



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS  
CÂMPUS UNIVERSITÁRIO DE ARAGUAÍNA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE ANIMAL E SAÚDE PÚBLICA  
NOS TRÓPICOS

**NATÁLIA DE FREITAS SOUSA**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA  
NOTIFICADOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA – TOCANTINS, NO PERÍODO  
DE 2010 A 2016.**

ARAGUAÍNA - TO

2018

**NATÁLIA DE FREITAS SOUSA**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA  
NOTIFICADOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA – TOCANTINS, NO PERÍODO  
DE 2010 A 2016.**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Sanidade Animal e Saúde Pública.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Bruna Alexandrino

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Helciléia Dias Santos

ARAGUAÍNA - TO

2018

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins**

---

S725p    Sousa, Natália de Freitas.  
        Perfil epidemiológico dos casos de brucelose humana notificados no município de Araguaína – Tocantins, no período de 2010 a 2016. / Natália de Freitas Sousa. – Araguaína, TO, 2018.  
        59 f.

        Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Araguaína - Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, 2018.

        Orientadora : Bruna Alexandrino

        Coorientadora : Helciléia Dias Santos

        1. Saúde Pública. 2. Epidemiologia. 3. Brucella. 4. Zoonose. I. Título

**CDD 636.089**

---

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

**Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).**

NATÁLIA DE FREITAS SOUSA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA NOTIFICADOS  
NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA – TOCANTINS, NO PERÍODO DE 2010 A 2016.

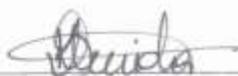
Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, foi avaliada para a obtenção do título de mestre em Sanidade Animal e Saúde Pública, e aprovada em sua forma final pela orientadora e banca examinadora.

Data da Aprovação 13/03/2018

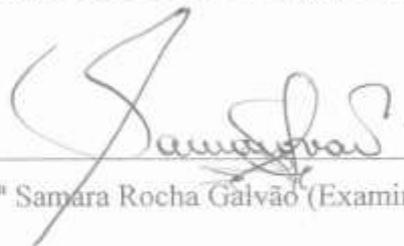
Banca examinadora:



Profª Drª Bruna Alexandrino (Orientadora) - UFT



Profª Drª Katyane de Sousa Almeida (Examinadora) - UFT



Profª Drª Samara Rocha Galvão (Examinadora) – UFT

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força me fez seguir em frente, não deixando desistir em meio as dificuldades.

À minha família, por sempre me apoiarem em todas as minhas decisões, com amor e confiança.

Ao meu namorado Adeilson, por todo carinho e companheirismo, me entendendo diante dos meus medos, me acalmando diante dos momentos mais estressantes e sempre acreditando que tudo daria certo.

À minha orientadora, Bruna Alexandrino, pelos ensinamentos, paciência e pelo voto de confiança ao aceitar me orientar no mestrado.

À banca examinadora, pela disponibilidade e oportunidade de discussão.

A todos os professores do programa de pós-graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, pelos conhecimentos repassados e dedicação profissional.

Aos colegas de mestrado, pela amizade e companheirismo durante este período que estivemos juntos.

Aos colegas da Vigilância epidemiológica de Araguaína, pelo apoio e compreensão diante das minhas ausências.

À Secretária Municipal de Saúde de Araguaína, pela flexibilização de horários de trabalho.

*O choro pode durar a noite inteira, mas pela  
manhã vem à alegria. Sl, 30-6*

## RESUMO

A brucelose é uma antropozoonose de grande importância na pecuária e saúde pública, visto que doença humana caminha junto com a doença animal. Essa enfermidade é provocada por bactérias do gênero *Brucella* spp. e possui um caráter ocupacional. Na maioria dos estados da confederação brasileira a brucelose humana não possui notificação compulsória, logo a sua incidência é pouco conhecida, sendo considerada uma doença negligenciada. No entanto, no Tocantins ela é de notificação compulsória devido a sua importância na região. O presente estudo teve como objetivo fazer uma revisão sobre a brucelose humana, bem como decrescer, identificar e caracterizar os possíveis fatores associados a brucelose humana na região de Araguaína- TO, por meio da análise das fichas de notificação/investigação de pacientes atendidos no município no período de 2010 a 2016. Das 636 fichas analisadas durante o estudo, 44 (6,91%) foram casos confirmados para a doença, 59,1% eram residentes no município de Araguaína e 40,9% de outras localidades. A média de incidência foi de 2,3 casos ao longo do período e a faixa etária de 21 a 40 anos foi a mais acometida (8,5% IC=5,3%-11,5%), com média de idade de 36 anos e predomínio do sexo masculino. Trabalhadores de frigoríficos apresentaram seis vezes mais chances de infecção que outras profissões. As formas de transmissão mais comuns foram o contato com a vacina B19 e/ou Rb51 e o contato com tecidos, secreções e/ou animais infectados. Mal estar, fraqueza, cefaleia, sudorese e perda de peso, foram os sinais e sintomas mais frequentes observados nos pacientes e as associações de doxiciclina e rifampicina, e doxiciclina e getamicina as principais escolhas terapêuticas utilizadas nos pacientes durante o período. Conclui-se que a brucelose humana apresenta-se como uma importante zoonose na região, devido à presença de positividade em todos os anos do estudo. As informações obtidas nesta pesquisa possibilitaram maior conhecimento das características da doença humana; entretanto, é notória a necessidade de mais estudos epidemiológicos na população, a fim de se conhecer o verdadeiro cenário da doença no país.

**Palavras Chave:** Saúde Pública, epidemiologia, *Brucella*, zoonose, doença crônica.

## ABSTRACT

Brucellosis is an anthroponosis of great importance in animal husbandry and public health, as human disease goes along with animal disease. This disease is caused by bacteria of the genus *Brucella* spp. and has an occupational character. In most states of the Brazilian confederation, human brucellosis does not have compulsory notification, so its incidence is little known and is considered a neglected disease. However, in Tocantins it is compulsory notification due to its importance in the region. The present study aimed to review human brucellosis, as well as to decrease, identify and characterize the possible factors associated with human brucellosis in the region of Araguaína-TO, by analyzing the notification/investigation forms of patients treated in the city in the period from 2010 to 2016. Of the 636 files analyzed during the study, 44 (6.91%) were confirmed cases for the disease, 59.1% were residents in the municipality of Araguaína and 40.9% from other locations. The mean incidence rate was 2.3 cases over the period and the age group of 21-40 years was the most affected (8.5% CI = 5.3% - 11.5%), with mean age of 36 years and male predominance. Refrigerators were six times more likely to be infected than other professions. The most common forms of transmission were contact with the B19 and / or Rb51 vaccine and contact with infected tissues, secretions and / or animals. Malaise, weakness, headache, sweating and weight loss were the most frequent signs and symptoms observed in patients and the associations of doxycycline and rifampicin, and doxycycline and getamycin were the main therapeutic choices used in patients during the period. It is concluded that human brucellosis presents as an important zoonosis in the region, due to the presence of positivity in all the years of the study. The information obtained in this research allowed greater knowledge of the characteristics of the human disease; however, the need for more epidemiological studies in the population is well known, in order to know the true scenario of the disease in the country

**Keywords:** Public Health, epidemiology, *Brucella*, zoonosis, chronic disease.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número absoluto de casos suspeitos e casos confirmados para brucelose humana e incidência por 100.000/habitantes no município de Araguaína – TO, no período de 2010 a 2016. ....	42
Tabela 2 - Associação entre sexo, faixa etária, raça, zona de residência, grau de instrução e a ocorrência de soropositividade para brucelose humana e suas prevalências em pacientes notificados no município de Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016. ....	43
Tabela 3 - Associação entre ocupação e a ocorrência de soropositividade para brucelose humana em pacientes notificados no município de Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016 .....	46
Tabela 4 - Ocupações dos pacientes positivos para brucelose humana, notificados no município de Araguaína - TO, no período e 2010 a 2016. ....	47
Tabela 5 - Associação entre os principais fatores relacionados à transmissão e a ocorrência de soropositividade para brucelose humana nos pacientes notificados no município de Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016. ....	48
Tabela 6 - Características clínicas observadas em pacientes positivos para brucelose humana notificados no município de Araguaína - TO, no período de 2010 a 2016. ....	51

## LISTA DE SIGLAS

AAT	Soroaglutinação com antígeno brucélico corado pelo Rosa Bengala
DTA	Doenças Transmitidas por Alimentos
EPI	Equipamento de proteção individual
FC	Fixação de complemento
IC	Intervalo de confiança
IDGA	Imunodifusão em Gel de Ágar
LSPA	Laboratório de Saúde Pública de Araguaína
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PNCEBT	Programa Nacional de Controle Erradicação da Brucelose e Tuberculose
SAT	Soroaglutinação em tubos
SIE	Sistema de Inspeção Estadual
SIF	Sistema de Inspeção Federal
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidades básicas de saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>CAPÍTULO I</b> .....	14
<b>RESUMO</b> .....	15
<b>ABSTRACT</b> .....	16
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
<b>2.1 Histórico</b> .....	17
<b>2.2 Epidemiologia</b> .....	17
<b>2.3 Patogenia</b> .....	19
<b>2.4 Manifestações clínicas</b> .....	20
<b>2.5 Diagnóstico</b> .....	22
<b>2.6 Tratamento</b> .....	24
<b>2.7 Prevenção</b> .....	25
<b>2.8 Considerações finais</b> .....	26
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	27
<b>CAPÍTULO II</b> .....	34
<b>RESUMO</b> .....	35
<b>ABSTRACT</b> .....	36
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	37
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	40
<b>2.1 Formação do banco de dados</b> .....	40
<b>2.2 Análise estatística</b> .....	40
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	41
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	54
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	55

## 1 INTRODUÇÃO

A brucelose é uma enfermidade infectocontagiosa, tendo como sinonímia “febre ondulante”, “febre do Mediterrâneo” ou “febre de Malta” (BRASIL, 2010). É uma importante zoonose e a infecção é quase sempre transmitida por contato direto ou indireto com animais infectados ou seus subprodutos (CORBEL et al., 2006).

A doença é provocada por bactérias do gênero *Brucella* spp., que são parasitos intracelulares facultativos que possuem a afinidade por células do sistema mononuclear fagocitário. São conhecidas 12 espécies para o gênero, porém apenas quatro espécies são patogênicas ao homem (PESSEGUEIRO; BARATA; CORREIA, 2003).

Embora a brucelose humana seja considerada uma doença subdiagnosticada e subestimada, é uma das mais importantes zoonoses bacterianas, com mais de meio milhão de casos novos em humanos reconhecidos anualmente (MAURELIO et al., 2016). Apresenta-se de forma endêmica em muitos países como, Arábia Saudita (137,61/100.000 habitantes), Iraque (52,29 - 268,81/100.000 habitantes), Turquia (11,93 - 49,54/100.000 habitantes), México (25,69/100.000 habitantes), Argentina (12,84/100.000 habitantes), Itália (1,40/100.000 habitantes) e Estados Unidos (0,02 – 0,09/100.000 habitantes) (DEAN et al., 2012).

No Brasil entre 2013 e 2015, 797 casos suspeitos foram notificados em 13 unidades federativas, sendo 208 (26,1%) casos confirmados (COSTA et al., 2016). No estado do Tocantins a incidência anual da brucelose humana nos anos de 2008 a 2015 foi de 0,9/100.000 habitantes (OLIVEIRA, 2017).

Devido ao seu caráter zoonótico e aos prejuízos causados à pecuária, desde o início do século XX, muitos países têm adotado medidas de controle ou erradicação da brucelose na população animal (POSTER et al., 2009). No Brasil, o Programa Nacional de Controle Erradicação da Brucelose e Tuberculose Animal - PNCEBT visa principalmente à redução da incidência e prevalência da brucelose animal, com a finalidade de oferecer à população produtos de baixo risco sanitário (BRASIL, 2006).

A distribuição geográfica da doença humana coincide com a endemia animal, (PESSEGUEIRO; BARATA; CORREIA, 2003), diante disso a brucelose animal assume grande importância no estado do Tocantins devido ao fato da pecuária representar uma das principais atividades econômicas contando com um rebanho de 8.180.224 cabeças e 7,5

milhões de hectares de pastagens, ocupando a décima primeira colocação no ranking nacional (IBGE, 2017).

No estado do Tocantins, as prevalências de fêmeas bovinas adultas soropositivas e de fazendas positivas para brucelose bovina foi de 4,4% e 21,2%, respectivamente, entre 2002 e 2003, tendo como os principais fatores associados à positividade dos rebanhos: o número de vacas por propriedade, sendo este valor acima de 120 e o abate de animais reprodutores na fazenda (OGATA et al., 2009).

Além de ser um agravo com caráter ocupacional, inclusa na lista nacional de doenças infecciosas e parasitárias relacionadas ao trabalho (BRASIL, 1999), também faz parte das Doenças Transmitidas por Alimentos - DTA, pois o leite e seus derivados não pasteurizados são importantes meios de transmissão (GERMANO; GERMANO, 2003).

No Brasil a brucelose humana não é um agravo de notificação compulsória (BRASIL, 2016), devido a isso ela ainda é uma doença negligenciada, havendo poucos dados oficiais a respeito de sua incidência. Entretanto, nos estados do Paraná, Santa Catarina, Tocantins e Rondônia, ela está presente na lista de agravos de notificação compulsória estadual (PARANÁ, 2016; SANTA CATARINA 2015; TOCANTINS, 2016; RONDÔNIA, 2013).

Devido a sua relevância como importante zoonose e o fato do estado do Tocantins estar em uma região onde a agropecuária é uma das principais atividades, aliada ao fato da brucelose humana ser uma doença de notificação compulsória no estado, este estudo objetiva fazer uma revisão sobre a brucelose humana no intuito de observar como a enfermidade esta sendo abordada no Brasil e descrever as principais características epidemiológicas da brucelose humana, através da análise dos casos notificados para brucelose humana no município de Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016, bem como determinar os principais fatores associados à ocorrência da doença na região.

