



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

**Brucelose em Portugal: a propósito de um caso clínico atual**

**Aléxia Carla Abreu Gomes**

**Orientado por:**

Professor Doutor Fernando Maltez

**Co-Orientado por:**

Professor Doutor Fernando Maltez

---

**JULHO'2021**



## **Resumo**

As complicações associadas à brucelose são situações clínicas complexas. A sua gravidade obriga a medidas preventivas gerais e exige um elevado nível de suspeição perante sintomas e sinais inespecíficos.

Apresenta-se o caso de um homem de 27 anos com recorrência de infeção por *Brucella* e conseqüente espondilodiscite dorsal e sacroileíte. O quadro clínico culminou no seu internamento por 26 dias numa Unidade de Infeciologia de um Hospital Central, para posterior estudo imagiológico e tratamento.

Partindo deste caso clínico, far-se-á uma explanação do tema, com particular relevo para a etiologia, epidemiologia, clínica, diagnóstico, tratamento e prevenção.

## **Abstract**

Complications associated with Brucellosis are complex clinical situations and their severity requires general preventive measures and a high level of suspicion in the face of nonspecific symptoms and signs.

We present the case of a 27-year-old man with recurrence of *Brucella* infection and consequent dorsal and sacroiliitis spondylodiscitis. The situation culminated in his hospitalization for 26 days in an Infectious Disease unit in a central hospital, for further imaging studies and treatment.

Starting from this clinical case, an explanation of the theme will be made, focusing on etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentado.

O presente Trabalho Final foi redigido em conformidade com o Vocabulário Ortográfico Português, tornado oficial em 2010, de acordo com a Deliberação n.º 93-PL/2010, de 15 de dezembro.

# ÍNDICE

Resumo .....	1
Abstract .....	3
Abreviaturas/Acrónimos .....	6
Introdução .....	8
Caso clínico .....	9
Brucelose – aspetos teóricos .....	13
Etiologia .....	13
Epidemiologia .....	13
Clínica .....	14
Diagnóstico .....	15
Tratamento .....	17
Monitorização da terapêutica .....	18
Prevenção .....	19
Discussão do caso clínico .....	20
Pontos de aprendizagem .....	22
Conclusões .....	23
Bibliografia .....	24
Agradecimentos .....	26
Anexos .....	27

## **Abreviaturas/Acrónimos**

SU – Serviço de Urgência;

TC – tomografia computadorizada;

RMN – ressonância magnética;

IgG – imunoglobulina G;

IgM – imunoglobulina M;

IgA – imunoglobulina A;

Hb – hemoglobina;

Htc – hematócrito;

Leuc – leucócitos;

Neut – neutrófilos;

Linf – linfócitos;

Plaq – plaquetas;

VS – velocidade de sedimentação;

TP – tempo de protrombina;

APTT – tempo de tromboplastina parcial ativada;

AST – aspartato aminotransferase;

ALT – alanina aminotransferase;

LDH – lactato desidrogenase;

PCR – proteína C reativa;

TMP-SMX – trimetoprim-sulfametoxazol.



## Introdução

As bactérias do género *Brucella* causam brucelose, uma das doenças zoonóticas mais negligenciadas a nível global. É, na verdade, uma doença intimamente ligada a condições socioeconómicas desfavoráveis, mas também à potencial exposição ocupacional. Se, por um lado, a infeção de gado tem um impacto socioeconómico não desprezível, por outro, a brucelose humana, iniciada sob a forma de infeção aguda debilitante, conta com múltiplas complicações crónicas. Contabilizam-se 500.000 novos casos por ano em todo o mundo, no entanto, este valor encontra-se subestimado, já que muitos dos países afetados não dispõem dos meios de diagnóstico apropriados. (Franc et al., 2018)

Considerando a importância da doença, é possível afirmar que a comunidade científica que a ela se dedica é insuficiente. É manifesta a ampla gama de áreas a que esta zoonose está ligada, percorrendo a medicina veterinária e humana, genética molecular, biologia celular e imunologia. Grande parte do trabalho está centrado no conhecimento da fisiopatologia com vista à identificação de estratégias para desenvolvimento de uma vacina e de novas terapêuticas, assim como de alvos para testes diagnósticos e prognósticos. No entanto, e como anteriormente sublinhado, a brucelose é uma doença enlaçada com a pobreza e é fulcral que se encontrem soluções aplicáveis aos países onde a doença é particularmente um problema.

## Caso clínico

Homem de 27 anos, caucasiano, de nacionalidade portuguesa, residente em Lisboa. Veterinário de profissão.

Referia brucelose em maio de 2013, diagnosticada por hemoculturas. Cumpriu terapêutica com doxiciclina e rifampicina durante dois meses. Na altura do diagnóstico, apresentava síndrome febril e dorsalgia, não tendo realizado qualquer estudo complementar osteoarticular. Em simultâneo, na história epidemiológica, referia ter realizado um parto de um vitelino, sendo que o dono do animal e outro veterinário também teriam ficado doentes. Nos antecedentes, negava tuberculose ou outras doenças conhecidas, assim como hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxicofílicos. Referia história familiar de possível cancro do cólon no avô.

A dois de setembro de 2013 recorreu ao Serviço de Urgência (SU) hospitalar, por aparecimento, uma semana antes, de dor na articulação coxofemoral esquerda de agravamento progressivo, com dor excruciante no dia da admissão, associada a limitação funcional, acrescida de dor osteoarticular na coluna lombar. Sem dor matinal. Inicialmente, automedicou-se com ibuprofeno 600mg de oito em oito horas, com melhoria das queixas álgicas durante algumas horas, sendo que, nos dois dias que antecederam o internamento, revelava melhoria da dor durante apenas uma hora. Referia sensação de febre nas 24 horas antecedentes à admissão, não a tendo quantificado.

Para esclarecimento do quadro clínico, decidiu-se o seu internamento, pedindo-se hemoculturas e exames analíticos, incluindo serologias de brucelose. Requisitou-se, desde logo, uma Tomografia Computorizada (TC) da região coxofemoral, cujo resultado ficou disponível ainda no SU. A mesma evidenciava pequena erosão na interlinha sacroilíaca esquerda (figura 1). Analiticamente, denotou-se aumento da velocidade de sedimentação e da Proteína C Reativa (PCR), sem leucocitose (tabela 1).

Programou-se, também, Ressonância Magnética (RMN) da coluna lombossagrada e anca e ecocardiograma.

No decorrer dos primeiros dias de internamento, manteve dor na articulação coxofemoral esquerda e limitação funcional, acompanhada de febre de valor máximo 38,8°C que cedia à terapêutica antipirética. Ao exame objetivo estava vígil, colaborante e orientado no tempo e no espaço. Mucosas coradas e hidratadas. Normotenso, normocárdico e sem sinais de dificuldade respiratória. Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Abdómen mole e depressível, indolor à palpação profunda, sem hepatoesplenomegália e sem sinais de irritação peritoneal. Sem sinais inflamatórios a nível genital. Pulsos palpáveis. Microadenomegalias inguinais esquerdas, móveis e de consistência elástica. Sem adenomegalias cervicais ou axilares. Sem alterações cutâneas. A RMN lombossagrada supracitada revelou reforço nos segmentos D11 e D12, alterações compatíveis com processo de espondilodiscite (figura 2).

O teste de aglutinação em placa (Huddleson) mostrava um título de 1/640.

Ao quarto dia de internamento, iniciou-se terapêutica antibiótica com rifampicina e doxiciclina e realizou terapêutica analgésica injetável que resultou em melhoria das queixas álgicas da articulação coxofemoral esquerda. Revelava, ainda, melhor mobilidade apesar de manter limitação funcional. Não obstante a apirexia a surgir a partir do 5º dia, mantinha-se a dúvida de a febre estar mascarada pela utilização de anti-inflamatórios. Na observação, referia dor à mobilização da coxa esquerda, mais intensa à abdução. Nesta data, obteve-se informação parcial de hemocultura com bacilo Gram negativo, posteriormente identificado como *Brucella melitensis*.

Por provável focalização osteoarticular de brucelose, iniciou gentamicina ao quinto dia de internamento.

Realizou ecocardiograma que não mostrou alterações, nomeadamente imagens sugestivas de vegetações valvulares.

Após com discussão com Ortopedia, fez TC da coluna dorso-lombar, sendo observadas alterações erosivas dos pratos inferior de D11 e superior de D12 com reação de esclerose da medular óssea adjacente, aspetos em conformidade com espondilite brucélica (figura 3).

Clinicamente, houve melhoria sintomática progressiva, tolerando a posição de sentado por curtos períodos de tempo e aumento da amplitude de movimentos do membro inferior esquerdo e da coluna, sentindo-se mais autónomo. Iniciou, ainda em internamento, programa de reabilitação física, com recuperação progressiva da autonomia. Como intercorrência, verificaram-se alterações nas provas de função hepática, por provável toxicidade à rifampicina, pelo que se ajustou a dose para 600mg/dia, assistindo-se à normalização progressiva dos parâmetros de função hepática (tabela 1).

Permaneceu clinicamente estável até ao dia da alta, o 26º dia de internamento, correspondente ao 23º de rifampicina e doxiciclina e ao 22º de gentamicina. Mantinha, ainda, dor episódica associada ao esforço, mas com melhoria da mobilidade e tolerando bem a carga. Estava apirético, hemodinamicamente estável e com exames laboratoriais normalizados, à exceção de uma ligeira anemia (Hemoglobina 12.3g/L).

Como terapêutica de ambulatório, preconizou-se rifampicina 600mg/dia em jejum e doxiciclina 100mg de 12 em 12 horas, mantendo-se este regime por seis meses.

Após a alta, foi seguido em consulta externa. Repetiu estudo imagiológico com RMN da coluna lombar um ano após a alta, persistindo alteração de sinal com lesão residual, sem edema associado, concluindo-se da probabilidade de serem lesões residuais (figura 4).

Cerca de dois anos depois do diagnóstico, em 2015, tendo em conta a ausência de queixas álgicas e de limitação funcional, suspendeu a terapêutica com rifampicina e doxiciclina que mantinha há 26 meses. Solicitou-se reavaliação por RMN três meses após a suspensão supracitada.

No ano seguinte e, a par da ausência de queixas álgicas, não tinha alterações analíticas de relevo. Na RMN de controlo pós suspensão terapêutica, denotou-se estabilidade radiológica das anomalias sequelares de espondilodiscite, mas persistência de reforço do sinal da região subcondral, em tradução de fenómenos inflamatórios residuais, aspeto frequente no processo evolutivo de espondilodiscite (figura 5).

Em 2017 as análises requisitadas revelaram teste Rosa Bengala positivo. Apesar de totalmente assintomático, as alterações persistentes na RMN poderiam indicar

focalização não totalmente resolvida, surgindo ainda a questão da exposição mantida na sequência da sua atividade profissional, pelo que se solicitou nova RMN e exames confirmatórios. As serologias foram apenas positivas para IgG e IgM, sendo o IgA negativo e a reação de Wright também negativa. Comparou-se a última RMN com a primeira após suspensão terapêutica e, em relação aos aspetos residuais da espondilodiscite, assinalou-se global sobreposição dos aspetos descritos no exame de referência, compatível com resolução de espondilodiscite (figura 6). Sem lesões de novo e na ausência de outras alterações sugestivas de processo infeccioso vertebral e estando o doente assintomático, preconizou-se a alta da consulta em 2018, 53 meses após a alta e 28 meses após a suspensão terapêutica.

**Tabela 1. Evolução dos resultados analíticos durante o internamento.**

Data	Hb (g/L)	Htc (%)	Leuc (x10 <sup>9</sup> /L)	Neut (x10 <sup>9</sup> /L)	Linf (x10 <sup>9</sup> /L)	Plaq (x10 <sup>9</sup> /L)	VS (mm)	TP (seg)	APTT (seg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	PCR (mg/dL)
03/09/2013	13,8	41,0	6,40	3,92	1,47	224	<b>24</b>	—	—	25	25	511	<b>4,40</b>
09/09/2013	<b>12,2</b>	<b>35,7</b>	5,70	3,09	1,85	267	<b>43</b>	—	—	39	42	555	<b>2,90</b>
16/09/2013	<b>12,3</b>	<b>36,0</b>	5,60	3,25	1,61	321	<b>30</b>	11,5	26,1	<b>78</b>	<b>111</b>	—	—
19/09/2013	—	—	—	—	—	—	—	—	—	<b>60</b>	<b>104</b>	443	0,90
23/09/2013	<b>12,3</b>	<b>37,2</b>	5,60	3,30	1,62	290	20	—	—	34	69	490	0,60
27/09/2013	<b>12,3</b>	<b>36,7</b>	5,80	3,31	1,74	246	16	—	—	32	47	431	<0,50

Notas: ALT - alanina aminotransferase; APTT - tempo de tromboplastina parcial ativada; AST - aspartato aminotransferase; Hb - hemoglobina; Htc - hematócrito; Leuc - leucócitos; LDH - lactato desidrogenase; Linf - linfócitos; Neut - neutrófilos; PCR – proteína C reativa; Plaq - plaquetas; TP – tempo de protrombina; VS – velocidade de sedimentação.

