



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL
CLÍNICA DE BOVINOS, CAMPUS GARANHUNS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE
MEDICINA VETERINÁRIA
-SANIDADE DE RUMINANTES-

EDUARDO ZACHE

COXIELOSE EM RUMINANTES
E A FEBRE Q NA SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL

GARANHUNS,
2021.

EDUARDO ZACHE

**COXIELOSE EM RUMINANTES
E A FEBRE Q NA SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL**

**Monografia apresentada ao Programa de
Residência em Área Profissional de Saúde em
Medicina Veterinária, Sanidade de Ruminantes,
Clínica de Bovinos de Garanhuns, Universidade
Federal Rural de Pernambuco.**

**Preceptor: MSc. Alexandre Augusto Arenales
Torres**

GARANHUNS,

2021.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

Z16c Zache, Eduardo
Coxielose em ruminantes e a febre Q na saúde pública no Brasil /
Eduardo Zache. – 2021.
44 f.: il.

Orientador: Alexandre Augusto Arenales Torres.
Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação *Lato Sensu*) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de
Residência em Área Profissional da Saúde, Sanidade de
Ruminantes, Clínica de Bovinos, Garanhuns, BR-PE, 2021.
Inclui bibliografia.

1. Aborto 2. Ruminante 3. Endocardite 4. Saúde pública - Brasil
5. Zoonoses 6. Bovinos 7. Bactérias 8. Febre I. Torres, Alexandre
Augusto Arenales, orient. II. Título

CDD 636.2089

EDUARDO ZACHE

**COXIELOSE EM RUMINANTES
E A FEBRE Q NA SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde em Medicina Veterinária, Sanidade de Ruminantes, Clínica de Bovinos de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

MSc. Preceptor Alexandre Augusto Arenales Torres
Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE

MSc. Maria Isabel de Souza
Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE

MSc. Jobson Filipe de Paula Cajueiro
Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por permitir a conquista de mais esse sonho e por sua constante presença em minha vida.

Agradeço aos meus pais, Ademir e Deni, exemplos de vida, que me ensinaram a batalhar pelos meus sonhos, deixando muitas vezes de sonhar o seu para sonhar os meus. Também pelo incentivo, apoio, dedicação e amor.

Aos meus avós Arno, e “Gilda, Carlos e Camila in memoriam”, pelo carinho e amor dedicados a mim desde meu nascimento... sempre levo vocês no meu coração.

Ao meu irmão Douglas e minha cunhada Andressa, que me apresentaram com Maria Luíza minha afilhada linda que amo muito, obrigado pelo companheirismo e apoio mesmo de longe.

Aos meus colegas de residência Lucas A., Lucas G. e em especial a Nicolay M. pela amizade e companheirismo. Aos meus R2, Amanda G., Mateus F., Ruan P. e Eldo G., por todo apoio e ajuda. E aos meus R1 Clara R., Thailan A., Ana B. e Kaique M., com quem pude trocar experiências e compartilhar bons momentos. Todo sucesso do mundo pra vocês.

A minha amiga Ângela Imperiano, que sempre esteve ao meu lado tanto nos momentos de trabalho me ajudando e ensinando, quanto nos descontração, sou muito grato por sua amizade.

A Clínica de Bovinos de Garanhuns - CBG, por proporcionar grandes experiências diárias e a toda equipe técnica pela dedicação e excelência aos serviços prestados, em especial: Dr. Nivaldo Azevêdo, Dr. José Augusto, Dra. Carla Lopes, Dra. Maria Isabel, Dr. Luiz Teles, Dr. Nivan Antônio, Dr. Jobson Filipe, Dr. Rodolfo Souto e Dr. Alexandre Arenales. Todos vocês são exemplos de profissionais Buiatras no Brasil.

Ao meu orientador da residência, Dr. Alexandre, por toda paciência, empenho, disposição e ensinamentos que me ajudaram a crescer profissionalmente durante estes dois anos.

A Dra. Maria Isabel, por toda ajuda com as atividades da residência, ensinamentos, carinho e apoio. A Dra. Carla L. e Dr. José A. por toda preocupação, atenção e paciência em cada ensinamento. A Dr. Jobson pela amizade, conselhos e por nunca medir esforços para ensinar. A Dr. Nivaldo que além de um excelente profissional foi um grande amigo e companheiro dos pedais de final de semana. E aos demais técnicos pelo incentivo e ajuda em todos os momentos que precisei.

A todos os funcionários da CBG, em especial aos tratadores e a equipe de suporte Cilene, Elaine e Rafa, que sempre ajudaram e estiveram à disposição em tudo que precisei.

A Priscilla Scherloski dos Santos minha eterna professora e grande amiga, por nunca deixar de me incentivar, orientar e auxiliar mesmo de longe.

Ao MEC pela concessão da bolsa que me proporcionou a realização desta especialização.

Aos animais, dignos de toda dedicação, cuidado e respeito.

Agradeço todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste ciclo.

RESUMO

A Febre Q é uma zoonose de distribuição mundial causada por *Coxiella burnetii*, uma bactéria intracelular obrigatória gram-negativa da ordem Legionellales, que foi classificado como potencial agente de bioterrorismo. Desta forma, o presente estudo tem objetivo de realizar uma revisão de literatura sobre a febre Q e a coxielose, com ênfase a sua estreita relação à saúde pública, em função do seu caráter zoonótico, somada à importância econômica para a pecuária nacional. Os bovinos e pequenos ruminantes representam as fontes de infecção mais frequentes em humanos, sendo a inalação de aerossóis contaminados de produtos animais infectados a principal forma de transmissão. O alto risco ocupacional está relacionado principalmente a criadores de bovinos e pequenos ruminantes e veterinários, até mesmo pessoas com contato esporádico com animais, como funcionários em consultórios veterinários. As infecções em humanos geralmente são assintomáticas, podendo evoluir para complicações graves como endocardite e se não tratada adequadamente pode ser fatal. Nos ruminantes as manifestações clínicas mais importantes são distúrbios reprodutivos, como abortamento, fetos natimortos, endometrite, infertilidade e mastite, porém o agente também já foi identificado em bovinos com endocardite. O diagnóstico clínico é difícil devido a inespecificidade dos sinais clínicos. Ferramentas de diagnóstico indireto específicas, como o teste de microimunofluorescência indireta é considerado técnica de referência para humanos, no entanto para ruminantes o método molecular de reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método confiável para detectar a eliminação do agente em fluidos corporais (fezes, leite e muco vaginal) que pode ser intermitente. A combinação profilática de doxiciclina e hidroxicloroquina é comprovadamente eficaz para prevenção de endocardite, sendo indicada na presença de fatores de risco em humanos. Em animais o uso de antimicrobianos não apresentou eficácia. Nos últimos anos foram relatados diversos casos de infecção por *C. burnetii* em humanos e animais no Brasil, evidenciando-se a circulação de febre Q em humanos na região sudeste e nordeste, e em animais nas regiões do sudeste, centro-oeste e nordeste. O ministério da agricultura, pecuária e abastecimento enquadra a enfermidade na categoria 3 (três) da lista de enfermidades de notificação obrigatória ao Serviço Veterinário, no entanto, não é reconhecida pelo Ministério da Saúde Brasileiro como de notificação obrigatória em humanos. Como todas as doenças zoonóticas, o controle da enfermidade nos animais e a interdisciplinaridade seguindo os princípios de Saúde Única, influenciará diretamente nos resultados observados em humanos.

Palavras-chaves: abortamento, *Coxiella burnetii*, bovinos, endocardite, zoonose.

ABSTRACT

Q fever is a zoonosis of worldwide distribution caused by *Coxiella burnetii*, a gram-negative obligate intracellular bacterium of the order Legionellales, which has been classified as a potential bioterrorism agent. Thus, the present study aims to perform a literature review on Q fever and coxiellosis, with emphasis on its close relationship to public health, due to its zoonotic nature, in addition to its economic importance for national livestock. Cattle and small ruminants represent the most frequent sources of infection in humans, with inhalation of contaminated aerosols from infected animal products being the main form of transmission. The high occupational risk is related mainly to cattle and small ruminant breeders and veterinarians, even people with sporadic contact with animals, such as employees in veterinary clinics. Infections in humans are usually asymptomatic, but can evolve into serious complications such as endocarditis, which can be fatal if not treated appropriately. In ruminants the most important clinical manifestations are reproductive disorders such as abortion, stillbirth fetus, endometritis, infertility and mastitis, but the agent has also been identified in cattle with endocarditis. The clinical diagnosis is difficult, due to the nonspecificity of the clinical signs. Specific indirect diagnostic tools such as the indirect microimmunofluorescence test is considered a reference technique for humans, however for ruminants the molecular method of polymerase chain reaction (PCR) is a reliable method to detect the elimination of the agent in body fluids (feces, milk and vaginal mucus) that may be intermittent. The prophylactic combination of doxycycline and hydroxychloroquine has been shown to be effective in preventing endocarditis and is indicated in the presence of risk factors in humans. In animals, the use of antimicrobials has not been effective. In recent years, several cases of *C. burnetii* infection in humans and animals have been reported in Brazil, with evidence of Q fever circulating in humans in the southeast and northeast regions, and in animals in the southeast, central-west and northeast regions. The Ministry of Agriculture, Livestock and Supply classifies the disease in category 3 (three) of the list of diseases of mandatory notification to the Veterinary Service, however, it is not recognized by the Brazilian Ministry of Health as of mandatory notification in humans. With all zoonotic diseases, the control of the disease in animals and the interdisciplinary following the principles of One Health, will directly influence the results observed in humans.

Keywords: abortion, *Coxiella burnetii*, cattle, endocarditis, zoonosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Microscopia eletrônica das variantes da bactéria <i>C. burnetii</i> purificadas.	16
Figura 2 - Ciclo de desenvolvimento de <i>C. burnetii</i>	17
Figura 3 - Possíveis vias de transmissão da febre Q.....	20
Figura 4 - Distribuição geográfica de febre Q em humanos, por unidade da federação, Brasil.	22
Figura 5 - Distribuição geográfica de coxielose em animais, por unidade da federação, Brasil.	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Ocorrência sorológica e molecular de <i>Coxiella burnetii</i> (Febre Q) em humanos no Brasil.....	23
Tabela 2 - Ocorrência sorológica e molecular de <i>Coxiella burnetii</i> (Coxielose) em animais no Brasil.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

ELISA - Ensaio imuno-enzimático

EPIs - Equipamentos de Proteção Individual

FC - Fixação do Complemento

GAL - Gerenciador de Ambiente Laboratorial

IFA - Imunofluorescência

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

LCV - Large Cell Variant

LPS - Lipopolissacarídeo

mg - Miligrama

OIE - Organização Mundial de Saúde Animal

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

qPCR - Reação em Cadeia da Polimerase quantitativo em tempo real

RIFI - Reação de Imunofluorescência Indireta

rRNA - Ácido Ribonucleico Ribossômico

SCV - Small Cell Variant

SDC - Small Dense Cells

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS	14
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
4.1 HISTÓRIA.....	15
4.2 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE.....	15
4.3 EPIDEMIOLOGIA	18
4.3.1 Hospedeiros.....	18
4.3.2 Transmissão	19
4.3.3 Distribuição geográfica	21
4.3.4 Situação do Brasil (Febre Q / Coxielose).....	21
4.4 ASPECTOS CLÍNICOS EM HUMANOS – FEBRE Q	26
4.4.1 Febre Q aguda	26
4.4.2 Febre Q focalizada persistente	27
4.5 ASPECTOS CLÍNICOS EM ANIMAIS – COXIELOSE.....	28
4.6 DIAGNÓSTICO	29
4.6.1 Diagnóstico em humanos	29
4.6.2 Diagnóstico em animais	31
4.7 TRATAMENTO	32
4.7.1 Tratamento em humanos.....	32
4.7.2 Tratamento em animais	33
4.8 PREVENÇÃO E CONTROLE.....	34
4.9 VIGILÂNCIA EM SAÚDE.....	35
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A febre Q é uma zoonose de distribuição mundial causada pela bactéria *Coxiella burnetii*, listada pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) (OIE, 2021). Cocobacilo com replicação intracelular, tendo os monócitos e macrófagos como as principais células-alvos (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; ELDIN *et al.*, 2017). Com ciclo bifásico de desenvolvimento, as células infectadas rompem-se liberando variantes que podem ser dispersadas e sobreviver por longos períodos no meio ambiente (MINNICK; RAGHAVAN, 2012).