**CAPÍTULO I**  
**BRUCELOSE HUMANA: REVISÃO DE BIBLIOGRAFIA**

## RESUMO

A brucelose é uma doença infectocontagiosa causada por bactérias do gênero *Brucella* spp. Possui distribuição cosmopolita e produz infecção característica nos animais, podendo infectar o ser humano, acarretando problemas de saúde pública e prejuízos econômicos. Na maioria dos estados da confederação brasileira a brucelose humana não possui notificação compulsória, logo a sua incidência é pouco conhecida, sendo considerada uma doença negligenciada. No estado do Tocantins a doença é de notificação compulsória devido a sua importância na região. Esta pesquisa teve como objetivo descrever as principais características da brucelose humana, através de uma revisão bibliográfica. Dentre as principais formas de transmissão está o contato direto com tecidos de animais infectados como sangue, feto e anexos fetais ou secreções, e/ou ingestão de leite e produtos lácteos contaminados. As alterações causadas pela brucelose são encontradas nos órgãos reprodutores e sistema microcítico fagocitário - retículo-endotelial. No ser humano, a doença geralmente é caracterizada por febre de origem indeterminada, acompanhada de sinais e sintomas como astenia, lombalgia e artrite, sendo frequentes também as formas assintomáticas. O diagnóstico é baseado na associação do critério clínico-epidemiológico e exames laboratoriais, como cultura e PCR e exames sorológicos como, soroaglutinação com antígeno brucélico corado pelo Rosa Bengala, a soroaglutinação em tubos e o imunoensaio enzimático. O tratamento é feito por meio da antibioticoterapia, principalmente associação de doxiciclina com rifampicina. Conclui-se que a brucelose humana ainda é pouco estudada no Brasil, com escassez de dados epidemiológicos acerca da doença, havendo necessidade de realização de mais pesquisas e estudos, para que se possa conhecer mais características da doença no homem e para que essas informações sejam difundidas no meio científico.

**Palavras Chave:** Saúde Pública, epidemiologia, *Brucella*, doença crônica, zoonose.

## ABSTRACT

Brucellosis is an infectious disease caused by bacteria of the genus *Brucella* spp. It has cosmopolitan distribution and produces characteristic infection in the animals, being able to infect the human being, causing problems of public health and economic losses. In most states of the Brazilian confederation, human brucellosis does not have compulsory notification, so its incidence is little known and is considered a neglected disease. In the state of Tocantins, the disease is compulsory due to its importance in the region. This research aimed to describe the main characteristics of human brucellosis, through a bibliographic review. Among the main forms of transmission is the direct contact with tissues of infected animals such as blood, fetus and fetal attachments or secretions, and / or ingestion of contaminated milk and dairy products. The changes caused by brucellosis are found in the reproductive organs and the microcytic phagocytic - reticuloendothelial system. In humans, the disease is usually characterized by fever of indeterminate origin, accompanied by signs and symptoms such as asthenia, low back pain and arthritis, and asymptomatic forms are common. The diagnosis is based on the association of the clinical-epidemiological criteria and laboratory tests, such as culture and PCR, and serological tests such as serum agglutination with Bengal Rose stained brucella antigen, serum agglutination in tubes and enzyme immunoassay. The treatment is done through antibiotic therapy, mainly the combination of doxycycline and rifampicin. It is concluded that human brucellosis is still poorly studied in Brazil, with a lack of epidemiological data about the disease, and there is a need for more research and studies to know more characteristics of the disease in humans and for this information to be disseminated in scientific circles.

**Keywords:** Public Health, epidemiology, *Brucella*, chronic disease, zoonosis.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Histórico

No final do século XIX, na ilha de Malta, David Bruce isolou pela primeira vez a bactéria proveniente de soldados britânicos que desenvolveram uma doença caracterizada por febre, calafrios, mal-estar, linfadenopatia e, muitas vezes, choque e morte. A doença recebeu o nome de febre de Malta, devido à associação dos sinais clínicos observados na época com a região. O organismo foi inicialmente denominado *Micrococcus melitensis* e posteriormente de *Brucella melitensis* (CARDOSO; COSTA, 2012).

Em 1897 na Dinamarca, o veterinário Bernard Bang isolou uma bactéria em vacas que haviam sofrido aborto; Bang inoculou experimentalmente a bactéria recém descoberta em novilhas gestantes ocasionando abortamento, a doença ficou conhecida como “doença de Bang” Posteriormente, em 1905, um médico da República de Malta Dr. Themistokles Zammit demonstrou o caráter zoonótico do agente, por isolamento da bactéria no leite de cabra fresco que era consumido pelos soldados britânicos. Em 1914 a bactéria foi encontrada em fetos de suínos abortados nos Estados Unidos (PAULIN; FERREIRA NETO, 2008; SABES et al, 2016). Em 1917 os veterinários dinamarqueses Bang e Stribol isolaram o agente causador do aborto enzoótico dos bovinos denominando-o *Bacillus abortus* (CARDOSO; COSTA, 2012).

Em 1920, Meyer e Shaw constataram que os agentes encontrados nos bovinos, no leite das cabras, nos suínos e nos soldados britânicos se tratavam da mesma bactéria denominando-a de *Brucella* em homenagem a David Bruce, que havia isolado a bactéria pela primeira vez, e a doença causada por ela foi denominada Brucelose (MENDES; VENTURINE, 2013).

No Brasil o primeiro caso relatado em humanos ocorreu em 1913, onde a infecção ocorreu pela ingestão de leite de vaca *in natura* no município de Cidreira, Rio Grande do Sul (PACHECO; MELLO, 1950).

### 2.2 Epidemiologia

Os microrganismos causadores da brucelose são bactérias do gênero *Brucella* spp. São organismos intracelulares facultativos, possuem a forma de cocobacilos medindo 0,4 a 2,5 $\mu$  de comprimento por 0,4 a 0,8 $\mu$  de largura (MENDES; MARCONDES-MACHADO, 2005). Formam arranjos individuais, aos pares, cadeias curtas ou mesmo pequenos grupos, são gram negativas, aeróbias ou microaerófilas acapsuladas, não possuem esporos e não são flageladas

(CABRAL, 2000). Possuem espécies de parede lisas e espécies de parede rugosa, como *B. canis* e *B. ovis*. O crescimento ocorre entre 20°C a 40°C e o pH ótimo é entre 6,6 a 7,4 (HIRSH; ZEE, 2003).

Segundo a “List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature, 2017” são conhecidas 12 espécies para o gênero, sendo que cada espécie possui hospedeiro preferencial: *Brucella abortus* (Schmidt, 1901) Meyer and Shaw, 1920- acomete bovinos e bubalinos; *Brucella melitensis* (Hughes, 1893) Meyer and Shaw 1920 - acomete caprinos e ovinos; *Brucella suis* Huddleson, 1929 - acomete suínos; *Brucella ovis* Buddle 1956 - acomete ovinos; *Brucella canis* Carmichael and Bruner 1968 - acomete canídeos; as espécies *Brucella neotomae* Stoenner and Lackman 1957 e *Brucella microti* Scholz et al. 2008 - acometem roedores silvestres; as espécies *Brucella ceti* Foster et al. 2007 e *Brucella pinnipedialis* Foster et al., 2007 - acometem mamíferos marinhos; *Brucella inopinata* Scholz et al. 2010, acomete o ser humano; *Brucella papionis* Whatmore et al., 2014 - acomete primatas babuínos e *Brucella vulpis* Scholz et al., 2016 - acomete raposas.

Das espécies conhecidas, quatro possuem importância clínica para o homem: *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* e *B. canis*. As espécies *B. melitensis* e *B. suis* são as mais virulentas para os humanos, porém *B. abortus* é a mais frequente entre a população mundial. (ACHA; SZYFRES, 2001). *B. melitensis* ainda não foi isolada no Brasil, sendo considerada exótica em nosso país (POESTER et al., 2002) e *B. canis* é pouco associada à doença humana, nos casos relatados verifica-se presença de sintomas leves (CORBEL, 2006).

Nos animais, a brucelose caracteriza-se por infecção crônica persistente; nos bovinos, caprinos, ovinos, suínos e caninos o eritritol, presente no útero gravídico, atrai as brucelas e funciona como fator estimulante para o seu crescimento, sendo relacionado com a ocorrência de abortamentos. Este hormônio não é produzido pela mulher ou pela égua (CORRÊA; CORRÊA, 1992), porém a possibilidade das brucelas causarem abortamento em mulheres não é afastada. Nos machos pode levar a ocorrência de orquite e epididimite (PAULIN; FERREIRA, 2003). Com isso, as bactérias encontram-se em grande número no leite, urina e produtos abortivos de animais infectados (CORBEL, 2006).

A fêmea prenhe infectada pode eliminar grandes quantidades do agente durante o aborto ou parto e em todo o período puerperal, até cerca de 30 dias após o parto, contaminando pastagens, água, alimentos e fômites, sendo, a fêmea prenhe considerada a principal fonte de infecção; porém qualquer hospedeiro vertebrado doente ou portador sadio que albergue a bactéria e as elimine no ambiente, são importantes fontes de infecção (MEIRELLES-BARTOLI; SOUSA; MATHIAS, 2014). Essas bactérias podem permanecer

viáveis no meio ambiente por longos períodos, dependendo das condições de umidade, temperatura e sombreamento, ampliando de forma significativa a chance de o agente entrar em contato e infectar um novo hospedeiro suscetível (MEIRELLES-BARTOLI; SOUSA; MATHIAS, 2014).

A transmissão ocorre principalmente pelo contato direto com tecidos de animais infectados, como sangue, urina, secreções, fetos abortados e restos placentários; com a conjuntiva ou pele lesionada. Por via oral, por meio da ingestão de produtos contaminados; principalmente leite e derivados não pasteurizados, carnes e vísceras mal cozidas. Através da inoculação acidental durante a vacinação dos animais ou ainda por meio de inalação da bactéria em aerossolização (SOLERA, 2010; POESTER, 2009).

A transmissão de brucelose inter-humana é rara, porém já foram descritos casos de transmissão por via sexual, por transfusão de sangue e por transplante de órgãos (MENDES; MARCONDES-MACHADO, 2005; MELTZE et al., 2010).

### **2.3 Patogenia**

As brucelas adentram no organismo dos hospedeiros através das mucosas orofaríngea, genital e ocular, ou em soluções de continuidade da pele. Em seguida migram até os linfonodos e macrófagos que realizam a fagocitose, podendo a bactéria conservar-se quiescentes por muito tempo (PAULIN; FERREIRA NETO, 2008). A bacteremia pode acontecer com as brucelas livres no plasma ou contidas nos macrófagos, fixando-se em tecidos que possuem grande quantidade de células do sistema mononuclear fagocitário, como por exemplo, fígado, baço, linfonodos e principalmente onde existam elementos que estimulem sua multiplicação em grande quantidade (CAL et al., 2014).

As bactérias são fagocitadas, porém não inativadas, sendo a ação do sistema imune evitada por mecanismos como, a produção de urease, a qual oferece proteção contra o ambiente ácido do estômago, cobertura de lipopolissacarídeos, superóxido desmutase, porém ainda não bem definidos (CORBEL, 1997). O pico de produção das imunoglobulinas, tanto IgM quanto IgG é após quatro semanas da exposição, não havendo desenvolvimento de imunidade duradoura (CORBEL, 1997).

De acordo com a Corbel (2006) a gravidade da doença em humanos depende de vários fatores como, estado imunológico, as vias de infecção, a quantidade de inóculo e as espécies envolvidas.

## 2.4 Manifestações clínicas

O período de incubação é muito variável, de uma a três semanas, mas pode prolongar-se por vários meses (ACHA; SZYFRES, 2001). A brucelose manifesta-se inicialmente com quadros inespecíficos, comuns a diversas patologias. Logo, frequentemente é subdiagnosticada, pois os sinais clínicos podem ser confundidos e os procedimentos de isolamento laboratorial não são rotineiramente aplicados (CARDOSO; COSTA, 2012). Nos pacientes que desenvolvem sintomas, o quadro clínico é variado, podendo ser agudo, subagudo ou crônico (CORBEL, 2006).

A forma aguda é caracterizada por febre, sudorese profusa, calafrios e fraqueza. A febre pode variar durante o dia podendo se acentuar no período vespertino. A sudorese é caracterizada por um odor peculiar mais frequente durante a noite. Sintomas como, insônia, impotência sexual, constipação, anorexia, cefaleia, artralgia e mal-estar geral, também podem ser frequentes (ACHA; SZYFRES, 2001).

Quando a infecção é provocada por via alimentar, predominam os sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito, desconforto abdominal, raramente ocorrendo relatos de ileíte, colite e peritonite bacteriana (CORBEL, 1997).

A forma crônica é de difícil diagnóstico, pois não existe uma definição universalmente aceita. Geralmente é definida como brucelose crônica a permanência dos sinais e sintomas após 12 meses ou mais (CORBEL et al., 2006).

A infecção por *Brucella* spp. pode envolver alguns órgão ou tecido no organismo. O envolvimento de órgãos é considerado como envolvimento focal ou como uma complicação. Os sistemas mais comumente afetados são: o locomotor, gastrointestinal, geniturinário, hematológico, cardiovascular, respiratório e nervoso central (YOUNG, 2005).

As lesões osteoarticulares, atingem frequentemente várias articulações de forma assimétrica, principalmente grandes articulações de carga como, coluna lombar, sacro-ilíaca, coxo-femural, joelho e túbio-társica. A osteomielite é uma lesão que ocorre predominantemente na coluna, mais frequentemente no segmento lombar, sendo raro o desenvolvimento em outro local. Podem incluir também lesões como artrite e osteomielite espondilítica, tenossinovites e bursites (KHATEEB et al., 1990).

Em 5% dos casos, *Brucella* spp. pode se localizar no sistema nervoso central, particularmente nas meninges, sendo denominada de neuromeningo brucelose. Este tipo de acometimento é caracterizado por meningite, ocorrendo rigidez da nuca em menos de 50%

dos casos; meningoencefalite, meningorradiculonevrite, meningomielite ou lesão de nervos cranianos, sendo mais frequentemente atingido o VIII par (ACHA; SZYFRES, 2001).