## **Brucelose – aspetos teóricos**

### **Etiologia**

A brucelose é uma das zoonoses mais frequentes a nível mundial, sendo causada por bactérias intracelulares facultativas do género *Brucella*. O género engloba 11 espécies, cinco das quais (*B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis*, *B. ovis* e raramente *B. canis*) podem provocar doença no homem. Destas, *B. melitensis* é a espécie mais patogénica e a mais prevalente em todo o Mundo. (De Figueiredo et al., 2015)

### **Epidemiologia**

Em Portugal, a brucelose é uma das três zoonoses de maior incidência, com casos humanos notificados em todas as regiões do Continente. Além de ser uma doença de declaração obrigatória, a inclusão de *Brucella* spp. na lista de agentes com potencialidade para ser utilizado como arma biológica aumentou a preocupação das autoridades responsáveis pela saúde humana e animal.

Num estudo realizado com base nos casos de brucelose notificados entre 2002 e 2013, em Portugal, percebeu-se que 60,7% dos mesmos ocorriam no sexo masculino. Metade da totalidade dos infetados eram do grupo etário entre os 36 e os 65 anos. Este estudo veio demonstrar que a brucelose continua a ser uma realidade em Portugal e reforça a necessidade de se manter uma vigilância epidemiológica ativa que permita a deteção precoce de todos os casos de infeção. (Ricardo Jorge & Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2002)

A forma mais comum de transmissão da brucelose humana é através de alimentos contaminados ou pelo contacto direto com animais infetados.

Num estudo levado a cabo na província do Namibe, em Angola, percebeu-se que a brucelose documentada em profissionais afeta predominantemente criadores de gado iletrados. Há, na verdade, uma relação direta entre a incidência da doença e o estatuto socioeconómico de um país. (Mufinda et al., 2017)

A literatura refere que os casos de infeção estão intimamente ligados às condições de trabalho de profissionais expostos a gado, como veterinários, trabalhadores de matadouros e criadores de animais. (Pelerito et al., 2017)

Num estudo, percebeu-se que cerca de 29% dos avaliados não apresentava qualquer fator de risco, levantando-se a suspeita de que os produtos de supermercado poderão ser preparados em condições inapropriadas. (Kazak et al., 2016)

A brucelose é frequentemente reportada como uma infeção adquirida em laboratório. As características do microrganismo contribuem para um risco acrescido em contexto de laboratório. Além de a bactéria ser facilmente aerossolizada, pode fazer-se acompanhar de sinais e sintomas inespecíficos e, conseqüentemente, não ser equacionada no diagnóstico diferencial de doentes infetados, não sendo notificada a sua suspeita ao laboratório. Isto facilita a sua exposição em meio laboratorial aquando da cultura dos exemplares. Além disso, podem não se verificar as devidas precauções de segurança em laboratórios que raramente recebem microrganismos altamente patogénicos. (Traxler et al., 2013)

A transmissão entre humanos, documentada, pela primeira vez, em 1931, conta com 45 casos até à atualidade, sendo possível através da barreira placentária, amamentação, contato sexual e através de tecidos, tais como sangue e medula óssea. Cerca de 61% dos casos foram relatados em recém-nascidos amamentados. (Tuon et al., 2017)

## **Clínica**

Uma vez que os sintomas observados na brucelose não são específicos, a história clínica e, nomeadamente, os antecedentes epidemiológicos, são fundamentais para o seu diagnóstico. Assim, é pertinente questionar o eventual consumo de leite não pasteurizado e produtos derivados e/ou atividades relacionadas com criação de animais. (Kazak et al., 2016)

A brucelose causa, tipicamente, febre, cansaço, irritabilidade, cefaleias e sintomas depressivos. O exame objetivo de doentes com brucelose revela, por vezes, febre, hepatomegália e esplenomegália. A febre é caracterizada por ser predominantemente

vespertina e raramente atingir os 39°C, intermitente e acompanhada de sudação com cheiro fétido característico, descrito como o de “palha molhada”. (Jiang et al., 2019)

As queixas mais comuns em casos de infecção subaguda ou crônica são artralguas e dorsalgias, o que, muitas vezes, culmina na investigação de espondilodiscite duas a três semanas após o início das queixas. Nestes casos, a procura de cuidados médicos só se dá após duas ou três semanas de doença. O sistema osteoarticular, na verdade, é o mais frequentemente envolvido na brucelose focal, com uma percentagem que varia entre 10 e 80%. Os achados osteoarticulares incluem sacroileíte, artrite periférica, espondilodiscite, osteomielite e bursite. A artrite representa a complicação mais comum. (Shi et al., 2018)

Numa meta-análise realizada na China, em 2018, concluiu-se que a orquite ou a epididimite também constavam na lista de complicações da doença, surgindo em 9% dos homens infetados. (Zheng et al., 2018) Por outro lado, os abscessos testiculares são uma entidade extremamente rara, havendo apenas nove casos na literatura publicados até 2016, sendo de particular importância caracterizar a lesão de forma a evitar orquiectomias desnecessárias. (Petik, 2016)

## **Diagnóstico**

O diagnóstico laboratorial assenta em três abordagens: 1) isolamento de *Brucella* a partir de cultura do sangue periférico, sangue medular, amostras de tecido ou líquido cefalorraquidiano ou de outros fluidos; 2) quadro clínico compatível, constituído por artralguas, febre, suores, calafrios, cefaleias e mal-estar, apoiados na deteção de anticorpos específicos em título significativo; 3) métodos de deteção de ácidos nucleicos.

A resposta adequada à terapêutica dirigida também é aceite para diagnóstico naqueles que são seronegativos ou que têm culturas negativas para *Brucella*. A cultura é um dos métodos mais eficazes para diagnóstico de brucelose humana. O declínio do título de IgG é indicativo de erradicação da infecção, ao passo que títulos persistentes ou crescentes podem apontar para persistência da doença. (Bukhari, 2018)

O exame serológico de eleição é o teste de aglutinação, considerando-se positivo se revelar um título de pelo menos 1:160. O teste Rosa Bengala é útil para rastreio. Os anticorpos contra a bactéria podem persistir além da recuperação clínica e, portanto, nem sempre é fácil distinguir doença ativa de infecção passada. Nestes casos, o teste de avidéz da IgG toma a sua devida importância, já que uma avidéz elevada sugere memória imunológica ao invés de doença de início recente. Os títulos de IgM aumentam na primeira semana e os de IgG na segunda. Ao fim de quatro semanas de subida, ambas as imunoglobulinas decrescem rapidamente em concomitância com a terapêutica adequada. Os valores de IgG decrescem mais rapidamente do que os de IgM, no entanto, mesmo após erradicação da infecção ativa, estes últimos podem permanecer positivos em títulos baixos por meses ou anos. Por outro lado, níveis elevados de IgA e IgG por mais de seis meses são sinal de infecção crónica ou recidiva. (John E. Bennet, 2015)

Adicionalmente, na brucelose, a contagem de leucócitos é geralmente normal ou baixa na altura do diagnóstico, enquanto que a velocidade de sedimentação eritrocitária é variável. Anemia, leucopenia, trombocitopenia e alterações da coagulação podem ser observadas. Contagens mais altas de leucócitos evidenciam, por vezes, envolvimento focal. (Kazak et al., 2016)

Segundo a DGS, classificam-se os casos como possíveis, prováveis ou confirmados. Identificam-se os possíveis como aqueles que exibam clínica compatível, os prováveis como os que preencham os critérios clínicos e apresentem história epidemiológica e os confirmados como os que tenham os critérios clínicos e laboratoriais.

#### Critérios clínicos

Febre e pelo menos um dos sete critérios seguintes:

- Sudorese (profusa, fétida, predominantemente noturna),
- Calafrios,
- Artralgia,
- Astenia,
- Depressão,
- Cefaleias,

- Anorexia.

#### Critérios laboratoriais

Pelo menos um dos três critérios seguintes:

- Isolamento de *Brucella spp.* patogénica para o humano a partir de uma amostra biológica,
- Resposta imunitária específica à *Brucella* patogénica para o humano (teste de aglutinação normalizado, fixação de complemento, ELISA),
- Detecção de ácidos nucleicos de *Brucella spp.* patogénica para o humano numa amostra biológica.

#### Critérios epidemiológicos

Pelo menos uma das cinco relações epidemiológicas seguintes:

- Exposição a alimentos/água contaminados,
- Exposição a produtos de um animal contaminado (leite ou laticínios),
- Transmissão de animais a seres humanos (secreções ou órgãos contaminados, por exemplo, leucorreia, placenta),
- Exposição a uma fonte comum,
- Exposição laboratorial/profissional (SINAVE, 2019)

### **Tratamento**

O tratamento deve ser administrado durante pelo menos seis semanas de forma a reduzir o risco de recorrência, sendo a combinação dos antibióticos rifampicina e doxiciclina a mais usada. (Meng et al., 2018)

O tratamento depende, ainda, da eventual presença de doença focal, sendo, nesse caso, necessário tratamento mais prolongado, com duração ótima a variar entre os três e os seis meses. Em caso de focalização osteoarticular, nomeadamente, espondilodiscite e/ou sacroileíte, está recomendada, ainda, a associação de aminoglicosídeo. (Kalin Unuvar, 2019) Ainda assim, há evidência de que os resultados estão relacionados com a duração do tratamento e não tanto com o tipo de regime terapêutico usado. (Lebre et al., 2014) Um estudo relativo à espondilodiscite brucélica, no qual foi avaliada a eficácia

da instituição de terapêutica durante uma média de 48 semanas, apresentou taxas de sucesso de 100%, sem recidivas, sequelas graves ou mortalidade. (Ioannou et al., 2011)

Em relação à idade pediátrica, há dois regimes efetivos para dois grupos etários diferentes. Para crianças com idade superior a oito anos, usa-se doxiciclina e rifampicina, ao passo que, para crianças com menos de oito anos, opta-se por trimetoprim/sulfametoxazol e rifampicina, evitando-se a doxiciclina pela possibilidade de descoloração dentária. (Bukhari, 2018)

O tratamento da brucelose na gravidez é algo desafiante, uma vez que as tetraciclina, das quais a doxiciclina faz parte, são desaconselhadas. Assim, a preferência recai sobre a combinação entre rifampicina e trimetoprim/sulfametoxazol por seis a oito semanas. Este último está associado a *kernicterus* neonatal e a sua utilização não está recomendada após as 36 semanas de gestação. Quando usado, deve proceder-se à suplementação com ácido fólico.

A brucelose congénita, por sua vez, é uma condição rara e associa-se a morbimortalidade significativa. O tratamento passa por trimetoprim/sulfametoxazol e rifampicina por seis semanas ou trimetoprim/sulfametoxazol por seis semanas e gentamicina na primeira semana. (Bosilkovski et al., 2020)

### **Monitorização da terapêutica**

Há poucos métodos para monitorizar o tratamento da doença. A recorrência da brucelose é, muitas vezes, difícil de diagnosticar, tendo em conta a frequência de falsos negativos nos exames culturais e a clínica ubíqua.