Os bovinos, ovinos e caprinos são considerados os principais reservatórios de transmissão para humanos, porém, pode infectar também animais selvagens, aves e artrópodes (carrapatos). (ANDERSON *et al.*, 2013; ELDIN *et al.*, 2017). Todos os animais infectados são potenciais fontes de transmissão, através da eliminação de bactérias nas secreções corporais (produtos de parto, urina, fezes e leite), sendo os aerossóis contaminados o principal mecanismo de transmissão aos humanos (ANGELAKIS; RAOULT, 2010). A ingestão de leite cru também apresenta risco de infecção (GALE *et al.*, 2015).

A infecção por *C. burnetii* em humanos pode se apresentar de forma assintomática, sintomática aguda, focalizada persistente ou síndrome da fadiga (ELDIN; RAOULT, 2015). A endocardite é a forma clínica mais frequente de infecção persistente (ELDIN *et al.*, 2017). Porém, geralmente fatal, após a febre Q aguda não tratada (MILLION *et al.*, 2013). O perfil dos mais acometidos na progressão da endocardite são homens, com idade acima de 40 anos com valvulopatia preexistente, podendo ser clinicamente silenciosa no diagnóstico (ELDIN *et al.*, 2017; MILLION *et al.*, 2013). Em animais o termo coxielose é considerada a designação mais apropriada do que febre Q animal (ANGELAKIS; RAOULT, 2010).

As manifestações clínicas mais importantes em ruminantes são os distúrbios reprodutivos, como abortamento, fetos natimortos, endometrite, infertilidade e mastite, no entanto, geralmente são assintomáticos, sendo de difícil identificação e controle, podendo liberar a bactéria até mesmo sem sintomatologia clínica. (ELDIN *et al.*, 2017). Pelo fato de o agente não crescer em cultura laboratorial padrão, utiliza-se ferramentas de diagnóstico indireto específicas, sendo a sorologia o método mais utilizado tanto em humanos quanto animais (ELDIN *et al.*, 2017).

O ministério da agricultura, pecuária e abastecimento enquadra a enfermidade na categoria 3 (três) da lista de enfermidades de notificação obrigatória ao Serviço Veterinário Oficial e requer notificação imediata de qualquer caso confirmado (MAPA, 2013).

Considerada como arma de bioterrorismo, *C. burnetii* é um agente altamente infeccioso, em alguns casos requerendo menos de 10 bactérias para desenvolver a enfermidade, sendo extremamente resistente ao calor, secagem e muitos desinfetantes comuns (CDC, 2019). Esta doença não é reconhecida pelo Ministério da Saúde Brasileiro como de notificação obrigatória em humanos (SAÚDE, 2020).

O impacto da febre Q na saúde pública no Brasil é pouco conhecido, principalmente por não ser uma doença de notificação e pelo fato de muitos casos humanos serem diagnosticados equivocadamente como outras infecções (MARES-GUIA *et al.*, 2016).

Neste contexto, esta revisão tem objetivo de esclarecer aspectos clínicos e epidemiológicos desta zoonose, a fim de contribuir para disseminação de informações sobre a enfermidade, alertando médicos veterinários e profissionais da área da saúde em relação à prevenção da doença em humanos e ruminantes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura brasileira e estrangeira destacando as principais características da febre Q em humanos e a coxielose em ruminantes, com impactos diretos e/ou indiretos na saúde pública, bem como os recursos disponíveis para elucidação da problemática.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a etiopatogenia, manifestações clínicas, formas de diagnóstico, tratamento, controle e prevenção da infecção pela bactéria *Coxiella burnetti* em humanos e animais;
- Evidenciar o impacto da coxielose em ruminantes e na saúde pública;
- Ressaltar a importância do médico veterinário na saúde pública, e a educação sanitária da população como ferramenta de controle e profilaxia da coxielose nos animais e a febre Q nos seres humanos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, tendo o objetivo de levantar dados sobre: ocorrência de infecção pela bactéria *Coxiella burnetti* em humanos e animais e sua importância na saúde pública; características do agente etiológico e da doença.

Os estudos foram pesquisados utilizando operadores booleanos (AND, NOT, OR) e facilitadores de busca (Aspas e termo composto), tendo como bases de dados o PubMed, Scielo, Scielo books, Science Direct, Periódico Capes, Google acadêmico, Repositório Alice Embrapa, Bases Biblioteca Digital de Teses e Dissertações, Biblioteca Virtual em Saúde e Biblioteca Virtual em Saúde – Medicina Veterinária e Zootecnia. Nos quais foram utilizadas as seguintes estratégias de buscas:

- “Febre Q” AND Coxielose;
- “Febre Q” AND “Coxiella burnetti”;
- “Q fever” AND “Coxiella burnetti”;
- “Febre Q” AND Animais;
- “Q fever” AND Animals;
- “Febre Q” AND Animais AND Zoonose;
- “Febre Q” AND “Saúde pública” OR Zoonose;
- “Febre Q” AND “Saúde pública” AND Brasil;
- “Q fever” AND “public health” AND Brazil;
- “Coxiella burnetti” AND Animais NOT Humanos;
- “Q fever” AND humans NOT Animals;

De acordo com as estratégias de buscas nas plataformas digitais mencionadas anteriormente, obteve-se um grande número de publicações, agrupados em artigos científicos com maior proporção, resumos, teses, dissertações e livros. Devido à grande quantidade de trabalhos encontrados, foi realizado uma seleção entre trabalhos revisados por pares, relevância, idioma, data de publicação e recursos utilizados.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 HISTÓRIA

Em Queensland, Austrália, no ano de 1937 o pesquisador Edward Holbrook Derrick descreveu pela primeira vez uma enfermidade febril em 20 dos 800 trabalhadores de um abatedouro em Brisbane, na qual denominou “*query fever*” por ser de natureza inexplicável (DERRICK, 1937). Suspeitando-se inicialmente de um vírus, Burnet e Freeman isolaram o agente etiológico do sangue e urina de pacientes na Austrália, denominando de *Rickettsia (R. burnetii)* (BURNET; FREEMAN, 1937). Em Montana, Estados Unidos, o mesmo patógeno foi isolado de carrapatos por Davis e Cox (DAVIS *et al.*, 1938), e posteriormente denominado *Coxiella burnetii* em homenagem aos grupos de pesquisadores (PHILIP, 1948).

4.2 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A bactéria *C. burnetii* é um cocobacilo de 0,2 a 0,4 µm de largura e 0,4 a 1 µm de comprimento, com parede celular semelhante às bactérias Gram-negativas, porém, corada pelo método de Gimenez. A replicação é intracelular nas células eucarióticas, levando de 20 a 45 horas *in vitro* (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; ELDIN *et al.*, 2017; MAURIN; RAOULT, 1999).

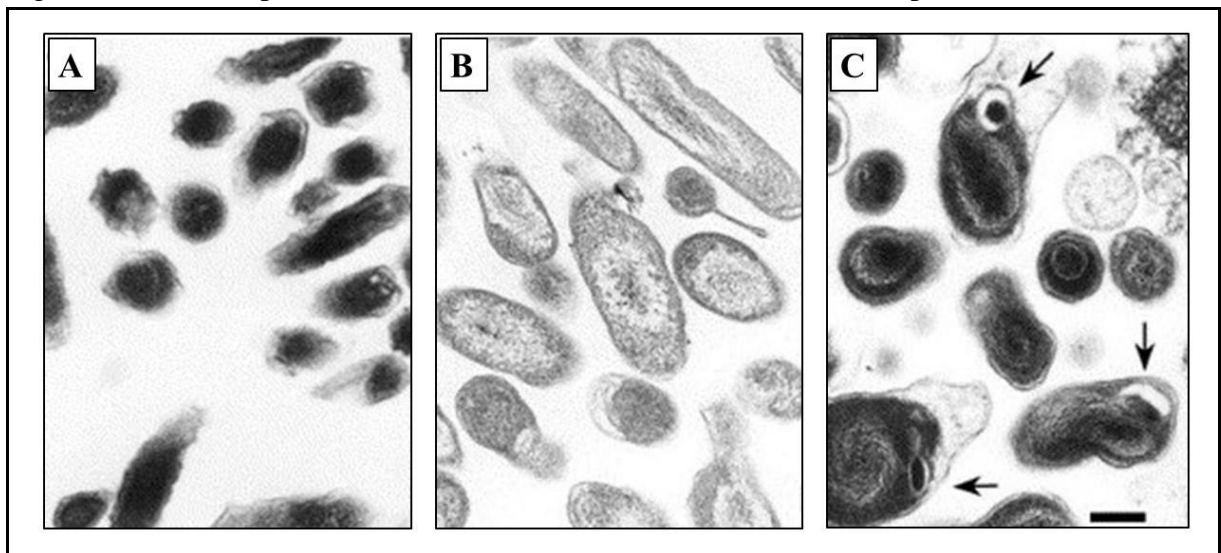
Classificada inicialmente na ordem Rickettsiales, na família Rickettsiaceae, e no grupo Rickettsiae em conjunto com os gêneros *Rickettsia* e *Rochalimaea*. Diante das análises filogenéticas, baseando-se na sequência de 16S Ácido Ribonucleico Ribossômico (rRNA), a bactéria foi reclassificada para ordem Legionellales, enquadrando-se no grupo gama das Protobactérias, correlacionadas com os gêneros *Legionella*, *Francisella* e *Rickettsiella* (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; RAOULT; MARRIE; MEGE, 2005).

As principais células-alvos são monócitos e macrófagos, onde *C. burnetii* sobrevive internamente em monócitos humanos, enquanto as formas não patogênicas são eliminadas. A adaptação da bactéria à vida intracelular está ligada ao pH ácido de seu fagossomo, permitindo a entrada de nutrientes necessários para seu metabolismo e na inativação de antimicrobianos (ANGELAKIS; RAOULT, 2010).

O ciclo de desenvolvimento é bifásico: com a fase inicial chamada de variante de células pequenas (Small Cell Variant - SCV) estacionária, não replicante e posterior variante

de células grandes (Large Cell Variant - LCV) de replicação exponencial (HEINZEN; HACKSTADT; SAMUEL, 1999; MAURIN; RAOULT, 1999). Baseado em dados morfológicos, as células de pequena densidade (Small Dense Cells - SDC) são observadas apenas em variantes de células grandes, incluindo um núcleo denso que contém Ácido Desoxirribonucleico (DNA) com sistema de membranas, peptideoglicano e membrana externa, semelhante a um processo de divisão celular assimétrica (Fig. 1). Porém, seu caráter antigênico permanece indefinido, supondo-se estágios de sobrevivência extracelular (HEINZEN; HACKSTADT; SAMUEL, 1999; MINNICK; RAGHAVAN, 2012; OIE, 2018; SEITZ *et al.*, 2014).

Figura 1 - Microscopia eletrônica das variantes da bactéria *C. burnetii* purificadas.