As manifestações urogenitais mais frequentes são a orquite e a orquiepididimite, geralmente unilateral, porém a prostatite também pode estar presente em alguns casos, havendo relatos de *Brucella* spp isolada no sêmen. Nas mulheres, observam-se raros casos de salpingite, cervicite e abscesso pélvico (BUZGAN et al., 2009)

A brucelose durante a gravidez pode provocar abortamento espontâneo ou transmissão intrauterina ao feto principalmente nos três primeiros meses de gestação. Há ainda possibilidade de transmissão entre humanos através da amamentação, porém é rara (CORBEL, 2006).

Geralmente o fígado está envolvido na infecção por *Brucella* spp, devido ao fato de ser o maior órgão retículo-endotelial, porém a função hepática apresenta-se apenas ligeiramente alterada, provocando doença hepática granulomatosa, podendo haver pequenos focos de inflamação (YOUNG, 2005).

Entre as manifestações cardiovasculares a endocardite infecciosa é a mais comum sendo relatada em 2% dos casos (YOUNG, 2005).

As lesões cutâneas provocadas pela brucelose não são específicas e afetam 1-14% dos pacientes. Dentre as manifestações podem ocorrer presença de erupções maculopapulares difusas, nódulos, eritema e petéquias (AKCALI et al., 2007; KARAALI et al., 2011).

O acometimento hematológico pode ocorrer em até 75% dos casos, apresentando pequenos granulomas na medula óssea que, em conjunto com o quadro infeccioso, contribuem para o aparecimento de anemia, leucopenia e trombocitopenia (PESSEGUEIRO; BARATA; CORREIA, 2003).

As complicações pulmonares mais comuns são: linfadenopatia, pneumonite intersticial, broncopneumonia, nódulos pulmonares e efusões pleurais. São sintomas observados principalmente em trabalhadores de matadouro e técnicos de laboratório decorrentes de inalação de aerossóis (PAPIRIS et al., 1994).

Quando há acometimento oftálmico são observados quadros de exoftalmite, sendo a usual consequência tardia, mediada por fatores imunológicos (MAURELIO et al, 2016).

## 2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da brucelose em um paciente requer a combinação de muitas abordagens, incluindo histórico médico, exame clínico, rotina hematológica e bioquímica, investigação radiológica e, o mais importante, culturas específicas para *Brucella* spp bem estabelecidas, testes sorológicos e moleculares (CORBEL, 2006).

Os métodos diretos incluem o isolamento e a identificação do agente, imunohistoquímica e métodos de detecção de ácidos nucleicos, principalmente a reação em cadeia da polimerase - PCR (DAHOUK; SPRAGUE; NEUBAUER, 2013).

Para Alişkan (2008), o método ideal para diagnóstico da brucelose é baseado em história clínica detalhada e isolamento de *Brucella* spp. a partir de culturas, sendo que o diagnóstico definitivo da brucelose exige isolamento da bactéria a partir de sangue de medula óssea ou de amostras de tecido. A cultura de medula óssea é considerada como padrão-ouro para o diagnóstico da brucelose humana, uma vez que a concentração relativamente elevada do microrganismo no sistema retículo endotelial permite a detecção da bactéria. Porém, segundo Dahouk; Sprague; Neubauer (2013) é uma técnica de difícil execução, resultado demorado e dependente do momento da coleta da amostra e de vários fatores como: a evolução da doença, início dos sintomas e em pico febril do paciente.

A PCR é um método mais sensível e rápido que o isolamento bacteriano e mais específico que os testes sorológicos servindo tanto para a confirmação da espécie de *Brucella* envolvida na infecção como para a detecção da doença em pacientes assintomáticos, porém, por ser bastante caro, tornando-se inviável para utilização em laboratórios da rede pública (DAHOUK; SPRAGUE; NEUBAUER, 2013).

Quanto aos métodos indiretos, o conhecimento da dinâmica das imunoglobulinas, nos diferentes estágios da resposta imune, demonstra a presença de anticorpos anti-*Brucella* no soro. A resposta sorológica à infecção por *Brucella* spp. sofre influência de muitos fatores, como o período de incubação da doença, que é muito variável e durante o qual a sorologia pode ser negativa; outro fator é a variação individual à infecção (CORBEL, 2006).

As provas sorológicas são as mais utilizadas e permitem um diagnóstico preciso em mais de 95% dos casos, sendo testes mais rápidos, sensíveis e eficazes, mas não devem ser realizados isoladamente, pois necessitam de cuidados na sua interpretação, devido à presença de anticorpos para a doença mesmo após o uso de terapia correta (SOLERA, 2010).

As técnicas sorológicas mais utilizadas no Brasil são: teste de soroprecipitação com antígeno brucélico corado pelo Rosa Bengala - AAT, a soroprecipitação em tubos - SAT e o

teste imunoensaio enzimático – ELISA (OLIVEIRA, 2017). No entanto estes métodos sorológicos não se aplicam para *B. canis* e *B. ovis*, cujos diagnósticos requerem provas que detectem anticorpos que reagem aos antígenos lipopolissacarídeos específicos do fenótipo rugoso (LAWINSKY et al., 2010). Nestes casos o teste de Imunodifusão em Gel de Ágar (IDGA) é o mais utilizado, pois o compartilhamento de antígenos entre *Brucella canis* e *Brucella ovis* possibilita o emprego desta técnica. A reação de fixação de complemento (FC) demonstra uma alternativa na detecção de *Brucella ovis* (AZEVEDO et al., 2004).

O AAT é um método de triagem rápido, usado em estudos epidemiológicos, e os resultados positivos devem obrigatoriamente ser confirmados por outros métodos (PESSEGUEIRO; BARATA; CORREIA, 2003). Dahouk; Sprague; Neubauer (2013) afirmam que as análises qualitativas deste teste demonstram desempenho fraco e podem gerar diagnósticos falso-positivos, porém em populações de alto risco, o AAT quando diluído, tornando-se quantitativo, pode ser uma alternativa prática e razoável para a confirmação de casos da doença, sem a necessidade de um número considerável de testes confirmatórios, servindo como um teste de rastreio rápido nos serviços de emergência quando associado a sinais e sintomas compatíveis da brucelose humana, com limitações apenas em casos de pacientes com infecção anterior ou com exposição constante ao agente.

Segundo Diaz et al. (2011), o AAT quando modificado para testar diluições de soro resultou em 87,4% de sensibilidade em pacientes infectados e 100% de especificidade nos contactantes; e Ruiz-Mesa et al. (2005) relatou especificidades de 91,7 a 94,3%. De acordo com Metri-Basavaraj et al. (2011) quando comparado com SAT, o AAT mostrou sensibilidade de 100% e especificidade de 99%.

O exame de SAT é um teste mais sensível para a forma aguda da doença, sendo reconhecido como um teste padrão confirmatório (CORBEL et al., 2006). É um método quantitativo de grande valia para o diagnóstico da brucelose, sendo que os resultados iguais ou maiores que 1/160 ou o aumento do título em quatro vezes entre amostras pareadas confirmam a doença (MENDES; VENTURINI, 2013).

O ensaio de ELISA, é mais sensível na detecção de anticorpos IgG do que IgM, sendo portanto mais confiável que o SAT no diagnóstico da forma crônica da doença; porém é um teste mais caro que o SAT e acaba sendo menos utilizado nos laboratórios da rede pública (DAHOUK; SPRAGUE; NEUBAUER, 2013). No entanto, o ELISA também pode gerar resultados falso negativos dependendo da quantidade de anticorpos IgG na amostra ou ainda gerar falsos positivos devido a presença de fatores reumatóide na amostra analisada. Este teste

também é utilizado para verificar os títulos de IgG nos pacientes que apresentam recaídas (DAHOUK; SPRAGUE; NEUBAUER, 2013).

Em caso de exposição profissional à cepa vacinal de *Brucella abortus* RB51, os testes diagnósticos sorológicos não são eficazes, pois as cepas rugosas não induzem a formação de anticorpos aglutinantes (BARBOSA, 2014), sendo a imunodifusão em gel de Agar - IDGA e fixação de complemento – FC, as técnicas sorológicas recomendadas (AZEVEDO, 2004).

## 2.6 Tratamento

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS - 1986) o tratamento deve ser realizado apenas nos casos confirmados, ou seja, que tenham quadro clínico e epidemiologia compatível, além da comprovação laboratorial com teste de triagem e teste confirmatório positivo. Diante da impossibilidade de realização dos testes confirmatórios, admite-se a possibilidade de tratamento dos casos prováveis, ou seja, clínica, epidemiologia e teste de triagem positivo.

Os quimioterápicos de escolha para o tratamento são: do grupo das tetraciclínas: tetraciclina, doxiciclina e minociclina; aminoglicosídeos: amicacina, gentamicina e estreptomicina; quinolona: ciprofloxacino; rifampicina; sulfametoxazol/trimetoprim e ceftriaxona (BAYKAM, 2004; BODUR, 2003).

A escolha da terapia baseia-se na presença de doença focal ou nas condições que contraindicam determinados antibióticos, como gestantes ou crianças com menos de oito anos (SOLERA, 2010).

A monoterapia apresenta-se inferior ao tratamento com associação de medicamentos devido à ocorrência de falhas terapêuticas e de recidivas (SKALSKY et al., 2008). Quando apenas é administrada doxiciclina, a taxa de recidiva é de 10 a 20%; se houver associação de dois fármacos estes números diminuem para 5 a 10% (CORBEL; BEECHING, 2008).

Para Almeida (2009) a associação de doxiciclina na dosagem de 100 mg, administrados oralmente por seis semanas, associado a 1g de estreptomicina diariamente, via intramuscular, durante duas a três semanas seria uma boa escolha, pois diminui o número de recidivas. Considerando que a estreptomicina pode gerar ototoxicidade, com isso recomendam a substituição pela gentamicina ou pela rifampicina (LAWINSKY et al., 2010; SOLERA, 2010).

A associação de doxiciclina na dosagem de 200 mg com rifampicina 600 a 900 mg, ambas diariamente durante seis semanas e por via oral é vantajosa em casos onde existe incapacidade de internação hospitalar ou a impossibilidade de administração parenteral da estreptomicina e/ou gentamicina (CORBEL et al., 2006). Entretanto, Pappas et al. (2006) relata que o uso desta associação é menos eficaz na prevenção de recidivas, pois a rifampicina altera a metabolização hepática da doxiciclina levando a níveis subterapêuticos da mesma. Vale ressaltar, que o uso de rifampicina deve ser considerado após a exclusão do diagnóstico de tuberculose, pois a administração de rifampicina como único antibacilar num paciente tuberculoso pode induzir resistência ao fármaco.

Em casos de pacientes que sofreram acidente com a cepa vacinal de *Brucella abortus* RB51, o esquema de tratamento não deverá conter rifampicina, pois esta cepa é resistente à droga (SCHURIG et al., 1991).

Em pacientes com complicações pode haver necessidade de tratamento adicional, incluindo intervenção cirúrgica. Brucelose aguda não complicada, quase que invariavelmente, responde bem ao adequado tratamento antibiótico (CORBEL et al., 2006).

## 2.7 Prevenção

A prevenção e controle da brucelose humana requerem ações intersetoriais, tanto na saúde pública quanto na agropecuária, uma vez que para o controle da doença na população humana, se faz necessário, sobretudo, o controle da doença nos rebanhos (PESSEGUEIRO; BARATA; CORREIA, 2003).

A vacinação e controle sanitário dos rebanhos são medidas recomendadas para o controle da doença (BRASIL, 2010), bem como a notificação dos casos de brucelose as autoridades veterinárias e sanitárias competentes, seguindo as normas do PNCEBT (MEIRELLES-BARTOLI; SOUSA; MATHIAS, 2014).

As medidas de proteção nas atividades profissionais tornam-se de fundamental importância, visto o caráter zoonótico da infecção, principalmente as relacionadas ao uso de equipamentos de proteção individual – EPIs durante a exploração animal; assim como o destino adequado dos produtos excretados de animais doentes, sangue, vísceras e abortos; além de cuidados no momento da imunização dos animais. (CARDOSO; COSTA, 2012). No ambiente laboratorial deve-se seguir os quesitos de biossegurança e boas práticas laboratoriais (BRASIL, 2010).

A inspeção sanitária dos produtos de origem animal é uma medida de controle importante, a fim de evitar o comércio de produtos não inspecionados (BRASIL, 2010).

Ações de educação em saúde devem ser realizadas levando à população o conhecimento das principais características da doença, bem como orientação a população quanto ao consumo adequado dos produtos de origem animal (BRASIL, 2010).

## **2.8 Considerações finais**

É inegável a importância da brucelose tanto na saúde animal quanto na saúde pública, porém existem muitos desafios para o enfrentamento da doença no Brasil. Embora o país tenha alcançado progresso com a implantação do Programa de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose animal, a doença animal ainda é endêmica em muitas regiões do país, contribuindo para a ocorrência da doença no homem. Aliado a isso, a doença humana possui uma sintomatologia inespecífica e o diagnóstico ainda não possui técnicas padronizadas no Brasil, além disso, muitos profissionais de saúde desconhecem as principais características da doença, o que contribui para que a mesma seja subestimada e negligenciada.

No Brasil a brucelose humana ainda é pouco estudada, existindo poucos dados epidemiológicos acerca da doença, os poucos estudos epidemiológicos existentes na literatura fornecem apenas informações de um cenário local, havendo escassez de informações a nível nacional. Com isso, se faz necessário à realização de mais estudos de incidência e prevalência na população, bem como realização de estudos sobre a sintomatologia e emprego de técnicas diagnósticas eficazes, a fim de que as informações sobre a doença sejam amplamente difundidas entre os profissionais de saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. Brucelosis. In:\_\_\_\_. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. 3.ed. Washington, DC:Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica 503, 2001. p. 28-56.

AKCALI, C. et al. Cutaneous manifestations in brucellosis: a prospective study. **Advances in therapy**. v. 24, n.4, p.706-711, jul-ago, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901020>. Acesso em 27 fev. 2018.

ALISKAN, Hikmet. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. **Bulletin of Microbiology**. Ocak, v.42, n.1, p 185-195, jan. 2008. Disponível em: [http://www.mikrobiyolbul.org/managete/fu\\_folder/2008-01/2008-42-01-185-195.pdf](http://www.mikrobiyolbul.org/managete/fu_folder/2008-01/2008-42-01-185-195.pdf). Acesso em 22 fev. 2018.

