

TENDÊNCIAS TEMPORAIS DA BRUCELOSE HUMANA: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PORTUGAL E A UNIÃO EUROPEIA

TEMPORAL TRENDS OF HUMAN BRUCELLOSIS: COMPARATIVE STUDY BETWEEN PORTUGAL AND THE EUROPEAN UNION

TENDENCIAS TEMPORALES DE LA BRUCELOSIS HUMANA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PORTUGAL Y LA UNIÓN EUROPEA

Maria Isabel Barreiro Ribeiro (xilote@ipb.pt)*

Celeste da Cruz Meirinho Antão (celeste@ipb.pt)**

António José Gonçalves Fernandes (toze@ipb.pt)***

RESUMO

Embora tenha havido grande progresso no controlo da brucelose, ainda existem regiões onde a infeção persiste em animais domésticos e, consequentemente, a transmissão para a população humana ocorre com frequência, provocando brucelose aguda e crónica. Neste contexto, este estudo teve como objetivos caracterizar e detetar alterações das tendências temporais relativas à brucelose em Portugal e na União Europeia (UE) e comparar as médias registadas por cada 100 mil residentes. Trata-se de um estudo retrospectivo, desenvolvido com base em dados secundários sobre o número de casos de brucelose em Portugal e na UE notificados e registados, entre 2007 e 2017, e dados da população residente. Os dados foram analisados através do *software Joinpoint*, versão 4.6.0.0, para estimar a regressão para cada tendência. Para comparar as médias dos casos notificados em Portugal e na UE, foi utilizado o *software IBM SPSS* versão 25.0 e aplicado o teste *t-Student* para amostras emparelhadas. Os resultados mostram que, em ambas as regiões estudadas, registou-se uma diminuição nos casos notificados de brucelose. As variações percentuais anuais no período analisado, para Portugal e para a UE, foram de -9,4% e -4,6%, respetivamente, para um intervalo de confiança de 95%. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as médias registadas, por cada 100 mil residentes, de casos notificados de brucelose em Portugal e na UE ($p\text{-value} < 0,05$). Portugal regista mais do quádruplo de casos notificados comparativamente à UE no período analisado. Estes resultados revelaram a existência de uma tendência de diminuição de casos de brucelose quer em Portugal quer na UE, sendo a diminuição mais acentuada em Portugal.

Palavras Chave: brucelose humana, infeção contagiosa, Portugal, União Europeia.

ABSTRACT

Although there has been great progress in controlling the brucellosis disease, there are still regions where infection persists in domestic animals and consequently transmission to the human population occurs frequently, causing acute and chronic brucellosis. In this context, this study aimed to

characterize and detect changes in temporal trends related to brucellosis in Portugal and in the European Union (EU) and to compare the means recorded per 100 thousand residents. This is a retrospective study, based on secondary data about the number of notified and recorded cases of brucellosis in Portugal and the EU between 2007 and 2017 and resident population data. The data were analyzed through the software Joinpoint, version 4.6.0.0, to estimate the regression for each trend. In order to compare the means of the cases notified in Portugal and EU, the software SPSS version 25.0 and the t-Student test for paired samples were used. The results show that, in both regions, there was a decrease in notified cases of brucellosis. The annual percentage variation in the period analyzed for Portugal and the EU were -9.4% and -4.6%, respectively, for a 95% confidence interval. There were statistically significant differences between the notified averages for each 100 thousand residents of notified cases of brucellosis in Portugal and EU (p -value < 0.05). Portugal registers more than four times the cases notified when compared to EU in the analyzed period. The results showed a decrease trend in brucellosis cases both in Portugal and EU in the same period. Results, also, revealed that the downward trend was more marked in Portugal.

Keywords: human brucellosis, contagious infection, Portugal, European Union.

