina ou reprodução (CDC, 2017).

8.10 A BRUCELOSE HUMANA NO BRASIL E RISCOS OCUPACIONAIS IMPORTANTES

No Brasil, conforme os resultados deste estudo, a doença apresenta um perfil ocupacional, considerando-se as múltiplas rotas de exposição da brucelose animal e humana (CORBEL, 2006). A doença apresenta uma ameaça potencial de infecção para a população rural, principalmente para os trabalhadores rurais pecuaristas (vaqueiros, vacinadores e tratadores com animais), veterinários, produtores de carne, leite e queijo, manejadores e criadores de animais, trabalhadores de frigoríficos e de matadouros, comunidades tradicionais que fazem uso da proteína animal como subsistência (caçadores de comunidades indígenas), caçadores esportivos e manejadores de fauna selvagem.

Franc et al. (2018) sinalizaram que os sintomas agudos e crônicos da doença podem resultar em significativa perda de dias de trabalho, com consequentes impactos e desigualdades no nível socioeconômico das pessoas infectadas e seus familiares. About et al. (2023) alertaram que os veterinários que trabalham em contato com a vida selvagem na Sudamérica devem estar cientes da existência das novas espécies de *Brucella* e do potencial de infecção humana.

Da nossa parte, também há alertas sobre a necessidade de poder qualificar melhor os casos e seunexo ocupacional. Também, destaca-se os cuidados com o manejo da fauna

selvagem realizado pelos trabalhadores das áreas protegidas, particularmente, os Guarda-Parques de campo das regiões que estão sofrendo o adensamento maciço de rebanhos bovinos que entram em contato com a fauna silvestre. Os Guarda-Parques encarregados de programas de controle de espécies exóticas invasoras, pesquisa e monitoramento de fauna, resgate e atendimento de fauna selvagem nas áreas protegidas do Brasil e do mundo, devem ser considerados em risco para *Brucella spp.* Essa questão também foi citada por Kmetiuk et al. (2023). Conforme Santos et al. (2013), os casos de brucelose humana no Brasil geram um ônus econômico adicional para o país, causando um grande impacto social devido à diminuição da produtividade e qualidade de vida das pessoas, eventualmente, gerando incapacidades e mortes nos trabalhadores.

8.11 A DOENÇA GERANDO ALTOS CUSTOS ECONÔMICOS

Na pecuária, a brucelose vem causando históricas e consideráveis perdas econômicas e de eficiência na produção de animais de reposição, carne e leite, além de provocar centenas de infecções em humanos pela via ocupacional, geralmente, em indivíduos e grupos de baixa renda que desenvolvem a atividade agropecuária como forma de sobrevivência. A redução dos altos e múltiplos custos sanitários, produtivos, econômicos, ambientais, ocupacionais e socioculturais são impostergáveis e necessitam do conhecimento da incidência total da doença que possibilite reduzir também os impactos econômicos nos sistemas de saúde pública e privada, aplicando as diferentes medidas de prevenção e controle desde a abordagem da Saúde Única.

Segundo Franc et al. (2018), nas regiões onde a brucelose é endêmica, a dor física e o sofrimento emocional causados pela doença conformam os custos intangíveis que devem ser considerados na carga geral da doença e seus custos para o país. É extremamente necessária a necessidade de implementação de políticas públicas que tenham, como objetivo, mitigar os efeitos socioeconômicos da brucelose nas populações humana e animal. Budke et al. (2006) afirmam que se não forem consideradas as perdas econômicas na brucelose, os custos serão subvalorizados e não receberão atenção e financiamento adequados pelos governos e agências em relação ao seu verdadeiro impacto. Portanto, ficará mais difícil poder esperar o “acordar” para esta doença na espera de soluções de curto, médio e longo prazo.

Os anos de vida ajustados por incapacidade (disability-adjusted life years - DALYs) são considerados como anos perdidos de vida "saudável". A soma desses anos de vida da

população, ou o ônus da doença, pode ser pensada como uma medida da lacuna entre o *status* atual de saúde e uma situação ideal de saúde em que toda a população vive até uma idade avançada, livre de doenças e incapacidades. Na brucelose humana, observa-se que os DALYs ainda não foram estimados globalmente, nem sequer nos países em desenvolvimento, evidenciando que a doença é ainda mais subnotificada do que a brucelose animal (McDERMOTT et al., 2013).

Roth et al. (2003) propuseram uma ponderação de 0,2 para a brucelose humana, segundo o conceito de DALYs, com base na incapacidade, na dor e na produtividade prejudicada resultante da infecção. Dean et al. (2012) propuseram uma ponderação de 0,15 para a brucelose humana crônica localizada e 0,19 para a brucelose humana aguda. Segundo Roth et al. (2003), um cenário hipotético de redução de 52% da transmissão da brucelose entre os animais, por meio da vacinação em massa, poderia evitar a perda de 49.027 DALYs. Roth et al. (2003) ao citar experiências de vacinação em massa de bovinos, ovinos e caprinos na Mongólia, consideraram US\$19,00 o custo DALY evitado.

Santos et al. (2013) afirmaram que a brucelose bovina no Brasil gera uma perda anual de aproximadamente 892 milhões de reais, equivalentes a 448 milhões de dólares americanos ou equivalente a um bilhão de litros de leite ou mais de 500 mil novilhos engordados para abate (valores de 2013). Variação de 1% na prevalência bovina causa um custo de 155 milhões de reais. Os autores concluíram que a brucelose bovina no Brasil resulta em pesadas perdas econômicas para a indústria pecuária, com impacto significativo nos bovinos leiteiros e bovinos. Além disso, salienta-se que as informações sobre o impacto econômico causado pela brucelose bovina no Brasil são insuficientes. Além disso, ainda não foram avaliados os impactos na saúde humana. Subnotificada, a brucelose humana no país supõe um custo econômico extra elevado. Possa et al. (2021) que estudaram a epidemiologia, perdas econômicas e fatores de risco da brucelose em bovinos, equinos, cães e humanos no município de Flor do Sertão, Santa Catarina, sinalizam sobre as perdas econômicas achadas e sobre a importância de desenvolver programas de controle e erradicação para a doença, uma vez que, os prejuízos decorrentes são representativos, principalmente, em pequenas propriedades, como são as de Flor do Sertão.

8.12 ESTRUTURAÇÃO E APLICAÇÃO DA SAÚDE ÚNICA (ONE HEALTH) NA BRUCELOSE.

A Saúde Única pode ser concebida como uma mudança de paradigma da nossa visão no planeta Terra, o que nos força a meditar sobre a nossa percepção dos animais, plantas e ecossistemas. A profunda compreensão da biologia dos agentes infecciosos e suas condicionantes foi e sempre será a base para qualquer abordagem sólida da Saúde Única (GODFROID, 2017). Como exemplo da necessidade da implementação da abordagem da Saúde Única, tem-se a persistência de *Brucella abortus* em reservatórios de vida selvagem dos Estados Unidos, espécie endêmica em rebanhos selvagens de alces e bisões na área metropolitana de Yellowstone, requerendo uma gestão colaborativa e permanente de todas as agências estaduais e federais que permitam prevenir a exposição e reemergência de *Brucella abortus* no gado de produção. Nos Estados Unidos, a abordagem de Saúde Única é necessária para gerenciar e prevenir infecções por brucelose em espécies humanas e animais (PINN-WOODCOCK et al., 2023). Tais infecções estão ocorrendo em áreas protegidas e adjacências por contaminação de ambientes. Segundo Pinn-Woodcock et al. (2023), o esforço conjunto das partes interessadas será para manter programas de vigilância e prevenção da brucelose, reconhecendo riscos de exposição e sintomas clínicos da doença, utilizando estratégias de diagnóstico apropriadas e determinando o gerenciamento ideal de casos confirmados ou populações animais infectadas.