ALMEIDA, Tânia Maria Pinheiro. **Brucelose: A Última Década no Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.** 2009. 90 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior. Faculdade de Ciências da Saúde. Covilhã, Portugal, 2009.

AZEVEDO, S. S. et al. Comparison of three serological tests applied to diagnosis of the *Brucella canis* infection in dogs. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.4, p.106-112, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjvras/v41n2/25226.pdf> Acesso em: 02 mar. 2018.

BARBOSA, Adriana Agostini. **Uso da vacina cepa rugosa RB51 contra brucelose em fêmeas bovinas gestantes em diferentes estágios de gestação**. 2014. 62 f. Dissertação (Mestrado em Reprodução animal) - Universidade Jose do Rosario, Vellano, Alfenas, 2014.

BAYKAM, Nurcan et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella* species. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 23, n.4, p.405-407, Abr. 2004. Disponível em: [http://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579\(04\)00018-4/pdf](http://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579(04)00018-4/pdf). Acesso em 22 fev. 2018.

BODUR, H. et al. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates. **Scandinavian Journal Infectious Diseases**. v.35, n. 5, p. 337-338, 2003. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365540310008348> Acesso em 27 fev. 2018.

BRASIL. Portaria nº 1.339, de 18 de novembro de 1999. Instituir a Lista de Doenças relacionadas ao Trabalho, a ser adotada como referência dos agravos originados no processo de trabalho no Sistema Único de Saúde, para uso clínico e epidemiológico, constante no Anexo I desta Portaria. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília-DF, nov. 1999.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária - Departamento de Saúde Animal. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT) – Manual Técnico**. Brasília: MAPA /DAS / DSA, 2006. 188p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 448p.

BRASIL. Portaria n. 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de fevereiro. 2016. Sessão 1, p. 42.

BUZGAN, T. et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. **International Journal of Infectious Diseases** v.14, n.6, p. 469-478, dez. 2010. Disponível em: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(09\)00318-X/pdf](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(09)00318-X/pdf) Acesso em: 28 fev. 2018

CABRAL, José Wilson. **Diagnóstico e Prevenção da Brucelose Bovina no Município de Imbuia (SC)**. 2000. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Sanidade Animal) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Lages, SC, 2000. Disponível em: <http://www.cidasc.sc.gov.br/defesasaniaanimal/files/2012/08/BRUCELOSE....Jose-Wilson.pdf> Acesso em: 02 mar. 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, Mar – Mai 2014. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140515\\_1959322.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140515_1959322.pdf) Acesso em 27 fev. 2018.

COSTA, J. N. G. et al. Brucelose humana no Brasil, perfil de casos no período de 2013 a 2015. Congresso da sociedade brasileira de medicina tropical, 2016, Maceió . **Anais**. n.10500, 2016. Disponível em: <<http://www.sbmt.org.br/medtrop2016/wp-content/uploads/2016/11/10500-Brucelose-humana-no-Brasil-perfil-de-casos-no-peri%CC%81odo-de-2013-A-2015.pdf>> Acesso em: 28 fev. 2018.

CARDOSO, S. C. T.; COSTA, L. M. C. A brucelose no Brasil sob o enfoque da saúde pública. In: 7ª mostra de produção científica da pós-graduação *latu senso* da PUC Goiás. 2012. **Caderno Saúde e ciências biológicas**. Goiânia, 2012, p. 389-2257.

CORRÊA, W. M.; CORRÊA, C. N. M. Brucelose. In: \_\_\_\_\_. **Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1992. p.195-218.

CORBEL, M. J. Brucellosis: an overview. In: 1s International conference on emerging zoonoses, Jerusalem, Israel, 1997. **Emerging Infectious Diseases**, v.3, n.2, p.213-221. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627605/pdf/9204307.pdf> Acesso em: 03 mar. 2018.

CORBEL, Michael J, et al. **Brucellosis in humans and animals**. Geneva: World Health Organization; 2006. 102 p.

CORBEL, M. J.; BEECHING, N. J. Brucellosis. In: FAUCI, Anthony et al., et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 17th ed. New York: McGraw Hill, 2008.

DAHOUK, S. A.; SPRAGUE, L. D.; NEUBAUER, H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. **Revue Scientifiqueet technique (International Office Epizootics)**. v.32, n.1, p. 177-188, 2013. Disponível em: <http://web.oie.int/boutique/extrait/17aldahouk177188.pdf> Acesso em 27 fev. 2018.

DEAN, A. S. et al. Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v.6, n.12, dez. 2012. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001929> Acesso em: 28 fev. 2018.

DÍAZ, R. et al. The Rose Bengal Test in Human Brucellosis: A Neglected Test for the Diagnosis of a Neglected Disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v. 5, n. 4, e. 950, abr. 2011. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000950>. Acesso em: 27 fev. 2018.

GERMANO, P. M. L.; GERMANO, M. I. S. **Higiene e Vigilância Sanitária de Alimentos: qualidade das matérias-primas, doenças transmitidas por alimentos, treinamento de recursos humanos**. São Paulo: Varela, 2003. p. 277-282.

HIRSH, Dwight C; ZEE, Yuan Chung. **Microbiologia Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. **Indicadores IBGE: Estatística da Produção Pecuária**. Junho 2017. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao\\_Pecuaria/Fasciculo\\_Indicadores\\_IBGE/abate-leite-couro-ovos\\_201701caderno.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao_Pecuaria/Fasciculo_Indicadores_IBGE/abate-leite-couro-ovos_201701caderno.pdf) Acesso em: 02 mar. 2018.

LAWINSKY, M. L. J et al. Estado da arte da brucelose em humanos. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v.1, n. 4, p. 75-84, 2010. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v1n4/v1n4a12.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

LPSN, **List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature**. Disponível em: <http://www.bacterio.net/-allnamesac.html> Acesso em: 02 mar. 2018.

KARAALI, Z et al. Cutaneous manifestations in brucellosis. **Indian Journal of Dermatology**. Istanbul, v.56, n.3, p.339-340. Jun.2011. Disponível em: <http://www.eijd.org/article.asp?issn=00195154;year=2011;volume=56;issue=3;spage=339;epage=340;aulast=Karaai>. Acesso em: 27 fev. 2018.

KHATEEB, M. I et al. Brucella arthritis: a study of 96 cases in Kuwait. **Annals of He Rheumatic Disases**, v.49, p.994-998, 1990. Disponível em: <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/49/12/994.full.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

MAURELIO, A. P. V, et al. Situação epidemiológica mundial da brucelose humana. **Revista Veterinária e Zootecnia**, v. 23, n. 4, p. 547-560, dez. 2016. Disponível em: <http://revistas.bvs-vet.org.br/rvz/article/view/34690/38905>. Acesso em: 16 fev. 2018.

METRI-BASAVARAJ, C. et al. Seroprevalence Of Brucellosis In Davangere, Karnataka. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v. 5, n.1, p. 41-44. Feb 2011. Disponível em: [http://www.jcdr.net/articles/PDF/1180/1844\\_1618\\_Ed\(S\)\\_E\(S\)\\_F\(J\)\\_R\(S\)\\_PF\(A\)\\_P\\_2.5.11.pdf](http://www.jcdr.net/articles/PDF/1180/1844_1618_Ed(S)_E(S)_F(J)_R(S)_PF(A)_P_2.5.11.pdf) Acesso em: 27 fev. 2018.

MEIRELLES-BARTOLI, R. B.; SOUSA, D. B.; MATHIAS, L. A. Aspectos da brucelose na saúde pública veterinária. **Publicações da Medicina Veterinária e Zootecnia**, Londrina, v. 8, n. 10, 259 ed., maio 2014. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/uploads/0e502221fb37c55eeae895794c6211cc.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

MENDES, R. P.; MARCONDES-MACHADO, J. Brucelose. In: COURA, José Rodrigues. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 128, p. 1529-1538.

MENDES, R. P.; VENTURINI, J. Brucelose. In: COURA, José Rodrigues. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 1559-1568.

MELTZER E. et al. Sexually Transmitted Brucellosis in Humans. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 2, p. 12-15. Julho 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/51/2/e12/304370> Acesso em: 27 fev. 2018.

OLIVEIRA, Iza Alencar Sampaio de. **Brucelose humana no Tocantins**: distribuição espaço-temporal e atividades de risco. 2017. 80 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Saúde Coletiva. Programa de pós-graduação em saúde coletiva. Salvador, BA, 2017.

OGATA, R. A. et al. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Tocantins **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, supl.1, p.126-134, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v61s1/a16v61s1.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Comitê mixto FAO/OMS de expertos em brucelosis**. Geneva: OMS; 1986. p.149. (Informes Técnicos 740).

PAPPAS, G. et al. The new global map of human brucellosis. **The Lancet infectious Diseases**, v. 6, p. 91-99, fev. 2006. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e903/9296670747acadece1151a17ae6f172d5f5b.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

PAPIRIS, A. S. et al. Brucella haemorrhagic pleural effusion. **European Respiratory Journal**, v.7, p.1369-1370, 1994. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/7/7/1369.full.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. **Protocolo de manejo clínico e vigilância em saúde para brucelose humana no Estado do Paraná**. Curitiba: SESA/SVS/CEVA, 2015. 70p.

PAULIN, L. M. S; FERREIRA NETO, J. S. Brucelose em búfalos. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.75, n.3, p.389-401, jul-set. 2008. Disponível em: <file:///C:/Users/cliente/Downloads/Brucelose%20em%20b%C3%BAfalos.pdf> Acesso em: 03 mar. 2018.

PAULIN, L. M.; FERREIRA, J. S., **Combate à Brucelose Bovina. Situação Brasileira**. Jaboticabal: FUNEP, 2003. 154 p.

PACHECO, G; MELLO, T. M. Brucelose Humana no Brasil: contribuição para o estudo nacional da casuística. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 48, p.393-

436, 1950. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/mioc/v48/tomo48\(fu\)\\_393-436.pdf](http://www.scielo.br/pdf/mioc/v48/tomo48(fu)_393-436.pdf)  
Acesso em: 27 fev. 2018.

PESSEGUEIRO, P.; BARATA, C.; CORREIA, J. Brucelose – uma revisão sistematizada. **Medicina Interna**. v.10, n.2, 2003. Disponível em: <http://www.spmi.pt/revista/vol10/vol10-n2-brucelose.pdf> Acesso em 27 fev. 2018.

POESTER, F. P.; GONÇALVES, V.S.P.; LAGE, A. P. Brucellosis in Brazil. **Veterinary Microbiology**, v.90, p.55-62, dez. 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113502002456?via%3Dihub> Acesso em: 27 fev. 2018.

POESTER, Fernando Padilha. Brucelose. In: \_\_\_\_ **Manual de Zoonoses**. Curitiba: CRMV (PR, SC, RS), 2009. Disponível em: <http://www.crmvsc.org.br/arquivos/Manual-de-Zoonoses-I.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

RONDÔNIA. Resolução nº 301/cib/ro, 28 de novembro de 2013. Aprovar a inclusão da Brucelose Humana como agravo de notificação compulsória estadual, segundo as diretrizes da Portaria nº 104/MS de 25 de janeiro de 2011, artigo 10. **Diário Oficial do Estado de Rondônia**. Porto velho, RO, 10 de dezembro. 2013. n. 2358. p.41.

RUIZ-MESA J. D. et al. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. **Clinical Microbiology and Infection**, v.11, p. 221–225, mar 2005. Disponível em: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62077-2/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62077-2/pdf)  
Acesso em: 27 fev. 2018.

SABES, A. F.; GIRARDI, A. M.; OLIVEIRA, L. G. Prevalência, controle e erradicação da brucelose suína. **Revista Investigação**, v. 15, n.4, p. 77-82, 2016. Disponível em: <http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/view/1364/894> Acesso em: 27 fev. 2018.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo Estadual de Vigilância e Manejo Clínico de Brucelose Humana**. Santa Catarina: DIVE, 2012. 29 p.

SANTA CATARINA. Portaria SES Nº 242 de 10 de abril de 2015. Define a relação de doenças e agravos de notificação compulsória de interesse para o Estado de Santa Catarina. Diário Oficial do Estado de Santa Catarina. Florianópolis, 16 de abril de 2015.

SKALSKY, K. et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Medical Journal**, v.29, p.701-704, mar. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276295/pdf/bmj-336-7646-res-00701-el.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

SOLERA, Javier. Update on brucellosis: therapeutic challenges. **International Journal Antimicrobial Agents**, v.36, s.1, p.18-20. Nov. 2010. Disponível em: [http://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579\(10\)00256-6/pdf](http://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579(10)00256-6/pdf) Acesso em: 27 fev. 2018.

SCHURIG, G.G. et al. Biological properties of RB51; a Stable rough strain of *Brucella abortus*. **Veterinary Microbiology**, v.28, n.2, p.171-88, jul. 1991. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/037811359190091S?via%3Dihub> Acesso em: 28 fev. 2018.

TOCANTINS. Portaria/SESAU nº 1.482, de 18 de dezembro de 2015. Define a relação de doenças e agravos de notificação compulsória de interesse para o Estado do Tocantins. **Diário Oficial do Estado do Tocantins**. 10 de Março de 2016.p.17.

YOUNG, E. J. *Brucella* species. In: MANDELL, G. L. et al. **Principles and practice of infectious diseases**. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. p. 2669–2672.