RESUMEN

Aunque ha habido gran progreso en el control de la brucelosis, todavía existen regiones donde la infección persiste en animales domésticos y, consecuentemente, la transmisión a la población humana ocurre con frecuencia, provocando brucelosis aguda y crónica. En este contexto, este estudio tuvo como objetivos caracterizar y detectar cambios en las tendencias temporales de la brucelosis en Portugal y en la Unión Europea (UE) y comparar las medias registradas por cada 100 mil habitantes. Se trata de un estudio retrospectivo, desarrollado con base en datos secundarios sobre el número de casos de brucelosis en Portugal y en la UE, notificados y registrados entre 2007 y 2017, y datos de la población residente. Los datos fueron analizados a través del *software Joinpoint*, versión 4.6.0.0, para estimar la regresión para cada tendencia. Para comparar las medias de casos notificados en Portugal y en la UE, se utilizó el *software IBM SPSS* versión 25.0 y se aplicó la prueba de *t-Student* para muestras pareadas. Los resultados muestran que, en ambas regiones estudiadas, se registró una disminución en los casos notificados de brucelosis. Las variaciones porcentuales anuales en el período analizado, en Portugal y en la UE fueron -9,4% y -4,6%, respectivamente, para un intervalo de confianza del 95%. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias por cada 100 mil residentes de casos de brucelosis en Portugal y en la UE (p -value < 0,05). Portugal tiene más de cuatro veces los casos notificados en comparación con la UE durante el período analizado. Los resultados revelaron que existe una tendencia a la disminución de los casos de brucelosis en Portugal y en la UE en el mismo período y una disminución más acentuada en Portugal.

Palabras clave: brucelosis humana, infección contagiosa, Portugal, Unión Europea.

* Professora Adjunta do Departamento de Ciências Sociais e Exatas, Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança, Portugal. Mestre em Gestão pela Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. Doutorada em Economia pela Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal. Investigadora Integrada do Centro de Investigação de Montanha. Campus de Santa Apolónia - 5300-253 Bragança, Portugal.

**Professora Adjunta do Departamento de Enfermagem, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico de Bragança, Portugal.

Mestre em Promoção/Educação para a Saúde pela Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal.
Doutorada em Desenvolvimento e Intervenção Psicológica pela Universidade da Estremadura, Badajoz, Espanha.
Investigadora da Unidade de Investigação em Ciências da Saúde: Enfermagem – Núcleo da Escola de Saúde do Instituto Politécnico de Bragança, Portugal.

***Professor Adjunto do Departamento de Ciências Sociais e Exatas, Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança, Portugal.
Mestre em Gestão pela Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

Doutorado em Gestão pela Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal.

Investigador Integrado do Centro de Investigação de Montanha. Campus de Santa Apolónia - 5300-253 Bragança, Portugal.

Submitted: 23th April 2019

Accepted: 22th March 2020

INTRODUÇÃO

A brucelose ocorre em todo o mundo, mas a região do Mediterrâneo tem sido particularmente afetada. É, nos países que possuem práticas desadequadas na área de saúde pública e proteção da saúde animal, que a brucelose é mais prevalente. As áreas de alto risco de infecção por brucelose são os países da Bacia do Mar Mediterrâneo (Portugal, Espanha, Sul da França, Itália, Grécia, Turquia, Norte da África), países da América do Sul e Central, Ásia, África, Caraíbas e Próximo Oriente (Memish & Balkhy, 2004; Galińska & Zagórski, 2013; Lebre, Velez, Seixas *et al.*, 2014).

A brucelose é uma infecção causada por uma bactéria, aeróbica Gram-negativa, a *Brucella spp.*, que é facilmente destruída pela ebulição ou pasteurização (Lytras, Danis & Dounias, 2016). Estas bactérias apresentam-se como cocobacilos intracelulares, sem mobilidade e aparecem normalmente isolados ou, com menor frequência, aos pares ou em cadeias curtas, podendo infectar uma ampla variedade de espécies de mamíferos, incluindo seres humanos (Lytras, Danis & Dounias, 2016).

