Brasília, DF | Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

nº 985

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Brucelose Humana

Conitec

SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO FEDERAL BRASIL UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Grupo Elaborador
Glaucia Fernandes Cota – NATS-IRR (Instituto René Rachou – Fiocruz Minas)
Sarah Nascimento Silva – NATS-IRR
Endi Lanza Galvão – NATS-IRR
Mariana Lourenço Freire – NATS-IRR
Janaína de Pina Carvalho – NATS-IRR
Tália Santana Machado de Assis – NATS-IRR
Kathiaja Miranda Souza – NATS-IRR
Marina Gonçalves de Freitas – NATS-IRR
Lorenza Nogueira Campos Dezanet – NATS-IRR
Beatriz Prado Noronha – NATS-IRR

Felipe Francisco Bondan Tuon – Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Thais Piazza de Melo – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS
Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Tutoria
Cinara Stein – NATS-HMV (Hospital Moinhos de Vento)
Cintia Laura Pereira de Araujo – NATS-HMV
Gilson Pires Dorneles – NATS-HMV
Marina Petrasi Guahnon – NATS-HMV
Suena Medeiros Parahiba – NATS-HMV
Verônica Colpani – NATS-HMV

Revisão
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Anne Caroline Luz Grudtner da Silva – CGSAT/DVSAT/SVSA/MS
Carolina de Castro Araujo Pacheco – CGZV/DEDT/SVSA/MS
Denizard Andre de Abreu Delfino – CGZV/DEDT/SVSA/MS
Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior – CGZV/DEDT/SVSA/MS
Giselle Souza da Paz – CGLAB/SVSA/MS
Lairton Souza Borja – CGZV/DEDT/SVSA/MS
Marcelo Segalerba Bourdette – CGZV/DEDT/SVSA/MS
Ícaro Gonçalves Santos – CGZV/DEDT/SVSA/MS
Marilia Santini de Oliveira – CGLAB/SVSA/MS
Marta da Cunha Lobo Souto Maior – Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS
Rejane Maria de Souza Alves – CGSAT/DVSAT/SVSA/MS
Rodrigo Menna Barreto Rodrigues – CGLAB/SVSA/MS
Silene Lima Dourado Ximenes Santos – CGZV/DEDT/SVSA/MS
Thais Piazza de Melo – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão
Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei n° 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS n° 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde –

CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto n° 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Brucelose Humana é uma demanda proveniente da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Este PCDT apresenta as recomendações sobre o diagnóstico, tratamento, monitoramento e profilaxia pós-exposição da brucelose humana.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada nos dias 06 a 08 de novembro de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Consulta Pública

A Consulta Pública (CP) nº 79/2024, do PCDT da Brucelose Humana, foi realizada entre os dias 22/11/2024 e 11/12/2024. Foram recebidas 2 contribuições provenientes de profissionais da saúde.

Os participantes declararam cor de pele branca e amarela, estavam na faixa etária de 25 a 39 anos e 60 ou mais, ambos eram da região sudeste do país e uma pessoa era do sexo feminino e a outra disse não se identificar com as opções apresentadas no formulário. Quanto ao fato de ter conhecimento da consulta pública, uma pessoa disse ter tido ciência por e-mail e a outra por meio do site da Conitec.

Das 2 opiniões fornecidas, ambas avaliaram com muito boa a recomendação preliminar da Conitec e uma delas acrescentou comentários sobre as sessões do documento.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. Além disso, a resposta a alguns questionamentos foi realizada pós contribuições e manifestação das alinhadas com as áreas técnicas

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/CP_CONITEC_079_2024_Protocolo_Clnico_e.pdf.

Quadro I - Contribuições da CP n°79/2024 e respectivas respostas.

Contribuição	Resposta
Diagnóstico	
No Brasil, parece-me que a maioria das culturas de Brucella são feitas através de hemocultura	Sugestão acatada parcialmente.