**CAPÍTULO II**  
**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE BRUCELOSE HUMANA**  
**NOTIFICADOS NO MUNICÍPIO DE ARAGUAÍNA – TOCANTINS, NO PERÍODO**  
**DE 2010 A 2016.**

## RESUMO

A brucelose é uma zoonose importante no Brasil, e no estado do Tocantins, devido sua incidência, está incluída na lista de doenças de notificação compulsória. O presente estudo teve como objetivo traçar o perfil epidemiológico da brucelose humana na região de Araguaína- TO, através da análise das fichas de notificação/investigação de pacientes atendidos no município no período de 2010 a 2016. Foram analisadas fichas contidas no arquivo da vigilância epidemiológica do município de Araguaína. Dos 636 casos suspeitos, 44 (6,91%) foram confirmados para a doença, 59,09% eram residentes no município de Araguaína e 40,91% de outras localidades. A média de incidência foi de 2,3 casos ao longo do período e a faixa etária de 21 a 40 anos foi a mais acometida (8,5% IC=5,3% - 11,5%), com média de idade de 36 anos. Houve associação positiva para o sexo masculino, residentes de zona rural, pacientes com ensino superior, 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 que as outras profissões. Febre, mal estar, fraqueza, cefaleia, sudorese e perda de peso, foram os principais sintomas encontrados nos pacientes. Conclui-se que a doença no município de Araguaína- TO é endêmica, visto a positividade encontrada em todos os anos do estudo. Os achados deste estudo possibilitaram um maior conhecimento do agravo, porém há a necessidade de realizações de mais estudos epidemiológicos acerca da doença.

**Palavras Chave:** *Brucella*, Amazônia legal, endemia, doença crônica, fator de risco.

## ABSTRACT

Brucellosis is a very important zoonosis in Brazil, and in the state of Tocantins, due to its incidence, is included in the list of diseases of compulsory notification. The present study had the objective of tracing the epidemiological profile of human brucellosis in the region of Araguaína-TO, through the analysis of the files of notification / investigation of patients treated in the municipality in the period from 2010 to 2016. We analyzed the files contained in the archive of epidemiological surveillance of the municipality of Araguaína. Of the 636 suspected cases in 44 (6.91%) cases were confirmed for the disease, 59.09% were residents in the municipality of Araguaína and 40.91% in other locations. The mean incidence was 2.3 cases over the period. The age group of 21 to 40 years was the most affected (8.5% CI = 5.3% - 11.5%), with a mean age of 36 years and a predominance of males. Refrigerators were six times more likely to contract the infection than the other professions. Contact with the B19 and / or Rb51 vaccine and contact with infected tissues, secretions and / or animals were the main factors associated with the occurrence of brucellosis. Fever, malaise, weakness, headache, sweating and weight loss were the main clinical features found in patients. It is concluded that the disease in the municipality of Araguaína-TO is endemic, considering the positivity found in all the years of the study. The findings of this study allowed a greater knowledge of the disease, but there is a need for further epidemiological studies on the disease.

**Keywords:** *Brucella*, legal Amazon, endemic, chronic disease, risk factor.

## 1 INTRODUÇÃO

A brucelose é uma zoonose infectocontagiosa de grande relevância no contexto de saúde pública, caracterizada pela infecção das células do sistema mononuclear fagocitário. É provocada por uma bactéria intracelular facultativa pertencente ao gênero *Brucella* spp. (PAULIN; FERREIRA, 2003).

A doença no homem possui ampla distribuição geográfica, porém é mais frequente no Oriente Médio, Ásia, África, América do Sul e Central, bacia do Mediterrâneo e Caribe. A distribuição geográfica da doença humana coincide com a endemia animal (PESSEGUEIRO; BARATA; CORREIA, 2003), e em países desenvolvidos é bem controlada devido às ações de prevenção dos programas de vacinação de gado doméstico e demais animais (LOPES; NICOLINO; HADDAD, 2010).

Estima-se que no mundo a doença afeta cerca de 500 mil pessoas por ano, porém sugere-se que a verdadeira prevalência da brucelose pode ser cinco ou mais vezes superiores aos números oficiais sugeridos (CORBEL, 2006); pois a brucelose humana ainda é pouco conhecida e muito negligenciada (SOARES et al., 2015). Outro fato que contribui para o subdiagnóstico e a subnotificação é a sintomatologia inespecífica e o difícil diagnóstico laboratorial (CARDOSO; COSTA, 2012).

Em humanos a doença possui quadro clínico inespecífico, sendo febre, sudorese e artralgia, os sinais clínicos mais frequentes (BUZGAN et al., 2010).

Mesmo sendo uma enfermidade de caráter ocupacional, acometendo trabalhadores que estão em contato direto com animais doentes, também possui caráter populacional, pois a ingestão de produtos de origem animal contaminados torna-se importante meio de transmissão desta bactéria (MEIRELLES-BARTOLI; SOUSA; MATHIAS, 2014).

A maior incidência da doença ocorre em indivíduos do sexo masculino, com uma razão de 2:1 e na faixa etária dos 55 aos 64 anos, sendo rara na infância, provavelmente, por menor exposição deste grupo etário à contaminação cutânea e respiratória (PESSEGUEIRO; BARATA; CORREIA, 2003).

Nos animais a doença provoca principalmente sinais clínicos relacionados ao sistema reprodutor, tais como abortos, nascimento de bezerros fracos e baixa fertilidade, provocando graves prejuízos à economia (PAULIN, 2003). No estado do Tocantins a prevalência para brucelose no rebanho bovino variou de 9,71 a 21,20 (MOTA, 2016), logo, a doença humana caminha junto com a doença animal. Por esta razão existem diversas estratégias a serem

adotadas no Programa Nacional de Controle Erradicação da Brucelose e Tuberculose-PNCEBT, para o controle e erradicação da doença nos rebanhos (BRASIL, 2006).

No Brasil existem poucos dados epidemiológicos acerca da brucelose humana, e como o país abriga uma das maiores populações comercial de bovinos do mundo, esta evidência é presumivelmente um risco para o aumento da prevalência da doença humana causada por *B. abortus* (PAPPAS et al., 2006), sendo as chances de ocorrência de brucelose humana em municípios que relataram casos de brucelose animal três vezes maior (OLIVEIRA, 2017).

Alguns estudos isolados realizados em propriedades e estabelecimentos frigoríficos no Brasil demonstraram a presença da enfermidade na população humana, como relatado em estudo realizado em funcionários de frigorífico na cidade de Salvador-BA, que verificou frequência de 10,58% de indivíduos com sorologia positiva (SPINOLA; COSTA, 1972); em inquérito epidemiológico na região norte do Paraná, que encontrou soropositividade de 0,66% das amostras para brucelose (GONÇALVES et al., 2006); Na cidade de Araguaína, em investigação de surto em 12 funcionários de frigorífico e em estudo realizado em estabelecimentos frigoríficos, observando frequência de 4,0% (BRASIL, 2008; RAMOS et al., 2008); em levantamento sorológico em habitantes de área rural na cidade de Jataizinho – PR com frequência de 1,4% de amostras positivas (GONÇALVES et al., 2013) e em surto em três funcionários de laboratório em Minas Gerais (RODRIGUES et al., 2013).

No Brasil a brucelose humana é de notificação compulsória apenas em casos de surtos, que devem ser investigados e adotadas medidas de controle (BRASIL, 2016); por não se tratar de doença de notificação obrigatória existem poucos laboratórios na rede pública que disponibilizam os meios diagnósticos (MENDES; MARCONDES-MACHADO, 2005). Em algumas unidades federativas do país a doença é de notificação compulsória estadual devido à importância epidemiológica na região, como ocorre nos estados do Paraná, Santa Catarina, Rondônia e Tocantins. No Tocantins após surto ocorrido no município de Araguaína no ano de 2008, a doença foi incluída na lista de doenças, agravos e eventos de saúde pública de notificação compulsória de interesse para o estado do Tocantins (TOCANTINS, 2016).

No município de Araguaína, os casos de brucelose investigados pela vigilância epidemiológica são oriundos de atendimentos do Sistema Único de Saúde – SUS, sejam hospitais ou unidades básicas de Saúde - UBS, onde pacientes suspeitos são notificados e o diagnóstico é realizado através de sorologia no Laboratório de Saúde Pública de Araguaína - LSPA. Por se tratar de um município de referência para a saúde na região norte do estado do Tocantins, Araguaína recebe pacientes de municípios e estados vizinhos como Pará e Maranhão.

O objetivo deste trabalho foi descrever as características epidemiológicas da brucelose em humanos no município Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016, através da análise das fichas de notificação/investigação de brucelose humana, bem como determinar os principais fatores associados à ocorrência da doença na região.

## 2 METODOLOGIA

O trabalho realizado foi uma pesquisa epidemiológica na área da saúde pública com características quantitativas, bibliográfica e exploratória com dados secundários.

Foi avaliado um total de 636 fichas de pacientes atendidos nos serviços de saúde de Araguaína- TO, no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2016, notificados como suspeitos ou confirmados para brucelose humana, residentes e não residentes no município, independente do sexo e faixa etária; arquivadas na Vigilância epidemiológica do referido município.

A pesquisa foi previamente autorizada pela secretária municipal de saúde de Araguaína, através do Termo de Anuência, pelo Termo de Concordância e Infraestrutura concedido pela Superintendência de Vigilância em Saúde e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Tocantins, através de parecer consubstanciado nº 2.136.125.

### 2.1 Formação do banco de dados

A ficha de notificação de brucelose é composta por 68 campos, nos quais contém informações referentes a dados gerais do paciente, antecedentes epidemiológicos, dados clínicos, laboratoriais, tratamento e conclusão do caso.

Foram utilizados os seguintes campos: sexo, idade, raça, grau de instrução, bairro e cidade de residência, ocupação, situação de risco, sinais e sintomas, ocorrência ou não de hospitalização, local de atendimento, exames laboratoriais, tratamento e conclusão do caso. Com esses dados tomou-se o cuidado de preservar a identidade do paciente, não havendo a possibilidade de identificação do mesmo.

Após o trabalho de coleta de dados, as informações foram digitadas e tabuladas em planilhas do *software* Microsoft Office Excel® 2007, para a realização das análises.

### 2.2 Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), usando  $p < 0,05$ . A Odds Ratio (OR) foi calculada com intervalo de confiança de 95%, através do programa Bioestat 5.3 (Bioestat, 2007). Para o cálculo da incidência anual no município de Araguaína o numerador foi o total de casos confirmados da doença por ano, dividido pela população estimada para o mesmo ano, multiplicado por 100.000 (SOARES; ANDRADE; CAMPOS, 2001).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 636 fichas que foram utilizadas no estudo, 56,60% foram provenientes de pacientes residentes no município de Araguaína e 43,39% provenientes de pacientes de outras localidades, sendo 51 cidades do estado do Tocantins, cinco cidades do estado do Maranhão, 21 cidades do estado do Pará e uma cidade do estado do Mato Grosso. Dentre as cidades analisadas 14 (17,95%) tiveram pelo menos um paciente positivo durante o período estudado. Das notificações avaliadas 44 (6,91%) foram confirmadas para a doença, sendo 26 (59,09%) pacientes residentes do município de Araguaína e 18 (40,91%) residentes de outros municípios.

A distribuição dos casos positivos dentre as cidades do estado do Tocantins foram: 65% (26/40) em Araguaína; 10% (4/40) em Nova Olinda; 5% (2/40) em Colinas do Tocantins e Filadélfia, cada uma; 2,5% (1/40) em cada um dos municípios: Araguatins, Arapoema, Babaçulândia, Darcinópolis, Juarina e Wanderlândia. Dos casos positivos fora do Tocantins, todos foram no estado do Pará com ocorrência igual 25% (1/4) entre os municípios de Eldorado dos Carajás, Marabá, Redenção e São Geraldo do Araguaia.

Nota-se que a maioria dos casos confirmados (77,27%) ocorreu nas cidades de Araguaína, Nova Olinda, Colinas do Tocantins e Filadélfia. Nesta região existem 05 estabelecimentos para abate de bovinos, sendo 04 estabelecimentos com Sistema de Inspeção Federal – SIF e um com Sistema de Inspeção Estadual – SIE (TOCANTINS, 2017; BRASIL, 2017). Este fato pode ter contribuído para o maior número de casos confirmados nessas cidades, pois os trabalhadores desses estabelecimentos acabam tendo um maior contato com tecidos e secreção de animais infectados.

A média de suspeições durante os anos do estudo foi de 51,57 casos/ano, conforme disposto na tabela 1, durante os anos de 2010 a 2012 o número de suspeitos no município de Araguaína permaneceu alto enquanto que nos anos seguintes houve considerável diminuição no número de suspeições. Durante todos os anos do estudo foi detectado presença de casos novos para a doença, apresentando um pico em 2015 com 12 casos confirmados. A média de casos confirmados foi de 3,71 casos/ano.

Observa-se que o número de casos confirmados variou de 1 a 12 durante os anos; resultado semelhante foi o verificado por Almeida (2009) em Portugal, onde foi observado um número máximo de 12 doentes no ano 2004 e o mínimo de 01 doente em 2006. Essa variabilidade pode ser explicada pela constante rotatividade dos profissionais que constituem o sistema de saúde, gerando a diminuição da sensibilidade para o diagnóstico da doença e

consequentemente a sua subnotificação. Outro fato importante que poderia explicar essa variabilidade seria a logística empregada para a aquisição dos kits para diagnóstico da brucelose que segundo o LSPA, costuma ser bastante onerosa, gerando, muitas vezes, a falta do material para o diagnóstico laboratorial.

Tabela 1- Número absoluto de casos suspeitos e casos confirmados para brucelose humana e incidência por 100.000/habitantes no município de Araguaína – TO, no período de 2010 a 2016.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	M	DP	IC
<b>Pacientes suspeitos</b>	115	70	93	10	21	40	12	51,57	41,71	(20,66-82,48)
<b>Pacientes confirmados</b>	04	03	02	02	02	12	01	3,71	3,77	(0,92-6,50)
<b>Incidência/ 100.000 hab.</b>	2,7	2,0	1,3	1,2	1,2	7,1	0,6	2,3	2,2	(0,67-3,93)

M=média, DP=desvio padrão, IC=intervalo de confiança 95%.

A incidência por 100 mil habitantes durante os anos variou bastante, sendo que em 2015 ocorreu um pico, chegando a 7,1 casos/100.000 habitantes, diminuindo no ano de 2016 onde se registrou menor valor de incidência 0,6 casos/100.000 habitantes. A média de incidência foi de 2,3 casos/ano.