A temperaturas abaixo de 5° C, o seu crescimento e multiplicação são inibidos, mas persistem mesmo a temperaturas de congelação (Pessegueiro, Barata & Correia, 2003). Cinco das doze espécies de *Brucella spp.* conhecidas podem infectar humanos (*Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis* e raramente *Brucella canis*) (Acha & Szyfres, 2003; Whatmore, Davison, Cloeckert, Dahouk, Zygmunt, Brew *et al.*, 2014; Scholz, Revilla-Fernández, Al Dahouk, Hammerl, Zygmunt, Cloeckert *et al.*, 2016). Os seres humanos são infectados por contato direto ou indireto com animais infectados, placentas ou fetos abortados, através de danos na pele, mucosas e vias aéreas, ou com produtos de origem animal contaminados, incluindo leite não pasteurizado e laticínios (Ahmed, Zheng & Liu, 2016; Ariza, Bosilkovski, Cascio *et al.*, 2007). A brucelose é também transmissível entre seres humanos, por via transplacentária, amamentação, relação sexual e tecidos, como sangue e medula óssea e por outras vias tais como o transplante de órgãos (Kardjadj, 2016; Tuon, Gondolfo & Cerchiari, 2017). O período de incubação da bactéria pode variar de cinco a sessenta dias e os sintomas (como por exemplo febre, fraqueza e dor nas articulações) podem aparecer de forma aguda (Espinosa, Castillejos & Abad, 1999; ECDC, 2019). Apesar de apresentar uma taxa de mortalidade residual, esta doença causa incapacidade substancial (Solera, Lozano & Martinez-Alfaro, 2004) podendo evoluir para complicações músculo-esqueléticas, neurológicas e cardiovasculares crónicas (Buzgan, Karahocagil, Irmak *et al.*, 2010). Para além de diminuir a qualidade de vida dos indivíduos (Pappas, Akritidis, Bosilkovski & Tsianos, 2005), a brucelose nos animais, por estar associada a abortos, partos prematuros e redução da produção de leite, pode ter um impacto económico substancial que se faz notar sobretudo em áreas de poucos recursos e nas populações mais pobres, onde a pecuária ainda é uma fonte importante de rendimento e alimento (Ariza, Bosilkovski, Cascio, Colmenero, Corbel, *et al.*, 2007; Roth, Zinsstag, Orkhon *et al.*, 2003; Whatmore, 2009).

De acordo com o *Annual Epidemiological Report*, em 2016, no continente Europeu, as taxas de notificação de brucelose mais elevadas, foram registadas nos estados do sul da Europa, designadamente, Grécia, Portugal e Itália. O grupo etário mais atingido foi o dos 45 aos 64 anos de idade. Por sexo, as taxas de notificação registadas, no mesmo ano, foram de 0,17 por cada 100 mil indivíduos no sexo masculino e de 0,12 por cada 100 mil indivíduos no sexo feminino. Indivíduos em contacto direto com animais domésticos infectados (bovinos, ovelhas, cabras, porcos) têm um risco acrescido de contágio pelo facto de estarem expostos a um ambiente altamente contaminado. Além disso, cães de gado e animais selvagens,

designadamente, lebres, coelhos selvagens, veados e raposas infetados podem também ser reservatórios da bactéria (Pelerito, Cordeiro, Matos, Santos, Soeiro, Santos, *et al.*, 2017).

Em Portugal, nos últimos cinco anos (2014-2018), o maior número de casos notificados foi na Região de Saúde do Norte, sendo que os indivíduos eram na sua maioria do sexo masculino com idades compreendidas entre os 45 e os 54 anos. A incidência de brucelose tem apresentado sempre grandes assimetrias regionais, associadas à criação e comércio de gado, envolvendo, principalmente, os mesmos cinco distritos da orla fronteiriça do continente, nomeadamente, Bragança, Vila Real, Guarda, Castelo Branco e Portalegre (DGS, 2001 e 2013). Em Portugal e de acordo com o relatório 2009-2012 da Direção-Geral da Saúde, esta doença é de declaração obrigatória e, ainda, uma das três zoonoses mais incidente, com casos humanos notificados em todas as regiões do Continente. Além de ser uma zoonose de declaração obrigatória em humanos, é também de declaração obrigatória em animais. As ações de luta contra a brucelose dos pequenos ruminantes, em Portugal, iniciaram-se através de campanhas de controlo da doença por Decreto-Lei nº. 39209/53 de 14 de maio. A não erradicação não tem sido alcançada como seria de desejar. As razões apontadas são diversas, designadamente, o facto do perfil da brucelose nos pequenos ruminantes ter apresentado transformações ao longo do tempo, a pouca sensibilidade dos produtores portugueses para os prejuízos económicos causados pela doença e a movimentação animal, cujo combate tem envolvido esforços consideráveis (DGV, 2012). A prevenção e o controlo de agentes de doenças devem ser sempre prioridade também em investigações da sanidade animal (Aires, Coelho & Silveira Neto, 2018).