Para Seleem et al. (2010), nos países latino-americanos, é necessário manter uma vigilância ativa, controlar os reservatórios animais, ter uma rede de laboratórios adequados e capacitar pessoal para realizar amostragens. Apesar da existência e rentabilidade das medidas de controle, geralmente faltam as políticas e os orçamentos específicos. Conforme Franc et al. (2018), um dos meios mais eficazes para reduzir a carga de qualquer doença é reduzir sua prevalência nas regiões onde ela é endêmica. Campanhas de vacinação animal, divulgação de risco, educação da comunidade, assim como a posse de dados epidemiológicos precisos sobre a situação da doença no país, são os pilares desses esforços.

Segundo o nosso ponto de vista, isso apenas poderá se materializar na medida que for aplicada, de forma rápida e efetiva, a abordagem da Saúde Única no controle e prevenção desta doença. Franc et al. (2018) recomendou implementar a abordagem de Saúde Única na prevenção e controle da brucelose por meio de colaboração de saúde

humana, animal e pública que demonstre um valor agregado de economia de custos e/ou melhora da saúde trabalhando de forma conjunta e não individualizada.

A aplicação da abordagem da Saúde Única para examinar doenças zoonóticas como a brucelose pode fornecer aos tomadores de decisão informações sobre a melhor forma de alocar escassos recursos públicos. A sua implementação, pode ajudar a construir políticas públicas sustentáveis para o setor agropecuário nacional (FAO, 2018). Os locais onde aparecem casos de brucelose humana poderiam relatar a presença da doença nos animais de produção, detectadas ou não pelos serviços sanitários do MAPA e/ou em animais silvestres. Isto ajudaria muito nas importantes ações do MAPA e do MMA na definição e aplicação de políticas e ações conjuntas estratégicas de prevenção e controle da doença animal, retroalimentando os benefícios para a tríade.

O controle e prevenção da brucelose humana é um grande desafio que deve tentar reduzir a incidência animal e humana. Os esforços devem estar orientados ao entendimento e manejo dos reservatórios naturais (animais selvagens e domesticados), dedicando recursos financeiros, humanos e logísticos no manejo da saúde animal na aplicação efetiva da abordagem da Saúde Única. A doença não será controlada ou erradicada sem um esforço e colaboração efetiva, organizada e conjunta entre parceiros locais, municipais, estaduais, federais, privados e públicas (HULL e SCHUMAKER, 2018) que também contemple os esforços e a cooperação regional internacional. Questão que efetivamente ainda não aconteceu após mais de cem anos de incisiva afetação da doença na saúde animal, humana e ambiental do Brasil e após mais de 120 anos de acontecida a primeira suspeita de um caso humano no Brasil (PACHECO e MELLO, 1950). A abordagem holística, multivariada, multifacetada, transdisciplinar, organizada, cooperativa, colaborativa, complementar e integradora da Saúde Única se apresenta como uma oportunidade para oferecer respostas aos desafios pautados por diversas doenças como a brucelose (PLUMB et al., 2013; GHANBARI, et al., 2020).

Dessa forma, chegou o momento de tentar fazer alguma coisa diferente na implementação efetiva da Saúde Única, sendo necessário um urgente engajamento de toda a cidadania em uma verdadeira imersão coletiva. Esta situação deve ser considerada uma questão de estado que transcenda aos governos de turno e que permita estruturar e fortalecer uma política pública que se consolide e seja permanente. Que entre outras, possua instrumentos para a sua gestão, planejamento, aplicação efetiva e avaliação. Deve existir um plano nacional e um manual de aplicação da abordagem da Saúde Única que viabilize as ações para doenças como a brucelose humana. Nessa ordem, dever ser

avaliada a sua aplicação, identificando lacunas e lições aprendidas que permitam retroalimentar o sistema, melhorando a prevenção e controle das doenças.

8.13. A BRUCELOSE HUMANA NÃO POSSUI PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)

O presente estudo permitiu identificar pessoas estão sendo internadas por complicações médicas por causa da brucelose humana em diversos estados do país, sendo que algumas delas foram a óbito como causa primária. Até o momento, a brucelose humana não conta com um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) que oriente o diagnóstico e terapia no país. Essa situação, assim como, o uso de testes laboratoriais como o Rosa Bengala Test (RBT), não acompanham as particularidades e requerimentos diagnósticos da doença, que entre outros, dificulta estimar seus diferentes estágios no paciente.

Segundo o Ministério da Saúde (2017) há uma necessidade de estabelecer condutas terapêuticas para tratamentos, particularmente para o tratamento de casos focalizados e complicados como a ‘neurobrucelose’, ‘cardiobrucelose’ e ‘espondilodiscite’, assim como no tratamento diferencial de gestantes e crianças. Uma outra questão tem a ver com a importância do estabelecimento das condutas não medicamentosas que acompanham também as terapias.

8.14. A NECESSIDADE DE CONHECER A DIMENSÃO DA DOENÇA NO PAÍS PARA A PROVIDÊNCIA DE MEDICAMENTOS PELO SUS

A Lei nº 12.401 do 28 de abril de 2011 dispõe, entre outras, sobre assistência terapêutica, incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS e atribuições do Ministério da Saúde para incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, constituição ou alteração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas e dos medicamentos propostos para tratamento da brucelose humana que fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Esses produtos são adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde para outros programas estratégicos como a tuberculose, hanseníase, malária, tracoma, entre outras doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Segundo o Relatório de Recomendação da CONITEC N° 254 que apresentou dados sobre notificações de brucelose humana realizadas ao SINAN no período de 2013 a 2016, foi observado um aumento crescente de casos ao longo da série, com aumento maior a partir de 2015. Os incrementos suscitados foram conectados com a retomada da discussão sobre a vigilância da brucelose humana entre o Ministério da Saúde e as unidades federativas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O aumento observado no número de notificações da brucelose humana ao longo dos anos levantou a hipótese de um impacto orçamentário subestimado na compra de medicamentos, conforme a alta subnotificação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Por conseguinte, os esforços no diagnóstico de casos e notificação compulsória da doença para poder conhecer os casos confirmados de brucelose humana no país, teriam um impacto importante no SUS. Dessa forma, é de extrema importância poder conhecer a real situação epidemiológica da doença no país, para poder aprimorar o planejamento da demanda, dimensionar e ajustar as compras de medicamentos pelo SUS conforme necessidade de tratamentos, realizar projeções, atender o tratamento dos pacientes e contribuir para que as compras centralizadas tenham menor custo financeiro para o setor de Saúde, governo e sociedade pagadora de impostos.

8.15 A NECESSIDADE DE UTILIZAR UMA METODOLOGIA LABORATORIAL ROBUSTA PARA DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE *BRUCELLA SPP.*

Apesar da identificação da espécie de *Brucella* infectante ser fundamental, os testes não estão disponíveis, existindo uma limitada consciência da doença em muitos profissionais da saúde e pouca informação sobre a propagação das doenças zoonóticas complexas como a brucelose (WHO, 2006, CORBEL, 2006).

Dessa forma, parece importante utilizar testes laboratoriais moleculares de última geração, de alta confiança, acurácia, especificidade e sensibilidade que permitam ajudar a caracterizar epidemiologicamente todos os casos animais e humanos. Segundo Araj (2010), o diagnóstico final da brucelose humana depende de testes laboratoriais, portanto, é importante conhecer as vantagens e limitações de cada teste na hora de decidir a sua utilização e a interpretação apropriada dos resultados.