De acordo com Oliveira (2017) a incidência anual/100.000 habitantes para o estado do Tocantins variou de 0,2 a 2,1 no período de 2008 a 2015, logo, a incidência encontrada na cidade de Araguaína apresentou-se mais alta comparada com o estado do Tocantins, isso se deve ao fato de que a maioria dos casos confirmados da doença no estado é proveniente da microrregião de Araguaína, por ser uma região onde a pecuária é fortalecida, culminando com maior possibilidade de transmissão da doença para o ser humano. No estado do Paraná a prevalência variou de 0,66% a 1,4% (GONÇALVES et al., 2006; GONÇALVES et al., 2013). Na cidade de Marechal Deodoro-AL a prevalência encontrada foi de 4,4% (SOARES et al., 2015). Em alguns países, a incidência variou de 0,02 a 0,09 nos Estados Unidos; 0,03 na Alemanha; 1,4 na Itália; 4,0 a 32,49 na Grécia, chegando a valores de 52,29 a 268,81 no Iraque e 73 a 141,60 no Iran (DEAN et al., 2012).

Conforme apresentado na tabela 2, observa-se que a maioria dos pacientes que procuraram o serviço de saúde e que foram considerados suspeitos foi do sexo masculino (64,31%). Dentre os casos confirmados no período, 38 (86,36%) indivíduos foram do sexo

masculino e apenas 6 (13,64%), do sexo feminino. A prevalência obtida para o sexo masculino (9,3%) foi significativamente maior ( $P=0,0016$ ) que para o sexo feminino (2,7%).

Tabela 2 - Associação entre sexo, faixa etária, raça, zona de residência, grau de instrução e a ocorrência de soropositividade para brucelose humana e suas prevalências em pacientes notificados no município de Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016.

Variável	Positivo		Negativo		Total		P	OR (IC 95%)	Prevalência (IC 95%)
	N	%	N	%	N	%			
<b>Sexo</b>									
Feminino	06	2,64	221	97,36	227	35,69	0,0016*	0,26 (0,11-0,64)	2,7% (0,6%-4,7%)
Masculino	38	9,29	371	90,71	409	64,31		3,77 (1,57-9,07)	9,3% (6,5%-12,1%)
<b>Faixa etária</b>									
0-20	04	3,12	124	96,87	128	20,12	0,4525	0,37 (0,13-1,07)	3,1%**
21-40	26	8,44	282	91,55	308	48,42		1,59 (0,85-9,95)	8,5% (5,3%-11,5%)
41-60	12	7,69	144	92,30	156	24,52		1,17 (0,58-2,32)	7,7% (3,5%-11,9%)
Acima de 61 anos	02	4,54	42	95,45	44	6,91		0,59 (0,14-2,53)	4,5%**
<b>Raça</b>									
Branca	10	14,93	57	85,07	67	10,53	0,1167	2,76 (1,29-5,88)	15% (6,4%-23,5%)
Preta	01	4,76	20	95,24	21	3,30		0,66 (0,08-5,07)	4,7%**
Amarela	0	0,00	01	100	01	0,16		-	0%**
Parda	33	6,06	512	93,94	545	85,69		0,47 (0,23-0,96)	6,1% (4,1%-8,1%)
Indígena	0	0,00	02	100	02	0,31		-	0%**
<b>Zona de residência</b>									
Urbana	34	6,04	529	93,96	563	88,52	0,0157*	0,40 (0,19-0,86)	6,1% (4,1%-8,0%)
Rural	10	13,70	63	86,30	73	11,48		2,47 (1,16-5,24)	13,7% (5,8%-21,6%)
<b>Grau de instrução</b>									
Não alfabetizado	0	0,00	63	100	63	9,91	-	-	0%**
Ens. Fundamental	16	6,04	249	93,96	265	41,67	0,4593	0,78 (0,42-1,48)	6,1% (3,2%-8,9%)
Ens. Médio	17	10,06	152	89,94	169	26,57		1,82 (0,96-3,44)	10,1% (5,5%-14,6%)
Ens. superior	08	14,55	47	85,45	55	8,65	0,0202	2,57 (1,13-5,86)	14,6% (5,2%-23,9%)
Ignorado	03	3,57	81	96,43	84	13,21		-	-

\*=presença de associação estatística significativa, P=valor no teste do qui-quadrado. OR=Odds Ratio IC=Intervalo de confiança a 95%, \*\*impossibilidade de determinar IC ( $n<5$ ).

Resultado semelhante foi observado no estudo de Santos et al. (2007) em funcionários de frigorífico no município de São Luís – MA, onde 83,33% dos casos positivos foram em funcionários do sexo masculino contra 16,67% do sexo feminino. Ramos et al. (2008), em estudo realizado em frigorífico da região de Araguaína, detectou positividade de 4,7% em funcionários do sexo masculino e 2% em funcionários do sexo feminino, porém não houve diferença significativa entre os sexos ( $p=0,133$ ). Oliveira (2017) também encontrou uma positividade alta para o sexo masculino (75,7%). Segundo Almeida (2009) existe uma razão masculino:feminino de 2,4:1,0. O fato dos homens ocuparem profissões onde se tem um contato com animais mais frequente, possivelmente pode ser uma explicação para esse maior acometimento do sexo masculino.

Entretanto, Soares et al. (2015) em seu estudo em Alagoas encontrou uma proporção contrária, com 85% dos confirmados sendo do sexo feminino e 15% do sexo masculino, porém esse resultado pode ter ocorrido devido ao fato de seu estudo ter sido realizado em usuários das unidades básicas de saúde e os homens são mais resistentes em procurar os postos de saúde, o que pode ter influenciado para o maior número de casos do sexo feminino (SOARES et al., 2015).

Em relação à idade, em todas as faixas etárias houve suspeição e confirmação da doença. A média de idade foi de 36,29 anos, sendo a faixa de idade que apresentou maior prevalência foi entre 21 e 40 anos (8,5% IC=5,3%-11,5%) com 26 pacientes confirmados, seguida pela faixa etária entre 41 e 60 anos (7,7% IC=3,5%-11,9%) com 12 pacientes confirmados, no entanto nenhuma diferença significativa foi observada em relação à idade ( $P=0,4525$ ).

Este dado é corroborado por Oliveira (2017) que encontrou faixa etária mais prevalente entre 20 a 49 anos. Para Ramos et al. (2008) a maioria dos pacientes positivos estava na faixa de 18 a 30 anos. No estudo de Soares et al. (2015) a faixa de idade encontrada foi de 20 a 64 anos com média de 41,8 anos. Apesar de não haver diferença significativa, a ocorrência da doença nessa faixa de idade, no presente estudo, pode ser explicada pelo fato da brucelose humana ser uma doença de caráter ocupacional e conseqüentemente acometer os pacientes na faixa etária considerada produtiva para o trabalho.

Dentre as raças, o estudo foi composto por pacientes de todas as raças étnicas, porém os pacientes que se consideraram pardos representaram maioria dos casos suspeitos (85,69%), bem como a maioria dos casos confirmados, com 33 (75%) pacientes. Entretanto quando se verifica as prevalências dentro das raças, nota-se que a prevalência da doença foi maior em indivíduos da raça branca 15% (10/67, IC=6,4%-23,5%), seguido pelos indivíduos da raça

parada 6,1% (33/545, IC=4,1%-8,1%), porém não houve diferença significativa entre as mesmas (P=0,1167) (tabela 2).

Ainda na tabela 2, observam-se variáveis sociais de grande importância no estudo. Em relação à zona de residência, verifica-se que a maioria dos pacientes analisados durante a pesquisa foi proveniente de áreas urbanas (88,52%) e entre os confirmados 33 (75%) destes pacientes também residiam em zonas urbanas. Entretanto, verifica-se que a prevalência entre os pacientes provenientes de áreas rurais foi maior que a verificada em pacientes de zona urbana, com prevalências de 13,7% (10/75, IC=5,8%-21,6%) para a zona rural e 6,1% (34/563, IC=4,1%-8,0%) para zona urbana, havendo diferença estatística significativa (p=0,0157). Maurelio et al. (2016) afirmam que existe uma alta prevalência da enfermidade, principalmente em áreas rurais. Ramos et al. (2008) também confirmam que indivíduos nascidos no campo têm uma maior probabilidade de serem infectados com *Brucella abortus* (OR 2,45; IC 95% = 0,98-6,10) que aqueles nascidos nas cidades. Tal condição contribui para o contato direto com a principal fonte de infecção, que é o animal, bem como o maior consumo de produtos lácteos não pasteurizados que também podem favorecer a ocorrência da infecção.

A positividade em residentes de zonas urbanas pode ser explicada pelo fato de que muitos trabalhadores de frigorífico residem em zona urbana, outro fator seria a proximidade de muitas propriedades rurais na região, o que contribui para que muitos indivíduos que residem em zona urbana acabem tendo contato com animais infectados, e ainda o comércio informal de leite *in natura* e seus subprodutos, que apesar de proibida, acontece em muitas cidades da região.

Em se tratando do nível de escolaridade, entre os pacientes analisados durante o estudo 41,67% possuíam apenas o ensino fundamental, 26,57% possuíam o ensino médio, 8,65% haviam cursado o ensino superior e 9,91% não eram alfabetizados. Os pacientes com ensino médio e ensino fundamental foram os que apresentaram o maior número de casos positivos, 17 e 16 casos, respectivamente. Porém, a prevalência foi maior entre os pacientes que possuíam o ensino superior (14,6%, IC=5,2%-23,9%), sendo esta associação estatisticamente significativa (p=0,0202, OR=2,57, IC 95%=1,13-5,86) (tabela 2). O fato de o ensino superior ser mais prevalente pode estar relacionado ao fato de que em algumas ocupações de formação superior há um maior contato com fatores predisponentes para a ocorrência da doença, como por exemplo, médicos veterinários, zootecnistas e agrônomos.

De acordo com a tabela 3, os pacientes que trabalhavam em profissões da área agropecuária e funcionários de frigoríficos, ocupações onde há o contato direto com tecidos

e/ou secreções de animais ou com a vacina B19 ou RB51, foram as que representaram a maioria dos casos da doença. Analisando a prevalência entre as categorias, no grupo dos funcionários de frigorífico a prevalência foi maior, sendo de 26% (IC=13,8%-38,2%;  $p < 0,0001$ ), entre os trabalhadores da área agropecuária a prevalência foi de 13,1% (IC=6,7%-19,5%;  $p=0,0061$ ) e entre o grupo dos trabalhadores de outras profissões foi apenas de 3,55% (IC=1,9%-5,2%;  $p < 0,0001$ ), havendo diferença estatística significativa entre as ocupações.

Tabela 3-Associação entre ocupação e a ocorrência de soropositividade para brucelose humana em pacientes notificados no município de Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016

	Positivos		Negativos		Total		OR (IC 95%)	P	Prevalência (IC 95%)
	N	%	N	%	N	%			
<b>Profissões da área agropecuária **</b>	14	13,08	93	86,91	107	16,82	2,50 (1,28-4,90)	0,0061	13,1% (6,7%-19,5%)
<b>Funcionários de frigorífico</b>	13	26	37	74	50	7,86	6,29 (3,04-13,03)	< 0,0001	26% (13,8%-38,2%)
<b>Outras profissões</b>	17	3,55	462	96,45	479	75,32	0,18 (0,09-0,33)	< 0,0001	3,6% (1,9%-5,2%)

\*\*Vaqueiros, ordenhadores, vacinadores, pecuaristas, médicos veterinários, zootecnistas, lavradores e agricultores.

OR=Odds Ratio, IC=intervalo de confiança 95%, P= valor no teste do qui-quadrado.\*presença de associação estatística significativa.

Verificou-se que nas profissões ligadas à agropecuária há uma maior chance de adquirir a doença (OR=2,5); porém entre os trabalhadores de frigorífico as chances de infecção com *Brucella* spp foi seis vezes maior (OR=6,29, IC=3,04-13,03). Os funcionários de frigoríficos representaram uma grande parcela no número total de confirmados 13 (29,54%), seguido dos lavradores 05 (11,36%) e vaqueiros/vacinadores 05 (11,36%), corroborando com as informações de Sanches et al. (2012).

Não ocorreu presença de positividade em nenhum médico veterinário e apenas um zootecnista apresentou a doença, fato interessante visto serem ocupações com constate contato com animais, no entanto deve-se considerar que profissionais com formação superior na área são dotados de mais conhecimentos sobre a doença e sobre medidas de prevenção. Para Soares et al. (2015), a maioria dos casos positivos encontrados no seu estudo era de

cuidadoras do lar (45%), seguida pela ocupação de técnica de enfermagem (10%) e agentes comunitários de saúde (10%).

Nota-se que nas profissões onde não havia esse vínculo epidemiológico, também ocorreu presença de pacientes positivos (Tabela 4). Porém, de acordo com os valores de odds ratio, verifica-se que trabalhar em profissões onde não há contato direto com tecidos e/ou secreções de animais ou com a vacina B19 ou RB51 foi um fator de proteção para a ocorrência da doença (OR=0,18), o que se justifica por ser o contato com animal ou subprodutos o maior fator de transmissão.

Tabela 4- Ocupações dos pacientes positivos para brucelose humana, notificados no município de Araguaína - TO, no período e 2010 a 2016.

Ocupação	N <sup>#</sup>	Frequência %
Funcionário de frigorífico*	13	29,54
Lavrador*	05	11,37
Vaqueiro/Vacinador*	05	11,37
Estudante	04	9,1
Vendedor praticista	03	6,82
Dona de casa	02	4,55
Pecuarista*	02	4,55
Administração de Fazenda*	01	2,27
Administrador	01	2,27
Agente de Saúde	01	2,27
Autônomo	01	2,27
Mecânico industrial	01	2,27
Médico	01	2,27
Funcionário de empresa de tratamento de água	01	2,27
Professor	01	2,27
Serralheiro	01	2,27
Zootecnista*	01	2,27
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

<sup>#</sup> número total de positivos; \* profissões consideradas da área agropecuária.

Em relação aos fatores associados a uma possível infecção, existem quatro principais fatores descritos na literatura que favorecem o aparecimento da doença em humanos: ingestão de leite *in natura* e/ou derivados processados ou beneficiados com leite não pasteurizados; consumo de carne mal cozida; contato com tecidos, secreções e/ou animais infectados e contato com vacina B19 e/ou RB51. Dos pacientes atendidos durante o período estudado 49,84% haviam tido contato com pelo menos um dos fatores associados à doença.