Contribuição	Resposta
automatizada, em oposição às provas bioquímicas, muitas vezes, há indicação de ser Brucella melitensis, seria interessante a contraprova com PCR. Embora a informação da espécie não seja importante para o clínico, tal informação ficará registrada, tornando-se um dado errôneo que corre o risco de um dia ser resgatado como sendo verdadeiro.	Informação inserida no fluxograma para o diagnóstico (Figura 1), quando resultado confirmado por cultura positiva: *Sempre que possível encaminhar amostra das culturas positivas para confirmação da espécie no laboratório de referência.
Não ficou claro se o protocolo recomenda a realização de ELISA IgM.	Sugestão acatada. Esclarecimento no texto. Os testes recomendados são ELISA total ou IgG. O PCDT não recomenda a confirmação diagnóstica exclusivamente por ELISA IgM: "A detecção isolada de IgM pelo ELISA não deve ser considerada um critério de confirmação da doença ou um marcador da fase aguda da infecção, devido ao alto percentual de reações inespecíficas (falso-positivas) que podem persistir por longos períodos." Essa orientação foi reforçada na Figura 1: "Critério de positividade: ELISA total ou IgG".
Acho que deveriam comentar melhor a exposição à vacina RB 51 de brucelose animal, se há suspeita/indicação de infecção por RB51, está indicada a cultura e PCR, ou só acompanhamento clínico?	Sugestão acatada. Texto revisado para esclarecer dois pontos: - O monitoramento sorológico não pode ser realizado para suspeita de infecção por RB51, logo deve-se monitorar sinais e sintomas; - Para investigação de infecção pela cepa RB51 deve ser seguido o fluxo diagnóstico por cultura, não se aplicando o fluxo por testagem sorológica.
Implementação	
Se formalizada a padronização do fluxograma para o diagnóstico da brucelose humana, é importante mencionar a necessidade de formulário padronizado a nível nacional, reforçando o preenchimento dos dados padrões do paciente, dados de coleta do material, sintomas clínicos e contexto epidemiológico.	Sugestão não acatada, pois a contribuição foge ao escopo desse PCDT.
É factível pensar que o MS possa adquirir equipamentos de cultura automatizada para Brucella spp para alguns poucos Lacens especialmente selecionados, disponibilizando-os para casos em que a cultura é necessária? É importante assegurar que tais equipamentos possuam dados adequados em sua biblioteca interna de referência para identificação das principais Brucellas que podem ocorrer no país.	Sugestão não acatada, pois a contribuição foge ao escopo desse PCDT.
Outras considerações	
Elogio ao documento: "Muito, Bem realizado e informativo."	Agradecemos o elogio.

Deliberação Final

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 137ª Reunião da Conitec, realizada no dia 19 de fevereiro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Brucelose Humana. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 982/2025. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

Decisão

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA SECTICS/MS Nº 22, DE 12 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de aprovar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Brucelose Humana.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20, 22 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Brucelose Humana.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec estará disponível no endereço eletrônico:https://www.gov.br/conitec/pt-br.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FERNANDA DE NEGRI

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA BRUCELOSE HUMANA

1. INTRODUÇÃO

A brucelose humana é uma doença emergente e reemergente de distribuição global, causada por cocobacilos gram-negativos intracelulares facultativos do gênero *Brucella* sp.[1,2]. Dentre as principais espécies de *Brucella* patogênicas para o homem se encontram a *Brucella abortus* (*B. abortus*), que infecta principalmente bovinos, *a Brucella melitensis* (*B. melitensis*), cujos principais hospedeiros são pequenos ruminantes, como cabras e ovelhas e a *Brucella suis* (*B. suis*), que tem como hospedeiro preferencial os suínos. Também associada à doença humana está a *Brucella canis* (*B. canis*), preferencialmente relacionada à doença em cães domésticos[3,4].

Trata-se de uma das zoonoses mais prevalentes no mundo, endêmica principalmente em países da Ásia, especialmente no Oriente Médio, além da África, América Central e do Sul, Bacia do Mediterrâneo e Caribe[2,5]. A estimativa da carga desta doença, que compartilha vários dos qualificadores de doenças negligenciadas, é limitada pelo grande contingente de casos assintomáticos, pela dificuldade de confirmação diagnóstica e subnotificação dos casos existentes[1,4].