Os testes serológicos revelam-se impróprios para *follow-up* e nem sempre são informativos para portadores de infeção latente. A reatividade dos antigénios ou os seus títulos não são fiáveis para estimar a eficácia da terapêutica ou a transição para cronicidade. Pelo contrário, a imunofluorescência aos antigénios da bactéria sugere fortemente a persistência da mesma em contexto de cronicidade não responsivo à terapêutica. Assim, este teste revela-se o mais indicado para a monitorização da terapêutica. (Yang et al., 2019)

## Prevenção

A vacinação animal, por si só, é insuficiente para controlar efetivamente a doença. As vacinas *Brucella abortus* S19 e *Brucella melitensis* Rev.1 têm sido usadas em determinados países desenvolvidos, mas ambas induzem abortos em animais prenhes e, por outro lado, são virulentas para os humanos. Além disso, induzem a formação de anticorpos anti-*Brucella* que interferem com o diagnóstico serológico. A Rev.1 é resistente à estreptomicina, um antibiótico passível de ser usado para o tratamento da doença. A S19 é a mais usada em gado, sendo a vacina de referência com a qual as outras são comparadas.

Surgiu, no entanto, uma vacina que substituiu a S19 em alguns países, a RB51, derivada de um mutante resistente à rifampicina da *B. abortus*. Além de estável, tem características abortivas altamente reduzidas. A imunidade induzida é semelhante ou melhor do que a S19. Em contrapartida, é resistente à rifampicina, um dos dois antibióticos mais amplamente aplicados no tratamento da doença. É, à semelhança das vacinas prévias, virulenta para os humanos.

Apesar de uma eventual futura ameaça de bioterrorismo, até à data, não há vacinas anti-*Brucella* aprovadas para administração humana. (Lalsiamthara & Lee, 2017) (Franc et al., 2018)

A estratégia mais efetiva para controlar a brucelose humana, na ausência de vacina, é controlar a doença na população animal e, portanto, reduzir a transmissão zoonótica e o número de animais portadores. Áreas de atenção particular são as do saneamento e higiene, da segurança alimentar, biossegurança e técnicas de gestão pecuária que sejam cultural e financeiramente adequáveis às diferentes regiões geográficas. Tal concretiza-se através da combinação entre a vacinação animal, eliminação de animais infetados, desinfecção do ambiente e utilização de equipamentos de proteção individual, assim como da eliminação de conceitos errados, como o da qualidade nutritiva do leite pasteurizado. (Nejad et al., 2020)

## Discussão do caso clínico

O caso clínico selecionado engloba uma multiplicidade de questões, que são abordadas na revisão teórica acima apresentada.

Se, por um lado, a atividade profissional do doente é tida como um fator de risco *major*, acresce ainda a esta a não utilização de equipamento de proteção individual adequado enquanto medida de suscetibilidade.

Em termos clínicos, levanta-se a complexidade de se tratar de uma infeção de carácter subagudo ou crónico, já que nos referimos a um doente com antecedentes pessoais de brucelose, com diagnóstico quatro meses antes do episódio atual. Terá sido acompanhado numa outra unidade hospitalar, onde recorreu por síndrome febril e dorsalgia, não realizando qualquer exame complementar de diagnóstico para esclarecimento da dor osteoarticular. Cumpriu terapêutica com doxiciclina e rifampicina durante dois meses, permanecendo assintomático desde então. O doente recorreu, no entanto, ao Serviço de Urgência Hospitalar em setembro do mesmo ano (2013) com dor na articulação coxofemoral esquerda de agravamento progressivo, que classificava como excruciante no dia da admissão, associada a limitação funcional. A ela juntava-se dor osteoarticular na coluna lombar. Além da febre, não se detetaram outros sintomas. Foi internado para esclarecimento do quadro clínico. Solicitaram-se hemoculturas e exames analíticos, assim como ecocardiograma e RMN das regiões articulares potencialmente atingidas. Na continuação do estudo de complicações da Brucelose, investigou-se a presença de orquiepididimite ou abscesso testicular.

O diagnóstico inequívoco foi possível em virtude da combinação de cultura positiva no sangue para *Brucella melitensis*, o agente etiológico da doença mais comum a nível mundial, com o quadro clínico compatível. A suspeita foi levantada, desde logo, graças ao enquadramento epidemiológico e pelo antecedente pessoal de infeção pela bactéria. Analiticamente, a contagem de leucócitos revelou-se normal. Contagens mais altas de leucócitos chamariam à atenção para um eventual envolvimento focal, tal como aconteceu neste caso, no entanto, o painel não se fez acompanhar de leucocitose. Já a velocidade de sedimentação era alta à admissão, assistindo-se à sua progressiva

diminuição ao longo do internamento. O mesmo sucedeu com a PCR, um outro marcador de inflamação.

Em contexto de internamento foi feita administração de rifampicina e doxiciclina, acrescentando a estes um aminoglicosídeo, a gentamicina, por evidência de doença focal. Ao longo deste, testemunhou-se uma atenuação das queixas álgicas e da limitação funcional até que, por estabilidade clínica, se decidiu a sua alta ao 26º dia, com os diagnósticos de saída de espondilodiscite e sacroileíte esquerda por recorrência de brucelose.

Em regime de ambulatório, prescreveu-se rifampicina 600mg em jejum e doxiciclina 100mg de 12 em 12 horas com indicação para associação de terapêutica analgésica (paracetamol 1g de oito em oito horas) se houvesse dor.

Após a alta, iniciou seguimento na consulta de Doenças Infeciosas e Medicina Física e Reabilitação. O acompanhamento manteve-se por 53 meses, tendo-se assistido à sua melhoria clínica progressiva. Foi alvo de múltiplas RMN de controlo, que evidenciavam estabilidade radiológica das lesões residuais de espondilodiscite no segmento D11-D12.

Decidiu-se a suspensão da antibioterapia após 26 meses de tratamento em consequência da estabilidade clínica, analítica e radiológica. Não obstante a não-intervenção terapêutica posterior, foram mantidas as consultas de rotina, sendo que as mesmas culminaram na deteção da positividade do teste Rosa Bengala a 10 de abril de 2017. Apesar da clínica inocente, revelou-se prudente a realização de exames confirmatórios, até porque as alterações persistentes na RMN poderiam indiciar focalização persistente. O ensaio imunoenzimático ELISA demonstrou serologias positivas para IgG e IgM, com IgA e reação de Wright negativos. O facto de não haver diminuição dos títulos de IgG com a terapêutica tem valor prognóstico, podendo sugerir infeção crónica ou recidiva. Ainda assim, dada a sobreposição imagiológica inocente e a negatividade da IgA, propôs-se a alta da consulta.

## Pontos de aprendizagem

- A brucelose, uma das doenças zoonóticas mais negligenciada a nível global, é uma das três zoonoses mais vulgares em Portugal. Contam-se cerca de 500.000 novos casos por ano em todo o mundo, sendo este um valor subestimado.
- *Brucella* spp. consta na lista de agentes com potencialidade para ser utilizado como arma biológica.
- A forma mais comum de transmissão da brucelose humana é através de alimentos contaminados ou pelo contacto direto com animais infetados. Em risco de contrair a infeção destacam-se os profissionais expostos a gado, como veterinários, trabalhadores de matadouros e criadores de animais. Além disso, a infeção é passível de ser adquirida em laboratório.
- A clínica associada à infeção é inespecífica, causando febre vespertina acompanhada de sudação com cheiro fétido característico, descrito como o de “palha molhada”. Cansaço, irritabilidade, cefaleias e sintomas depressivos também são frequentes. O exame objetivo de doentes com brucelose revela, por vezes, febre, hepatomegália e esplenomegália. Nos casos de infeção subaguda ou crónica podem surgir dorsalgias e artralguas, de tal modo que a espondilodiscite deve ser investigada em doentes com este tipo de queixas.
- O diagnóstico laboratorial assenta no isolamento do agente, suportado pela deteção de anticorpos específicos em título significativo e em métodos de deteção de ácidos nucleicos.
- O tratamento deve ter a duração de pelo menos seis semanas de forma a reduzir o risco de recorrência, sendo a combinação dos antibióticos rifampicina e doxiciclina a mais usada. Depende, ainda, da presença de doença focal, sendo necessário, nesse caso, tratamento mais prolongado, com duração ótima a variar entre os três e os seis meses. Em caso de focalização osteoarticular, nomeadamente, espondilodiscite e/ou sacroileíte, está recomendada a associação de aminoglicosídeo.
- A imunofluorescência para antigénios da bactéria revela-se o teste mais indicado para monitorização da terapêutica.

- A prevenção assenta na vacinação animal, saneamento e higiene, segurança alimentar, biossegurança e técnicas de gestão pecuária aplicáveis ao contexto de cada país.

## **Conclusões**

No diagnóstico diferencial de uma síndrome febril em doentes com fatores de risco exposicionais para brucelose, deve estar sempre contemplada a hipótese diagnóstica. Tal obriga à recorrência aos métodos complementares de diagnóstico que se revelem pertinentes, tais como os culturais e serológicos. Salienta-se, ainda, a relevância dos exames de imagem quando a clínica assim o exija, com vista à identificação das complicações da infeção. Para além da terapêutica antibiótica é, por vezes, necessário recorrer à cirurgia em casos bem definidos, o que implica o envolvimento de equipas multidisciplinares.

## Bibliografia

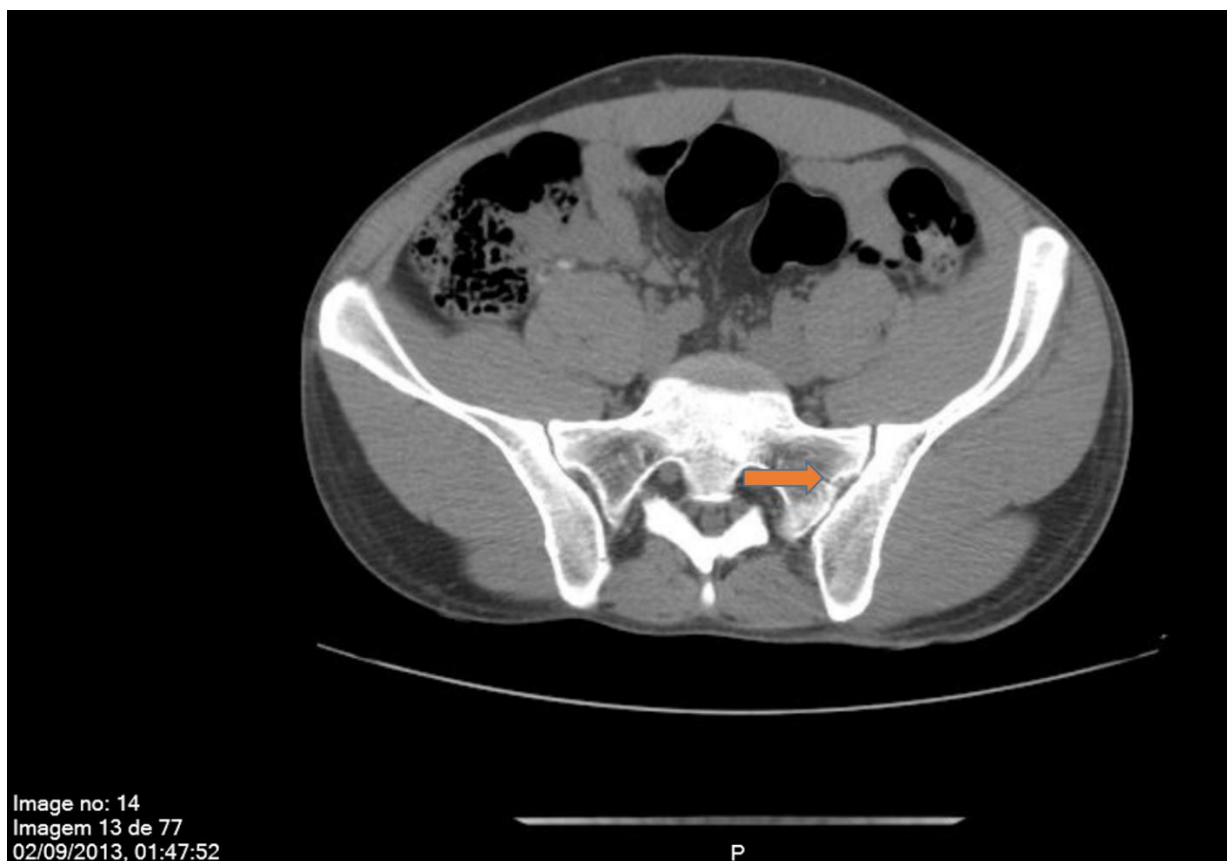
- Bosilkovski, M., Arapović, J., & Keramat, F. (2020). Human brucellosis in pregnancy – an overview. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(4), 415–422. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4499>
- Bukhari, E. E. (2018). Pediatric brucellosis: An update review for the new millennium. In *Saudi Medical Journal* (Vol. 39, Issue 4, pp. 336–341). Saudi Arabian Armed Forces Hospital. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896>
- De Figueiredo, P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: Review of Brucella-host interactions. In *American Journal of Pathology* (Vol. 185, Issue 6, pp. 1505–1517). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.003>
- Franc, K. A., Krecek, R. C., Häsler, B. N., & Arenas-Gamboa, A. M. (2018). Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: A call for interdisciplinary action. In *BMC Public Health* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-5016-y>
- Ioannou, S., Karadima, D., Pneumaticos, S., Athanasiou, H., Pontikis, J., Zormpala, A., & Sipsas, N. V. (2011). Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiscitis. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(5), 756–762. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03272.x>
- Jiang, W., Chen, J., Li, Q., Jiang, L., Huang, Y., Lan, Y., & Li, Y. (2019). Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5>
- John E. Bennet, R. D. and M. J. B. (2015). *Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases* (8th ed.). Elsevier.
- Kalin Unuvar, G. (2019). Current Therapeutic Strategy In Osteoarticular Brucellosis. *Northern Clinics of Istanbul*. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.05658>
- Kazak, E., Akalin, H., Yılmaz, E., Heper, Y., Mistık, R., Sınırtaş, M., Özakın, C., Göral, G., & Helvacı, S. (2016). Brucellosis: A retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore Medical Journal*, 57(11), 624–629. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015163>
- Lalsiamthara, J., & Lee, J. H. (2017). Development and trial of vaccines against Brucella. In *Journal of Veterinary Science* (Vol. 18, pp. 281–290). Korean Society of Veterinary Science. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.S1.281>
- Lebre, A., Velez, J., Seixas, D., Rabadão, E., Oliveira, J., Saraiva da Cunha, A., & Silvestre, M. (2014). Espondilodiscite Brucélica: Casuística dos Últimos 25 Anos. *Acta Médica Portuguesa*.
- Meng, F., Pan, X., & Tong, W. (2018). Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993>
- Mufinda, F. C., Boinas, F., & Nunes, C. (2017). Prevalence and factors associated with human brucellosis in livestock professionals. *Revista de Saude Publica*, 51, 57. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006051>