A tabela 5 apresenta todos os pacientes dispostos em grupos de acordo com o tipo de situação de risco na qual foram expostos. Do total de pacientes examinados 31,29% (199/636) tinham o hábito de consumir leite *in natura* e/ou derivados; deste grupo 18 pacientes foram confirmados para a doença, representando 9,05% do total do grupo. Na análise de odds ratio obteve-se valor 1,5720, (IC= 0,8407- 2,9396), porém não houve presença de associação significativa entre a ingestão de leite *in natura* e/ou derivados e a ocorrência da doença (p=0,1553).

Tabela 5- Associação entre os principais fatores relacionados à transmissão e a ocorrência de soropositividade para brucelose humana nos pacientes notificados no município de Araguaína- TO, no período de 2010 a 2016.

	Positivos		Negativos		Total		OR (IC 95%)	P
	N	%	N	%	N	%		
<b>Ingestão de leite “in natura” e/ou derivados</b>							1,5720	
Sim	18	9,05	181	90,95	199	31,29	(0,8407 -	0,1553
Não	26	5,95	411	94,05	437	68,71	2,9396)	
<b>Consumo de carne mal cozida</b>							1,5833	0,1584
Sim	16	9,25	157	90,75	173	27,20	(0,8342 -	
Não	28	6,05	435	93,95	463	72,80	3,0050)	
<b>Contato com tecidos, secreções e/ou animais infectados</b>							8,5443	
Sim	25	24,04	79	75,96	104	16,35	(4,4970 -	<0,0001*
Não	19	3,57	513	96,43	532	83,65	16,2341)	
<b>Contato com vacina B19 ou RB51</b>							15,0968	
Sim	13	44,83	16	55,17	29	4,56	(6,6743-	<0,0001*
Não	31	5,11	576	94,89	607	95,44	34,1476)	

OR=Odds Ratio, IC=intervalo de confiança 95%, P= valor no teste do qui-quadrado.\*presença de associação estatística significativa.

Vários estudos têm demonstrado a não existência de associação positiva entre a presença da doença e o consumo de *leite in natura* (SANTOS et al, 2007; RAMOS et al, 2008; SOUZA; MOREIRA FILHO; FÁVERO, 1977), embora tenha sido confirmada essa associação em outro estudo (SOARES et al, 2015)

Apesar da não existência de uma associação significativa no presente estudo, Langoni et al. (2000) comprovaram a presença de *Brucella* spp em leite cru e derivados não pasteurizados. O leite *in natura* e seus derivados lácteos contaminados são importantes meios de transmissão podendo gerar casos de brucelose humana (ACHA; SZYFRES, 2001).

Neste contexto ressalta-se que em muitas cidades do estado do Tocantins, apesar de ser proibido, o consumo de leite e seus derivados, como queijo, manteiga, requeijão, entre outros, não pasteurizados são muito comuns, principalmente devido a questões culturais da população, estes produtos não inspecionados podem ser encontrados facilmente principalmente em feiras ao ar livre e mercados, porém este hábito alimentar pode favorecer a ocorrência da infecção.

Os pacientes que relataram consumir frequentemente carne mal passada foram 173 27,20% (173/636), sendo 16 pacientes confirmados, representando 9,25% do total do grupo. Consumo de carne mal passada também não demonstrou associação significativa para a mesma (OR=1,5833 IC=0,8342 - 3,0050; P=0,1584).

Em se tratando do contato com tecidos, secreções e/ou animais infectados, 16,35% (104/636) dos casos notificados haviam tido esse tipo de contato, este grupo foi o que apresentou a maior quantidade de casos positivos para a doença 56,81% (25/44), OR= 8,5443; IC=4,4970-16,2341 e valor de  $p < 0,0001$ . Há presença de associação significativa e as chances para a ocorrência da infecção neste grupo foi oito vezes maior que nos demais grupos. Ramos et al. (2008) também relataram a existência de associação significativa entre trabalho em contato direto com a produção animal e soropositividade para infecção. Soares et al. (2009) constataram que 55% das pessoas com resultados reagentes tinham contato direto com espécies animais, sendo essas: caninas, bovinas, suínas, ovinas, caprinas ou equinas.

O grupo dos pacientes que tiveram contato com a vacina B19 e/ou RB51 foi o que obteve a maior proporção de casos positivos. Dentre os 29 pacientes que tiveram contato com a vacina, 13 (44,83%) foram confirmados para a doença, havendo presença de associação estatística significativa e as chances de ocorrência para doença neste grupo foram 15 vezes maiores que os outros fatores risco (OR=15,0968; IC=6,6743-34,1476,  $p < 0,0001$ ).

A vacina animal possui a característica de ser viva atenuada, quando inoculada no ser humano ou manipulada de maneira errônea acaba gerando a brucelose humana. Os sinais e sintomas observados neste tipo de transmissão são em menor curso (SANCHES, 2012). O PNCEBT preconiza que a vacinação deve ser realizada sob responsabilidade de médicos veterinários cadastrados no serviço oficial de defesa sanitária animal, e a sua compra só poderá ser realizada mediante a apresentação da receita emitida por médico veterinário (BRASIL, 2006).

Na análise de prevalência, o grupo dos que tiveram contato com vacina B19 e/ou RB51 foi o que apresentou maior prevalência 44,8% (IC=26,7%-62,9%); seguido do grupo dos pacientes que tiveram contato com tecidos, secreções e/ou animais infectados (24,1%,

IC=15,8%-32,3%). O grupo dos pacientes que consumiam carne mal passada frequentemente e o grupo dos que consumiam leite *in natura* e/ou derivados apresentaram valores de prevalência parecidos 9,3% (IC=4,9%-13,6%) e 9,1% (IC=5,1%-13%), respectivamente.

A doença também esteve em pacientes que relataram não ter contato com nenhum dos fatores relacionados à transmissão. Em um total de 316 indivíduos, três pacientes foram confirmados para a doença mesmo sem ter havido contato com situações de risco apresentando prevalência de 0,9%. A odds ratio demonstra a não exposição aos fatores de risco como um fator de proteção para a doença (OR=0,0639). Entretanto, por ser uma doença com característica crônica e período de incubação por muitas vezes longo, não se pode descartar a possibilidade de que esses indivíduos tiveram contato com algum fator de risco, como consumo de leite *in natura* e seus subprodutos ou contato com animal infectado, e não tenham recordado no momento da notificação.

Em relação às características clínicas dos pacientes, a tabela 6 descreve todos os sinais e sintomas relatados pelos pacientes no momento do atendimento clínico. Dentre os casos confirmados para a doença, 86,36% não necessitaram de internação hospitalar, logo os sinais e sintomas mais comuns identificados foram sinais inespecíficos e de menor gravidade.

Nota-se que a febre foi o sinal clínico mais frequente, observado em 56,82% dos casos, assim como verificado por Almeida (2009) que relatou presença de febre em 53% dos pacientes analisados. Outros sinais e sintomas como, mal estar (54,55%), fraqueza (54,55%), cefaleia (50%), sudorese (45,45%) e perda de peso (43,18%) também apresentaram maior frequência entre aqueles que apresentavam manifestações clínicas. Soares et al. (2015) verificou sintomatologia semelhante entre os participantes de seu estudo. Dor muscular e febre foram os sintomas de maior frequência verificados por Santos et al. (2007). Além destes, alguns sintomas como dor testicular (58%), inapetência (42%), mialgia, lombalgia e linfadenite foram sintomas frequentes relatados em Brasil (2008) e recomenda-se que a presença de febre em indivíduos proveniente de área rural, ou que teve contato frequente com animais, deve ser investigada para descartar ou confirmar a brucelose (POESTER, 2009).

Tabela 6- Características clínicas observadas em pacientes positivos para brucelose humana notificados no município de Araguaína - TO, no período de 2010 a 2016.

<b>Sinais e sintomas</b>	<b>N*</b>	<b>Frequência (%)</b>
Febre	25	56,82
Mal estar	24	54,55
Fraqueza	24	54,55
Cefaleia	22	50,00
Sudorese	20	45,45
Perda de peso	19	43,18
Cansaço	18	40,91
Calafrio	18	40,91
Mialgia	13	29,55
Artralgia	13	29,55
Dor testicular	06	13,64
Impotência Sexual	05	11,36
Aumento de Baço	05	11,36
Aumento de Fígado	04	9,09
Edema testicular	03	6,82
Gânglios aumentados	01	2,27
Assintomático	11	25,00

\*N = número de pacientes que foram observados com sinal clínico ou sintomatologia

A infecção assintomática também esteve frequente no presente estudo, sendo que 25% dos casos positivos não relataram qualquer sintoma de brucelose. Esta característica é geralmente observada em infecções humanas por *Brucella* spp., com frequência de até 40% (RAMOS et al., 2008; SOARES et al., 2015).

O método de diagnóstico laboratorial utilizado para a confirmação da doença em 82,81% dos pacientes foi o teste semiquantitativo de Rosa Bengala, através da diluição do mesmo, a fim de obter as titulações. As titulações a partir de 1/1 foram consideradas positivas; 54,05% dos pacientes reagentes ao semiquantitativo do rosa bengala neste estudo apresentaram titulação 1/1; 21,62% (n/44) apresentaram titulação 1/2; 8,11% (n/44) apresentaram titulação 1/8; as titulações 1/4 e 1/160 foram verificadas em 5,41% (n/44) dos pacientes e as titulações 1/16 e 1/640 estiveram presentes em 2,7% (n/44) dos casos.

O teste de rosa bengala é altamente sensível e uma simples adaptação no teste, realizando as diluições do soro, melhora sua especificidade e reduz consideravelmente a necessidade de testes sorológicos adicionais, tornando-o um teste ideal para pequenos laboratórios (DIAZ et al., 2011; OOMEN; WAGHELA, 1974).

No entanto, não se pode descartar que a grande quantidade de pacientes com titulação baixa (titulação=1/1), pode ter ocorrido devido a falhas no diagnóstico, gerando falsos positivos ou até mesmo reação inespecífica. O semiquantitativo do Rosa Bengala é apenas uma adaptação de um teste de triagem para diminuir os custos no diagnóstico laboratorial, em casos como os observados no estudo, métodos de detecção do agente seriam mais recomendadas para a confirmação da doença, como a cultura e a PCR. Mesmo Araguaína sendo considerada uma região endêmica para a brucelose humana, onde os casos confirmados são de notificação compulsória, infelizmente, a maioria dos casos diagnosticados se restringe somente ao teste do Rosa Bengala semiquantitativo, não sendo possível utilizar outro teste comparativo e/ou confirmatório.

Um teste confirmatório indicado é a PCR. Apesar do seu alto custo são muitas as vantagens deste teste. Embora o isolamento e cultura do microrganismo serem o teste padrão, a PCR, independente da fase da doença é mais sensível do que as culturas de sangue e mais específico que testes sorológicos (DAHOUK; SPRAGUE; NEUBAUER, 2013). A PCR da urina vem sendo utilizada em pacientes cujos demais exames falharam em confirmar a brucelose e têm demonstrado excelentes resultados (GENOVEZ, 2014). A técnica também demonstra ser bastante eficaz para a realização da genotipagem das espécies de *Brucella* spp. (MINHARRO, 2009).

Entre os casos confirmados no presente estudo, dois pacientes (4,55%) realizaram apenas o teste rosa bengala qualitativo, sendo considerados positivos apenas com esse teste, discordando do que recomenda Pessegueiro; Barata; Correia (2003) que afirma que o rosa bengala qualitativo deve ser usado apenas como teste de triagem sendo necessária a realização de um teste confirmatório.

O Ensaio Imunoensimático (ELISA IgG/IgM) foi utilizado em 11,36% dos pacientes confirmados e a combinação do teste Rosa Bengala (semiquantitativo) com ELISA IgG/IgM foi utilizada em um paciente. Pessegueiro; Barata; Correia (2003) refere o Elisa como um bom método diagnóstico sorológico da brucelose, estando entre as melhores provas de diagnóstico de neuro-brucelose, brucelose crônica e para seguimento da doença aguda tratada. O ELISA que mede anticorpos IgM, IgG e IgA específicos, permitem uma melhor interpretação da situação clínica e são melhores que o SAT em relação a resultados falsos positivos e falsos negativos (ALISKAN, 2008).

Em relação ao tratamento, apenas pacientes que apresentam sinais clínicos ou sintomas da doença são tratados. Dos 44 pacientes confirmados apenas 20 (45,45%) realizaram tratamento, os outros 24 (54,55%) não realizaram tratamento e foram submetidos

apenas ao acompanhamento médico. Os principais esquemas terapêuticos utilizados foram a associação de doxiciclina e rifampicina e associação de doxiciclina e gentamicina. A OMS (1986) recomenda que o uso associado de doxiciclina e rifampicina é o tratamento preferencial em pacientes adultos e em crianças de 8 a 14 anos, e este protocolo terapêutico é adotado no Brasil (BRASIL, 2010).

Outros tipos de medicação foram utilizados, porém estes foram prescritos em pacientes que possuíam quadro clínico delicado, como em casos de recidivas, onde a droga de escolha foi associação de trimetropina com gentamicina e claritromicina, bem como em casos de paciente gestante, em que a medicação utilizada foi associação de rifampicina com sulfametoxazol e trimetoprina.

Apesar do uso de monoterapia não ser recomendado, devido à ocorrência de falhas terapêuticas e de recidivas (SKALSKY et al., 2008), durante o estudo dois pacientes (10%) realizaram tratamento apenas utilizando gentamicina e não foi detectada a presença de recidivas. Almeida (2009) também verificou o uso de monoterapia com doxiciclina em 4% dos pacientes estudados.

O tratamento demonstrou ser eficaz entre os pacientes observados durante o estudo, entretanto em alguns casos, mesmo após o tratamento completo, a sorologia continuou positiva, porém com queda da titulação.