8.16 A NECESSIDADE DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE

Partindo da base que o conhecimento dos trabalhadores agropecuários sobre as medidas de prevenção e controle das doenças zoonóticas é limitado (DADAR et al., 2021) a educação em saúde é um passo fundamental para combater a brucelose. Dessa forma, deve existir o fomento da conscientização sobre a Saúde Única para a sociedade toda, começando pelos agropecuaristas, profissionais de saúde, assim como, para gestores, tomadores de decisões e formuladores de políticas públicas (GHANBARI et al., 2020). As campanhas de educação em saúde para as comunidades locais são muito recomendadas (FRANC et al., 2018).

Globalmente, a brucelose continua a afetar majormente criadores de gado de pequena escala (PLUMB et al.; 2013). Por tanto, no Brasil, é necessário educar sobre os riscos da doença desde a perspectiva da Saúde Única na saúde individual e coletiva das comunidades. Também, sobre os potenciais impactos nas atividades produtivas e no âmbito sociocultural e socioeconômico. O público-alvo deveriam ser aquelas pessoas e grupos da agropecuária familiar de subsistência que possuem baixa renda, baixo nível educativo, escasso acesso ao atendimento em saúde e que estão em condições de vulnerabilidade social, habitacional e sanitária e que formam parte dos grupos de risco ou apresentam algum tipo de comorbidade subjacente.

Segundo Brasil (2010), a educação em saúde integra a estratégia das medidas de controle da brucelose humana, sendo recomendado informar a população para consumir leite e outros derivados devidamente pasteurizados e/ou fervidos; educar os trabalhadores que manejam animais sobre os riscos e cuidados, incluindo, a recomendação para o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), evitando também o contato com animais doentes ou potencialmente contaminados.

8.17 A IMPORTÂNCIA DA COMUNICAÇÃO EM SAÚDE

Considerando que muitas pessoas não possuem uma compreensão básica das doenças infecciosas, a educação é um aspecto essencial para orientar sobre os riscos de transmissão e propiciar a aceitação das medidas específicas de prevenção e controle. Assim, a educação em saúde sobre a brucelose deve poder utilizar todo o espectro da comunicação moderna e suas diversas ferramentas existentes que tenham, como meta,

atingir todos os estratos sociais (PLUMB et al., 2013). É fundamental que a sociedade seja conscientizada e educada sobre os riscos inerentes da doença e sua prevenção. A informação é crucial para criar consciência pública e reduzir riscos e infecções (SMITS, 2013). Considerando que a conscientização é essencial para implementar um programa de Saúde Única para qualquer doença, um dos maiores desafios da Saúde Única na brucelose é a conscientização dos diferentes grupos chaves (MORIYÓN, et al., 2023).

A doença ainda é pouco conhecida no Brasil, existindo pouca literatura sobre o tema, como já foi mencionado por Pacheco e Mello (1950) há mais de meio século atrás. Portanto, faz-se necessário estabelecer estratégias de comunicação em saúde. Deverão ser realizadas ações de sensibilização, comunicação de risco e fortalecimento da participação social na prevenção e controle.

8.18 CONCLUSÃO

No Brasil, a endemia de brucelose humana está principalmente associada à endemia da brucelose bovina. Ainda que outras espécies de animais domésticos também possam fazer parte de um circuito epidemiológico não tão relevante, até o momento esse circuito permanece pouco estudado e conhecido. A relação entre os casos notificados, confirmados, os estudos laboratoriais positivos, as internações e os óbitos detectados nas bases de dados analisadas sugerem um vínculo geográfico, ambiental e epidemiológico com a presença da doença nos animais de produção em diversas regiões e estados do Brasil.

De acordo com os resultados da análise do SINAN, os casos de brucelose humana registrados no Brasil estão crescendo e apresentam uma característica ocupacional. Provavelmente, essa característica se deve às pessoas envolvidas no manejo de bovinos de produção, mas também ao manejo de outras espécies domesticadas, bem como ao consumo de alimentos contaminados pela bactéria. As limitações existentes devido à fragilidade do diagnóstico nacional e a subnotificação de casos afetam o conhecimento da real incidência anual.

A brucelose humana no Brasil não está sendo notificada em muitos estados, apesar da existência de pacientes que foram internados em todas as regiões do país, casos que resultaram em óbito e estados e regiões que estão realizando testes laboratoriais ano após ano, com resultados positivos. Diversos fatores ecológicos, paisagísticos, climáticos,

fisiográficos, faunísticos, sazonais, latitudinais, tecnológicos, socioeconômicos e socioculturais, entre outros, possivelmente condicionam a presença e sobrevivência das diversas espécies de *Brucella* e seus biovars no Brasil. Isso ocorre com circulação em alguns sistemas ambientais e animais domésticos e selvagens, impactando na saúde da tríade. Todos esses fatores merecem e devem ser melhor estudados sob a ótica da abordagem da Saúde Única. Por outro lado, é necessário conhecer as espécies e biovars de *Brucella* com capacidade patogênica para humanos que circulam nas espécies de animais selvagens e nos diferentes circuitos zoonóticos do país, os quais também devem ser caracterizados. Possíveis infecções por espécies de *Brucella* não clássicas, novas ou recentemente descobertas para a ciência, poderiam estar ocorrendo no território, infectando animais de produção, selvagens e humanos. Essa questão merece maior atenção e investigação.

A inclusão da doença na lista de doenças de notificação compulsória, a instituição de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), a efetiva e ativa estruturação da vigilância epidemiológica nacional, estadual e municipal, a melhoria das técnicas diagnósticas laboratoriais, a sensibilização dos grupos ocupacionais e de risco, o treinamento em vigilância epidemiológica, o treinamento das equipes da atenção primária, bem como o incentivo à pesquisa, são passos muito necessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, Danielle Muniz Pessoa; COELHO, Karyne Oliveira; SILVEIRA NETO, Osvaldo José de. Brucelose bovina: aspectos gerais e contexto nos programas oficiais de controle. **R. cient. eletr. Med. Vet.**, 2018.

ABALOS, P. et al. Brucella infection in marine mammals in Antarctica. **Veterinary Record**, v. 164, n. 8, 2009.

ABOUT, Frédégonde et al. Novel species of Brucella causing human brucellosis, French Guiana. **Emerging Infectious Diseases**, v. 29, n. 2, p. 333, 2023.

ACAR, U., GÜNER, M., Yucesoy, K. E. M. A. L., Yuce, A. Y. Ş. E., Yucesoy, M., & Mertol, T. A. N. S. U. Brucellosis imitating discal hernia. **Turkish Journal of Medical Sciences**, 23(1). 1995.

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Washington, DC: **Organización Panamericana de la Salud** v. 1, 3ª ed., 2001 (Publicación Científica y Técnica n. 580).

AKAR, Kadir; ÖZ, Gülseren Yıldız. The first report of Brucella melitensis biovar 2 strain isolated from cattle in Turkey. **German Journal of Veterinary Research**, v. 3, n. 2, 2023.

ALI, S. et al. Detection of Brucella antibodies in selected wild animals and avian species in Pakistan. **Indian Journal of Animal Research**, v. 54, n. 4, p. 478-481, 2020.

ALMASHHADANY, D. A., Zefenkey, Z. F., & Odhah, M. N. A. Epidemiological study of human brucellosis among febrile patients in Erbil-Kurdistan region, Iraq. **The Journal of Infection in Developing Countries**, 16(07), 1185-1190. 2022.

ALSAIF, M. et al. Consequences of brucellosis infection during pregnancy: A systematic review of the literature. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 73, p. 18-26, 2018.

ALVES, A. J. S., Gonçalves, V. S. P., Figueiredo, V. C. F. D., Lôbo, J. R., Bahiense, L., Amaku, M., ... & Dias, R. A. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado da Bahia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 61, 6-13.2009.

APARÍCIO, E. Diaz. Epidemiology of brucellosis in domestic animals caused by Brucella melitensis, Brucella suis and Brucella abortus. **Rev. Sci. Tech**, , 32.1: 53-60. 2013.