- Nejad, R. B., Krecek, R. C., Khalaf, O. H., Hailat, N., & Arenas-Gamboa, A. M. (2020). Brucellosis in the middle east: Current situation and a pathway forward. In *PLoS Neglected Tropical Diseases* (Vol. 14, Issue 5, pp. 1–17). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071>
- Pelerito, A., Cordeiro, R., Matos, R., Santos, M. A., Soeiro, S., Santos, J., Manita, C., Rio, C., Santo, M., Paixão, E., Nunes, A., & Núncio, S. (2017). Human brucellosis in Portugal—Retrospective analysis of suspected clinical cases of infection from 2009 to 2016. *PLoS ONE*, *12*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179667>
- Petik, B. (2016). A very rare complication of brucellosis. *International Braz J Urol*, *42*(5), 1037–1039. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0641>
- Ricardo Jorge, D., & Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. (2002). *Gráfico 1: Distribuição dos casos de brucelose, 2002 e 2013. Gráfico 2: Distribuição de casos de brucelose por género e grupo etário, 2002-2013. desconhecido M F N° total de casos analisados N° casos positivos % casos positivos Nacional de Saúde \_ Instituto Observações\_ Boletim Epidemiológico*. [www.insa.pt](http://www.insa.pt)
- Shi, Y., Gao, H., Pappas, G., Chen, Q., Li, M., Xu, J., Lai, S., Liao, Q., Yang, W., Yi, Z., Rouzi, Z., & Yu, H. (2018). Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. *PLoS ONE*, *13*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500>
- SINAVE, E. (2019). *Definições de caso de doenças transmissíveis - doenças de notificação obrigatória*.
- Traxler, R. M., Lehman, M. W., Bosserman, E. A., Guerra, M. A., & Smith, T. L. (2013). A literature review of laboratory-acquired brucellosis. In *Journal of Clinical Microbiology* (Vol. 51, Issue 9, pp. 3055–3062). <https://doi.org/10.1128/JCM.00135-13>
- Tuon, F. F., Gondolfo, R. B., & Cerchiari, N. (2017). Human-to-human transmission of Brucella – a systematic review. In *Tropical Medicine and International Health* (Vol. 22, Issue 5, pp. 539–546). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/tmi.12856>
- Yang, H., Zhang, G., Luo, P., He, Z., Hu, F., Li, L., Allain, J. P., Li, C., & Wang, W. (2019). Detection of Brucellae in peripheral blood mononuclear cells for monitoring therapeutic efficacy of brucellosis infection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, *8*(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2>
- Zheng, R., Xie, S., Lu, X., Sun, L., Zhou, Y., Zhang, Y., & Wang, K. (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. In *BioMed Research International* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/5712920>

## **Agradecimentos**

Dedico um agradecimento especial à Doutora Maria José Manata, por todo o apoio dedicado ao longo da redação do presente trabalho. Agradeço, ainda, ao Professor Doutor Fernando Maltez pela orientação do mesmo.

## Anexos



**Figura 1.** TC coxofemoral realizada no Serviço de Urgência, na admissão a 02/09/2013. Na interlinha sacroilíaca esquerda assinala-se uma pequena erosão (mais provável) ou eventual microgeodo subcondral, sem densificação subcondral associada nem líquido articular. Nas partes moles abrangidas não se expressam alterações, nomeadamente derrame articular, coleções/abscessos ou densificações anómalas.



**Figura 2.** RMN da coluna lombo-sagrada realizada em regime de internamento, a 04/09/2013. Alteração de sinal a interessar os corpos vertebrais de D11 e D12, traduzida por hipossinal em T1, hiperssinal em T2 e franco hiperssinal em T2 STIR. As áreas supra-mencionadas apresentam reforço de sinal após injeção EV de contraste. Igualmente, ao nível do espaço interssomático D11/D12, observamos a presença de área de aspeto nodular, a reforçar após injeção EV de contraste. As alterações são compatíveis com processo de espondilodiscite.



**Figura 3.** TC da coluna dorsal realizada em regime de internamento, a 12/09/2013. Observam-se alterações erosivas dos pratos inferior de D11 e superior de D12 com reação de esclerose da medular óssea adjacente, aspetos em relação com espondilite brucélica.



**Figura 4.** RMN da coluna dorsal e lombar e da bacia realizada em regime de follow-up, a 18/12/2014. Espaço intervertebral D11/D12 com altura reduzida e irregularidade das plataformas vertebrais, disco intersomático com hipossinal em T2. Atenuação de hiperssinal na sequência STIR na plataforma inferior de D11. Ligeira depressão da plataforma superior de D11, conhecida. Medula espinhal com calibre normal e contorno regular na extensão visualizada, sem anomalia focal de sinal do parênquima respetivo nas ponderações efetuadas. Aspetos descritos compatíveis com evolução favorável de processo inflamatório/infecioso conhecido, tratado.



**Figura 5.** RMN da coluna dorsal, realizada em regime de follow-up, a 03/12/2015. Estabilidade radiológica das anomalias sequelares de espondilodiscite no segmento D11-D12. Persiste discreto reforço do sinal da região subcondral da plataforma inferior de D11 após a injeção EV de gadolínio, traduzindo fenómenos inflamatórios residuais, aspetos frequentes no processo evolutivo de espondilodiscite.



**Figura 6.** RMN da coluna dorsolombar, realizada em regime de follow-up, a 20/10/2017. Em análise comparativa com o exame de 03/12/2015 e em relação aos aspetos residuais de processo de espondilodiscite D11/D12, assinala-se global sobreponibilidade dos aspetos descritos no exame de referência, observando-se irregularidade das plataformas vertebrais inferior de D11 e superior de D12, diminuição do espaço interssomático, com discretas áreas de hipossinal T1 e T2 das plataformas vertebrais e com realce após gadolínio, em relação com aspetos de resolução de espondilodiscite. Não se identificam lesões de novo.



CENTRO HOSPITALAR  
UNIVERSITÁRIO DE LISBOA  
CENTRAL

### **Consentimento Informado**

**Colaboração do Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHULC) com a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL)**

**Orientação de trabalhos finais do Mestrado Integrado em Medicina (MIM)**

Lisboa, 1 de Março de 2021

Eu, Fernando Manuel Tavares Maltez, Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Hospital de Curry Cabral, com Cédula Profissional nº 24663 e nº mecanográfico 70239, declaro que foi solicitado o consentimento informado para uso de dados do processo clínico na elaboração de Trabalho Final do Mestrado Integrado de Medicina da FMUL, garantindo o anonimato e confidencialidade e cumprindo todas as regras de ética médica aplicáveis.

Este consentimento foi obtido verbalmente, de acordo com Parecer da Comissão de Ética do CHULC (em anexo).

O Director do Serviço de Doenças Infecciosas

Fernando Manuel Tavares Maltez

**Consentimento Informado**

## COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

### Parecer

**Data:** 26.02.2021

**Processo n.º** 1018/2021

**Título:** "Colaboração com a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) e Orientação de trabalhos finais do Mestrado Integrado em Medicina"

**Relator:** Gonçalo Cordeiro Ferreira, Dr.

**Requerente:** Maria José Martins da Rosa Manata, Dra.

A Comissão de Ética para a Saúde de CHULC atenta ao pedido da Dra. Maria José Martins da Rosa Manata relativo a casos clínicos de utentes internados no Serviço de Infeciologia do CHULC, que constituem a essência das teses finais do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, informa que é suficiente a obtenção do Consentimento Informado verbal daqueles doentes, ficando a requerente responsável por registar no processo clínico a obtenção desse consentimento.

O Presidente da Comissão de Ética



(Gonçalo Cordeiro Ferreira)

Secretariado – Manuela Ricoca Nunes - Antonio Couto  
e-mail – [comissao.etica@chlc.min-saude.pt](mailto:comissao.etica@chlc.min-saude.pt) - Tel. 213514410

**Parecer da Comissão de Ética**







## Document Information

Analyzed document	TFM Final - Cópia.pdf (D110197088)
Submitted	7/6/2021 11:59:00 AM
Submitted by	
Submitter email	alexia.gomes@campus.ul.pt
Similarity	8%
Analysis address	emilia.valadas.ul@analysis.arkund.com

## Sources included in the report

	<b>Universidade de Lisboa / Leptospirose em Portugal - a propósito de um caso clínico (Milton Rosa 16299).pdf</b>		
SA	Document Leptospirose em Portugal - a propósito de um caso clínico (Milton Rosa 16299).pdf (D109660374) Submitted by: miltonrosa@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.arkund.com		1
W	URL: <a href="https://doczz.com.br/doc/548434/livro-de-resumos">https://doczz.com.br/doc/548434/livro-de-resumos</a> Fetched: 1/15/2021 11:05:54 PM		1
	<b>Universidade de Lisboa / RossanaRoque_Brucella.docx</b>		
SA	Document RossanaRoque_Brucella.docx (D58875167) Submitted by: mtrebello@fc.ul.pt Receiver: mtrebello.ul@analysis.arkund.com		1
	<b>Universidade de Lisboa / Carmen Delgado_Brucelose em Portugal.docx</b>		
SA	Document Carmen Delgado_Brucelose em Portugal.docx (D44172371) Submitted by: mtrebello@fc.ul.pt Receiver: mtrebello.ul@analysis.arkund.com		1
W	URL: <a href="https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/downloadSuppFile/4117/1653">https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/downloadSuppFile/4117/1653</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM		2
W	URL: <a href="https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896">https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM		1
W	URL: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5712920">https://doi.org/10.1155/2018/5712920</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM		2
SA	<b>Raquel Trabalho Brucelose.docx</b> Document Raquel Trabalho Brucelose.docx (D76387853)		3
W	URL: <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM		2
	<b>Universidade de Lisboa / 1_D3_Brucelose.pdf</b>		
SA	Document 1_D3_Brucelose.pdf (D25715563) Submitted by: nunest@campus.ul.pt Receiver: nunest.ul@analysis.arkund.com		1

---

<b>SA</b>	<b>Universidade de Lisboa / Carol_Alves_2019_final.pdf</b> Document Carol_Alves_2019_final.pdf (D48725750) Submitted by: carolinaalves@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.orkund.com	 1
<b>W</b>	URL: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM	 1
<b>W</b>	URL: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM	 2
<b>W</b>	URL: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071">https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM	 1
<b>W</b>	URL: <a href="https://www.agrodefesa.go.gov.br/files/Prevalencia_brucelose.pdf">https://www.agrodefesa.go.gov.br/files/Prevalencia_brucelose.pdf</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM	 1
<b>W</b>	URL: <a href="https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2">https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2</a> Fetched: 7/6/2021 11:59:00 AM	 1

---

## Entire Document

1

2

3 **Resumo** As complicações associadas à brucelose são situações clínicas complexas. A sua gravidade obriga a medidas preventivas gerais e exige um elevado nível de suspeição perante sintomas e sinais inespecíficos. Apresenta-se o caso de um homem de 27 anos com recorrência de infeção por *Brucella* e consequente espondilodiscite dorsal e sacroileíte. O quadro clínico culminou no seu internamento por 26 dias numa Unidade de Infecçologia de um Hospital Central, para posterior estudo imagiológico e tratamento. Partindo deste caso clínico, far-se-á uma explanação do tema, com particular relevo para a etiologia, epidemiologia, clínica, diagnóstico, tratamento e prevenção. Abstract Complications associated with Brucellosis are complex clinical situations and their severity requires general preventive measures and a high level of suspicion in the face of nonspecific symptoms and signs. We present the case of a 27-year-old man with recurrence of *Brucella* infection and consequent dorsal and sacroiliitis spondylodiscitis. The situation culminated in his hospitalization for 26 days in an Infectious Disease unit in a central hospital, for further imaging studies and treatment. Starting from this clinical case, an explanation of the theme will be made, focusing on etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention.