Pelo exposto, justifica-se a realização deste trabalho de investigação com os seguintes objetivos: caracterizar e detetar alterações das tendências temporais relativas à brucelose em Portugal e na União Europeia (UE) e comparar as médias registadas, em Portugal e na UE, por cada 100 mil residentes no período de 2007 a 2017.

1. MATERIAL E MÉTODOS

Para atingir os objetivos propostos, realizou-se um estudo retrospectivo, quantitativo e analítico, desenvolvido com base em dados secundários sobre o número de casos de brucelose em Portugal e na UE notificados entre 2007 e 2017, disponíveis no *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. A estes acrescem os dados populacionais, nomeadamente, a população residente em Portugal e na UE, referentes ao mesmo período, publicados pela PORDATA (2018). Inicialmente, calcularam-se as taxas brutas de incidência de brucelose em Portugal e na UE. Nos modelos, a variável dependente (Y) é dada pelas "taxas brutas de incidência de brucelose", enquanto que a variável "anos em análise (2007-2017)" é considerada a variável independente (X). Para estimar os modelos de regressão linear segmentada foi utilizado o *software Joinpoint*, versão 4.6.0.0. O *software* executa uma regressão linear segmentada para estimar a variação percentual anual (VPA) e identificar pontos em que há modificação da tendência. A partir da inclinação estimada para cada segmento de reta é calculada a VPA e a sua significância estatística, estimada pelo método dos mínimos quadrados por um modelo linear generalizado, assumindo que as taxas seguem uma distribuição de *Poisson* e que a variação das taxas não é constante ao longo do período. Para cada segmento de reta, com inclinação estimada, foram calculados os limites do Intervalo de Confiança (IC) para um nível de confiança de 95% testando-se a hipótese nula de a VPA ser igual a zero (H_0 : VPA = 0) contra a hipótese alternativa de a VPA ser diferente de zero (H_1 : VPA $\neq$ 0).

Para comparar as médias dos casos notificados em Portugal e na UE foi utilizado o *software IBM SPSS* versão 25.0 e aplicado o teste paramétrico de *t-Student*, para amostras emparelhadas. Este teste permite testar a hipótese nula das médias do número de casos notificados em Portugal e na UE por 100 mil habitantes serem iguais ($H_0: \mu_{\text{Portugal}} = \mu_{\text{UE}}$) contra a hipótese alternativa das médias serem diferentes ($H_1: \mu_{\text{Portugal}} \neq \mu_{\text{UE}}$), em que μ é a média.

Para a execução do estudo analítico foi utilizado um grau de confiança ($1 - \alpha$) de 95% a que corresponde um nível de significância (α) de 5%. A regra de decisão estatística é rejeitar a hipótese nula quando *p-value* (valor de prova ou probabilidade de significância) é inferior ao nível de significância. Valor de prova ou probabilidade de significância é o nível de significância mais baixo para o qual é possível rejeitar a hipótese nula (Maroco, 2018).

2. RESULTADOS

Em 2017 foram notificados menos casos por 100 mil habitantes, quer em Portugal, quer na UE. No entanto, em 2010, Portugal notificou maior número de casos (0,831) sendo que, na UE, foi no ano de 2008 (0,147) que se verificou a incidência mais elevada (Tabela 1).

Tabela 1 – Número de casos notificados, incidência de brucelose e população residente em Portugal e na UE de 2007 a 2017

Ano	Número de casos em Portugal	População residente em Portugal	Casos/100 mil em Portugal	Número de casos na UE	População residente na UE	Casos/100 mil na UE
2007	74	10533627	0,703	639	499298904	0,128
2008	56	10564077	0,530	735	501193634	0,147
2009	80	10583859	0,756	548	502630427	0,109
2010	88	10587549	0,831	517	503067728	0,103
2011	76	10571873	0,719	481	503506401	0,096
2012	37	10536963	0,351	503	504605486	0,100
2013	22	10487366	0,210	498	506087169	0,098
2014	50	19431030	0,257	460	507775717	0,091
2015	46	10376073	0,443	437	509408640	0,086
2016	50	10291027	0,486	530	510899431	0,104
2017	16	10309573	0,155	378	512059044	0,074

Fonte: *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*, 2018 e PORDATA, 2018.