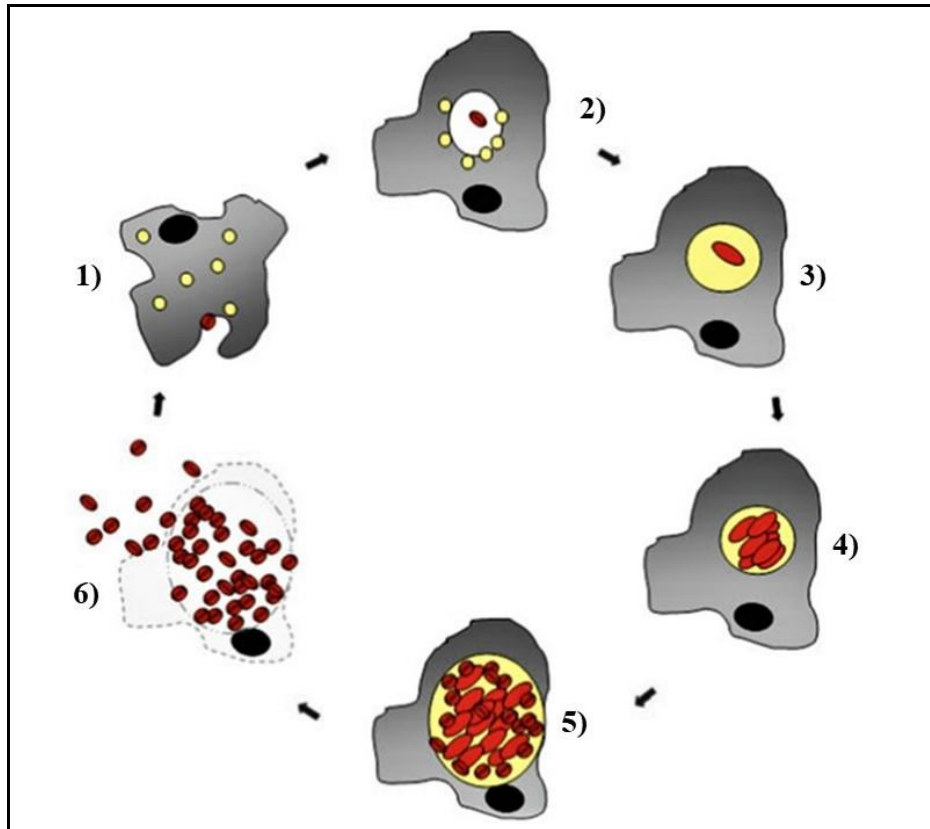
Legenda: **A.** Variante de células pequenas (SCV) - pequenos bastonetes (0,2 a 0,5 μm de comprimento) caracterizados por cromatina condensada. **B.** Variante de células grandes (LCV) - comprimento superior a 1,0 μm , cromatina dispersa e um envelope semelhante ao das bactérias Gram-negativas clássicas. **C.** Variante de células grandes (LCV) - contendo células de pequena densidade (SDC) “setas” com diâmetro de 130-170 nm, delimitada por uma membrana limitadora. Fonte: Heinzen; Hackstadt; Samuel (1999).

No ciclo de desenvolvimento intracelular da bactéria, a forma metabolicamente ativa, a variante de células grandes, passa por um processo de diferenciação esporogênica (semelhante a esporulação), sendo convertida na forma inativa, a variante de células pequenas (Fig. 2). Estas células hospedeiras infectadas rompem-se liberando variante de células pequenas, que pode ser dispersada e sobreviver por longos períodos no meio ambiente (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; MINNICK; RAGHAVAN, 2012).

As variantes de células pequenas observadas em culturas prolongadas em células (21 dias) são estáveis no ambiente e altamente resistentes a alterações osmóticas, químicas, térmicas e dessecantes, que permitem a sua sobrevivência por mais de um mês em carne

fresca, de sete a dez meses na lã à temperatura ambiente e no leite cru por mais de 40 meses (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; ELDIN *et al.*, 2017). Estas características induziram a implementação da pasteurização do leite a alta temperatura (71,7 ° C) na década de 1950 (ENRIGHT; SADLER; THOMAS, 1957).

Figura 2 - Ciclo de desenvolvimento de *C. burnetii*.



Legenda: **1)** Internalização passiva da variante de células pequenas em uma célula hospedeira típica, como um macrófago alveolar; **2)** Variante de células pequenas dentro de um fagossomo, com lisossomos (grânulos amarelos) próximos a periferia do vacúolo; **3)** Fagolisossomo após acidificação (amarelo) e subsequente morfogênese de variante de células pequenas para grandes; **4)** Replicação da variante de células grandes no vacúolo parasitóforo; **5)** Metamorfose da variante de células grandes para pequenas na fase logarítmica final / fase estacionária inicial. **6)** Lise da célula hospedeira com liberação de variante de células pequenas para repetição de ciclo. Fonte: Minnick; Raghavan (2012).

A patogenicidade e virulência de *C. burnetii* dependem da via de infecção, (aerossol ou digestiva), quantidade do inóculo, cepa infectante, e fatores do hospedeiro: idade, sexo, imunossupressão ou gestação (ELDIN *et al.*, 2017; RAOULT; MARRIE; MEGE, 2005).

Na replicação em células de hospedeiros imunocompetentes a *C. burnetii* apresenta variação antigênica semelhantes as variantes lisa-rugosa de outras bactérias Gram-negativas, e está relacionada a alterações na camada de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). Na fase I, infecção natural de animais, artrópodes ou humanos, expressa uma forma virulenta com LPS

de variação lisa que bloqueia as reações do sistema imunológico contra as proteínas da parede bacteriana, sendo assim, altamente contagiosa, pois 1-10 bactérias formam a dose infecciosa humana (DIH). (SEITZ *et al.*, 2014).

Enquanto a fase II é a forma não patogênica com LPS de variação rugosa de menor infectividade onde as proteínas da parede celular são acessíveis às reações do sistema imunológico, obtida apenas em laboratórios após passagens seriadas em ovos embrionados ou em culturas celulares (ANGELAKIS; RAOULT, 2011, 2010; MAURIN; RAOULT, 1999; SEITZ *et al.*, 2014).

Diante desta variação antigênica, é possível diferenciar infecções primárias agudas, onde os anticorpos séricos são direcionados contra os antígenos da fase II, já os pacientes com evolução crônica da infecção possuem anticorpos séricos contra os antígenos da fase I mais intenso e da fase II (ANGELAKIS; RAOULT, 2011; MAURIN; RAOULT, 1999).

Devido ao fato da *C. burnetii* de fase I apresentar LPS com características que bloqueiam o acesso de anticorpos, a mesma pode persistir em locais protegidos da resposta imune, apresentando soropositividade após a recuperação em casos agudos (FOURNIER; MARRIE; RAOULT, 1998).

4.3 EPIDEMIOLOGIA

4.3.1 Hospedeiros

A Febre Q pode afetar hospedeiros vertebrados e invertebrados: mamíferos domésticos e selvagens, aves e artrópodes (carrapatos). Os bovinos, ovinos e caprinos são considerados os principais reservatórios de transmissão em humanos (ELDIN *et al.*, 2017; MAURIN; RAOULT, 1999; OIE, 2018).

É crescente a lista dos animais identificados como hospedeiros da bactéria, incluindo mamíferos domésticos, selvagens, répteis e aves (ANDERSON *et al.*, 2013). Em uma investigação recente em animais silvestres capturados na Mata Atlântica, em municípios do estado do Rio de Janeiro, roedores das espécies *Akodon cursor*, *Mus musculus*, *Oligoryzomys nigripes* e *Oxymycterus dasytrichus*, apresentaram DNA de *C. burnetii* em amostras de baço (ROZENTAL *et al.*, 2017). Animais de estimação com cães, gatos e coelhos são fontes potenciais de infecção, principalmente em áreas urbanas (ANGELAKIS; RAOULT, 2010).

Carrapatos podem parasitar vários hospedeiros que potencialmente se dispersam por grandes distâncias, podendo atuar como principais condutores na transmissão de febre Q entre vertebrados (DURON *et al.*, 2015).

4.3.2 Transmissão

Todos os animais infectados têm potencial de transmissão, a partir da eliminação de bactérias nas secreções corporais (produtos de parto, urina, fezes e leite), sendo o contato com aerossóis contaminados de líquido amniótico, placenta ou lã, o principal mecanismo de transmissão aos humanos (Fig. 3) (ANDERSON *et al.*, 2013; ANGELAKIS; RAOULT, 2010). Devido à resistência nas variadas condições adversas e sobreviver no ambiente por meses a anos, a bactéria pode ser disseminada em correntes de vento por quilômetros, resultando em surtos (TISSOT-DUPONT *et al.*, 2004; VAN DER HOEK *et al.*, 2010).

Em um surto no sul da França, foram documentados casos de Febre Q em pessoas sem contato com animais, e que viviam a mais de 30 quilômetros de propriedades com fonte de infecção em animais, confirmando a importância do vento na transmissão (TISSOT-DUPONT *et al.*, 2004). Na Holanda, a distância de 2 quilômetros de fazendas infectadas foi um fator de risco para a infecção em humanos (VAN DER HOEK *et al.*, 2010).

O risco de infecção através da ingestão de leite cru é menor em relação a inalação de aerossóis (GALE *et al.*, 2015; MAURIN; RAOULT, 1999) e a dose mínima infectante para humanos através da via oral é desconhecida, porém, sugere-se que seja maior do que através da inalação (GALE *et al.*, 2015). No entanto, produtos lácteos pasteurizados e não pasteurizados, representam um baixo risco para desenvolvimento da infecção (ELDIN *et al.*, 2013).

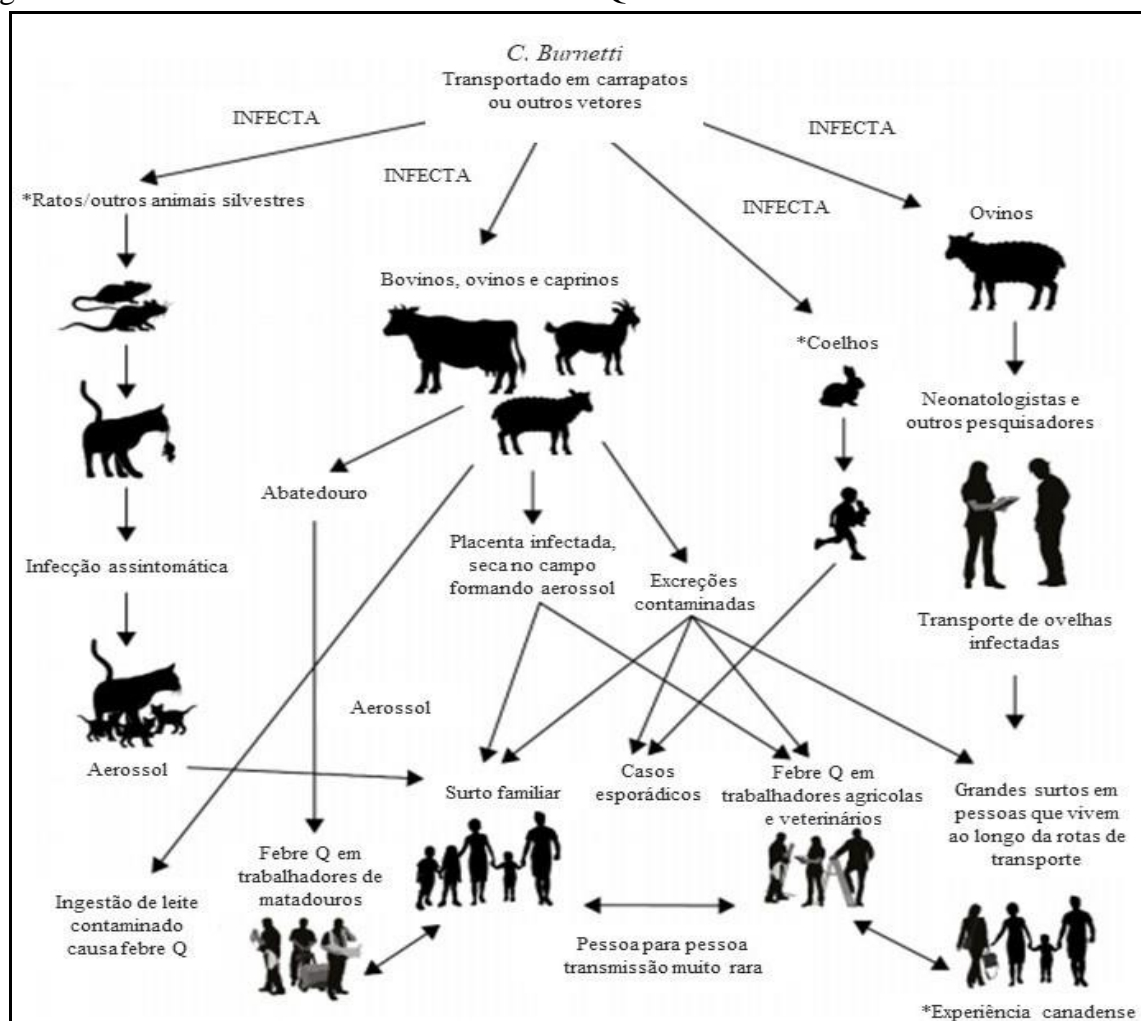
Bezerros que ingerem leite contaminado com a bactéria, passam a eliminá-la na urina e fezes, contribuindo para a disseminação ambiental (RODOLAKIS, 2009). Mesmo que a contaminação por via digestiva não represente uma grande ameaça à saúde pública, ela pode ter papel significativo na transmissão de *C. burnetii* (ELDIN *et al.*, 2017). Apesar de ser menos frequente do que a transmissão por aerossol, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda não consumir leite cru e derivados para evitar infecção com *C. Burnetii* (CDC, 2019).