Estimativas projetadas com base em dados reportados entre 2014 e 2018 pela Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA) e Banco Mundial, indicam incidência global anual entre 1,6 e 2,1 milhões de novos casos por ano[6]. No Brasil, a incidência da brucelose humana é pouco conhecida e, possivelmente, subestimada[7]. Alguns estados do país, como Santa Catarina[8], Paraná[9], Tocantins[10], Rondônia[11], Minas Gerais[12] , Mato Grosso[7] e Mato Grosso do Sul[7] já instituíram a notificação compulsória para todos os casos suspeitos. De acordo com o estudo que avaliou casos notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) nas 27 unidades federativas do Brasil entre 2014 e 2018, foram registrados 3.612 casos suspeitos de brucelose humana, dos quais 25% foram confirmados[7]. Os casos foram notificados principalmente na região Sul (22%), com predomínio de homens (75%) e em associação à exposição ocupacional (53%). Pacientes entre 30 e 39 anos de idade foram os mais envolvidos. Ainda, metade dos pacientes eram moradores da zona rural e 68% dos casos eram autóctones do município de residência, sendo esse o provável local de infeção. Os casos que evoluíram para cura somaram 63% do total. Observou-se um crescimento de notificações de 29% entre 2014 e 2015, 47% entre 2015 e 2016, e 24% entre 2017 e 2018, estimando-se um coeficiente de incidência anual em 0,11 caso a cada 100,000 habitantes[7].

Em outro estudo avaliando casos notificados em Santa Catarina e submetidos à estratégia de investigação estadual, o mesmo perfil epidemiológico para a doença foi confirmado[13]. Já no Estado do Paraná, a incidência estimada no período de 2014 a 2017 variou entre 0,20 e 0,59 casos por 100.000 habitantes[14]. Estes dados confirmam o Brasil como um país endêmico para brucelose humana.

A transmissão da brucelose para humanos ocorre predominantemente por meio do contato direto ou indireto com animais infectados e seus produtos contaminados[15]. O contato direto com animais, como cabras, ovelhas, gado, porcos e cães, pode resultar em transmissão, já que podem excretar *Brucella* sp. em secreções reprodutivas, urina e leite. O consumo de produtos contaminados, como leite cru, manteiga, sorvetes, cremes e queijo não pasteurizado, incluindo

queijo fresco, é uma das principais vias de aquisição da brucelose já que as bactérias *Brucella* sp. podem sobreviver nestes produtos não tratados por meses[3,16]. O consumo de carne é menos frequentemente associado à infecção, mas apresentam risco potencial quando ingeridos crus ou mal-cozidos[3]. A transmissão de humano para humano, embora descrita como relatos de casos isolados, pode ocorrer através de várias vias, incluindo a barreira placentária, lactação, relações sexuais e contato com tecidos como sangue e medula óssea[17].

As espécies de *Brucella* podem sobreviver por longos períodos na lama, produtos do parto (como fetos abortados e placentas), carcaças de animais, esterco, poeira, água, solo, entre outras. Desta forma, a inalação de aerossóis contaminados com bactérias de *Brucella* sp. em suspensão em ambientes de criação intensiva de animais é tida como importante via de contaminação. A infecção por contato da pele lesionada, mucosas ou conjuntiva com fômites contaminados também pode acontecer, especialmente durante procedimentos veterinários ou em situações de manipulação de tecidos animais infectados, como animais abortados, placentas, órgãos e fluidos corporais como sangue. Trabalhadores de estabelecimentos agropecuários, veterinários, trabalhadores de matadouros e da indústria de processamento de carne estão sujeitos a essa exposição ocupacional[3].

Os trabalhadores envolvidos com o cuidado e vacinação de rebanhos, os laboratoristas que manipulam amostras humanas contaminadas e aqueles que manuseiam amostras de animais contaminados são os mais sujeitos à exposição acidental no ambiente de trabalho[18,19]. O risco de uma exposição clinicamente significativa aumenta exponencialmente durante e após incubação do material em meios sólidos e líquidos[20]. Procedimentos bacteriológicos de rotina, como homogeneização de tecidos, centrifugação e vórtex de suspensões bacterianas também podem resultar em dispersão e contaminação do ambiente e de profissionais de laboratório[20]. Apesar de ser menos comum, há registros de transmissões vertical, neonatal[21–23], via aleitamento materno, sexual[23,24] e pela doação de órgãos e transfusão de sangue[25]. A infecção intrauterina por *Brucella sp*. pode resultar em complicações graves, como aborto espontâneo, parto prematuro[26–28], transmissão congênita da doença para o recém-nascido[29], além de múltiplas complicações sistêmicas e orgânicas para mãe e filho[30].