ARAJ, G. F. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 36, p. S12–S17, 2010.

ARIZA, J. et al. Perspectives for the **treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations**. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 12, e317, 2007.

BADIAGA, S., Imbert, G., La Scola, B., Jean, P., Delmont, J., & Brouqui, P. Imported Brucellosis associated with Plasmodium falciparum malaria in a traveler returning from the tropics. **Journal of travel medicine**, 12(5), 282-284.2005.

BAMAIYI, P. H. Prevalence and risk factors of brucellosis in man and domestic animals: A review. **International Journal of One Health**, v. 2, p. 29-34, 2016.

BARRETO ARGILAGOS, Guillermo; RODRÍGUEZ TORRENS, Herlinda; BARRETO RODRÍGUEZ, Herlinda. Brucelosis, aspectos que limitan su justa valoración. **Revista de Salud Animal**, v. 43, n. 1, 2021.

BAUMGARTEN, K. D.; VELOSO, F. P.; GRISI FILHO, J. H. H.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; TELLES, E. O.; HEINEMANN, M. B.; GONÇALVES, V. S. P.; FERREIRA NETO, J. S. Prevalence and risk factors for bovine brucellosis in the state of Santa Catarina, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 37, n. 5, p. 3425-3435, 2016.

BÉJAOU, Awatef; BEN ABDALLAH, Ibtihel; MAAROUFI, Abderrazak. Brucella spp. contamination in artisanal unpasteurized dairy products: An emerging foodborne threat in Tunisia. **Foods**, v. 11, n. 15, p. 2269, 2022.

BERGER, S. **Brucellosis: Global Status**. Los Angeles: Gideon Informatics, 2019, 195 p.

BERNARDI, F., Possa, M. G., Rossi, C. E., Benevenuto, L. G. D., Nascif Junior, I. A., Jesus, J. D., ... & Elias, F. Epidemiological characterization of notified human brucellosis cases in Southern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 64, e38.2022.

BHAVE, S.; KHILLARE, R. S. Brucellosis: its zoonotic and public health significance. **Paripex - Indian Journal of Research**, v. 7, n. 8, p. 104-105, 2018.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT)**. Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1339, de 18 de novembro de 1999**. Lista de Doenças Relacionadas ao Trabalho. Ministério da Saúde, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS Nº 3.418, de 31 de agosto de 2022**. Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública. Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância epidemiológica das doenças de transmissão hídrica e alimentar: manual de treinamento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de

Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde: Orientações para o sistema nacional de laboratórios de saúde pública** [recurso eletrônico] 5a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8ª ed. 2010. Brasília: Ministério da Saúde.

BOURDETTE, Marcelo Daniel Segalerba; SANO, Edson. Características Epidemiológicas da Brucelose Humana no Brasil no período 2014-2018. **Revista Cereus**, v. 15, n. 2, p. 27-40, 2023.

BUDNICK, J. A.; SHEEHAN, L. M.; COLGUHOUN, J. M.; DUNMAN, P. M.; WALKER, G. C.; ROOP, R. M.; CASWELL, C. C. Endoribonuclease YbeY is linked to proper cellular morphology and virulence in *Brucella abortus*. **Journal of Bacteriology**, v. 200, n. 12, e00105-18, 2018.

CAL, C. A. M. F. et al. Brucelose: Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 6, n. 3, p. 53-56, 2014.

CAPASSO, L. Brucellosis at Herculaneum (79 AD). **International Journal of Osteoarchaeology**, v. 9, n. 5, p. 277-288, 1999.

CARDOSO, S. C. T.; COSTA, L. M. C. A brucelose no Brasil sob o enfoque da saúde pública. **7ª Mostra de Produção Científica da Lato Sensu da PUC Goiás**. Goiânia: PUC, 2012, 20 p.

CASTRO, Hugo Abel; GONZÁLEZ, Sofía Raquel; PRAT, María Inés. Brucellosis: una revisión práctica. **Acta bioquímica clínica latinoamericana**, v. 39, n. 2, p. 203-216, 2005.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing, and Prevention**. Atlanta: BSPB, 2017, 40 p.

CIDASC. Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina. **Serviço. Defesa Sanitária Animal. Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Bovinas**. 2019.

CORBEL, Michael J. "Brucellosis: an overview." **Emerging infectious diseases** 3.2: 213. 1997.

CORBEL, M. J. Brucellosis in humans and animals. **World Health Organization**, 2006.

COSTA, P. W. et al. Anti-*Brucella* spp. antibodies in working equids in a semiarid region of Northeastern Brazil. **Ciência Rural**, v. 54, e20220648, 2023.

COSTA, G.N.J., BORGES, M.J., MOREIRA R.V.R., ALMEDEIDA, L.M.S., ALVES, S.M.R., SILVA, S.M.A, DE OLIVEIRA, C.R. Brucelose humana no Brasil, perfil de

casos no período de 2013 a 2015. In Outras infecções bacterianas Anais Medtrop 2016. **52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Maceio, Alagoas. 2016.

CUMMING, D. H., & CUMMING, G. S. One health: an ecological and conservation perspective. *One health: the theory and practice of integrated health approaches*. **CABI International, Abingdon, UK**. 2015.

CURATE, F. Two possible cases of *brucellosis* from a Clarist monastery in Alcácer do Sal, southern Portugal. **International Journal of Osteoarchaeology**, v. 16, n. 5, p. 453-458, 2006.

DADAR, M., Tiwari, R., Sharun, K., & Dhama, K. Importance of brucellosis control programs of livestock on the improvement of one health. **Veterinary Quarterly**, 41(1), 137-151. 2021.

D'ANASTASIO, R.; CAPASSO, L. Microbiological food contamination and status of health at Herculaneum (1st Century Ad, Southern Italy). **European Journal of Inflammation**, v. 5, n. 3, p. 165-169, 2007.

D'ANASTASIO, R.; MOGGI-CECCHI, J.; CAPASSO, L.; ZIPFEL, B.; STANYON, R. Possible *brucellosis* in an early hominin skeleton from Sterkfontein, South Africa. **PLoS One**, v. 4, n. 7, e6439, 2009.

D'ANASTASIO, R.; STANISCIÀ, T.; MILIA, M. L.; MANZOLI, L.; CAPASSO, L. Origin, evolution and paleoepidemiology of brucellosis. **Epidemiology & Infection**, v. 139, n. 1, p. 149-156, 2010.

DA ROSA, Clarissa Alves Da; WALLAU, Marcelo Osório; PEDROSA, Felipe. Hunting as the main technique used to control wild pigs in Brazil. **Wildlife Society Bulletin**. 42.1: 111-118.2018.

DEAN A. S.; CRUMP, L.; GRETER, H.; HATTENDORF, J.; SCHELLING, E.; ZINSSTAG, J. Clinical manifestations of human *brucellosis*: a systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 12, e1929, 2012.

DE OLIVEIRA, S. V., VARGAS, A., ROCHA, S. M., PEREIRA, L. R. M., de OLIVEIRA, C. G., & SILVA, V. S. The nature of attacks by wild boar (*Sus scrofa*) and wild boar/domestic pig hybrids (‘javaporcos’) and the conduct of anti-rabies care in Brazil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, 1.2018.

DOGANAY, M.; BILGEHAN, A. Human *brucellosis*: an overview. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 7, n. 3, p. 173-182, 2003.

EINI, P., Majzoobi, M. M., Ahmadpanah, M., & Mamani, M. (2012). Depressive disorder among brucellosis patients in Hamadan, Iran: A case-control study. **Life Science Journal**, 9(4), 2534-2537.

EISENBERG, Tobias, et al. "Isolation of potentially novel *Brucella* spp. from frogs." **Applied and environmental microbiology** 78.10 (2012): 3753-3755.