A transmissão de pessoa para pessoa da febre Q pode ocorrer, mesmo sendo uma doença não transmissível, foi relatado um caso de pneumonia através de contaminação

nosocomial e através de um procedimento obstétrico de uma mulher infectada (ANDERSON *et al.*, 2013; DIDIER; ANDREAS, 1994; OSORIO *et al.*, 2003). A transmissão sexual e transplacentária foi demonstrada em camundongos e um caso ocupacional com transmissão sexual entre um homem para a esposa (ANDERSON *et al.*, 2013; KRUSZEWSKA; TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, 1993; MILAZZO *et al.*, 2001); a transmissão via transfusão sanguínea também é possível devido à capacidade de sobrevivência da bactéria em amostras de sangue armazenadas em 1 a 6 °C por mais de seis semanas (KERSH; PRIESTLEY; MASSUNG, 2013).

Apesar da *C. burnetii* ser detectada em diversas espécies de carrapatos (MANCINI *et al.*, 2014), inclusive por detecção molecular em *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* de bovinos e búfalos (GALAY *et al.*, 2020), a possibilidade de transmissão para humanos é baixa, porém, pode atuar como vetor na transmissão aos animais pelas suas características ecológicas (DURON *et al.*, 2015).

Figura 3 - Possíveis vias de transmissão da febre Q.



Fonte: Adaptado de EPA Victoria (2020).

4.3.3 Distribuição geográfica

A febre Q é uma zoonose com ampla distribuição mundial, que está presente em todos os países do mundo, exceto na Nova Zelândia (ANDERSON *et al.*, 2013; MAURIN; RAOULT, 1999). No entanto, a distribuição geográfica da coxielose não está bem estabelecida, devido à escassez de diagnóstico (ANGELAKIS; RAOULT, 2011).

A febre Q pode ocorrer em grandes surtos, como na Holanda com mais de 4.000 casos humanos confirmados e estimativa de mais de 40.000 casos totais (ROEST *et al.*, 2011a). Em um levantamento epidemiológico foi possível identificar pequenos ruminantes como fonte de infecção, onde houve ocorrência de abortamento em 28 fazendas de caprinos leiteiros e 2 de ovinos leiteiros, com uma taxa de abortamento chegando a 80% causado pela *C. burnetii*, diagnosticados entre 2005-2009, com genótipos semelhantes aos isolados em humanos da Holanda (ROEST *et al.*, 2011b).

Em um estudo recente de meta-análise, foi demonstrado uma ampla circulação de *C. burnetii* em nível de rebanho em fazendas de gado leiteiro, com prevalência mundial de 37,0% em amostras de leite a granel, utilizando detecção molecular de reação em cadeia da polimerase (PCR) (RABAZA *et al.*, 2021).

4.3.4 Situação do Brasil (Febre Q / Coxielose)

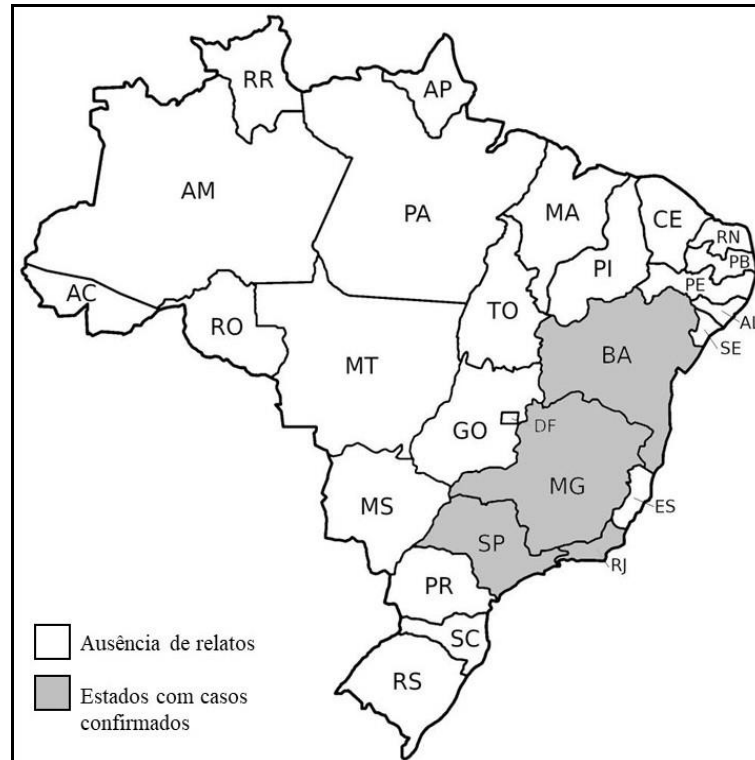
Nos últimos anos foram relatados diversos casos de infecção por *C. burnetii* em humanos e animais no Brasil, evidenciando-se a circulação de febre Q em humanos na região sudeste e nordeste (Fig. 4).

Em 2019 um estudo conduzido no estado de Goiás, região central do Brasil, foi realizado a identificação molecular de *C. burnetii* em leite cru de vaca sendo vendido diretamente para consumo humano sem inspeção oficial ou pasteurização; das 112 amostras de leite cru analisadas por PCR quantitativo em tempo real (qPCR), o agente foi detectado em 3,57% (4/112) em uma concentração de 125 a 404 bactérias por mililitro (MIONI *et al.*, 2019).

A primeira detecção molecular de *C. burnetii* em queijo artesanal brasileiro ocorreu na microrregião do Serro no estado de Minas Gerais, onde os mesmos são fabricados a partir de leite cru bovino; das 53 amostras de queijo, cinco (9,43%) foram positivas para o DNA da bactéria, cada uma proveniente de uma das respectivas agroindústrias manufatureiras

selecionadas aleatoriamente (ROZENTAL *et al.*, 2020). Com base nestes resultados, há uma estimativa que do total de 16,2 toneladas de queijo pronto para consumo humano (produzido com leite cru) diariamente, 1,62 toneladas estão contaminadas com *C. burnetii*. (ROZENTAL *et al.*, 2020).

Figura 4 - Distribuição geográfica de febre Q em humanos, por unidade da federação, Brasil.



Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados publicados e referenciados por este estudo.

Em um estudo recente foi avaliado o perfil epidemiológico de indivíduos sorologicamente reagentes entre 2011 a 2017, a partir de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Ministério da saúde no Brasil: verificou-se que o Rio de Janeiro foi o estado com maior frequência de amostras positivas (72,62 % [50/67]), sendo 2016 o ano com maior número de casos (53,73 % [36/67]), a maioria dos reagentes foram homens (83,58 % [56/67]) em idade adulta (38,8% [21-30 anos]), residentes em zona urbana (46,26 % [31/67]) (NEVES *et al.*, 2021).

No Brasil, ainda são poucas as evidências epidemiológicas desse patógeno, especialmente comparando às cepas encontradas em ruminantes e seus produtos com casos humanos e riscos para os consumidores. Na tabela 1 estão elencados estudos de ocorrência de *C. burnetii* (febre Q) em humanos no Brasil.

Tabela 1 - Ocorrência sorológica e molecular de *Coxiella burnetii* (Febre Q) em humanos no Brasil.

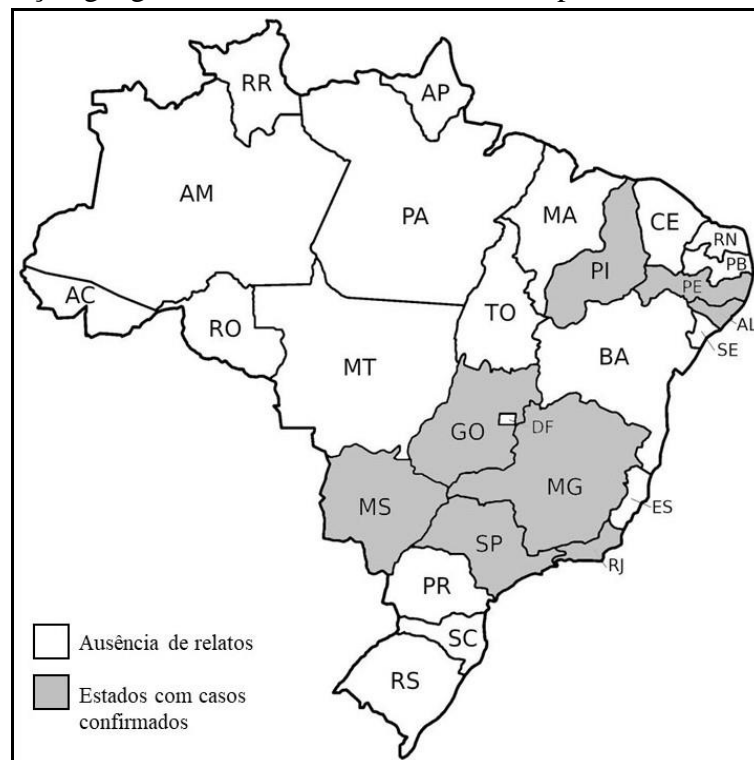
Referência	Estado	Contexto da publicação	Método	Positivos
Brandão; Vale; Christovão (1953)	São Paulo	Funcionários de frigorífico e fábrica de vidro.	Sorológico	10/643
Valle <i>et al.</i> (1955)	São Paulo	Tratadores de gado.	Sorológico	5/71
Ribeiro-neto; Nikitin; Ribeiro (1964)	São Paulo	Ordenhadores e tratadores de rebanhos bovinos.	Sorológico	17/200
Riemann <i>et al.</i> (1974)	Minas Gerais	Pessoas associadas à Faculdade de medicina veterinária.	Sorológico	48/219
Riemann <i>et al.</i> (1975)	Minas Gerais	Trabalhadores de abatedouros.	Sorológico	42/144
Costa (2005)	Minas Gerais	Indivíduos sadios da região de Juiz de Fora.	Sorológico	16/439
Da Costa; Brigatte; Greco (2005)	Minas Gerais	Pessoas saudáveis de uma comunidade rural.	Sorológico	17/437
Da Costa; Brigatte; Greco (2006)	Minas Gerais	Pacientes febris entre 2001- 2004.	Sorológico	16/726
Siciliano <i>et al.</i> (2006)	São Paulo	Pacientes com endocardite.	Sorológico	1/61
Siciliano <i>et al.</i> (2008)	São Paulo/Bahia	Caso de endocardite e com desfecho fatal.	Sorológico	1/1
Lamas <i>et al.</i> (2009)	Rio de Janeiro	Pacientes HIV positivos.	Sorológico	1/125
Lemos <i>et al.</i> (2011)	Rio de Janeiro	Caso de febre de mais de 40 dias, associada à trombocitose.	Molecular	1/1
Rozental <i>et al.</i> (2012)	Rio de Janeiro	Paciente com pneumonia grave.	Molecular	1/1
Lamas <i>et al.</i> (2013)	Rio de Janeiro	Pacientes que realizaram cirurgia cardíaca – endocardite.	Molecular	1/51
Mares-Guia <i>et al.</i> (2016)	Rio de Janeiro	Casos suspeitos de dengue.	Molecular	9/272
Lemos <i>et al.</i> (2018)	Rio de Janeiro	Cadetes em treinamento para a Academia Militar – RJ.	Sorológico, Molecular	5/5, 1/5
Rozental <i>et al.</i> (2018)	Rio de Janeiro	Pessoas que injetam drogas, uma avaliação retrospectiva.	Sorológico	28/300
Meurer <i>et al.</i> (2021)	Minas Gerais	Pacientes com suspeita de dengue.	Sorológico, Molecular	25/437, 0/437