As Figuras 1 e 2 mostram que as tendências temporais da incidência da brucelose entre 2007 e 2017, em Portugal e na UE, são únicas e decrescentes sendo que, em Portugal, a VPA foi mais acentuada (-9,42%) do que na UE (-4,60%).

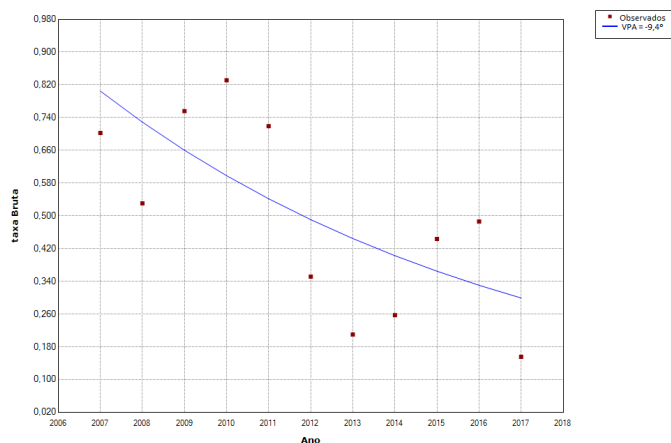


Figura 1: Taxas brutas de incidência de brucelose entre 2007 e 2017 em Portugal

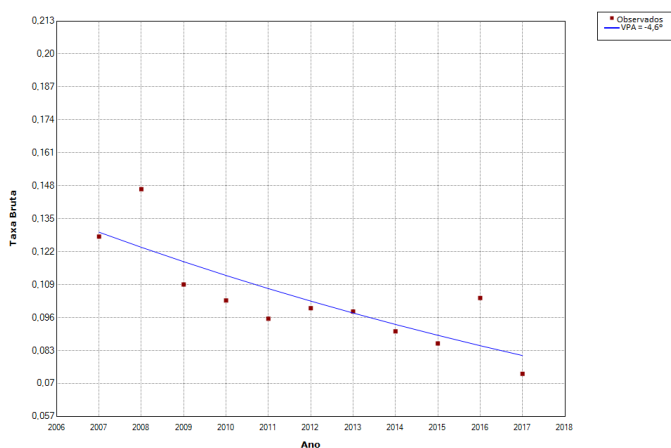


Figura 2: Taxas brutas de incidência de brucelose entre 2007 e 2017 na União Europeia

As médias do número de casos de brucelose notificados no período de 2007 a 2017 (11 anos) em Portugal e na UE por 100 mil residentes revelaram ser, significativamente, diferentes ($p\text{-value} < 0,05$), registando-se quase cinco vezes mais casos notificados em Portugal comparativamente ao verificado na UE (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação das médias do número de casos de brucelose notificados em Portugal e na UE por cada 100 mil residentes

	Média	Anos	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média	Intervalo de Confiança a 95%	p-value
Número de casos/100 mil em Portugal	0,495	11	0,235	0,071	[0,239;-0,543]	0,000*
Número de casos/100 mil na UE	0,103	11	0,020	0,006		

* Existem diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.

Tendo em conta as taxas de variação anuais, é de destacar a pequena variação na UE ao longo da década analisada e variações expressivas em Portugal. De facto, em Portugal, de 2013 para 2014, registou-se um acentuado crescimento de casos de brucelose na ordem dos 127,3%. De 2016 para 2017, verificou-se uma redução do número de casos, de 68% e 28,7% em Portugal e na UE, respetivamente (Figura 3).