A brucelose no estado do Tocantins torna-se uma zoonose de ampla importância, pois com um rebanho bovino de 8.180.224 cabeças e a alta prevalência nos animais, podem contribuir para a circulação da bactéria no estado. Além disso, a região de Araguaína possui cinco frigoríficos para abate de bovinos o que pode acarretar no aumento do contato entre animais positivos e a população humana, desencadeando um aumento no número de casos humanos e reinterando a necessidade de uma vigilância epidemiológica destes casos. Logo, devido a grande influência que a pecuária possui no estado do Tocantins, a notificação compulsória dos casos humanos é uma importante medida para o controle e monitorada da brucelose humana.

#### 4 CONCLUSÃO

A brucelose humana apresenta-se endêmica na região de Araguaína – TO, visto que em todos os anos do estudo foi confirmado pelo menos 01 caso da doença. A incidência anual na cidade de Araguaína apresentou média de 2,3 no período de 2010 a 2016.

Os dados obtidos possibilitaram um maior conhecimento das características dos casos de brucelose humana notificados no município, sendo a faixa etária mais prevalente entre 21 e 40 anos, havendo associação significativa para o sexo masculino, pacientes residentes em zona rural, pacientes com ensino superior, pacientes que tiveram contato com vacina B19 e/ou RB51 e contato com tecidos, secreções e/ou animais infectados. Os trabalhadores de frigoríficos apresentaram seis vezes mais chances de adquirir a infecção e na maioria dos casos, a doença apresentou sintomatologia inespecífica com presença de febre, mal estar, fraqueza, cefaleia, sudorese e perda de peso.

Os achados deste estudo reforçam a necessidade de realização de pesquisas regionais e nacionais, para o melhor conhecimento da distribuição da doença, levantando em consideração aspectos que possam contribuir para as ações de prevenção, bem como a padronização de um teste laboratorial seguro e eficaz. Esses estudos devem possibilitar a construção de informações epidemiológicas seguras, que indiquem a real dimensão dessa doença que vem sendo subestimada e pouco conhecida entre a população.

Para o controle eficaz da doença necessita-se da integração dos órgãos de saúde humana e de saúde animal, atuando de maneira conjunta através do compartilhamento de informações, identificação de indivíduos expostos a fatores de risco, além de educação em saúde, com o intuito de controlar a brucelose tanto nos rebanhos quanto na população. A confecção de protocolos de brucelose humana também se faz necessário com a finalidade de nortear os profissionais de saúde nas ações de vigilância epidemiológica da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. Brucelosis. In:\_\_\_\_. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. 3.ed. Washington, DC:Organización Panamericana de La Salud, Publicación Científica 503, 2001. p. 28-56.

ALISKAN, Hikmet. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. **Bulletin of Microbiology**. Ocak, v.42, n.1, p 185-195, jan. 2008. Disponível em: [http://www.mikrobiyolbul.org/managete/fu\\_folder/2008-01/2008-42-01-185-195.pdf](http://www.mikrobiyolbul.org/managete/fu_folder/2008-01/2008-42-01-185-195.pdf) . Acesso em 22 fev. 2018.

ALMEIDA, Tânia Maria Pinheiro. **Brucelose: A Última Década no Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.** 2009. 90 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior. Faculdade de Ciências da Saúde. Covilhã, Portugal, 2009.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária - Departamento de Saúde Animal. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT) – Manual Técnico**. Brasília: MAPA /DAS / DSA, 2006. 188p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde- SVS. Investigação de casos de brucelose humana em Araguaína no Estado do Tocantins, Brasil, junho de 2008. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**. Ano 08, n° 12, 2008. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/25/Ano08-n12-surto-brucelose-humana-to-completo.pdf> Acesso em 28 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 448p.

BRASIL. Portaria no - 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de fevereiro. 2016. Sessão 1, p. 42.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Relação de Estabelecimentos**. 2017. Disponível em: [http://bi.agricultura.gov.br/reports/rwservlet?sigstif\\_cons&estabelecimentos.rdf&p\\_id\\_area=1&p\\_id\\_cat\\_estab=73&p\\_id\\_classe\\_estab=&p\\_cd\\_classe\\_estab=&p\\_sg\\_uf=&p\\_id\\_municipio=&p\\_serial=1034863499&paramform=no](http://bi.agricultura.gov.br/reports/rwservlet?sigstif_cons&estabelecimentos.rdf&p_id_area=1&p_id_cat_estab=73&p_id_classe_estab=&p_cd_classe_estab=&p_sg_uf=&p_id_municipio=&p_serial=1034863499&paramform=no) Acesso em: 28 fev. 2018.

BUZGAN, T. et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. **International Journal of Infectious Diseases** v.14, n.6, p. 469-478, dez. 2010. Disponível em: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(09\)00318-X/pdf](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(09)00318-X/pdf) Acesso em: 28 fev. 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, Mar – Mai 2014. Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140515\\_1959322.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140515_1959322.pdf)> Acesso em 27 fev. 2018.

CARDOSO, S. C. T.; COSTA, L. M. C. A brucelose no Brasil sob o enfoque da saúde pública. In: 7ª mostra de produção científica da pós-graduação *latu senso* da PUC Goiás. 2012. **Caderno Saúde e ciências biológicas**. Goiânia, 2012, p. 389-2257. Disponível em: [http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/7mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/A%20BRUCELOSE%20NO%20BRASIL%20SOB%20O%20ENFOQUE%20DA%20SA%C3%9ADE%20P%C3%9ABLICA-TCC-revista%20PUC\[1\].pdf](http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/7mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/A%20BRUCELOSE%20NO%20BRASIL%20SOB%20O%20ENFOQUE%20DA%20SA%C3%9ADE%20P%C3%9ABLICA-TCC-revista%20PUC[1].pdf) Acesso em 08 fev. 2018.

DAHOUK, S. A.; SPRAGUE, L. D.; NEUBAUER, H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. **Revue Scientifique et technique (International Office Epizootics)**. v.32, n.1, p. 177-188, 2013. Disponível em: <http://web.oie.int/boutique/extrait/17aldahouk177188.pdf> Acesso em 27 fev. 2018.

DEAN, A. S. et al. Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v.6, n.12, dez. 2012. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001929> Acesso em: 28 fev. 2018.

DÍAZ, R. et al. The Rose Bengal Test in Human Brucellosis: A Neglected Test for the Diagnosis of a Neglected Disease. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 4, abr. 2011. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000950>. Acesso em: 28 fev. 2018.

GONÇALVES, D. D. et al. Seroepidemiology and occupational and environmental variables for leptospirosis, brucellosis and toxoplasmosis in slaughterhouse workers in the Paraná State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v.48, n.3, p.135-140, mai-jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v48n3/a04v48n3.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

GONÇALVES, D. D. et al. Zoonoses in humans from small rural properties in Jataizinho, Parana, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.44, n.1, p.125-131, 2013. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/bjm/v44n1/aop\\_441118.pdf](http://www.scielo.br/pdf/bjm/v44n1/aop_441118.pdf) Acesso em: 28 fev. 2018.

GENOVEZ, Margareth Elide. Brucelose humana reemerge como preocupante doença ocupacional. **Boletim da Academia Paulista Medicina Veterinária**, v. 5, n.5, 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/cliente/Downloads/24521-35648-1-SM.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

LAWINSKY, M. L. J et al. Estado da arte da brucelose em humanos. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.1, n. 4, p. 75-84, 2010. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v1n4/v1n4a12.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

LANGONI, H. et al..Isolation of *Brucella* spp from milk of brucellosis positive cows in São Paulo and Minas Gerais states. **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, São Paulo, v.37, n.6, dez. 2000. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-95962000000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962000000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=en) Acesso em: 28 fev. 2018.

LOPES, L. B.; NICOLINO, R.; HADDAD, J. P. A. Brucellosis - Risk Factors and Prevalence: A Review. **The Open Veterinary Science Journal**, v.4, p.72-84, 2010. Disponível em: <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOVSJ/TOVSJ-4-72.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

MAURELIO, A. P. V, et al. Situação epidemiológica mundial da brucelose humana. **Revista Veterinária e Zootecnia**, v. 23, n. 4, p. 547-560, dez. 2016. Disponível em: <http://revistas.bvs-vet.org.br/rvz/article/view/34690/38905>. Acesso em: 16 fev. 2018.

MINHARRO, Sílvia Barbosa. **Isolamento, tipificação e genotipagem de *Brucella abortus* isoladas de bovinos no Brasil**. 77 f. Tese (Doutorado em Ciência animal)- Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2009.

MEIRELLES-BARTOLI, R. B.; SOUSA, D.B.; MATHIAS, L.A. Aspectos da brucelose na saúde pública veterinária. **Publicações da Medicina Veterinária e Zootecnia**, Londrina, v. 8, n. 10, 259 ed., maio 2014. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/uploads/0e502221fb37c55eeae895794c6211cc.pdf>> Acesso em 27 fev. 2018.

MENDES, R. P.; MARCONDES-MACHADO, J. Brucelose. In: COURA, José Rodrigues. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 128, p. 1529-1538.

MOTA, A. L. A. A., et al. Large-scale study of herd-level risk factors for bovine brucellosis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 164, p. 226-232, dez. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X16303060#abs0005> Acesso em: 27 abr. 2018.

OLIVEIRA, Iza Alencar Sampaio de. **Brucelose humana no Tocantins**: distribuição espaço-temporal e atividades de risco. 2017. 80 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Saúde Coletiva. Programa de pós-graduação em saúde coletiva. Salvador, BA, 2017.

OOMEN, L. J.; WAGHELA, S. The Rose Bengal platetest in human brucellosis. **Tropical and Geographical Medicine**, n. 26, p. 300–302. 1974. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4439467> Acesso em: 28 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Comitê Mixto FAO/OMS de expertos em brucelosis**. Genebra: OMS, 1986. p. 149 (Informes Técnicos 740). Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/40369> Acesso em: 28 fev. 2018.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. **Protocolo de manejo clínico e vigilância em saúde para brucelose humana no Estado do Paraná**. Curitiba: SESA/SVS/CEVA, 2015. 70p.

PAPPAS, G., et al. The new global map of human brucellosis. **The Lancet infectious Diseases**, v. 6, p. 91-99, fev. 2006. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e903/9296670747acadece1151a17ae6f172d5f5b.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

PAULIN, L. M.; FERREIRA, J. S., **Combate à Brucelose Bovina. Situação Brasileira**. Jaboticabal: FUNEP, 2003, p.154.

PAULIM, L. M. Brucelose. **Arquivos do instituto biológico**, São Paulo, v.70, n. 2, p. 239-249, abr-jun, 2003. Disponível em: <https://setordevirologiaufsm.files.wordpress.com/2013/01/brucelose-artigo-de-revisc3a3o.pdf> Acesso em: 26 abr. 2018.

PESSEGUEIRO, P.; BARATA, C.; CORREIA, J. Brucelose – uma revisão sistematizada. **Medicina Interna**. v.10, n.2, 2003. Disponível em: <http://www.spmi.pt/revista/vol10/vol10-n2-brucelose.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

POESTER, Fernando Padilha. Brucelose. In: \_\_\_\_ **Manual de Zoonoses**. Curitiba: CRMV (PR, SC, RS), 2009. Disponível em: <http://www.crmvsc.org.br/arquivos/Manual-de-Zoonoses-I.pdf> Acesso em: 27 fev. 2018.

RAMOS, T. R. R., et al. Epidemiological aspects of an infection by *Brucella abortus* in Risk occupational groups in the microregion of Araguaína, Tocantins. **Brazilian Journal of**

**Infectious Diseases**, v.12, n.2, p.133-138, 2008. Disponível em:  
<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v12n2/07.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

RODRIGUES, A. L. C., et al. Outbreak of laboratory-acquired *Brucella abortus* in Brazil: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.46, n.6, p.791-794, nov-dez 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v46n6/0037-8682-rsbmt-46-06-791.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo Estadual de Vigilância e Manejo Clínico de Brucelose Humana**. Santa Catarina: DIVE, 2012. 29p.

SANCHES, Liliana Margarida Gomes. **Análise comparativa da evolução da brucelose humana e animal, em Portugal Continental de 2002 a 2011, 2012**. 157f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2012.

SANTOS, H. P., et al. Brucelose bovina e humana diagnosticada em matadouro municipal de São Luís – MA, Brasil. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, Recife- PE, v. 10, n. 2/3, p. 86-94, mai-dez 2007. Disponível em: [http://www.rcvt.org.br/volume10\\_2\\_3/86-94.pdf](http://www.rcvt.org.br/volume10_2_3/86-94.pdf) Acesso em: 28 fev. 2018.

SKALSKY, K., et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Medical Journal**, v.29, p.701-704, mar. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276295/pdf/bmj-336-7646-res-00701-el.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

SOARES, C.P.O. C. et al. Prevalência da *Brucella* spp em humanos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.23, n.5, p 919-26, set-out 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v23n5/pt\\_0104-1169-rlae-23-05-00919.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v23n5/pt_0104-1169-rlae-23-05-00919.pdf) Acesso em: 28 fev. 2018.

SOARES, D. A.; ANDRADE, S. M.; CAMPOS, J. J. B. Epidemiologia e indicadores da saúde. In: ANDRADE, S. M.; SOARES, D. A.; CORDONI JUNIOR, L. (org). **Bases da saúde coletiva**. Londrina: Editora UEL, 2001. cap. 10, p.183-210.

SOUZA, A. P.; MOREIRA FILHO, D. C.; FÁVERO, M. Investigação da brucelose em bovinos e em consumidores humanos do leite. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v 11, p 238-247, 1977. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/16232/1/S0034-89101977000200008.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

SPINOLA, A. G.; COSTA, M. D. Brucelose humana em operários de um frigorífico no município de Salvador, Bahia, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 6, p. 157-165, 1972. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/5270/1/SPINOLA%203.pdf> Acesso em: 28 fev. 2018.

TOCANTINS. Portaria/SESAU nº 1.482, de 18 de dezembro de 2015. Define a relação de doenças e agravos de notificação compulsória de interesse para o Estado do Tocantins. **Diário Oficial do Estado do Tocantins**. 10 de Março de 2016.p.17.

TOCANTINS. Agência de Defesa Agropecuária. **Relação das indústrias registradas no SIE – 2017**. Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/390946/> Acesso em: 28 fev. 2018.