100%

MATCHING BLOCK 1/22

SA

Leptospirose em Portugal - a propósito de um ...  
(D109660374)

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentado. 4

O presente Trabalho Final foi redigido em conformidade com o Vocabulário Ortográfico Português, tornado oficial em 2010, de acordo com a Deliberação n.º3- PL/2010, de 15 de dezembro.

5 ÍNDICE	Resumo	1 Abstract
		3 Abreviaturas/Acrónimos
	6 Introdução	
		8 Caso clínico
		9 Brucelose – aspetos teóricos
	13 Etiologia	
		13 Epidemiologia
		13 Clínica
		14 Diagnóstico
		15 Tratamento
		17 Monitorização da terapêutica
	18 Prevenção	
		19 Discussão do caso clínico
		20 Pontos de aprendizagem
		22 Conclusões
		23
Bibliografia		24 Agradecimentos
		26 Anexos
		27

6 **Abreviaturas/Acrónimos** SU – Serviço de Urgência; TC – tomografia computadorizada; RMN – ressonância magnética; IgG – imunoglobulina G; IgM – imunoglobulina M; IgA – imunoglobulina A; Hb – hemoglobina; Htc – hematócrito; Leuc – leucócitos; Neut – neutrófilos; Linf – linfócitos; Pla – plaquetas; VS – velocidade de sedimentação; TP – tempo de protrombina; APTT – tempo de tromboplastina parcial ativada; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; LDH – lactato desidrogenase; PCR – proteína C reativa; TMP-SMX – trimetoprim-sulfametoxazol.

7

8 Introdução As bactérias do género *Brucella* causam brucelose, uma das doenças zoonóticas mais negligenciadas a nível global. É, na verdade, uma doença intimamente ligada a condições socioeconómicas desfavoráveis, mas também à potencial exposição ocupacional. Se, por um lado, a infeção de gado tem um impacto socioeconómico não desprezível, por outro, a brucelose humana, iniciada sob a forma de infeção aguda debilitante, conta com múltiplas complicações crónicas. Contabilizam-se 500.000 novos casos por ano em todo o mundo, no entanto, este valor encontra-se subestimado, já que muitos dos países afetados não dispõem dos meios de diagnóstico apropriados. (Franc et al., 2018) Considerando a importância da doença, é possível afirmar que a comunidade científica que a ela se dedica é insuficiente. É manifesta a ampla gama de áreas a que esta zoonose está ligada, percorrendo a medicina veterinária e humana, genética molecular, biologia celular e imunologia. Grande parte do trabalho está centrado no conhecimento da fisiopatologia com vista à identificação de estratégias para desenvolvimento de uma vacina e de novas terapêuticas, assim como de alvos para testes diagnósticos e prognósticos. No entanto, e como anteriormente sublinhado, a brucelose é uma doença enlaçada com a pobreza e é fulcral que se encontrem soluções aplicáveis aos países onde a doença é particularmente um problema.

9 Caso clínico Homem de 27 anos, caucasiano, de nacionalidade portuguesa, residente em Lisboa. Veterinário de profissão. Referia brucelose em maio de 2013, diagnosticada por hemoculturas. Cumpriu terapêutica com doxiciclina e rifampicina durante dois meses. Na altura do diagnóstico, apresentava síndrome febril e dorsalgia, não tendo realizado qualquer estudo complementar osteoarticular. Em simultâneo, na história epidemiológica, referia ter realizado um parto de um vitelino, sendo que o dono do animal e outro veterinário também teriam ficado doentes. Nos antecedentes, negava tuberculose ou outras doenças conhecidas, assim como hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxicofílicos. Referia história familiar de possível cancro do cólon no avô. A dois de setembro de 2013 recorreu ao Serviço de Urgência (SU) hospitalar, por aparecimento, uma semana antes, de dor na articulação coxofemoral esquerda de agravamento progressivo, com dor excruciante no dia da admissão, associada a limitação funcional, acrescida de dor osteoarticular na coluna lombar. Sem dor matinal. Inicialmente, automedicou-se com ibuprofeno 600mg de oito em oito horas, com melhoria das queixas álgicas durante algumas horas, sendo que, nos dois dias que antecederam o internamento, revelava melhoria da dor durante apenas uma hora. Referia sensação de febre nas 24 horas antecedentes à admissão, não tendo quantificado. Para esclarecimento do quadro clínico, decidiu-se o seu internamento, pedindo-se hemoculturas e exames analíticos, incluindo serologias de brucelose. Requisitou-se, desde logo, uma Tomografia Computorizada (TC) da região coxofemoral, cujo resultado ficou disponível ainda no SU. A mesma evidenciava pequena erosão na interlinha sacroilíaca esquerda (figura 1). Analiticamente, denotou-se aumento da velocidade de sedimentação e da Proteína C Reativa (PCR), sem leucocitose (tabela 1). Programou-se, também, Ressonância Magnética (RMN) da coluna lombar e anca e ecocardiograma.

10 No decorrer dos primeiros dias de internamento, manteve dor na articulação coxofemoral esquerda e limitação funcional, acompanhada de febre de valor máximo 38,8°C que cedia à terapêutica antipirética. Ao exame objetivo estava vígil, colaborante e orientado no tempo e no espaço. Mucosas coradas e hidratadas. Normotenso, normocárdico e sem sinais de dificuldade respiratória.

84%

**MATCHING BLOCK 2/22**

W

<https://doczz.com.br/doc/548434/livro-de-resumos>

Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Abdómen mole e depressível, indolor à palpação profunda, sem

hepatoesplenomegália e sem sinais de irritação peritoneal. Sem sinais inflamatórios a nível genital. Pulsos palpáveis. Microadenomegalias inguinais esquerdas, móveis e de consistência elástica. Sem adenomegalias cervicais ou axilares. Sem alterações cutâneas. A RMN da anca supracitada revelou sacroileite esquerda com discreto derrame articular. Sem outras alterações ao nível da anca. A nível lombo-sagrado, verificaram-se alterações compatíveis com processo de espondilodiscite (figura 2). O teste de aglutinação em placa (Huddleson) mostrava um título de 1/640. Ao quarto dia de internamento, iniciou-se terapêutica antibiótica com rifampicina e doxiciclina e realizou terapêutica analgésica injetável que resultou em melhoria das queixas álgicas da articulação coxofemoral esquerda. Revelava, ainda, melhor mobilidade apesar de manter limitação funcional. Não obstante a apirexia a surgir a partir do 5º dia, mantinha-se a dúvida de a febre estar mascarada pela utilização de anti-inflamatórios. Na observação, referia dor à mobilização da coxa esquerda, mais intensa à abdução. Nesta data, obteve-se informação parcial de hemocultura com bacilo Gram negativo, posteriormente identificado como *Brucella melitensis*. Por provável focalização osteoarticular de brucelose, iniciou gentamicina ao quinto dia de internamento. Realizou ecocardiograma que não mostrou alterações, nomeadamente imagens sugestivas de vegetações valvulares. Após com discussão com Ortopedia, fez TC da coluna dorso-lombar, sendo observadas alterações



Num estudo realizado com base nos casos de brucelose notificados entre 2002 e 2013, em Portugal, percebeu-se que 60,7% dos mesmos ocorriam no sexo masculino. Metade da totalidade dos infetados eram do grupo etário entre os 36 e os 65 anos. Este estudo veio demonstrar que

63%

**MATCHING BLOCK 4/22**

SA

Carmen Delgado\_Brucelose em Portugal.docx  
(D44172371)

a brucelose continua a ser uma realidade em Portugal e reforça a necessidade de se manter uma vigilância epidemiológica

ativa que permita a deteção precoce de todos os casos de infeção. (Ricardo Jorge & Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2002) A forma mais comum de transmissão da brucelose humana é através de alimentos contaminados ou pelo contacto direto com animais infetados. Num estudo levado a cabo na província do Namibe, em Angola, percebeu-se que a brucelose documentada em profissionais afeta predominantemente criadores de gado iletrados. Há, na verdade, uma relação direta entre a incidência da doença e o estatuto socioeconómico de um país. (Mufinda et al., 2017)

14 A literatura refere que os casos de infeção estão intimamente ligados às condições de trabalho de profissionais expostos a gado, como veterinários, trabalhadores de matadouros e criadores de animais. (Pelerito et al., 2017) Num estudo, percebeu-se que cerca de 29% dos avaliados não apresentava qualquer fator de risco, levantando-se a suspeita de que os produtos de supermercado poderão ser preparados em condições inapropriadas. (Kazak et al., 2016) A brucelose é frequentemente reportada como uma infeção adquirida em laboratório. As características do microorganismo contribuem para um risco acrescido em contexto de laboratório. Além de a bactéria ser facilmente aerossolizada, pode fazer-se acompanhar de sinais e sintomas inespecíficos e, conseqüentemente, não ser equacionada no diagnóstico diferencial de doentes infetados, não sendo notificada a sua suspeita ao laboratório. Isto facilita a sua exposição em meio laboratorial aquando da cultura dos exemplares. Além disso, podem não se verificar as devidas precauções de segurança em laboratórios que raramente recebem microrganismos altamente patogénicos. (Traxler et al., 2013) A transmissão entre humanos, documentada, pela primeira vez, em 1931, conta com 45 casos até à atualidade, sendo possível através da barreira placentária, amamentação, contato sexual e através de tecidos, tais como sangue e medula óssea. Cerca de 61% dos casos foram relatados em recém-nascidos amamentados. (Tuon et al., 2017) Clínica Uma vez que os sintomas observados na brucelose não são específicos, a história clínica e, nomeadamente, os antecedentes epidemiológicos, são fundamentais para o seu diagnóstico. Assim, é pertinente questionar o eventual consumo de leite não pasteurizado e produtos derivados e/ou atividades relacionadas com criação de animais. (Kazak et al., 2016) A brucelose causa, tipicamente, febre, cansaço, irritabilidade, cefaleias e sintomas depressivos. O exame objetivo de doentes com brucelose revela, por vezes, febre, hepatomegalia e esplenomegalia. A febre é caracterizada por ser predominantemente