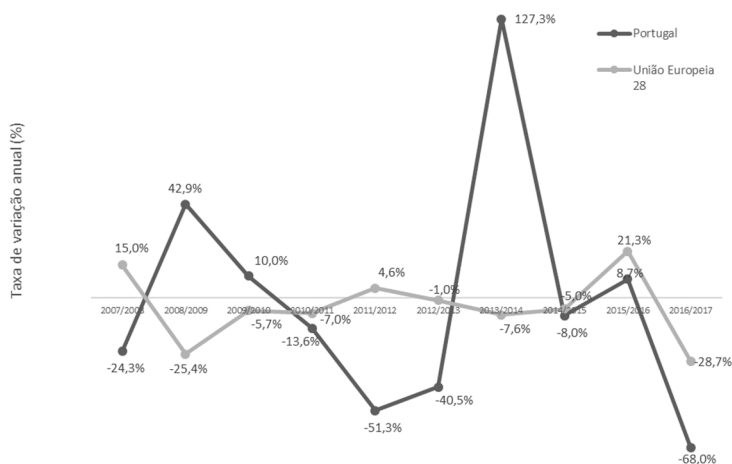


Figura 3: Taxas de variação anual de casos de brucelose no período de 2007 a 2017, em Portugal e na UE

3. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Quer em Portugal quer na UE registou-se uma diminuição nos casos notificados de brucelose. As variações percentuais anuais no período analisado, para Portugal e para a UE, foram de -9,4% e -4,6%, respetivamente. No que diz respeito a Portugal e à brucelose humana, após um pico de incidência nas décadas de 80 e 90 do século passado, tendo atingido a cifra de 1576 casos notificados para o ano de 1989 (Cabrita, Santos & Amaro, 1994; Baldo, Vale, Cardoso & Pinho, 2017; SNS, 2018), a incidência tem vindo a diminuir, sendo notificados, até à data, menos de 100 novos casos a cada ano (SNS, 2018). Na globalidade, nos últimos anos, a incidência da brucelose humana diminuiu substancialmente, refletindo alterações nos parâmetros socioeconómicos, melhorias nos sistemas de reconhecimento e notificação, resultado dos programas de erradicação da brucelose animal e vigilância ativa (Pappas, Papadimitriou, Akritidis, Christou & Tsianos, 2006).

Os resultados mostraram a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos casos de brucelose notificados em Portugal e na UE por cada 100 mil residentes. Para além disso, verificou-se que Portugal registou mais do quadruplo de casos notificados comparativamente à UE no período analisado. Esta realidade poderá ser explicada pela exposição de origem alimentar pelo consumo de produtos alimentares onde a brucelose é endémica em animais (ECDC, 2016). Também, a cultura do consumo de "alimentos saudáveis" incluindo frequentemente leite não pasteurizado ou produtos lácteos podem representar um risco particular. Muitas vezes, há uma resistência considerável em aceitar que esses produtos "saudáveis" podem ser perigosos. O consumo de vegetais crus podem ser contaminados e

apresentar risco. Nas áreas endêmicas, também os turistas que consomem produtos alimentares "étnicos" podem estar, particularmente, em risco (Corbel, 2006).

Como foi referido, a brucelose é uma zoonose com forte correlação entre animal e doenças humanas. Assim, medidas de saúde pública tais como a pasteurização e a educação para a saúde têm diferentes graus de sucesso. Outras medidas a ter em conta são os cuidados de higiene, para limitar os riscos de exposição de algumas atividades ocupacionais (Pessegueiro, Barata & Correia, 2003). Estratégias colaborativas intersectoriais no controlo e prevenção da brucelose tornam-se necessárias (Corbel, 2006).

Em síntese, pode afirmar-se que a brucelose continua a ser uma realidade em Portugal e que estes dados reforçam a necessidade de manter uma vigilância epidemiológica ativa, que permita a deteção precoce de todos os casos de infeção (Pelerito, Cordeiro, Matos, Santos, Soeiro, Santos, *et al.*, 2017; ASAE, 2018). O controlo de animais positivos, para além dos cuidados a ter com os alimentos e o contacto com fontes de contaminação são essenciais para a prevenção da brucelose no ser humano (Corbel, 2006; Lebre, Velez, Seixas *et al.*, 2014; Soares *et al.*, 2015). A brucelose, ainda, é um problema recorrente e, como tal, a adoção de corretas medidas para a manutenção da sanidade animal e da saúde pública são fundamentais.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal) pelo apoio financeiro ao CIMO (UIDB/00690/2020) através de fundos nacionais FCT/MCTES. Os autores agradecem igualmente, à UCISA: E - Núcleo da Escola Superior de Saúde do IPB.