EL-SAYED, A.; AWAD, W. Brucellosis: evolution and expected comeback. **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, v. 6, p. 31-35, 2018.

ELZEIN, Fatehi et al. COVID-19 co-infection in a patient with brucella bacteremia. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 31, p. 101183, 2020.

ESMAEILNEJAD-GANJI, S. M.; ESMAEILNEJAD-GANJI, S. M. R. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. **World Journal of Orthopedics**, v. 10, n. 2, 54, 2019.

FAO. EGYPT: the monetary impact of zoonotic diseases on society. Evidence from two zoonoses. **Africa Sustainable Livestock (ASL) 2050**. 2018.

FERREIRA NETO, J. S. Brucellosis and tuberculosis in cattle in South America. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 55, n. 2, e141139, 23 p., 2018.

FERREIRA NETO, J. S.; SILVEIRA, G. B.; ROSA, B. M.; GONÇALVES, V. S. P.; GRISI-FILHO, J. H. H.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; HEINEMANN, M. B.; TELLES, E. O.; LAGE, A. P. Analysis of 15 years of the national program for the control and eradication of animal brucellosis and tuberculosis, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 37, n. 5, p. 3385-3402, 2016.

FICHT, T. Brucella taxonomy and evolution. **Future Microbiology**, v. 5, n. 6, p. 859-866, 2010.

FOSTER, J. T.; BECKSTROM-STERNBERG, S. M.; PEARSON, T.; BECKSTROM-STERNBERG, J. S.; CHAIN, P. S. G.; ROBERTO, F. F.; HNATH, J.; BRETTIN, T.; KEIM, P. S. Whole-genome-based phylogeny and divergence of the genus *Brucella*. **Journal of Bacteriology**, v. 191, n. 8, p. 2864-2870, 2009.

FOURNIÉ, G.; PFEIFFER, D. U.; BENDREY, R. Early animal farming and zoonotic disease dynamics: modelling brucellosis transmission in Neolithic goat populations. **Open Science**, v. 4, n. 2, e160943, 2017.

FRANCO, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., & Smits, H. L. Human brucellosis. **The Lancet infectious diseases**, 7(12), 775-786. 2007.

FRANC, K. A.; KRECEK, R. C.; HASLER, B. N.; ARENAS-GAMBOA, A. M. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. **BMC Public Health**, v. 18, n. 125, 2018, 9 p.

FREAN, John, et al. Brucellosis in South Africa—a notifiable medical condition. In: **Public Health Surveillance Bulletin**. Volume 16. Issue 3—December. 2018

FREER, E.; CASTRO-ARCE, R. Brucella: una bacteria virulenta carente de los factores de virulencia clásicos. **Revista Costarricense de Ciencias Médicas**, v. 22, n. 1-2, p. 73-82, 2001.

FURTADO M. M.; GENNARI, S. M.; IKUTA, C. Y.; JÁCOMO, A. T. A.; MORAIS, Z. M.; PENA, H. F. J. et al. Serosurvey of smooth *Brucella*, *Leptospira* spp. and *Toxoplasma gondii* in free-ranging jaguars (*Panthera onca*) and domestic animals from Brazil. **PLoS ONE**, v. 10, n. 11, e0143816, 2015.

GATTO, I. R., Di Santo, L. G., Storino, G. Y., Sanfilippo, L. F., Ribeiro, M. G., Mathias, L. A., ... & De Oliveira, L. G. Serological survey of bovine viral diarrhoea (BVDV-1), brucellosis, and leptospirosis in captive white-lipped peccaries (*Tayassu pecari*) from the Midwest region in Brazil. **Austral journal of veterinary sciences**, 52(1), 37-42.2020.

GEMECHU, R. Brucellosis and its control through one health approaches in Ethiopia. **Journal of Veterinary Medicine and Research**, v. 4, n. 3, 1080, 2017.

GHANBARI, M. K., Gorji, H. A., Behzadifar, M., Sane, N., Mehedi, N., & Bragazzi, N. L. One health approach to tackle brucellosis: A systematic review. **Tropical Medicine and Health**, v. 48, 86, 2020.

GODFROID, J. Brucellosis in wildlife. **Revue Scientifique et Technique-Office International des Épizooties**, v. 21, n. 1, p. 277-286, 2002.

GODFROID, J.; LIAUTARD, J. P.; FRETIN, D.; GARIN-BASTUJI, B.; CLOECKAERT, A.; KOHLER, S.; WALRAVENS, K.; JEAN-JACQUES, L. 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. **Veterinary Research**, v. 36, n. 3, p. 313-326, 2005.

GODFROID, J.; SCHOLZ, H. C.; BARBIER, T.; NICOLAS, C.; WATTIAU, P.; FRETIN, D.; WHATMORE, A. M.; CLOECKAERT, A.; BLASCO, J. M.; MORIYON, I.; SAEGERMAN, C.; MUMA, J. B.; DAHOUK, S. A.; NEUBAUER, H.; LETESSON, J. J. Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 102, n. 2, p. 118-131, 2011.

GODFROID, J.; AL DAHOUK, S.; PAPPAS, G.; ROTH, F.; MATOPE, G.; MUMA, J.; MARCOTTY, T.; PFEIFFER, D.; SKJERVE, E. A "One Health" surveillance and control of brucellosis in developing countries: moving away from improvisation. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 36, n. 3, p. (2013): 241-248, 2013.

GODFROID, J.; DeBOLLE, X.; ROOP, R. M.; O'CALLAGHAN, D.; TSOLIS, R. M.; BALDWIN, C.; SAMTPS, R. L.; McGIVEN, J.; OLSEN, S.; NYMO, I. H.; LARSEN, A.; DAHOUK, S. A.; LETESSON, J. J. The quest for a true One Health perspective of brucellosis. **Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties**, v. 33, n. 2, p. 521-538, 2014.

GODFROID, J. Brucellosis in livestock and wildlife: zoonotic diseases without pandemic potential in need of innovative one health approaches. **Archives of Public Health**, v. 75, n. 34, 6 p., 2017.

GÜVEN, Mehmet. Brucellosis in a patient diagnosed with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 08, p. 1104-1106, 2021.

HALL WH, SPINK WW. In vitro sensitivity of Brucella to streptomycin; development of resistance during streptomycin treatment. **Proc Soc Exp Biol Med**. 1947 Apr;64(4):403-6. doi: 10.3181/00379727-64-15808. PMID: 20239436.

HEGEL, Carla Grasielle Zanin; MARINI, Miguel Ângelo. Impact of the wild boar, *Sus scrofa*, on a fragment of Brazilian Atlantic Forest. **Neotropical Biology and Conservation**, , 8.1: 17-24.2013.

HERNÁNDEZ-MORA, G.; CHACÓN-DÍAZ, C.; MOREIRA-SOTO, A.; BARRANTES-GRANADOS, O.; SUÁREZ-ESQUIVEL, M.; VIQUEZ-RUIZ, E. et al. Virulent *Brucella nosferati* infecting *Desmodus rotundus* has emerging potential due to the broad foraging range of its bat host for humans and wild and domestic animals. **mSphere**, e00061-23, 2023.

HOMEM, V. S. F.; HIGA, Z. M. M.; HEINEMANN, M. B.; FERREIRA NETO, J. S. Bovine and human brucellosis in the Trans-Amazonian agricultural frontier, Uruará, Pará, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 37, n. 5, p. 3803-3808, 2016.

HUBÁLEK, Z., Křivanová, A., Nesvadbová, J., & Rudolf, I. Zoonotic Potential of *Brucella microti*. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**. 2023.

HULL, N. C.; SCHUMAKER, B. A. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. **Infection Ecology & Epidemiology**, v. 8, n. 1, 1500846, 2018.