15 vespertina e raramente atingir os 39°C, intermitente e acompanhada de sudorese com cheiro fétido característico, descrito como o de "palha molhada". (Jiang et al., 2019) As queixas mais comuns em casos de infeção subaguda ou crónica são artralgias e dorsalgias, o que, muitas vezes, culmina na investigação de espondilodiscite duas a três semanas após o início das queixas. Nestes casos, a procura de cuidados médicos só se dá após duas ou três semanas de doença. O sistema osteoarticular, na verdade, é o mais frequentemente envolvido na brucelose focal, com uma percentagem que varia entre 10 e 80%. Os achados osteoarticulares incluem sacroileite, artrite periférica, espondilodiscite, osteomielite e bursite. A artrite representa a complicação mais comum. (Shi et al., 2018) Numa meta-análise realizada na China, em 2018, concluiu-se que a orquite ou a epididimite também constavam na lista de complicações da doença, surgindo em 9% dos homens infetados. (Zheng et al., 2018) Por outro lado, os abscessos testiculares são uma entidade extremamente rara, havendo apenas nove casos na literatura publicados até 2016, sendo de particular importância caracterizar a lesão de forma a evitar orquiectomias desnecessárias. (Petik, 2016) Diagnóstico O diagnóstico laboratorial assenta em três abordagens: 1) isolamento de Brucella a partir de cultura do sangue periférico, sangue medular, amostras de tecido ou líquido cefalorraquidiano ou de outros fluidos; 2) quadro clínico compatível, constituído por artralgias, febre, suores, calafrios, cefaleias e mal-estar, apoiados na deteção de anticorpos específicos em título significativo; 3) métodos de deteção de ácidos nucleicos. A resposta adequada à terapêutica dirigida também é aceite para diagnóstico naqueles que são seronegativos ou que têm culturas negativas para Brucella. A cultura é um dos métodos mais eficazes para diagnóstico de brucelose humana. O declínio do título de IgG é indicativo de erradicação da infeção, ao passo que títulos persistentes ou crescentes podem apontar para persistência da doença. (Bukhari, 2018)

16 O exame serológico de eleição é o teste de aglutinação, considerando-se positivo se revelar um título de pelo menos 1:160. O teste Rosa Bengala é útil para rastreio. Os anticorpos contra a bactéria podem persistir além da recuperação clínica e, portanto, nem sempre é fácil distinguir doença ativa de infeção passada. Nestes casos, o teste de avididade de IgG

toma a sua devida importância, já que uma avidéz elevada sugere memória imunológica ao invés de doença de início recente. Os títulos de IgM aumentam na primeira semana e os de IgG na segunda. Ao fim de quatro semanas de subida, ambas as imunoglobulinas decrescem rapidamente em concomitância com a terapêutica adequada. Os valores de IgG decrescem mais rapidamente do que os de IgM, no entanto, mesmo após erradicação da infeção ativa, estes últimos podem permanecer positivos em títulos baixos por meses ou anos. Por outro lado, níveis elevados de IgA e IgG por mais de seis meses são sinal de infeção crónica ou recidiva. (John E. Bennet, 2015) Adicionalmente, na brucelose, a contagem de leucócitos é geralmente normal ou baixa na altura do diagnóstico, enquanto que a velocidade de sedimentação eritrocitária é variável. Anemia, leucopenia, trombocitopenia e alterações da coagulação podem ser observadas. Contagens mais altas de leucócitos evidenciam, por vezes, envolvimento focal. (Kazak et al., 2016) Segundo a DGS, classificam-se os casos como possíveis, prováveis ou confirmados. Identificam-se os possíveis como aqueles que exibam clínica compatível, os prováveis como os que preencham os critérios clínicos e apresentem história epidemiológica e os confirmados como os que tenham os critérios clínicos e laboratoriais. Critérios clínicos Febre e pelo menos um dos sete critérios seguintes: — Sudorese (profusa, fétida, predominantemente noturna). — Calafrios. — Artralgia. — Astenia. — Depressão. — Cefaleias,

17 — Anorexia. Critérios laboratoriais Pelo menos um dos três critérios seguintes: — Isolamento de *Brucella* spp. patogénica para o humano a partir de uma amostra biológica. — Resposta imunitária específica à *Brucella* patogénica para o humano (teste de aglutinação normalizado, fixação de complemento, ELISA). — Detecção de ácidos nucleicos de *Brucella* spp. patogénica para o humano numa amostra biológica. Critérios epidemiológicos Pelo menos uma das cinco relações epidemiológicas seguintes: — Exposição a alimentos/água contaminados. — Exposição a produtos de um animal contaminado (leite ou laticínios). — Transmissão de animais a seres humanos (secreções ou órgãos contaminados, por exemplo, leucorreia, placenta). — Exposição a uma fonte comum. — Exposição laboratorial/profissional (SINAVE, 2019) Tratamento O tratamento deve ser administrado durante pelo menos seis semanas de forma a reduzir o risco de recorrência, sendo a combinação dos antibióticos rifampicina e doxiciclina a mais usada. (Meng et al., 2018) O tratamento depende, ainda, da eventual presença de doença focal, sendo, nesse caso, necessário tratamento mais prolongado, com duração ótima a variar entre os três e os seis meses. Em caso de focalização osteoarticular, nomeadamente, espondilodiscite e/ou sacroileite, está recomendada, ainda, a associação de aminoglicosídeo. (Kalin Unuvar, 2019) Ainda assim, há evidência de que

91%

MATCHING BLOCK 5/22

W

<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index ...>

os resultados estão relacionados com a duração do tratamento e não tanto com o tipo de regime terapêutico usado. (

Lebre et al., 2014) Um estudo relativo à espondilodiscite brucélica, no qual foi avaliada a eficácia

18 da instituição de terapêutica durante uma média de 48 semanas, apresentou taxas de sucesso de 100%, sem recidivas, sequelas graves ou mortalidade. (Ioannou et al., 2011) Em relação à idade pediátrica, há dois regimes efetivos para dois grupos etários diferentes. Para crianças com idade superior a oito anos, usa-se doxiciclina e rifampicina, ao passo que, para crianças com menos de oito anos, opta-se por trimetoprim/sulfametoxazol e rifampicina, evitando-se a doxiciclina pela possibilidade de descoloração dentária. (Bukhari, 2018) O tratamento da brucelose na gravidez é algo desafiante, uma vez que as tetraciclina, das quais a doxiciclina faz parte, são desaconselhadas. Assim, a preferência recai sobre a combinação entre rifampicina e trimetoprim/sulfametoxazol por seis a oito semanas. Este último está associado a kernicterus neonatal e a sua utilização não está recomendada após as 36 semanas de gestação. Quando usado, deve proceder-se à suplementação com ácido fólico. A brucelose congénita, por sua vez, é uma condição rara e associa-se a morbimortalidade significativa. O tratamento passa por trimetoprim/sulfametoxazol e rifampicina por seis semanas ou trimetoprim/sulfametoxazol por seis semanas e gentamicina na primeira semana. (Bosilkovski et al., 2020) Monitorização da terapêutica Há poucos métodos para monitorizar o tratamento da doença. A recorrência da brucelose é, muitas vezes, difícil de diagnosticar, tendo em conta a frequência de falsos negativos nos exames culturais e a clínica ubíqua. Os testes serológicos revelam-se impróprios para follow-up e nem sempre são informativos para portadores de infeção latente. A reatividade dos antígenos ou os seus títulos não são fiáveis para estimar a eficácia da terapêutica ou a transição para cronicidade. Pelo contrário, a imunofluorescência aos antígenos da bactéria sugere fortemente a persistência da mesma em contexto de cronicidade não responsivo à terapêutica. Assim, este teste revela-se o mais indicado para a monitorização da terapêutica. (Yang et al., 2019)

19 Prevenção A vacinação animal, por si só, é insuficiente para controlar efetivamente a doença. As vacinas *Brucella abortus* S19 e *Brucella melitensis* Rev.1 têm sido usadas em determinados países desenvolvidos, mas ambas induzem

abortos em animais prenhes e, por outro lado, são virulentas para os humanos. Além disso, induzem a formação de anticorpos anti-Brucella que interferem com o diagnóstico serológico. A Rev.1 é resistente à estreptomomicina, um antibiótico passível de ser usado para o tratamento da doença. A S19 é a mais usada em gado, sendo a vacina de referência com a qual as outras são comparadas. Surgiu, no entanto, uma vacina que substituiu a S19 em alguns países, a RB51, derivada de um mutante resistente à rifampicina da B. abortus. Além de estável, tem características abortivas altamente reduzidas. A imunidade induzida é semelhante ou melhor do que a S19. Em contrapartida, é resistente à rifampicina, um dos dois antibióticos mais amplamente aplicados no tratamento da doença. É, à semelhança das vacinas prévias, virulenta para os humanos. Apesar de uma eventual futura ameaça de bioterrorismo, até à data, não há vacinas anti-Brucella aprovadas para administração humana. (Lalsiamthara & Lee, 2017) (Franc et al., 2018) A estratégia mais efetiva para controlar a brucelose humana, na ausência de vacina, é controlar a doença na população animal e, portanto, reduzir a transmissão zoonótica e o número de animais portadores. Áreas de atenção particular são as do saneamento e higiene, da segurança alimentar, biossegurança e técnicas de gestão pecuária que sejam cultural e financeiramente adequáveis às diferentes regiões geográficas. Tal concretiza-se através da combinação entre a vacinação animal, eliminação de animais infetados, desinfecção do ambiente e utilização de equipamentos de proteção individual, assim como da eliminação de conceitos errados, como o da qualidade nutritiva do leite pasteurizado. (Nejad et al., 2020)

20 Discussão do caso clínico O caso clínico selecionado engloba uma multiplicidade de questões, que são abordadas na revisão teórica acima apresentada. Se, por um lado, a atividade profissional do doente é tida como um fator de risco major, acresce ainda a esta a não utilização de equipamento de proteção individual adequado enquanto medida de suscetibilidade. Em termos clínicos, levanta-se a complexidade de se tratar de uma infeção de caráter subagudo ou crónico, já que nos referimos a um doente com antecedentes pessoais de brucelose, com diagnóstico quatro meses antes do episódio atual. Terá sido acompanhado numa outra unidade hospitalar, onde recorreu por síndrome febril e dorsoalgia, não realizando qualquer exame complementar de diagnóstico para esclarecimento da dor osteoarticular. Cumpriu terapêutica com doxiciclina e rifampicina durante dois meses, permanecendo assintomático desde então. O doente recorreu, no entanto, ao Serviço de Urgência Hospitalar em setembro do mesmo ano (2013) com dor na articulação coxofemoral esquerda de agravamento progressivo, que classificava como excruciante no dia da admissão, associada a limitação funcional. A ela juntava-se dor osteoarticular na coluna lombar. Além da febre, não se detetaram outros sintomas. Foi internado para esclarecimento do quadro clínico. Solicitaram-se hemoculturas e exames analíticos, assim como ecocardiograma e RMN das regiões articulares potencialmente atingidas. Na continuação do estudo de complicações da Brucelose, investigou-se a presença de orquiepididimite ou abscesso testicular. O diagnóstico inequívoco foi possível em virtude da combinação de cultura positiva no sangue para Brucella melitensis, o agente etiológico da doença mais comum a nível mundial, com o quadro clínico compatível. A suspeita foi levantada, desde logo, graças ao enquadramento epidemiológico e pelo antecedente pessoal de infeção pela bactéria. Analiticamente, a contagem de leucócitos revelou-se normal. Contagens mais altas de leucócitos chamariam à atenção para um eventual envolvimento focal, tal como aconteceu neste caso, no entanto, o painel não se fez acompanhar de leucocitose. Já a velocidade de sedimentação era alta à admissão, assistindo-se à sua progressiva

21 diminuição ao longo do internamento. O mesmo sucedeu com a PCR, um outro marcador de inflamação. Em contexto de internamento foi feita administração de rifampicina e doxiciclina, acrescentando a estes um aminoglicosídeo, a gentamicina, por evidência de doença focal. Ao longo deste, testemunhou-se uma atenuação das queixas álgicas e da limitação funcional até que, por estabilidade clínica, se decidiu a sua alta ao 26º dia, com os diagnósticos de saída de espondilodiscite e sacroileite esquerda por recorrência de brucelose. Em regime de ambulatório, prescreveu-se rifampicina 600mg em jejum e doxiciclina 100mg de 12 em 12 horas com indicação para associação de terapêutica analgésica (paracetamol 1g de oito em oito horas) se houvesse dor. Após a alta, iniciou seguimento na consulta de Doenças Infecciosas e Medicina Física e Reabilitação. O acompanhamento manteve-se por 53 meses, tendo-se assistido à sua melhoria clínica progressiva. Foi alvo de múltiplas RMN de controlo, que evidenciavam estabilidade radiológica das lesões residuais de espondilodiscite no segmento D11-D12. Decidiu-se a suspensão da antibioterapia após 26 meses de tratamento em consequência da estabilidade clínica, analítica e radiológica. Não obstante a não-intervenção terapêutica posterior, foram mantidas as consultas de rotina, sendo que as mesmas culminaram na deteção da positividade do teste Rosa Bengala a 10 de abril de 2017. Apesar da clínica inocente, revelou-se prudente a realização de exames confirmatórios, até porque as alterações persistentes na RMN poderiam indiciar focalização persistente. O ensaio imunoenzimático ELISA demonstrou serologias positivas para IgG e IgM, com IgA e reação de Wright negativos. O facto de não haver diminuição dos títulos de IgG com a terapêutica tem valor prognóstico, podendo sugerir infeção crónica ou recidiva. Ainda assim, dada a sobreposição imagiológica inocente e a negatividade da IgA, propôs-se a alta da consulta.