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados publicados e referenciados por este estudo.

Em um estudo foram identificados altos títulos de anticorpos contra *C. burnetti* em bovinos com problemas reprodutivos, associados aos vírus da rinotraqueíte bovina e da diarreia viral bovina, *N. caninum*, *Leptospira* spp., *T. gondii* e *T. vivax* (ZANATTO *et al.*, 2019).

A coxielose no Brasil foi identificada em regiões do sudeste, centro-oeste e nordeste, apresentando uma maior diversidade regional em relação a pesquisas em humanos (Fig. 5).

Figura 5 - Distribuição geográfica de coxielose em animais, por unidade da federação, Brasil.



Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados publicados e referenciados por este estudo.

Em um estudo de prevalência de *C. burnetti* em bovinos encaminhados para abate, provenientes de 54 cidades do estado de São Paulo, das 1515 amostras de soro colhido em nove matadouros, 23,8% (360/1515) foram positivas por ensaio de imunofluorescência (IFA) e destas 12,2% (44/360) dos soros foram qPCR positivos, indicando bacteremia e sugerindo infecção ativa ou recente. Além dos riscos aos trabalhadores dos matadouros pela exposição a aerossóis contaminados, há uma ampla distribuição de bovinos contaminados no estado (MIONI *et al.*, 2020). Na tabela 2 estão elencados estudos de ocorrência de *C. burnetti* (coxielose) em animais no Brasil.

Tabela 2 - Ocorrência sorológica e molecular de *Coxiella burnetii* (Coxielose) em animais no Brasil.

Referência	Estado do Brasil	Contexto da publicação	Método	Positivos
Valle <i>et al.</i> (1955)	São Paulo	Investigação em bovinos.	Sorológico	24/171
Riemann <i>et al.</i> (1975)	Minas Gerais	Gado zebu de abatedouros.	Sorológico	45/156
Mares-Guia <i>et al.</i> (2014)	Rio de Janeiro	Investigação em gato, cães, cabras, ovelhas e cavalos.	Sorológico, Molecular	9/30, 10/30
Mares-Guia (2015)	Rio de Janeiro	Investigação em animais domésticos (cães, gatos e ovelhas) e animais silvestres.	Sorológico, Molecular	6/94, 3/94
Rozental <i>et al.</i> (2017)	Rio de Janeiro	Animais silvestres capturados na Mata Atlântica.	Molecular	6/131
Guimarães <i>et al.</i> (2017)	Piauí	Caprinos e ovinos - detecção de anticorpos anti- <i>R. rickettsii</i> e anti- <i>C. burnetii</i> .	Sorológico	3/153
De Souza <i>et al.</i> (2018)	Pernambuco	Caprinos e ovinos em fazendas do município de Petrolina-PE.	Sorológico	18/815
De Oliveira <i>et al.</i> (2018)	Alagoas	Cabras leiteiras com falha reprodutiva e amostras de cotilédones de placentas.	Sorológico, Molecular	172/312, 2/23
Brasileiro (2018)	São Paulo	Bovinos de leite e corte.	Sorológico	176/231
Zanatto <i>et al.</i> (2019)	Goiás/ São Paulo/ Minas Gerais/ Mato Grosso do Sul	Patógenos reprodutivos em bovinos.	Sorológico	14/102
Mioni <i>et al.</i> (2020)	São Paulo	Amostras de bovino coletadas em matadouros.	Sorológico, Molecular	360/1515, 44/360

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados publicados e referenciados por este estudo.

4.4 ASPECTOS CLÍNICOS EM HUMANOS – FEBRE Q

A infecção por *C. burnetii* pode se apresentar de forma assintomática, sintomática aguda, focalizada persistente e síndrome da fadiga (ELDIN; RAOULT, 2015), portanto há grande variação nas manifestações clínicas, de forma que o diagnóstico só pode ser feito por testes seriados. Nas infecções primárias, aproximadamente 60% dos casos são assintomáticos e apenas 4% destes necessitam de hospitalização (ANGELAKIS; RAOULT, 2010). O curso natural da infecção assemelha-se a *Mycobacterium tuberculosis*, onde a infecção primária por *C. burnetii* pode ser sintomática (febre Q aguda) ou não, dependendo principalmente da cepa envolvida e a suscetibilidade do paciente. Complicações de longo prazo podem ocorrer em diferentes órgãos e classificadas em: infecções focalizadas persistentes e/ou síndrome da fadiga (sem um foco de infecção identificado) (ELDIN; RAOULT, 2015; ELDIN *et al.*, 2017).

Desta forma, o termo “febre Q crônica” é inapropriado e não deve mais ser usado, pois era baseado no perfil sorológico e mistura de diferentes entidades clínicas, porém, os pontos de corte sorológicos não são suficientes para determinar a persistência da infecção e foco deve ser identificado (ELDIN; RAOULT, 2015; ELDIN *et al.*, 2017). Estudos recentes, destacam que a localização do foco de infecção é crítica para determinar a duração do tratamento e prognóstico, e que focos de infecção foram subestimados (osteoarticular, linfadenopatia, lesão pulmonar e medular) (ELDIN; RAOULT, 2015).

Apresentações sintomáticas leves assemelham-se a um resfriado comum, febre autolimitada, pneumonia atípica ou hepatite, podendo ter variação em diferentes regiões. A endocardite é a forma clínica mais frequente de infecção persistente por *C. burnetii* descrita na literatura. Devido ao amplo e inespecífico espectro clínico da enfermidade, a mesma deve ser considerada onde enquadra-se o contexto epidemiológico de fatores de riscos: trabalhador rural, profissionais da área de saúde animal, pessoas que tiveram contato com ruminantes e mamíferos parturientes (ANGELAKIS; RAOULT, 2011; ELDIN *et al.*, 2017).

4.4.1 Febre Q aguda

O quadro clínico mais frequente em infecções agudas é uma febre alta abrupta de 39,0 a 40,0 °C, que se mantém por 4 dias e na média de duas semanas retorna à normalidade, porém, em pacientes não tratados pode durar até 57 dias, acompanhada de cefaleia, fadiga e

mialgia. Dependendo do inóculo de *C. burnetii*, e o período de incubação de aproximadamente 20 dias, a forma típica da doença pode não ocorrer, devido à grande variabilidade de pessoa para pessoa, que podem desenvolver febre autolimitada, pneumonia atípica, hepatite, complicações cardíacas (pericardite, miocardite e endocardite) e outras alterações raras, com sinais dermatológicos, neurológicos e da medula óssea (ANGELAKIS; RAOULT, 2011, 2010; ELDIN *et al.*, 2017).

Com prevalência altamente variável, a pneumonia atípica que é comumente conhecida na febre Q aguda, manifesta-se de caráter leve, com febre, dispneia, tosse não produtiva e anormalidades auscultatórias mínimas, geralmente associado a fatores extrapulmonares, como bradicardia relativa, artralgia, mialgia, calafrios, dor de garganta, náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia ou constipação. A duração da sintomatologia varia de 10 a 90 dias e a mortalidade de 0,5 a 1,5% (ANGELAKIS; RAOULT, 2011, 2010; ELDIN *et al.*, 2017).

A hepatite em muitos países é mais comum que a pneumonia, apresentando-se de três formas principais: semelhante a hepatite infecciosa com hepatomegalia, mas raramente icterícia, a forma assintomática e febre prolongada de origem desconhecida com identificação de granulomas a partir de biópsia e exames laboratoriais com elevação de 2 a 3 vezes das enzimas hepáticas (ANGELAKIS; RAOULT, 2011, 2010; ELDIN *et al.*, 2017).

4.4.2 Febre Q focalizada persistente

As complicações a longo prazo não estão relacionadas à gravidade da infecção primária, mas sim aos fatores do hospedeiro, podendo ser classificadas em infecção focalizada persistente e síndrome da fadiga (ELDIN; RAOULT, 2015).

A endocardite é a forma mais frequente relatada na literatura, com taxa de 0,6 – 7%, geralmente fatal, após a febre Q aguda não tratada (MILLION *et al.*, 2013b). Com quadro clínico inespecífico os pacientes podem apresentar febre recorrente isolada, calafrios, sudorese noturna, perda de peso e hepatoesplenomegalia (ANGELAKIS; RAOULT, 2011; ELDIN *et al.*, 2017). A população mais acometida pela progressão da endocardite são homens, com idade acima de 40 anos com valvulopatia preexistente, que pode ser subclínica (ELDIN *et al.*, 2017; MILLION *et al.*, 2013b), sendo associado a altos títulos de imunoglobulina G anticardiolipina durante a infecção primária (MILLION *et al.*, 2013a). Na maioria dos pacientes, a infecção pode permanecer latente com destruição irreversível das

válvulas cardíacas (ELDIN *et al.*, 2017). No Brasil, foi identificado aproximadamente 10% de casos de endocardite por *C. burnetii*, com hemocultura negativa (LAMAS *et al.*, 2016).

A falta de ferramentas microbiológicas para diagnóstico nos países em desenvolvimento pode estar subestimando a prevalência da endocardite (ELDIN *et al.*, 2017). Por não haver sinal específico ou ferramenta precisa para o diagnóstico, novos critérios foram propostos, contribuindo com os de Duke modificados, incluindo PCR e cultura em amostras de sangue, ecocardiografia e tomografia computadorizada (RAOULT, 2012).

Devido ao uso de novas tecnologias diagnósticas, um número crescente de infecções vasculares vem sendo relatado, principalmente em pacientes com enxerto vascular ou aneurisma pré-existente, localizados frequente na aorta abdominal e torácica, com indicação de tratamento cirúrgico, porém, ainda de prognóstico desfavorável. (ELDIN; RAOULT, 2015; ELDIN *et al.*, 2017).

Durante a gravidez a infecção também pode ser assintomática, ou com evoluções a quadros graves para mãe e o feto, ocasionado: abortamento espontâneo, malformações e infecção transplacentária (ANGELAKIS; RAOULT, 2011, 2010; ELDIN *et al.*, 2017). Estudos recentes mostram que a linfadenite persistente por *C. burnetii*, pode evoluir para linfoma (ELDIN; RAOULT, 2015) e as infecções ósseas e articulares foram consideradas raras (ELDIN *et al.*, 2017).