IBAMA. Manejo e controle do javali. (informação online) 2020. Disponível em: http://www.ibama.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=546&Itemid=781

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **População**. Rio de Janeiro: IBGE, 2019. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>>.

ICMBio. Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade Sistema de Avaliação do Risco de Extinção da Biodiversidade – **SALVE**. Disponível em: <https://salve.icmbio.gov.br/>. 2023.

IMBODEN JB, CANTER A, CLUFF LE, TREVER RW. Brucellosis: III. Psychologic Aspects of Delayed Convalescence. **AMA Arch Intern Med**. 1959;103(3):406-414. doi:10.1001/archinte.1959.0027003006200.

JAY, M., Freddi, L., Mick, V., Durand, B., Girault, G., Perrot, L., ... & Zanella, G. *Brucella microti*-like prevalence in French farms producing frogs. **Transboundary and Emerging Diseases**, 67(2), 617-625. 2020.

JESUS, R. et al. Sistema gerenciador de ambiente laboratorial: Relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 3, p. 525-529, 2013.

JONES, C. Brucellosis in an adult female from Fate Bell Rock Shelter, Lower Pecos, Texas (4000–1300 BP). **International Journal of Paleopathology**, v. 24, p. 252-264, 2019.

KAFIL, H. S.; HOSSEINI, S.; SOHRABI, M.; ASGHARZADEH, M. Brucellosis: presence of zoonosis infection 3500 years ago in North of Iran. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, p. 684-686, 2014.

KMETIUUK, L. B.; BIONDO, L. M.; PEDROSA, F.; FAVERO, G. M.; BIONDO, A. W. One Health at gunpoint: Impact of wild boars as exotic species in Brazil - A review. **One Health**, 100577, 2023.

KOUSOULIS, A. A.; POULAKOU-REBELAKOU, E.; TSIODRAS, S.; ECONOMOPOULOS, K.; ANDROUTSOS, G. The plague of Thebes, a historical epidemic in Sophocles' Oedipus Rex. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 153-157, 2012.

KUNDA, John et al. Health-seeking behaviour of human brucellosis cases in rural **Tanzania**. **BMC Public Health**, v. 7, n. 1, p. 315, 2007.

KUPLULU, O.; SARIMEHMETOGLU, B. Isolation and identification of *Brucella* spp. in ice cream. **Food Control**, v. 15, n. 7, p. 511-514, 2004.

KHURANA, S. K., Sehrawat, A., Tiwari, R., Prasad, M., Gulati, B., Shabbir, M. Z., ... & Chaicumpa, W. Bovine brucellosis—a comprehensive review. **Veterinary Quarterly**, 41(1), 61-88.2021.

LAMBA, A., Singh, Gupta, M., Bansal, A., Tahlan, A., & Singh Parmar, U. P. Brucellosis Masquerading as Disseminated Tuberculosis: A Clinical Case Report. **The Permanente Journal**, p. 1-6, 2023.

LAI, S.; ZHOU, H.; XIONG, W.; YU, J.; HUANG, Z. et al. Changing epidemiology of human brucellosis, China, 1955–2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 2, p. 184-194, 2017.

LAINE, C. G. et al. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 5, e0010404, 2022.

LAWINSKY, M. L. J.; OHARA, P. M.; ELKHOURY, M. R.; FARIA, N. C.; CAVALCANTE, K. R. L. J. Estado da arte da brucelose em humanos. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 4, p. 75-84, 2010.

LEMOS, T. S. et al. Outbreak of human brucellosis in Southern Brazil and historical review of data from 2009 to 2018. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 9, e0006770, 2018.

LESSA, F. J. D., Mendes, A. D. C. G., Farias, S. F., Sá, D. A. D., Duarte, P. O., & Melo Filho, D. A. D. Novas metodologias para vigilância epidemiológica: uso do Sistema de Informações Hospitalares-SIH/SUS. **Informe Epidemiológico do SUS**, 9, 3-19.2000.

LIMA-COSTA, Maria Fernanda; BARRETO, Sandhi Maria. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.

LÓPEZ, César Augusto Vega; ANDRACA, Raúl Ariza; WEBER, Federico Leopoldo Rodríguez. Brucellosis. Una infección vigente. **Acta Médica Grupo Ángeles**, v. 6, n. 4, p. 158, 2008.

LUCERO, N. E.; AYALA, S. M.; ESCOBAR, G. I.; JACOB, N. R. Brucella isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. **Epidemiology & Infection**, v. 136, n. 4, p. 496-503, 2008.

MAHER, S. M.; BARKER, K. J.; KROETZ, K.; BUTSIC, V.; LEONARD, B.; MIDDLETON, A. D. Assessing the ecosystem services and disservices provided by migratory wildlife across the Greater Yellowstone Ecosystem. **Biological Conservation**, 283, 110090, 2023.

MAURELIO, A. P. V. et al. Human brucellosis epidemiological situation in the world. **Veterinária e Zootecnia**, v. 23, n. 4, p. 547–560, 2016.

McDERMOTT, J. et al. Economics of brucellosis impact and control in low-income countries. **Revue Scientifique et Technique**, v. 32, n. 1, p. 249-61, 2013.

MEHARI, Sintayehu; ZERFU, Biruk; DESTA, Kassu. Prevalence and risk factors of human brucellosis and malaria among patients with fever in malaria-endemic areas, attending health institutes in Awra and Gulina district, Afar Region, Ethiopia. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, p. 1-8, 2021.

MEIRELLES-BARTOLI, R. B. et al. Aspectos da brucelose na saúde pública veterinária. **PUBVET**, v. 8, n. 10, 1722, 2014.

MEMISH, Z. A.; MAH, M. W. Brucellosis in laboratory workers at a Saudi Arabian hospital. **American Journal of Infection Control**, v. 29, n. 1, p. 48-52, 2001.

MENDES NETO, N. N.; SILVA, J. T. M.; ZACARKIM, M. R.; FERREIRA, A. C.; COSTA, T. R.; BORGES, L.; QUEIROZ, I. T. Human brucellosis in Rio Grande do Norte, Brazil. **Journal of Case Reports in Medicine**, v. 7, n. 1, p. 1-2, 2018.

MELZANI, A. et al. Case Report: Acute Brucellosis due to *Brucella suis* in a Brazilian gold miner diagnosed in French Guiana. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, p. 220228-220228, 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelose humana** (relatório de recomendação n. 254).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde.** In: DIAS, E. C. (ed.). Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim eletrônico epidemiológico. Investigação de casos de brucelose humana em Araguaína no Estado do Tocantins, Brasil, junho de 2008.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

MOOGAHI, S.; ROSTAMI, H.; SALMANZADEH, S.; CHERAGHI, M.; TADI BENI, F. Undiagnosed Brucellosis in psychiatric patients: A cross-sectional study. **Archives of Clinical Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, e136729, 2023.

MORENO, E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, 213, 18 p., 2014.

MORENO, E. et al. Facing the human and animal brucellosis conundrums: The forgotten lessons. **Microorganisms**, v. 10, n. 5, 942, 2022.

MORENO, E.; CLOECKAERT, A.; MORIYÓN, I. Brucella evolution and taxonomy. **Veterinary Microbiology**, v. 90, n. 1-4, p. 209-227, 2002.

MORIYÓN, I., Blasco, J. M., Letesson, J. J., De Massis, F., & Moreno, E. Brucellosis and One Health: Inherited and Future Challenges. **Microorganisms**, 11(8), 2070. 2023.

MUTOLO, M. J.; JENNY, L. L.; BUSZEK, A. R.; FENTON, T. W.; FORAN, D.R. Osteological and molecular identification of brucellosis in ancient Butrint, Albania. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 147, n. 2, p. 254-263, 2012.