22 Pontos de aprendizagem • A brucelose, uma das doenças zoonóticas mais negligenciada a nível global, é uma das três zoonoses mais vulgares em Portugal. Contam-se cerca de 500.000 novos casos por ano em todo o mundo, sendo este um valor subestimado. • *Brucella* spp. consta na lista de agentes com potencialidade para ser utilizado como arma biológica. • A forma mais comum de transmissão da brucelose humana é através de alimentos contaminados ou pelo contacto direto com animais infetados. Em risco de contrair a infeção destacam-se os profissionais expostos a gado, como veterinários, trabalhadores de matadouros e criadores de animais. Além disso, a infeção é passível de ser adquirida em laboratório. • A clínica associada à infeção é inespecífica, causando febre vespertina acompanhada de sudação com cheiro fétido característico, descrito como o de "palha molhada". Cansaço, irritabilidade, cefaleias e sintomas depressivos também são frequentes. O exame objetivo de doentes com brucelose revela, por vezes, febre, hepatomegália e esplenomegália. Nos casos de infeção subaguda ou crónica podem surgir dorsalgias e artralguas, de tal modo que a espondilodiscite deve ser investigada em doentes com este tipo de queixas. • O diagnóstico laboratorial assenta no isolamento do agente, suportado pela deteção de anticorpos específicos em título significativo e em métodos de deteção de ácidos nucleicos. • O tratamento deve ter a duração de pelo menos seis semanas de forma a reduzir o risco de recorrência, sendo a combinação dos antibióticos rifampicina e doxiciclina a mais usada. Depende, ainda, da presença de doença focal, sendo necessário, nesse caso, tratamento mais prolongado, com duração ótima a variar entre os três e os seis meses. Em caso de focalização osteoarticular, nomeadamente, espondilodiscite e/ou sacroileite, está recomendada associação de aminoglicosídeo. • A imunofluorescência para antígenos da bactéria revela-se o teste mais indicado para monitorização da terapêutica.

23 • A prevenção assenta na vacinação animal, saneamento e higiene, segurança alimentar, biossegurança e técnicas de gestão pecuária aplicáveis ao contexto de cada país. Conclusões No diagnóstico diferencial de uma síndrome febril em doentes com fatores de risco exposicionais para brucelose, deve estar sempre contemplada a hipótese diagnóstica. Tal obriga à recorrência aos métodos complementares de diagnóstico que se revelem pertinentes, tais como os culturais e serológicos. Salienta-se, ainda, a relevância dos exames de imagem quando a clínica assim o exija, com vista à identificação das complicações da infeção. Para além da terapêutica antibiótica é, por vezes, necessário recorrer à cirurgia em casos bem definidos, o que implica o envolvimento de equipas multidisciplinares.

24 Bibliografia Bosilkovski, M., Arapović, J., & Keramat, F. (2020). Human brucellosis in pregnancy – an overview. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(4), 415–422. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4499> Bukhari, E. E. (2018).

80%

**MATCHING BLOCK 6/22**

W

<https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896>

Pediatric brucellosis: An update review for the new millennium. In *Saudi Medical Journal* (

Vol. 39, Issue 4, pp. 336–341). Saudi Arabian Armed Forces Hospital. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896> De Figueiredo,

65%

**MATCHING BLOCK 8/22**

W

<https://doi.org/10.1155/2018/5712920>

P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: Review of *Brucella*-host interactions.

In *American Journal of Pathology* (Vol. 185, Issue 6, pp. 1505–1517). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.003>

100%

**MATCHING BLOCK 9/22**

SA

Raquel Trabalho Brucelose.docx (D76387853)

Franc, K. A., Krecek, R. C., Häsler, B. N., & Arenas-Gamboa, A. M. (2018). Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: A call for interdisciplinary action.

In *BMC Public Health* (

Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-5016-y>

<b>80%</b>	<b>MATCHING BLOCK 7/22</b>	<b>W</b> <a href="https://actamedicaportuguesa.com/revista/index...">https://actamedicaportuguesa.com/revista/index ...</a>
Ioannou, S., Karadima, D., Pneumatics, S., Athanasiou, H., Pontikis, J., Zormpala, A., & Sipsas, N. V. (2011). Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiscitis. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 17(5), 756–762. <a href="https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03272.x">https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03272.x</a> Jiang, W., Chen, J., Li, Q., Jiang, L., Huang, Y., Lan, Y., & Li, Y. (2019).		
<b>86%</b>	<b>MATCHING BLOCK 11/22</b>	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a>
Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 19(1). <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a>		
John E. Bennet, R. D. and M. J. B. (2015).		
<b>75%</b>	<b>MATCHING BLOCK 13/22</b>	<b>SA</b> Carol_Alves_2019_final.pdf (D48725750)
Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th ed.). Elsevier.		
Kalin Unuvar, G. (2019).		
<b>87%</b>	<b>MATCHING BLOCK 10/22</b>	<b>SA</b> Raquel Trabalho Brucelose.docx (D76387853)
Current Therapeutic Strategy In Osteoarticular Brucellosis. <i>Northern Clinics of Istanbul</i> . <a href="https://doi.org/10.14744/nci.2019.05658">https://doi.org/10.14744/nci.2019.05658</a>		
<b>100%</b>	<b>MATCHING BLOCK 14/22</b>	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a>
Kazak, E., Akalin, H., Yilmaz, E., Heper, Y., Mistik, R., Sinirtas, M., Özakin, C., Göral, G., & Helvacı, S. (2016). Brucellosis: A retrospective evaluation of 164 cases. <i>Singapore Medical Journal</i> , 57(11), 624–629. <a href="https://doi.org/10.11622/smedj.2015163">https://doi.org/10.11622/smedj.2015163</a> Lalsiamthara, J., & Lee, J. H. (2017). Development and trial of vaccines against Brucella. In <i>Journal of Veterinary Science</i> (Vol. 18, pp. 281–290). Korean Society of Veterinary Science. <a href="https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.S1.281">https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.S1.281</a> Lebre, A., Velez, J., Seixas, D., Rabadão, E., Oliveira, J., Saraiva da Cunha, A., & Silvestre, M. (2014). Espondilodiscite Brucélica: Casuística dos Últimos 25 Anos. <i>Acta Médica Portuguesa</i> .		
<b>98%</b>	<b>MATCHING BLOCK 16/22</b>	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993</a>
Meng, F., Pan, X., & Tong, W. (2018). Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PLoS ONE</i> , 13(2). <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993</a>		
Mufinda, F. C., Boinas, F., & Nunes, C. (2017). Prevalence and factors associated with human brucellosis in livestock professionals. <i>Revista de Saude Publica</i> , 51, 57. <a href="https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006051">https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006051</a>		
25 Nejad, R. B., Krecek, R. C., Khalaf, O. H., Hailat, N., & Arenas-Gamboa, A. M. (2020).		
<b>81%</b>	<b>MATCHING BLOCK 18/22</b>	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071">https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071</a>
Brucellosis in the middle east: Current situation and a pathway forward. In <i>PLoS Neglected Tropical Diseases</i> (Vol. 14, Issue 5, pp. 1–17). Public Library of Science.		

**92%** **MATCHING BLOCK 15/22** **SA** Raquel Trabalho Brucelose.docx (D76387853)  
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071> Pelerito, A., Cordeiro, R., Matos, R., Santos, M. A., Soeiro, S., Santos, J., Manita, C., Rio, C., Santo, M., Paixão, E., Nunes, A., & Nuncio, S. (2017). Human brucellosis in Portugal— Retrospective analysis of suspected clinical cases of infection from 2009 to 2016. *PLoS ONE*, 12(7).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179667>

Petik, B. (2016). A very rare complication of brucellosis. *International Braz J Urol*, 42(5), 1037– 1039.  
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0641> Ricardo Jorge, D., & Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. (2002). Gráfico 1: Distribuição dos casos de brucelose, 2002 e 2013. Gráfico 2: Distribuição de casos de brucelose por género e grupo etário, 2002-2013. desconhecido M F N o total de casos analisados N o casos positivos % casos positivos Nacional de Saúde \_ Instituto Observações\_ Boletim Epidemiológico. [www.insa.pt](http://www.insa.pt)

**100%** **MATCHING BLOCK 17/22** **W** <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500>  
 Shi, Y., Gao, H., Pappas, G., Chen, Q., Li, M., Xu, J.,

Lai, S., Liao, Q., Yang, W., Yi, Z., Rouzi, Z., & Yu, H. (2018).

**96%** **MATCHING BLOCK 19/22** **W** <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500>  
 Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. *PLoS ONE*, 13(11).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500>

SINAVE, E. (2019). Definições de caso de doenças transmissíveis - doenças de notificação obrigatória. Traxler, R. M., Lehman, M. W., Bosserman, E. A., Guerra, M. A., & Smith, T. L. (2013). A literature review of laboratory-acquired brucellosis. In *Journal of Clinical Microbiology* (Vol. 51, Issue 9, pp. 3055–3062). <https://doi.org/10.1128/JCM.00135-13> Tuon, F. F., Gondolfo, R. B., &

**100%** **MATCHING BLOCK 21/22** **W** [https://www.agrodefesa.go.gov.br/files/Prevale ...](https://www.agrodefesa.go.gov.br/files/Prevale...)  
 Cerchiar, N. (2017). Human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review.

In *Tropical Medicine and International Health* (Vol. 22, Issue 5, pp. 539–546). Blackwell Publishing Ltd.  
<https://doi.org/10.1111/tmi.12856> Yang, H., Zhang, G., Luo, P., He, Z., Hu, F., Li, L., Allain, J. P., Li, C., & Wang, W. (2019).

**92%** **MATCHING BLOCK 22/22** **W** <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2>  
 Detection of *Brucellae* in peripheral blood mononuclear cells for monitoring therapeutic efficacy of brucellosis infection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1).

**61%** **MATCHING BLOCK 20/22** **W** <https://doi.org/10.1155/2018/5712920>  
<https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2> Zheng, R., Xie, S., Lu, X., Sun, L., Zhou, Y., Zhang, Y., & Wang, K. (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. In *BioMed Research International* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/5712920> 26

Agradecimentos Dedico um agradecimento especial à Doutora Maria José Manata, por todo o apoio dedicado ao longo da redação do presente trabalho. Agradeço, ainda, ao Professor Doutor Fernando Maltez pela orientação do mesmo.

27 Anexos Figura 1. TC coxofemoral realizada no Serviço de Urgência, na admissão a 02/09/2013. Na interlinha sacroiliaca esquerda assinala-se uma pequena erosão (mais provável) ou eventual microgeodo subcondral, sem densificação

subcondral associada nem líquido articular. Nas partes moles abrangidas não se expressam alterações, nomeadamente derrame articular, coleções/abscessos ou densificações anômalas.

28 Figura 2. RMN da coluna lombo-sagrada realizada em regime de internamento, a 04/09/2013. Alteração de sinal a interessar os corpos vertebrais de D11 e D12, traduzida por hipossinal em T1, hiperssinal em T2 e franco hiperssinal em T2 STIR. As áreas supra-mencionadas apresentam reforço de sinal após injeção EV de contraste. Igualmente, ao nível do espaço interssomático D11/D12, observamos a presença de área de aspeto nodular, a reforçar após injeção EV de contraste. As alterações são compatíveis com processo de espondilodiscite.

29 Figura 3. TC da coluna dorsal realizada em regime de internamento, a 12/09/2013. Observam-se alterações erosivas dos pratos inferior de D11 e superior de D12 com reação de esclerose da medular óssea adjacente, aspetos em relação com espondilite brucélica.