4.5 ASPECTOS CLÍNICOS EM ANIMAIS – COXIELOSE

A infecção por *C. burnetii* em animais, coxielose, geralmente é assintomática (ANGELAKIS; RAOULT, 2010). Na fase aguda, a bactéria pode ser encontrada no sangue, pulmão, baço e fígado. Nos casos de evolução crônica apresentam eliminação persistente da bactéria nas fezes e urina (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; MAURIN; RAOULT, 1999). Os ruminantes domésticos como principais reservatórios, são de difícil identificação e controle, pois geralmente podem liberar a bactéria sem sintomatologia clínica (ELDIN *et al.*, 2017). As manifestações clínicas mais importantes em ruminantes são os distúrbios reprodutivos, como abortamento, fetos natimortos, endometrite, infertilidade e mastite (ELDIN *et al.*, 2017; TISSOT-DUPONT; RAOULT, 2008).

Em bovinos, o agente foi isolado de animais com endocardite vegetativa valvar crônica, onde 70% dos bovinos soropositivos para *C. burnetii* apresentaram PCR positivo em 25% das amostras de válvula com endocardite, porém, as lesões não diferiam entre bovinos

infectados e não infectados pelo agente, como também bactérias semelhantes a *Trueperella pyogenes* estavam presentes nas válvulas inflamadas (AGERHOLM *et al.*, 2017).

4.6 DIAGNÓSTICO

A inespecificidade dos sinais clínicos, torna o diagnóstico clínico difícil (ANDERSON *et al.*, 2013; ANGELAKIS; RAOULT, 2010); e pelo fato do agente não crescer em cultura laboratorial padrão, utilizam-se ferramentas de diagnóstico indireto específicas, como a sorologia. A detecção de DNA de *C. burnetii* por PCR é possível em amostras de sangue, válvulas cardíacas e outros tecidos, com vantagem de detectar a infecção antes da soroconversão de pacientes com infecção primária (ELDIN *et al.*, 2017).

Por ser um patógeno altamente infeccioso, quando há suspeita de paciente infectado, devem ser tomadas todas as medidas de proteção, utilizando-se de equipamentos de proteção individual (EPIs) adequados, na colheita e manipulação de materiais no processamento em laboratório, sendo que apenas laboratórios de biossegurança nível 3 podem processar amostras (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; MAURIN; RAOULT, 1999).

4.6.1 Diagnóstico em humanos

Uma investigação inicial detalhada e o exame físico, hemograma, testes de função hepática e proteína C-reativa podem fornecer dados indicativos de infecção, porém não são específicos (EASTWOOD *et al.*, 2018). Diversas técnicas sorológicas estão disponíveis, mas o teste de microimunofluorescência indireta é considerado técnica de referência (ANGELAKIS; RAOULT, 2010). Também são usados o teste de fixação do complemento (FC) e o ensaio imuno-enzimático (ELISA). (ANDERSON *et al.*, 2013; ELDIN *et al.*, 2017).

A detecção de anticorpos específicos contra as variantes das duas fases antigênicas de *C. burnetii* é importante para identificação do estágio da infecção (ANDERSON *et al.*, 2013). Nas infecções primárias a soroconversão é detectada 7 a 15 dias após o início da sintomatologia e, em 90% dos pacientes, os anticorpos são detectáveis na terceira semana após a infecção (ANDERSON *et al.*, 2013; MAURIN; RAOULT, 1999). Um aumento de quatro vezes no título de anticorpos Imunoglobulina G (IgG) ou Imunoglobulina M (IgM) de fase II, entre duas amostras de soro colhidas com 3 a 6 semanas de intervalo (fase aguda e outra convalescente), é considerado significativo no diagnóstico (ANDERSON *et al.*, 2013;

ELDIN *et al.*, 2017). O tratamento precoce de pacientes com infecção primária não influencia no desenvolvimento da resposta de anticorpos IgG II subsequente (WIELDERS *et al.*, 2012).

Os pontos de corte para um único título sorológico positivo pode variar entre os países, no entanto, um título de anticorpo IgG anti-fase II ≥ 200 e IgM anti-fase II ≥ 50 são considerados significativos para o diagnóstico de infecção primária e um título de IgG anti-fase I ≥ 800 é altamente preditivo e sensível para febre Q persistentes (ELDIN *et al.*, 2017; MAURIN; RAOULT, 1999). Em casos de altos níveis persistentes de anticorpos de fase I seis meses após tratamento, deve-se investigar infecção persistente (ELDIN *et al.*, 2017).

Podem ocorrer reações cruzadas entre espécies *Coxiella*, *Legionella* e *Bartonella* (ANDERSON *et al.*, 2013; LA SCOLA; RAOULT, 1996; MUSSO; RAOULT, 1997), porém, na maioria dos casos é observado um baixo nível de reação cruzada e os anticorpos para *C. burnetii* são maiores (ELDIN *et al.*, 2017).

O diagnóstico molecular a partir da PCR é usada para detecção de DNA de *C. burnetii* do soro ou sangue de pacientes suspeitos, possibilitando o diagnóstico de infecção primária, muitas vezes antes da soroconversão; tornando-se negativa conforme ocorre a resposta sorológica e subsequente aparecimento de anticorpos IgG-II, IgM-I e IgG-I (SCHNEEBERGER *et al.*, 2010). A qPCR tem a vantagem de quantificar as bactérias nas amostras clínicas em menor tempo que a PCR, tornando o método mais utilizado para diagnóstico (ELDIN *et al.*, 2017).

O DNA de *C. burnetii* foi encontrado em 10% das amostras soronegativas em pacientes com sinais de infecção primária, destacando a utilidade do teste na fase inicial da infecção (ELDIN *et al.*, 2017; SCHNEEBERGER *et al.*, 2010). A técnica de liofilização pode aumentar a sensibilidade de qPCR no soro pela concentração de DNA bacteriano (EDOUARD; RAOULT, 2016). A PCR também pode ser realizada em líquido cefalorraquidiano e pleural, medula óssea, biópsias ósseas, biópsias hepáticas, leite, placenta e tecido fetal (ANDERSON *et al.*, 2013)

Em pacientes de risco, a triagem é baseada na idade > 40 e ou com títulos de anticardiolipina IgG > 90 unidades de fosfolípidios IgG, sendo sugerido recentemente com um fator patogênico na progressão para endocardite, estes pacientes devem realizar ecocardiografia transtorácica de acompanhamento (MILLION *et al.*, 2013a).

Na rotina de diagnóstico o cultivo de *C. burnetii* não é recomendado, pois o processo é difícil, demorado e perigoso, requerendo laboratórios de biossegurança nível 3 (BSL-3);

destacando-se o fato de que uma cultura negativa não exclui uma infecção pelo agente (ANDERSON *et al.*, 2013).

Na análise histopatológica das infecções primárias são observados granulomas em biópsia hepática (ELDIN *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2012; MAURIN; RAOULT, 1999). Na infecção persistente, a análise patológica das válvulas cardíacas e tecido vascular para os quais há suspeita de *C. burnetti*, pode revelar fibrose significativa, mineralização, inflamação e vascularização leves (ELDIN *et al.*, 2017; LEPIDI *et al.*, 2003).

A detecção imuno-histoquímica em amostras de válvulas cardíacas excisadas, pode detectar a presença de antígenos de *C. burnetti*, principalmente em pacientes com endocardite em cultura negativa, até mesmo depois de terem recebido terapia antibiótica (ANDERSON *et al.*, 2013).

Achados de ecocardiografia e tomografia computadorizada auxiliam no diagnóstico, bem como nos critérios utilizados para a adequada forma e tempo de tratamento (ELDIN *et al.*, 2017).

Com manifestações clínicas semelhantes às de outras doenças infecciosas ou não infecciosas, como dengue, influenza, leptospirose, entre outras, comprovam que a febre Q normalmente é negligenciada. Desta forma, é recomendado que seja incluída na lista de diagnósticos diferenciais de doenças gripais, principalmente em pacientes com fator de risco para febre Q focalizada persistente e com histórico epidemiológico compatível (MARESGUIA *et al.*, 2016).

4.6.2 Diagnóstico em animais

Os principais métodos sorológicos utilizados na medicina veterinária são: ensaio imuno-enzimático (ELISA) e reação de imunofluorescência indireta (RIFI) devido à sua maior sensibilidade (OIE, 2018). No entanto, os mesmos podem ser usados para identificar rebanhos infectados, mas não é possível detectar quais animais estão eliminando *C. burnetti* (NIEMCZUK *et al.*, 2014).

Animais soronegativos podem eliminar a bactéria ativamente, em contrapartida animais que tiveram exposição ao agente podem soroconverter, mas não necessariamente eliminam a bactéria (ANDERSON *et al.*, 2013; BERRI *et al.*, 2001). Portanto, o teste sorológico não é um método confiável para identificar animais como potencial fonte de transmissão para outros seres vivos. (ANDERSON *et al.*, 2013).

Já o teste molecular de PCR é um método confiável para detectar a eliminação do agente em fluidos corporais (fezes, leite e muco vaginal), que pode ser intermitente (ANDERSON *et al.*, 2013). O método de ELISA para estudos sorológicos e PCR para detecção de patógenos, apresentam bom potencial diagnóstico (NIEMCZUK *et al.*, 2014).

A placenta de bovinos abortados, macroscopicamente pode apresentar hiperemia moderada e difusa dos cotilédones e perda da translucidez das áreas intercotilédoneas; na histopatologia, placentite fibrinonecrotizante com cocobacilos Gram-negativos intratrofoblásticos abundantes (MACÍAS-RIOSECO *et al.*, 2019).

4.7 TRATAMENTO

4.7.1 Tratamento em humanos

A progressão da febre Q aguda costuma ser leve e o tratamento é prescrito conforme a apresentação clínica; geralmente ocorre cura da pneumonia em 15 dias sem tratamento. A confirmação do diagnóstico via sorologia normalmente ocorre após 2 a 3 semanas do início da doença, sendo recomendada a terapia empírica com antimicrobianos em pacientes gravemente enfermos, em consequência ao potencial patogênico com o atraso no diagnóstico (ANGELAKIS; RAOULT, 2011).

Devido às diferentes formas de apresentação da doença, não há apenas uma estratégia de tratamento pois cada situação requer protocolo e acompanhamento específico. Nas infecções primárias deve ser realizada a triagem de fatores de risco para complicações, objetivando-se a prevenção de infecções focalizadas persistentes, a partir da escolha de um tratamento profilático. O diagnóstico precoce de endocardite e infecções vasculares são importantes para o início imediato da antibioticoterapia adequada e de intervenção cirúrgica se necessário (ELDIN *et al.*, 2017).

Atualmente os antimicrobianos de escolha para o tratamento de febre Q aguda são os compostos de tetraciclina, sendo a doxiciclina de 200 miligramas (mg)/dia durante 15 a 21 dias, a mais recomendada (ANGELAKIS; RAOULT, 2011). O tratamento com doxiciclina, fluoroquinolona, claritromicina ou cotrimoxazol, contribuiu na redução em casos de hospitalização, durante um surto na Holanda (DIJKSTRA *et al.*, 2011; ELDIN *et al.*, 2017).

A duração do tratamento e o tempo de acompanhamento nas infecções primárias por *C. burnetii* são determinados pelos resultados da triagem, onde há fatores de risco à infecção

persistente (ELDIN *et al.*, 2017). Ressaltando-se que a combinação profilática de doxiciclina (200 mg/dia) e hidroxiclороquina (600 mg/dia) é comprovadamente eficaz para prevenção de endocardite, sendo indicada quando há fatores de risco (MILLION *et al.*, 2013c). A hidroxiclороquina tem capacidade de elevar o pH no vacúolo pseudolisossomal, restaurando a atividade da doxiciclina (MAURIN *et al.*, 1992).