REFERÊNCIAS

- Acha, N.P., & Szyfres, B. (2003). Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals. Washington: Pan American Health Organization (PAHO).
- Ahmed, W., Zheng, K., & Liu, Z.F. (2016). Establishment of chronic infection: Brucella's stealth strategy. *Front Cell Infect Microbiol.*, 6:30.
- Aires, D.M.P., Coelho, K. O., & Silveira Neto, O. J. (2018). Brucelose bovina: aspetos gerais e contexto nos programas oficiais de controlo. *Revista científica de medicina veterinária* disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/oNZhrk8JQ0hsGE5_2018-7-12-17-17-34.pdf
- Ariza, J., Bosilkovski, M., Cascio, A., Colmenero, J., Corbel, M., Falagas, M.E., Memish, Z.A., Hasanjan Roushan, M.R., Rubinstein, E., Sipsas, N.V., Solera, J., Young, E.J., & Pappas, G. (2007). Prospectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. *PLoS Medicine*, 4: e317.
- ASAE (2018). Brucelose. Informação consultada em março de 2019. disponível em: <https://www.asae.gov.pt>
- Baldo, M. J., Vale, F., Adriano Cardoso, A., & Pinho, I. (2017). Trends in Human Brucellosis: A 12-year Study of Admissions in a District Hospital. *Revista de medicina interna*, 24 (3): 191-196.
- Buzgan, T., Karahocagil, M.K., Irmak, H., Baran, A.I., Karsen, H., Evirgen, O., & Akdeniz, H. (2010). Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*, 14 (6): e469-78.
- Cabrita, M., Santos, C., & Amaro, G. (1994). Brucelose Humana: casuística dos serviços de Medicina do Hospital Distrital de Santarém 1986-92. *Rev Port Doenças Infecciosas*, 17: 139-44.
- Corbel, M.J. (2006). Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organization.

DGS (2001). Doenças de Declaração Obrigatória 1996-2000: Regiões e Sub-Regiões de Saúde no Continente Regiões Autónomas, Lisboa: DGS.

DGV (2012). Programa de erradicação da brucelose dos pequenos ruminantes 2012, Portugal. Direção de Serviços de Saúde e Proteção Animal. Direção Geral de Veterinária. Informação consultada em março de 2019. disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwif8rGAmejIAhWJsRQKHxwoCXUQFjAAegQIBhAI&url=http%3A%2F%2Fwww.dgv.min-agricultura.pt%2Fxeov21%2Fattachfileu.jsp%3Flook_parentBoui%3D3037105%26att_display%3Dn%26att_download%3Dy&usg=AOvVaw34ml5mW0nxPtYHR6HSAyxb

DGS (2013). Doenças de Declaração Obrigatória 2009-2012. Informação consultada em março de 2019. disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2008-2012-volume-i-pdf.aspx>

Decreto-Lei Nº. 39209 DE maio DE 1953. Diário do Governo n.º 100/1953, Série I de 1953-05-14. Informação consultada em março de 2019. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/52723>

ECDC (2016). Brucellosis: Annual Epidemiological Report for 2016. Informação consultada em março de 2019 disponível em https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-brucellosis.pdf

ECDC (2019). Facts about brucellosis. disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/brucellosis/facts>

Espinosa, A., Castillejos, M.L., & Abad, L. (1999). Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. Clin Infect Dis, 29: 1440-49.

Galińska E., & Zagórski J. (2013). Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms. Ann Agric Environ Med. 20 (2): 233-238.

Kardjadj, M. (2016). The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria. J Bacteriol Mycol., 3 (2): 1025.

Lebre, A., Velez, J., Seixas, D., Rabadão, E., Oliveira, J., Saraiva da Cunha, J., & Silvestre, M. A. (2014). Brucellar spondylodiscitis: case series of the last 25 years. Acta Med Port, 27 (2): 204-210.