NARDI JÚNIOR, G. D., Ribeiro, M. G., Paulin, L., & Jorge, A. M. Brucelose em bubalinos: uma revisão com ênfase ao sorodiagnóstico oficial. **Veterinária e Zootecnia**, 142-156. 2012.

NOGUEIRA, C. et al. *Brucella abortus* em humanos: Revisão de literatura. **Scientific Electronic Archives**, v. 15, n. 1, p. 60-64, 2022.

OHHLEP. One Health High-Level Expert Panel. One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. **PLoS Pathogens**, v. 18, n. 6, e1010537, 2022.

OLSEN, S. C.; PALMER, M. V. Advancement of knowledge of brucella over the past 50 years. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 6, p. 1076-1089, 2014.

PACHECO, G.; MELLO, M. T. Brucelose humana no Brasil: Contribuição para o estudo da casuística nacional. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 48, p. 393-436, 1950.

PAPPAS, G.; PAPADIMITRIOU, P.; AKRITIDIS, N.; CHRISTOU, L.; TSIANOS, E. V. The new global map of human brucellosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, p. 91-99, 2006.

PAPPAS, G. The changing Brucella ecology: Novel reservoirs, new threats. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 36, p. 8-11, 2010.

PAPPAS, G. The peculiar ways of Brucella survival: Looking through the keyhole. **Virulence**, v. 1, n. 6, p. 473-474, 2010.

PAPPAS, G. et al. Biological weapons. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 63, n. 19-20, p. 2229-2236, 2006.

PANDIT, Dakshayani P.; PANDIT, Padmakar T. Human Brucellosis: Are we neglecting an enemy at the backyard?. **Medical Journal of Dr. DY Patil University**, v. 6, n. 4, p. 350-358, 2013.

PAULA JÚNIOR, F. J. et al. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL: Avaliação de uma ferramenta para a vigilância sentinela de síndrome gripal, Brasil, 2011-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p. 339-348, 2017.

PEDROSA, F., Salerno, R., Padilha, F. V. B., & Galetti, M.. Current distribution of invasive feral pigs in Brazil: economic impacts and ecological uncertainty. **Perspectives in ecology and conservation**. 2015.

PELERITO, A. et al. Human brucellosis in Portugal - Retrospective analysis of suspected clinical cases of infection from 2009 to 2016. **PLoS One**, v. 12, n. 7, e0179667, 2017.

PESSEGUEIRO, P.; BARATA, C.; CORREIA, J. Brucelose – uma revisão sistematizada. **Medicina Interna**, v. 10, n. 2, p. 91-100, 2003.

PINN-WOODCOCK, T.; FRYE, E.; GUARINO, C.; FRANKLIN-GUILD, R.; NEWMAN, A. P.; BENNETT, J.; GOODRICH, E. L. A one-health review on brucellosis in the United States. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 1, p. 1-12, 2023.

PLUMB, G. E.; OLSEN, S. C.; BUTTKE, D. Brucellosis: “One Health” challenges and opportunities. **Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties**, v. 32, n. 1, p. 271-278, 2013.

POESTER, F.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; GONÇALVES, V. S. P.; LAGE, A. P.; ROXO, E.; MOTA, P. M. P. C.; MULLER, E. E.; FERREIRA NETO, J. S. Estudos de prevalência da brucelose bovina no âmbito do Programa Nacional de Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose: Introdução. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 1-5, 2009.

POESTER, F. P.; GONÇALVES, V. S. P.; LAGE, A. P. Brucellosis in Brazil. **Veterinary Microbiology**, v. 90, n. 1, p. 55-62, 2002.

POLTRONIERI, Paula. HORWAT, Darleny Eliane Garcia. BRUM, J. S. ASPECTOS DE BIOSSEGURIDADE RELACIONADOS À PRODUÇÃO DE SUÍNOS. **Revista Científica Semana Acadêmica**. Fortaleza, ano MMXX, Nº. 000198. 2020.

POSSA, M. G., Bernardi, F., Neto, A. P., Cattelam, J., Júnior, I. A. N., Trenkel, C. K. G., & Mota, M. F. Epidemiologia e impacto econômico da ocorrência da brucelose em um

município do Estado de Santa Catarina. **Research, Society and Development**, 10(3), e12610313208-e12610313208. 2021.

QUINTELA, F. M., Santos, M. B., de Oliveira, S. V., Costa, R. C., & Christoff, A. U. Javalis e porcos ferais (Suidae, *Sus scrofa*) na Restinga de Rio Grande, RS, Brasil: ecossistemas de ocorrência e dados preliminares sobre impactos ambientais. **Neotropical Biology & Conservation**, 5(3).2010.

RAHMAN, M. S.; UDDIN, M. J.; PARK, J.; CHAE, J.; RAHMAN, M. B.; ISLAM, M. A. A short history of brucellosis: Special emphasis in Bangladesh. **Bangladesh Journal of Veterinary Medicine**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2006.

RAMOS-RAMÍREZ, Lesset Del Consuelo, et al. Isolation and Identification of Two *Brucella* Species from a Volcanic Lake in Mexico. **Current Microbiology**, 2020, 1-8.

RIBEIRO, C. M. et al. Spatial and temporal trend analysis of bovine brucellosis in Brazil, 2014 to 2018. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 41, n. 4, p. 1279-1290, 2020.

RIZVI, Z., Iqbal, T., Bokhary, H., Chaudhry, S., & Rizvi, S. Z. Brucellosis: an elusive backyard agent. **Cureus**, 12(5). 2020.

ROBINSON, A. **Guidelines for coordinated human and animal brucellosis surveillance** (Paper 156). Roma: FAO, 2003.

RODRÍGUEZ, Y. et al. Brucellosis recurrenente: Recurrent brucellosis. **Pediatría**, v. 47, n. 1-2, p. 32-35, 2014.

ROZIN, Leandro. Em tempos de COVID-19: um olhar para os estudos epidemiológicos observacionais. **Revista Espaço para a Saúde**, p. [6-14], 2020.

ROUZIC, N., Ludovic Desmier, Marie-Estelle Cariou, Eugénie Gay, Jeffrey T Foster, et al.. First case of brucellosis caused by an amphibian-type *Brucella*. **Clinical Infectious Diseases**, inPress, pp.ciaa1082. 10.1093/cid/ciaa1082 . hal-02951189. 2020.

ROTH, Felix, et al. Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: case study. Bulletin of the **World health Organization**, 2003, 81: 867-876.

ROTH, F., KASYMBEKOV, J., & SCHELLING, E. Brucellosis Surveillance and Control: a Case for One Health. **One Health: The Theory and Practice of Integrated Health Approaches**, 153. (2015).

SAMMARTINO, L. E.; GIL, A.; ELZER, P. Capacity building for surveillance and control of bovine and caprine brucellosis. **FAO Animal Production and Health Proceedings**, Roma: FAO, 2006.

SANTOS, R. L.; MARTINS, T. M.; BORGES, A. M.; PAIXÃO, T. A. Perdas econômicas devidas à brucelose bovina no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 6, p. 759-764, 2013.

SALVADOR, Carlos Henrique; FERNANDEZ, Fernando. Biological invasion of wild boar and feral pigs *Sus scrofa* (Suidae) in South America: review and mapping with

implications for conservation of peccaries (Tayassuidae). *Ecology, conservation and management of wild pigs and peccaries*. **Cambridge Univ. Press**, 2018.

SAURET, J. M.; VILISSOVA, N. Human brucellosis. **The Journal of the American Board of Family Practice**, v. 15, n. 5, p. 401-406, 2002.

SCHMITT, C. I. et al. Brucelose: uma questão de saúde pública. **Revista Eletrônica de Veterinária**, v. 18, n. 9, p. 1-17, 2017.