Na endocardite, a principal forma de infecção focalizada persistente, recomenda-se o tratamento com doxiciclina (200 mg / dia) com hidroxiclороquina (200 mg 3 vezes / dia), durante 18 meses em pacientes com endocardite valvar e 24 meses nos casos de endocardite de válvulas protéticas, porém tratamentos mais longos podem ser propostos durante o monitoramento sorológico, o qual deve ser realizado a cada 3 meses (ELDIN *et al.*, 2017).

O tratamento cirúrgico é indicado para pacientes com aneurisma, pelo fato de que apenas o antimicrobiano não é suficiente para erradicar a infecção, necessitando assim de ressecção cirúrgica do tecido infectado, devido à sua alta carga bacteriana (ELDIN *et al.*, 2017). Nos casos de pacientes com enxertos vasculares, devem ser avaliados os riscos cirúrgicos e anestésicos; seguindo o mesmo padrão de monitoramento sorológico de endocardite (ELDIN *et al.*, 2017).

Em outros tipos de infecções focalizadas persistentes, como infecções osteoarticulares e linfadenite persistente, não há estudos disponíveis, de modo que a conduta terapêutica vai depender da experiência de cada médico com a enfermidade (ELDIN *et al.*, 2017).

Em pacientes nos quais o diagnóstico é realizado após a resolução dos sintomas, ou mesmo os assintomáticos, não há recomendação de tratamento farmacológico (ANDERSON *et al.*, 2013).

4.7.2 Tratamento em animais

O tratamento de animais com antimicrobianos, na tentativa de controlar o abortamento e a eliminação da *C. burnetii* no ambiente não possui eficácia comprovada cientificamente, não sendo indicado o uso para controle ou tratamento da coxielose (PLUMMER *et al.*, 2018). O uso do antimicrobiano oxitetraciclina em bovinos de leite, não foi eficiente na diminuição da eliminação da bactéria pelo leite (TAUREL *et al.*, 2014).

4.8 PREVENÇÃO E CONTROLE

A infecção por *C. burnetii*, é caracterizada como uma doença que oferece risco para pessoas com contato direto e indireto com ruminantes domésticos: fazendeiros, médicos veterinários, trabalhadores de matadouros, pessoas que manipulam ou processam produtos de origem animal, e principalmente profissionais da saúde que têm contato com pessoas, animais ou amostras de pacientes suspeitos da infecção (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; ELDIN *et al.*, 2017).

Para profissionais da saúde que realizam autópsia de pacientes suspeitos para febre Q, como também equipes obstétricas, é recomendado o uso de máscaras de proteção respiratória N95 e a higienização das instalações com compostos de detergente amônio quaternário duplo que leva a inativação completa das bactérias em 30 minutos ou alvejantes domésticos com diluição de 1:100 (ELDIN *et al.*, 2017).

A utilização de vacina de células inteiras inativadas por formalina (Q-Vax) produzida e licenciada na Austrália é considerada segura para humanos com eficácia de 98% (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; CHIU; DURRHEIM, 2007). A vacinação é recomendada para população exposta e grupos de risco como, pacientes com defeitos em válvulas cardíacas, aneurismas vasculares ou próteses e imunodeprimidos (ANGELAKIS; RAOULT, 2010). Esta vacina não está disponível no Brasil.

Como todas as zoonoses, o controle da enfermidade nos animais influenciará diretamente nos níveis observados em humanos (ANGELAKIS; RAOULT, 2010). Diversos cuidados devem ser tomados para evitar a enfermidade na produção de animais, como inserção de novos animais provenientes de rebanhos livres de febre Q. Os partos devem ser em locais restritos com boas práticas de higiene principalmente da parturiente, instalações e materiais, sem induzir aerossóis. A placenta, fetos mortos e produtos de abortamento devem ser incinerados ou enterrados, de modo a evitar ingestão por carnívoros domésticos e selvagens, que podem disseminar a doença (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; RODOLAKIS, 2009).

Além disso, o esterco deve ser tratado com cal ou cianeto de cálcio 0,4% antes de ser utilizado como adubo, deve ser espalhado no campo na ausência de vento, evitando-se a propagação do microrganismo (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; RODOLAKIS, 2009).

A vacina de fase I inativada pode prevenir o abortamento em animais, sendo utilizada para evitar a disseminação de enfermidade em rebanhos infectados ou rebanhos livres próximos (ANGELAKIS; RAOULT, 2010; RODOLAKIS, 2009).

4.9 VIGILÂNCIA EM SAÚDE

A febre Q é uma doença de amplo espectro causada por um patógeno complexo, que necessita de uma abordagem dinâmica para o seu controle (MORI; ROEST, 2018). Na Holanda, a epidemia surgiu a partir de um estado endêmico, decorrente de graves problemas de abortamento em cabras e ovelhas leiteiras (ROEST *et al.*, 2011a), acarretando no maior surto de febre Q humana registrado, que ocorreu entre 2007 e 2010; onde mais de 4 mil casos agudos foram notificados, no entanto estima-se que o número de infectados por *C. burnetii* foi provavelmente maior que 40 mil. Mesmo após o surto controlado, a epidemia gerou preocupações devido à possibilidade de surgimento de casos de febre Q focalizada persistente (SCHNEEBERGER *et al.*, 2014).

O impacto da febre Q na saúde pública no Brasil é pouco conhecido, principalmente por não ser uma doença de notificação compulsória e pelo fato de muitos casos humanos serem possivelmente diagnosticados equivocadamente (MARES-GUIA *et al.*, 2016). Assim, essa zoonose deve receber maior atenção, devido ao fato de o seu agente etiológico ter sido frequentemente identificado no Brasil durante a última década (MARES-GUIA *et al.*, 2016).

O alto risco ocupacional está relacionado principalmente a criadores de bovinos e pequenos ruminantes e médicos veterinários, até mesmo pessoas com contato esporádico com animais, como funcionários em consultórios veterinários, têm um alto risco de infecção por *C. burnetii* (GROTEN *et al.*, 2020).

Os surtos em humanos geralmente estão associados a pequenos ruminantes, no entanto, a hipótese que a febre Q no Brasil pode apresentar um cenário distinto; devido ao fato do país ser o principal produtor de carne bovina, com um rebanho efetivo maior que 214 milhões de animais, superando o rebanho de pequenos ruminantes, que limitasse a 31 milhões de animais (IBGE, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A febre Q é uma doença de alta infectividade, com quadro clínico semelhante ao de outras doenças febris agudas, sendo esta uma doença de grande importância para saúde pública, e quando não diagnosticada e tratada da forma adequada em alguns casos pode evoluir para quadros fatais. Por ser um patógeno de alta resistência e estabilidade no ambiente, dispersando-se pelo vento por pelo menos 30 km de distância e a soroprevalência em diversas regiões brasileiras alertam para a disseminação e possíveis surtos, em humanos e animais.

O Brasil, possui um dos maiores rebanhos bovinos do mundo. Como os ruminantes são os principais reservatórios desta zoonose, a inclusão da febre Q como uma doença de notificação compulsória em humanos é um passo importante para que deixe de ser negligenciada e subnotificada.

Devido as dificuldades e os custos do diagnóstico, o controle e prevenção são de grande importância, bem como, o conhecimento de médicos veterinários, médicos, profissionais da saúde e produtores rurais da circulação do agente em território nacional, resultando em interdisciplinaridade seguindo os princípios de Saúde Única.

REFERÊNCIAS

- AGERHOLM, J. S. et al. Presence of *Coxiella burnetii* DNA in inflamed bovine cardiac valves. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2017.
- ANDERSON, A. et al. Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 62, n. 1, p. 1-30, 2013.
- ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Emergence of Q fever. **Iranian J Publ Health**, v. 40, n. 3, p. 1-18, 2011.
- ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Q fever. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3-4, p. 297-309, 2010.
- BERRI, M. et al. Relationships between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep. **The Veterinary record**, v. 148, n. 16, p. 502-505, 2001.
- BRANDÃO, H.; VALE, L. A. R.; CHRISTOVÃO, D. A. Investigações sobre a febre “Q” em São Paulo. I - estudo sorológico em operários de um frigorífico. **Arquivos da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo**, v. 7, n. 1, p. 127-131, 1953.
- BRASILEIRO, M. R. **Inquérito soro-epidemiológico das infecções por *Coxiella burnetii* em bovinos da região oeste do estado de São Paulo**. 2018, 28fl. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Universidade do Oeste Paulista, São Paulo, 2018.
- BURNET, F. M.; FREEMAN, M. Experimental studies on the virus of “Q” fever. **Medical Journal of Australia**, v. 2, n. 8, p. 299-305, 1937.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/diseases. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/qfever/transmission/index.html>. Acesso em: 24 mar. 2021.
- CHIU, C. K.; DURRHEIM, D.N. A review of the efficacy of human Q fever vaccine registered in Australia. **New South Wales public health bulletin**, v. 18, n. 7-8, p. 133-136, 2007.
- COSTA, P. S. G. D. Serologic evidences of *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* and *Ehrlichia chaffeensis* infections in healthy individuals and febrile aids and non-AIDS patients from the region of Juiz de Fora,. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 47, n. 4, p. 208-208, 2005.
- COSTA, P. S. G. D.; BRIGATTE, M. E.; GRECO, D. B. Questing one Brazilian query: Reporting 16 cases of Q fever from Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 48, n. 1, p. 5-9, 2006.
- COSTA, P. S. G. D.; BRIGATTE, M. E.; GRECO, D. B. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Rartonella quintana* and *Eirlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais, Brazil. **Memorias do Instituto**

Oswaldo Cruz, v. 100, n. 8, p. 853-859, 2005.

KRUSZEWSKA, D.; TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, S. R. *Coxiella burnetii* penetration into the reproductive system of male mice, promoting sexual transmission of infection. **Infection and immunity**, v. 61, n. 10, p. 4188-4195, 1993.

DAVIS, G. E. et al. A Filter-passing infectious agent isolated from ticks. **Public Health Reports (1896-1970)**, v. 53, n. 52, p. 2259, 1938.

DE OLIVEIRA, J. M. B. et al. *Coxiella burnetii* in dairy goats with a history of reproductive disorders in Brazil. **Acta tropica**, v. 183, p. 19-22, 2018.

DE SOUZA, E. A. R. et al. Serological diagnosis and risk factors for *Coxiella burnetii* in goats and sheep in a semi-arid region of northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria**, v. 27, n. 4, p. 514-520, 2018.

DERRICK, E. H. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. **Medical Journal of Australia**, v. 2, n. 8, p. 281-299, 1937.

DIDIER, R.; ANDREAS, S. Q fever during pregnancy - a risk for women, fetuses, and obstetricians. **The New England journal of medicine**, v. 330, n. 5, p. 371-371, 1994.

DIJKSTRA, F. et al. Antibiotic therapy for acute Q fever in the Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. **Epidemiology and Infection**, v. 139, n. 9, p. 1332-1341, 2011.

DURON, O. et al. The Importance of ticks in Q fever transmission: what has (and has not) Been demonstrated?. **Trends in Parasitology**, v. 31, n. 11, p. 536-552, 2015.

EASTWOOD, K. et al. Q fever: a rural disease with potential urban consequences. **Australian journal of general practice**, v. 47, n. 3, p. 5555, 2018.

EDOUARD, S.; RAOULT, D. Lyophilization to improve the sensitivity of qPCR for bacterial DNA detection in serum: the Q fever paradigm. **Journal of medical microbiology**, v. 65, n. 6, p. 462-467, 2016.