Lytras, T., Danis, K., & Dounias, G. (2016). Incidence patterns and occupational risk factors of human brucellosis in Greece, 2004-2015. In J Occup Environ Med, 7 (4): 221-6.

Maroco, J. (2018). Análise Estatística com o SPSS statistics. Pero Pinheiro: ReportNumber.

Memish, Z.A., & Balkhy, H.H. (2004). Brucellosis and international travel. J Travel Med, 11: 49-55.

Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., & Tsianos, E. (2005). Brucellosis. N Engl J Med, 352: 2325-36.

Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., Tsianos, E.V. (2006). The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis, 6: 91-99.

Pelerito, A., Cordeiro, R., Matos, R., Santos, M., Soeiro, S., & Nuncio, S. (2017). Brucelose humana: análise retrospectiva de casos clínicos suspeitos de infeção entre 2002 e 2013. Informação consultada em março de 2019 disponível em: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2343/3/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_9_2014_artigo6.pdf

Pessegueiro, P.; Barata, C. & Correia, J. (2003). Brucelose - uma revisão sistematizada, Medicina INTERNA, 10 (2): 91-100.

PORDATA (2018). População residente em Portugal. Informação consultada em dezembro 2018. disponível em: <https://www.pordata.pt/>.

Roth, F., Zinsstag, J., Orkhon D., Chimed-Ochir, G., Hutton, G., Cosivi, O., Carrin, G., & Otte, J. (2003). Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: case study. Bull World Health Org, 81 (12): 867-76.

Scholz, H.C., Revilla-Fernández, S., Al Dahouk, S., Hammerl, J.A., Zygmunt, M.S., Cloeckeaert, A., Koylass, M., Whatmore, A.M., Blom, J., Vergnaud, G., Witte, A., Aistleitner, K., & Hofer, E. (2016). *Brucella vulpis* sp. nov., isolated from mandibular lymph nodes of red foxes (*Vulpes vulpes*). *Int J Syst Evol Microbiol.* 66 (5): 2090-8.

SNS (2018). Doenças de declaração obrigatória. Informação consultada em abril de 2019. disponível em:

https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/doencas-de-declaracao-obrigatoria/api/?flg=pt&disjunctive.regiao_de_saude_de_notificacao&disjunctive.residencia_nut_iii&disjunctive.doenca_de_declaracao_obrigatoria&disjunctive.sexo&disjunctive.grupo_etario&q=brucelose&refine.doenca_de_declaracao_obrigatoria=Doen%C3%A7a+de+Creutzfeldt+Jakob&refine.doenca_de_declaracao_obrigatoria=Brucelose&refine.tempo=2018

Soares, C. P. O. C., Teles, J. A.A., Santos, A.F., Silva, Stemberg O. F., Cruz, M. V. R. A., & Silva-Júnior, F. F. (2015). Prevalence of *Brucella* spp in humans. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 23 (5): 919- 926.

Solera, J., Lozano, E., & Martinez-Alfaro, E. (2004) Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. Informação consultada em março de 2019 disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040317>

Surveillance Atlas of Infectious Diseases (2018). Informação consultada em dezembro de 2018. disponível em: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

Tuon, F.F., Gondolfo, R.B., & Cerchiari, N. (2017). Human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review. *Tropical Medicine and International Health*, 22 (5): 539–546.

Whatmore, A. M. (2009). Current understanding of the genetic diversity of *Brucella*, an expanding genus of zoonotic pathogens. *Infection, Genetics and Evolution*, 9:1168–1184.

Whatmore, A.M., Davison, N., Cloeckeaert, A., Dahouk, S.A., Zygmunt, M.S., Brew, S.D., Perrett, L.L., Koylass, M.S., Vergnaud, G., Quance, C., Scholz, H.C., Dick, Jr, E.J., Hubbard, G. & Schlabritz-Loutsevitch, N.E. (2014). *Brucella papionis* sp. nov. isolated from baboons (*Papio* spp.) *Int J Syst Evol Microbiol.* 64 (Pt 12): 4120–4128.