30 Figura 4. RMN da coluna dorsal e lombar e da bacia realizada em regime de follow-up, a 18/12/2014. Espaço intervertebral D11/D12 com altura reduzida e irregularidade das plataformas vertebrais, disco intersomático com hipossinal em T2. Atenuação de hiperssinal na sequência STIR na plataforma inferior de D11. Ligeira depressão da plataforma superior de D11, conhecida. Medula espinhal com calibre normal e contorno regular na extensão visualizada, sem anomalia focal de sinal do parênquima respetivo nas ponderações efetuadas. Aspetos descritos compatíveis com evolução favorável de processo inflamatório/infeccioso conhecido, tratado.

31 Figura 5. RMN da coluna dorsal, realizada em regime de follow-up, a 03/12/2015. Estabilidade radiológica das anomalias sequelares de espondilodiscite no segmento D11-D12. Persiste discreto reforço do sinal da região subcondral da plataforma inferior de D11 após a injeção EV de gadolínio, traduzindo fenómenos inflamatórios residuais, aspetos frequentes no processo evolutivo de espondilodiscite.

32 Figura 6. RMN da coluna dorsolombar, realizada em regime de follow-up, a 20/10/2017. Em análise comparativa com o exame de 03/12/2015 e em relação aos aspetos residuais de processo de espondilodiscite D11/D12, assinala-se global sobreponibilidade dos aspetos descritos no exame de referência, observando-se irregularidade das plataformas vertebrais inferior de D11 e superior de D12, diminuição do espaço interssomático, com discretas áreas de hipossinal T1 e T2 das plataformas vertebrais e com realce após gadolínio, em relação com aspetos de resolução de espondilodiscite. Não se identificam lesões de novo.

33 Consentimento Informado

34 Parecer da Comissão de Ética

### Hit and source - focused comparison, Side by Side

**Submitted text** As student entered the text in the submitted document.  
**Matching text** As the text appears in the source.

1/22	SUBMITTED TEXT	34 WORDS	100% MATCHING TEXT	34 WORDS
	O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentado. 4		O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados. 7	
	SA Leptospirose em Portugal - a propósito de um caso clínico (Milton Rosa 16299).pdf (D109660374)			

2/22	SUBMITTED TEXT	14 WORDS	84% MATCHING TEXT	14 WORDS
	Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Abdómen mole e depressível, indolor à palpação profunda, sem		Auscultação cardiopulmonar sem alterações de relevo. Abdómen mole e depressível, indolor à palpação, hepatoesplenomegalia, sem	
	W <a href="https://doczz.com.br/doc/548434/livro-de-resumos">https://doczz.com.br/doc/548434/livro-de-resumos</a>			

12/22	SUBMITTED TEXT	17 WORDS	91% MATCHING TEXT	17 WORDS
	B. abortus, B.suis, B. melitensis, B. ovis e raramente B. canis) podem provocar doença no homem.		B. abortus, B. suis, B. melitensis, B. ovis e raramente B. canis) capazes de provocar doença no Homem.	
	SA 1_D3_Brucelose.pdf (D25715563)			

3/22	SUBMITTED TEXT	24 WORDS	79% MATCHING TEXT	24 WORDS
	na lista de agentes com potencialidade para ser utilizado como arma biológica aumentou a preocupação das autoridades responsáveis pela saúde humana e animal.		na lista de agentes com potencial para serem utilizados como arma biológica, aumentou a preocupação das autoridades responsáveis pela saúde humana e animal,	
	SA RossanaRoque_Brucella.docx (D58875167)			

4/22	SUBMITTED TEXT	20 WORDS	63% MATCHING TEXT	20 WORDS
	a brucelose continua a ser uma realidade em Portugal e reforça a necessidade de se manter uma vigilância epidemiológica		a 2016 e continua a ser uma realidade de preocupação nacional. Este estudo reforça a necessidade de se manter uma vigilância epidemiológica	
	SA Carmen Delgado_Brucelose em Portugal.docx (D44172371)			

5/22	SUBMITTED TEXT	20 WORDS	91% MATCHING TEXT	20 WORDS
	os resultados estão relacionados com a duração do tratamento e não tanto com o tipo de regime terapêutico usado. (		os resultados estão relacionados com a duração do tratamento e não com com o tipo de regime terapêutico usado. 25	
	<b>W</b> <a href="https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/downloadSuppFile/4117/1653">https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/downloadSuppFile/4117/1653</a>			

6/22	SUBMITTED TEXT	14 WORDS	80% MATCHING TEXT	14 WORDS
	Pediatric brucellosis: An update review for the new millennium. In Saudi Medical Journal (		Pediatric brucellosis An update review for the new millennium Elham E. Bukhari Saudi Medical Journal	
	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896">https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21896</a>			

8/22	SUBMITTED TEXT	24 WORDS	65% MATCHING TEXT	24 WORDS
	P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: Review of Brucella-host interactions.		P. De Figueiredo, T. A. Ficht, A. Rice-Ficht, C. A. Rossetti, and L. G. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis review of Brucella- host interactions,"	
	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5712920">https://doi.org/10.1155/2018/5712920</a>			

9/22	SUBMITTED TEXT	29 WORDS	100% MATCHING TEXT	29 WORDS
	Franc, K. A., Krecek, R. C., Häsler, B. N., & Arenas-Gamboa, A. M. (2018). Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: A call for interdisciplinary action.		Franc, K.A.; Krecek, R.C.; Häsler, B.N.; Arenas-Gamboa, A. M. 2018. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action.	
	<b>SA</b> Raquel Trabalho Brucelose.docx (D76387853)			

7/22	SUBMITTED TEXT	26 WORDS	80% MATCHING TEXT	26 WORDS
	Ioannou, S., Karadima, D., Pneumaticos, S., Athanasiou, H., Pontikis, J., Zormpala, A., & Sipsas, N. V. (2011). Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiscitis.		Ioannou S, Karadima D, Pneumaticos S, Athanasiou H, Pontikis J, Zormpala A, et al. Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiscitis.	
	<b>W</b> <a href="https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/downloadSuppFile/4117/1653">https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/downloadSuppFile/4117/1653</a>			

<b>11/22</b>	<b>SUBMITTED TEXT</b>	22 WORDS	<b>86% MATCHING TEXT</b>	22 WORDS
<p>Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. BMC Infectious Diseases, 19(1). <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a></p>		<p>Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. BMC Infect Dis 19, 439 (2019). <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a></p>		
<p><b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a></p>				
<b>13/22</b>	<b>SUBMITTED TEXT</b>	14 WORDS	<b>75% MATCHING TEXT</b>	14 WORDS
<p>Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th ed.). Elsevier.</p>		<p>Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier</p>		
<p><b>SA</b> Carol_Alves_2019_final.pdf (D48725750)</p>				
<b>10/22</b>	<b>SUBMITTED TEXT</b>	11 WORDS	<b>87% MATCHING TEXT</b>	11 WORDS
<p>Current Therapeutic Strategy In Osteoarticular Brucellosis. Northern Clinics of Istanbul. <a href="https://doi.org/10.14744/NorthernClinicsofIstanbul.2019.6.415-420">https://doi.org/10.14744/NorthernClinicsofIstanbul.2019.6.415-420</a></p>		<p>Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis. Northern Clinics of Istanbul, 6: 415-420. DOI: 10.14744/NorthernClinicsofIstanbul.2019.6.415-420</p>		
<p><b>SA</b> Raquel Trabalho Brucelose.docx (D76387853)</p>				
<b>14/22</b>	<b>SUBMITTED TEXT</b>	13 WORDS	<b>100% MATCHING TEXT</b>	13 WORDS
<p>Kazak, E., Akalin, H., Yilmaz, E., Heper, Y., Mistik, R., Sirtas, M.,</p>		<p>Kazak E, Akalin H, Yilmaz E, Heper Y, Mistik R, Sirtas M.</p>		
<p><b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5">https://doi.org/10.1186/s12879-019-4081-5</a></p>				
<b>16/22</b>	<b>SUBMITTED TEXT</b>	27 WORDS	<b>98% MATCHING TEXT</b>	27 WORDS
<p>Meng, F., Pan, X., &amp; Tong, W. (2018). Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE, 13(2). <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993</a></p>		<p>Meng F, Pan X, Tong W (2018) Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE 13(2): e0191993. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993</a></p>		
<p><b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993</a></p>				

18/22	SUBMITTED TEXT	17 WORDS	81% MATCHING TEXT	17 WORDS
	Brucellosis in the middle east: Current situation and a pathway forward. In PLoS Neglected Tropical Diseases (		Brucellosis in the Middle East: Current situation and a pathway forward Advertisement • plos.org • create account • sign in PLOS Neglected Tropical Diseases •	
	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071">https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071</a>			

15/22	SUBMITTED TEXT	48 WORDS	92% MATCHING TEXT	48 WORDS
	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071">https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008071</a> Pelerito, A., Cordeiro, R., Matos, R., Santos, M. A., Soeiro, S., Santos, J., Manita, C., Rio, C., Santo, M., Paixão, E., Nunes, A., & Nuncio, S. (2017). Human brucellosis in Portugal—Retrospective analysis of suspected clinical cases of infection from 2009 to 2016. PLoS ONE, 12(7). <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179667">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179667</a>		<a href="https://doi.org/10.1177/0300985814540545">https://doi.org/10.1177/0300985814540545</a> Pelerito, A.; Cordeiro, R.; Matos, R.; Santos, M. A.; Soeiro, S.; Santos, J.; Manita, C.; Rio, C.; Santo, M.; Paixão, E.; Nunes, A.; Nuncio, S. 2017. Human brucellosis in Portugal—Retrospective analysis of suspected clinical cases of infection from 2009 to 2016. PLOS One, 12(7): e0179667. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179667">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179667</a>	
	<b>SA</b> Raquel Trabalho Brucelose.docx (D76387853)			

17/22	SUBMITTED TEXT	13 WORDS	100% MATCHING TEXT	13 WORDS
	Shi, Y., Gao, H., Pappas, G., Chen, Q., Li, M., Xu, J.,		Shi Y, Gao H, Pappas G, Chen Q, Li M, Xu J,	
	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500</a>			

19/22	SUBMITTED TEXT	14 WORDS	96% MATCHING TEXT	14 WORDS
	Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. PLoS ONE, 13(11). <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500</a>		Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. PLoS ONE 14(6): e0219110. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219110">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219110</a>	
	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205500</a>			

21/22	SUBMITTED TEXT	12 WORDS	100% MATCHING TEXT	12 WORDS
	Cerchiar, N. (2017). Human-to-human transmission of Brucella – a systematic review.		Cerchiar N. Human to human transmission of Brucella – a systematic review.	
	<b>W</b> <a href="https://www.agrodefesa.gov.br/files/Prevalencia_brucelose.pdf">https://www.agrodefesa.gov.br/files/Prevalencia_brucelose.pdf</a>			

22/22	SUBMITTED TEXT	22 WORDS	92% MATCHING TEXT	22 WORDS
	Detection of Brucellae in peripheral blood mononuclear cells for monitoring therapeutic efficacy of brucellosis infection. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 8(1).		Detection of Brucellae in peripheral blood mononuclear cells for monitoring therapeutic efficacy of brucellosis infection   Antimicrobial Resistance & Infection Control	
	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2">https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2</a>			

20/22	SUBMITTED TEXT	49 WORDS	61% MATCHING TEXT	49 WORDS
	<a href="https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2">https://doi.org/10.1186/s13756-019-0607-2</a> Zheng, R., Xie, S., Lu, X., Sun, L., Zhou, Y., Zhang, Y., & Wang, K. (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. In BioMed Research International (Vol. 2018). Hindawi Limited.		<a href="https://doi.org/10.1155/2018/5712920">https://doi.org/10.1155/2018/5712920</a> Rongjiong Zheng, Songsong Xie, Lu, Lihua Sun, Yan Zhou, Yuexin Zhang, Kai Wang, " A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Manifestations of Human Brucellosis in China", BioMed Research International, vol. 2018, Article ID 5712920, 10 pages, 2018.	
	<a href="https://doi.org/10.1155/2018/5712920">https://doi.org/10.1155/2018/5712920</a> 26		<a href="https://doi.org/10.1155/2018/5712920">https://doi.org/10.1155/2018/5712920</a>	
	<b>W</b> <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5712920">https://doi.org/10.1155/2018/5712920</a>			

Relatório do Urkund