ELDIN, C. et al. *Coxiella burnetii* DNA, but not viable bacteria, in dairy products in France. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 4, p. 765-769, 2013.

ELDIN, C.; RAOULT, D. Moving from Q fever to *C. burnetii* infection. **Epidemiology and Infection**, v. 144, n. 6, p. 1163-1164, 2015.

ELDIN, C. et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 1, p. 115-190, 2017.

ENRIGHT, J. B.; SADLER, W. W.; THOMAS, R. C. Pasteurization of milk containing the organism of Q fever. **American journal of public health**, v. 47, n. 6, p. 695-700, 1957.

EPA VICTORIA, Environment Protection Authority Victoria. Q-Fever: guidance for preparing planning approvals, 2020. Disponível em: <https://www.epa.vic.gov.au/>

/media/epa/files/publications/1907.pdf. Acesso em: 5 ago. 2021.

FOURNIER, P. E.; MARRIE, T. J.; RAOULT, D. Diagnosis of Q fever. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 7, p. 1823-1834, 1998.

GALAY, R. L. et al. Molecular Detection of *Rickettsia* spp. and *Coxiella burnetii* in Cattle, Water Buffalo, and *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* ticks in Luzon Island of the Philippines. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 2, p. 54, 2020.

GALE, P. et al. Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products - a risk profile and exposure assessment. **Journal of Applied Microbiology**, v. 118, n. 5, p. 1083-1095, 2015.

GROTEN, T. et al. Who is at risk of occupational Q fever: New insights from a multi-profession cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 10, n. 2, p. 1-5, 2020.

GUIMARÃES, M. F. et al. Investigação sorológica de *Rickettsia rickettsii* e *Coxiella burnetii* em caprinos e ovinos no entorno do Parque Nacional da Serra das Confusões, Piauí. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 6, p. 555-560, 2017.

HEINZEN, R. A.; HACKSTADT, T.; SAMUEL, J. E. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. **Trends Microbiol**, v. 7, n. 4, p. 149-154, 1999.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produção Agropecuária no Brasil**. 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/>. Acesso em: 21 ago. 2021.

KERSH, G. J.; PRIESTLEY, R.; MASSUNG, R. F. Stability of *Coxiella burnetii* in stored human blood. **Transfusion**, v. 53, n. 7, p. 1493-1496, 2013.

LA SCOLA, B.; RAOULT, D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. **Journal of clinical microbiology**, v. 34, n. 9, p. 2270-2274, 1996.

LAMAS, C. C. et al. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency virus-positive patients in Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brazil. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 15 Suppl 2, n. Suppl. 2, p. 140-141, 2009.

LAMAS, C. C. et al. *Bartonella* and *Coxiella* infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. **International journal of infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 65-66, 2013.

LAMAS, C. C. et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. **Infection**, v. 44, n. 4, p. 459-466, 2016.

LEE, M. et al. Clinicopathologic features of Q fever patients with acute hepatitis. **The Korean Journal of Pathology**, v. 46, n. 1, p. 10-14, 2012.

LEMOS, E. R. S. D. et al. Q fever in military firefighters during cadet training in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 2, p. 303, 2018.

LEMOS, E. E. et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. **Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)**, v. 11, n. 1, p. 85-87, 2011.

LEPIDI, H. et al. Cardiac valves in patients with Q fever endocarditis: microbiological, molecular, and histologic studies. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 187, n. 7, p. 1097-1106, 2003.

MACÍAS-RIOSECO, M. et al. Bovine abortion caused by *Coxiella burnetii*: report of a cluster of cases in Uruguay and review of the literature. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 31, n. 4, p. 634-639, 2019.

MANCINI, F. et al. Prevalence of tick-borne pathogens in an urban park in Rome, Italy. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 21, n. 4, p. 723-727, 2014.

MAPA – Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa Nº 50, de 24 de setembro de 2013**. 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-sisa/Listadoencomasanimaisdenotificaoobligatoria.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2021.

MARES-GUIA, M. A. M. M. et al. Molecular identification of Q fever in patients with a suspected diagnosis of dengue in Brazil in 2013-2014. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 94, n. 5, p. 1090-1094, 2016.

MARES-GUIA, M. A. M. M. et al. Molecular identification of the agent of Q fever - *Coxiella burnetii* - In domestic animals in state of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 2, p. 231-234, 2014.

MARES-GUIA, M. A. M. M.. Febre Q: pacientes suspeitos de dengue, animais domésticos, animais silvestres e artrópodes no Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

MAURIN, M.; RAOULT, D. Q Fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 4, 518-553, 1999.

MAURIN, M. et al. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: The *Coxiella burnetii* Paradigm. **Journal of Infectious Diseases**, v. 166, n. 5, p. 1097-1102, 1992.

MEURER, I. R. et al. Soroprevalência de anticorpos anti-*Coxiella burnetii* em pacientes com suspeita de dengue no estado de minas gerais, brasil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 1 p. 169, 2021.

MILAZZO, A. et al. Sexually transmitted Q fever. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 33, n. 3, p. 399-402, 2001.

MILLION, M. et al. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 1, p. 57-64, 2013 a.

- MILLION, M. et al. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 6, p. 836-844, 2013 b.
- MINNICK, M. F.; RAGHAVAN, R. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 984, p. 231-248, 2012.
- MIONI, M. S. R. et al. Real-time quantitative PCR-based detection of *Coxiella burnetii* in unpasteurized cow's milk sold for human consumption. **Zoonoses and public health**, v. 66, n. 6, p. 695-700, 2019.
- MIONI, M. S. R. et al. *Coxiella burnetii* in slaughterhouses in Brazil: A public health concern. **PLOS ONE**, v. 15, n. 10, p. 1-14, 2020.
- MORI, M.; ROEST, H. J. Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond. **Archives of public health - Archives belges de sante publique**, v. 76, n. 1, p. 1-9, 2018.
- MUSSO, D.; RAOULT, D. Serological cross-reactions between *Coxiella burnetii* and *Legionella micdadei*. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 4, n. 2, p. 208, 1997.
- NEVES, B. M. D. C. et al. Q fever: evaluation of human serological evidences in brazil. **Journal of Veterinary Science and Public Health**, v. 8, n. 1, p. 047-058, 2021.
- NIEMCZUK, K. et al. Comparison of diagnostic potential of serological, molecular and cell culture methods for detection of Q fever in ruminants. **Veterinary Microbiology**, v. 171, n. 1-2, p. 147-152, 2014.
- OIE - World Animal Health Information System. **Q Fever. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals**. 2018. Disponível em: <https://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>. Acesso em: 10 abr. 2021.
- OIE - World Animal Health Information System. **OIE-Listed diseases 2021: OIE - World organisation for animal health**. 2021. Disponível em: <https://www.oie.int/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2021/>. Acesso em: 24 mar. 2021.
- OSORIO, S. et al. Nosocomial transmission of Q fever. **Journal of Hospital Infection**, v. 54, n. 2, p. 162-163, 2003.
- PHILIP, C. B. Comments on the name of the Q fever organism. **Public Health Reports (1896-1970)**, v. 63, n. 2, p. 58, 1948.
- PLUMMER, P. J. et al. Management of *Coxiella burnetii* infection in livestock populations and the associated zoonotic risk: A consensus statement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 5, p. 1481-1494, 2018.
- RABAZA, A. et al. Molecular prevalence of *Coxiella burnetii* in bulk-tank milk from bovine dairy herds: Systematic review and meta-analysis. **One Health**, v. 12, p. 1-9, 2021.

RAOULT, D.; MARRIE, T. J.; MEGE, J. L. Natural history and pathophysiology of Q fever. **Lancet Infectious Disease**, v. 5, n. 4, p. 219-226, 2005.

RAOULT, D. Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 102-108, 2012.

RIBEIRO-NETO, A.; NIKITIN, T.; RIBEIRO, I. F. Estudo sobre a Febre Q em São Paulo. **Revista Institucional Medicina Tropical**, v. 6, n. 6, p. 255-257, 1964.

RIEMANN, H. P. et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* among students and other personnel in veterinary colleges in California and Brazil. **American journal of epidemiology**, v. 100, n. 3, p. 197-208, 1974.

RIEMANN, H. P. et al. *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* antibodies among Brazilian slaughterhouse employees. **American journal of epidemiology**, v. 102, n. 5, p. 386-393, 1975.

RODOLAKIS, A. Q Fever in dairy animals. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1166, p. 90-93, 2009.

ROEST, H. I. J. et al. The Q fever epidemic in the Netherlands: history, onset, response and reflection. **Epidemiology and infection**, v. 139, n. 1, p. 1-12, 2011 a.

ROEST, H. I. J. et al. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 4, p. 668-675, 2011 b.

ROZENTAL, T. et al. Zoonotic pathogens in Atlantic Forest wild rodents in Brazil: *Bartonella* and *Coxiella* infections. **Acta tropica**, v. 168, p. 64-73, 2017.

ROZENTAL, T. et al. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever in Brazil: Its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element IS1111 associated with the transposase gene. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 5, p. 695-697, 2012.

ROZENTAL, T. et al. Seroprevalence of *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, and *Hantavirus* among people who inject drugs in Rio de Janeiro, Brazil: a retrospective assessment of abioBank. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, n. 31, p.1-7, 2018.

ROZENTAL, T. et al. First molecular detection of *Coxiella burnetii* in Brazilian artisanal cheese: a neglected food safety hazard in ready-to-eat raw-milk product. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 3, p. 208-212, 2020.

SAÚDE, Ministério da. **Lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública**. 2020. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html. Acesso em: 24 mar. 2021.

SCHNEEBERGER, P. M. et al. Q fever in the Netherlands - 2007-2010: What we learned from the largest outbreak ever. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 8, p. 339-353,

2014.

SCHNEEBERGER, P. M. et al. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 17, n. 2, p. 286-290, 2010.

SEITZ, R. et al. Clinical information *Coxiella burnetii*-Pathogenic Agent of Q (Query) Fever. **Transfus Med Hemother**, v. 41, p. 60-72, 2014.

SICILIANO, R. F. et al. Infective endocarditis due to *Bartonella* spp. and *Coxiella burnetii*: experience at a cardiology hospital in Sao Paulo, Brazil. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1078, p. 215-222, 2006.

SICILIANO, R. F. et al. Endocarditis due to *Coxiella burnetii* (Q fever). A rare or underdiagnosed disease? Case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 4, p. 409-412, 2008.

TAUREL, A. F. et al. Vaccination using phase I vaccine is effective to control *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy cattle herds. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 37, n. 1, p. 1-9, 2014.

TISSOT-DUPONT, H. et al. Wind in November, Q fever in December. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 7, p. 1264-1269, 2004.

TISSOT-DUPONT, H.; RAOULT, D. Q Fever. **Infectious disease clinics of North America**, v. 22, n. 3, p. 505-514, 2008.

VALLE, L. A. R. D. et al. Investigações sobre a febre Q em São Paulo. **Arquivos da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo**, v. 9, n. 1-2, p. 167-180, 1955.

VAN DER HOEK, W. et al. Q fever in the Netherlands: An update on the epidemiology and control measures. **Eurosurveillance**, v. 15, n. 12, p. 1-4, 2010.

WIELDERS, C. C. H. et al. Early diagnosis and treatment of patients with symptomatic acute Q fever do not prohibit IgG antibody responses to *Coxiella burnetii*. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 19, n. 10, p. 1661-1666, 2012.

ZANATTO, D. C. S. et al. *Coxiella burnetii* associated with BVDV (Bovine Viral Diarrhea Virus), BoHV (bovine herpesvirus), *Leptospira* spp., *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii* and *Trypanosoma vivax* in reproductive disorders in cattle. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria**, v. 28, n. 2, p. 245-257, 2019.