SCHOLZ, H. C., Heckers, K. O., Appelt, S., Geier-Dömling, D., Schlegel, P., & Wattam, A. R. Isolation of *Brucella inopinata* from a White's tree frog (*Litoria caerulea*): pose exotic frogs a potential risk to human health?. **Frontiers in Microbiology**, 14, 1173252.2023.

SCHWARZ, D. G. G. et al. Spatiotemporal distribution and temporal trends of brucellosis and tuberculosis in water buffalo (*Bubalus bubalis*) in Brazil. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 193, 105417, 2021.

SELEEM, M. N.; BOYLE, S. M.; SRIRANGANATHAN, N. Brucellosis: A re-emerging zoonosis. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3-4, p. 392-398, 2010.

SHABANI, Shiva; GHADIMI, Saleh. COVID-19 co-infection in a patient with brucellosis. **Clinical Case Reports**, v. 10, n. 9, p. e6367, 2022.

SHEHATA, G. A., Abdel-Baky, L., Rashed, H., & Elamin, H.. Neuropsychiatric evaluation of patients with brucellosis. **Journal of neurovirology**, 16, 48-55. 2010

SEVERO, D. R. T., Werlang, R. A., Mori, A. P., Baldi, K. R. A., Mendes, R. E., Surian, S. R. S., ... & Silva, V. S..Health profile of free-range wild boar (*Sus scrofa*) subpopulations hunted in Santa Catarina State, Brazil. **Transboundary and Emerging Diseases**, 68(2), 857-869.2021.

SIKUSAWA, S.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA NETO, J. S.; MARTINS, C.; GONÇALVES, V. S. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; FERREIRA, F. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Santa Catarina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 103-108, 2009.

SIRAJUDEEN, J., Prabhakaran Nair, A., Waseem Hassany, R., Purayil, N. K., Mathew, J. V., Elmadhoun, I. T., & Mustafa, M. All those exanthematous fevers are not COVID-19. **Avicenna**, 2021(1), 1. 2021.

SINGH, R.; GALLIERS, C.; APPLETON, M.; HOFFMANN, M.; LONG, B.; CARY-ELWES, J.; FRITZE, C.; McCALLUM, J.; JONES, R. P. The vital role of rangers in conservation. **Parks Stewardship Forum**, v. 37, n. 1, p. 128–136, 2021.

SMITS, H. L. Brucellosis in pastoral and confined livestock: prevention and vaccination. **Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties**, v. 32, p. 219-228, 2013.

SOARES, O. C.; TELES, J. A. A.; SANTOS, A. F.; SILVA, S. O. F.; CRUZ, M. V. R. A.; SILVA JÚNIOR, F. F. Prevalência da *Brucella* spp em humanos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 23, n. 5, p. 919-926, 2015.

SOUSA, N. D. F.; SANTOS, H. D.; ALMEIDA, K. D. S.; ALEXANDRINO, B. Perfil epidemiológico dos casos de brucelose humana notificados no município de Araguaína/TO, no período de 2010 a 2016. **Revista Cereus**, v. 12, n. 1, p. 117-136. 2020.

STÄRK, K. D. C., Martins, S. B., Rushton, J., & Häsler, B. Surveillance without intervention: is there a value. **15th Veterinary Epidemiology and Economics ISVEE**. 2018.

STEINMANN, P., Bonfoh, B., Traore, M., Fane, A., Schelling, E., Niang, M., & Zinsstag, J.. Brucellosis seroprevalence and Risk factors for seroconversion among febrile attendants of Urban Health care facilities in Mali. **Revue Africaine de Saute et de productions Animates**, 4, 3-4.2006.

SULAYMAN, S. M. A. et al. Brucellosis: Current status of the disease and future perspectives. **Postępy Mikrobiologii**, v. 23, p. 393-398, 2010.

TUON, F. F.; CERCHIARI, N.; CEQUINEL, J. C.; DROPPA, E. H.; MOREIRA, S. D. R.; COSTA, T. P.; NAVARRO, A. P. B.; HANDAR, A. M.; SOUZA, M. N. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Parana, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 4, p. 458-464, 2017.

ULU KILIC, Aysegul; METAN, Gokhan; ALP, Emine. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. **Recent patents on anti-infective drug discovery**, v. 8, n. 1, p. 34-41, 2013.

WAEEL, F.; TAYEL, A. A.; ELTHOLTH, M. M.; GUITIAN, J. Brucella infection in fresh water fish: Evidence for natural infection of Nile catfish, *Clarias gariepinus*, with *Brucella melitensis*. **Veterinary Microbiology**, v. 141, p. 321–325, 2010.

WARETH, G.; MELZER, F.; NEUBAUER, H. Brucella: selective pressure may turn some genes on instead of default off position. **Medical Hypotheses**, v. 103, p. 29-31, 2017.

WARETH, G.; KHEIMAR, A.; NEUBAUER, H.; MELZER, F. Susceptibility of avian species to Brucella infection: A hypothesis-driven study. **Pathogens**, v. 9, n. 2, 77, 2020.

WHO. World Health Organization. **The control of neglected zoonotic diseases: from advocacy to action** (report of the fourth international meeting held at WHO Headquarters) Geneva, Suíça, 2015.

WHO. World Health Organization. **The control of neglected zoonotic diseases route to poverty alleviation** (report of a joint WHO/DFID-AHP meeting), Geneva, 2006.

WHO. World Health Organization. **WHO initiative to estimate the global burden of foodborne diseases**. Fourth formal meeting of the Foodborne Disease Burden

Epidemiology Reference Group (FERG): Sharing New Results, Making Future Plans, and Preparing Ground for the Countries." 2014.

WYATT, H. V. Lessons from the history of brucellosis. **Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties**, v. 32, n. 1, p. 17-25, 2013.

YOUNG, Edward J. Treatment of brucellosis in humans. In: **Brucellosis**. CRC Press, 2020. p. 127-141.

ZHEN, Q. et al. Asymptomatic brucellosis infection in humans: Implications for diagnosis and prevention. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 9, p. 395-397, 2013.

ZHONG, Z.; YU, S.; WANG, X.; DONG, S.; XU, J.; WANG, Y.; CHEN, Z.; REN, Z.; PENG, G. Human brucellosis in the People's Republic of China during 2005–2010. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 289-292, 2013.

ZINSSTAG, J.; SCHELLING, E.; WALTNER-TOEWS, D.; TANNER, M. From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 101, n. 3-4, p. 148-156, 2011.

ZINSSTAG, J.; BALJINNYAM, Z.; KASYMBEKOV, J.; DEAN, A. S.; ROTH, F.; SCHELLING, E. Brucellosis surveillance and control: A case for One Health. **One Health: The Theory and Practice of Integrated Health Approaches**, p. 153-162, 2015.

ANEXO I

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO/CONCLUSÃO		N°	
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual				
	2 Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	13 Raça/Cor 1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade 0- Analfabeto 1- 1ª e 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2- 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3- 5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4- Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5- Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6- Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7- Educação superior incompleta 8- Educação superior completa 9- Ignorado 10- Não se aplica				
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	24 Geo campo 1		25 Geo campo 2		
	26 Ponto de Referência		27 CEP		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)
	Conclusão				
	31 Data da Investigação		32 Classificação Final 1 - Confirmado 2 - Descartado	33 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	
Local Provável da Fonte de Infecção					
34 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado		35 UF			36 País
37 Município		Código (IBGE)	38 Distrito	39 Bairro	
40 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		41 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito pelo agravo notificado 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado			
42 Data do Óbito		43 Data do Encerramento			
Informações complementares e observações					
Observações adicionais					
Investigador	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde		
	Nome	Função	Assinatura		
	Notificação/conclusão		Sinan NET		SVS 27/09/2005