A prevenção da brucelose em humanos inclui medidas eficazes e articuladas de controle em animais, e práticas de higiene rigorosas na produção e manipulação de alimentos de origem animal. A estratégia de prevenção mais eficaz é a eliminação da infecção nos animais, sendo a vacinação de bovinos, caprinos e ovinos recomendada especialmente em áreas com alta prevalência. Adicionalmente, é importante a disseminação de conhecimento sobre as vias de transmissão da infecção e prevenção entre as populações sob risco, com ênfase nas medidas de segurança alimentar como pasteurização adequada do leite e derivados. Também é fundamental disseminar o uso de medidas de segurança ocupacional, seja no manuseio de animais e seus derivados, através do uso de técnicas seguras para o processamento da carne, correto manejo e descarte de animais e seus tecidos, e na manipulação de amostras clínicas em laboratório, com o uso de barreiras físicas e equipamentos de proteção individual (EPI), inclusive durante a vacinação[29].

Clinicamente, a brucelose se manifesta como uma doença de curso as vezes agudo, mas muitas vezes insidioso tendendo a evolução crônica, com padrão variável de febre, e sintomas inespecíficos como mal-estar, sudorese, mialgia, entre outros[31]. Sintomas adicionais incluem perda de peso, artralgia, cefaleia, dor lombar, fadiga, anorexia, tosse e alterações emocionais com padrão depressivo[32,33]. O período de incubação (desde a aquisição até as manifestações clínicas) costuma ser de duas a quatro semanas; ocasionalmente, pode durar vários meses. Caso não tratada, a doença pode cursar com quadros prolongados (forma localizada/crônica) com duração de meses e até anos para os quais os achados físicos são variáveis e inespecíficos como o acometimento osteoarticular, geniturinário, neurológico e cardiovascular[34–36].

Devido à natureza ampla dos sinais e sintomas, ainda que associado ao vínculo epidemiológico, a confirmação laboratorial torna-se crucial. A detecção de *Brucella* sp. em meio de cultivo a partir de diferentes espécimes clínicos é o padrão-ouro, porém, trata-se de uma técnica laboriosa que requer tempo prolongado e infraestrutura laboratorial com nível de biossegurança 3 para sua realização[37,38]. Portanto, métodos imunológicos e moleculares, como aglutinação em placa e em tubo, ensaio imunoenzimático (ELISA) e reação em cadeia da DNA polimerase (PCR), vêm sendo amplamente empregados visando auxiliar na confirmação da doença[39]. Para o tratamento, geralmente são utilizados esquemas combinados de antimicrobianos[40] de diversas classes, dentre elas as tetraciclinas (doxiciclina e minociclina), aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina e estreptomicina), quinolonas (ciprofloxacino), além de rifampicina, sulfametoxazol + trimetoprima a e ceftriaxona[41].

A identificação da doença em seu estágio inicial e o reconhecimento de casos de exposição acidental à *Brucella* sp. devem ter encaminhamento ágil e adequado para o atendimento na Atenção Primária a Saúde, visando a um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Ainda, a vigilância ativa dos casos é outra estratégia fundamental para contenção da brucelose humana no Brasil. Este Protocolo reúne as evidências disponíveis para orientar profissionais de saúde, pacientes, familiares e grupos de risco quanto ao diagnóstico, tratamento, monitoramento e profilaxia pós-exposição da brucelose humana.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde[42] que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da evidência ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)[43]. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

3. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- A23 - Brucelose
- A23.0 - Brucelose por *Brucella melitensis*
- A23.1 - Brucelose por *Brucella abortus*
- A23.2 - Brucelose por *Brucella suis*
- A23.3 - Brucelose por *Brucella canis*
- A23.8 - Outras bruceloses
- A23.9 - Brucelose não especificada

4. DEFINIÇÕES

Este Protocolo considera as seguintes definições:

Caso suspeito sintomático: paciente com quadro clínico compatível com brucelose caracterizada por febre acompanhada por sinais e sintomas constitucionais tais como calafrios, mialgia, sudorese, artralgia, astenia, fraqueza e hepatoesplenomegalia ou comprometimento localizado de sistemas-órgãos (artrite, orquite, endocardite, meningite, entre outros), associada a vínculo epidemiológico representado por consumo de alimentos contaminados (principalmente leite e derivados não pasteurizados como queijo, manteiga, nata e iogurte), exposição a animais infectados ou exposição acidental a material orgânico ou enriquecido com *Brucella* sp.

Caso suspeito assintomático: pessoa que não apresenta sinais e sintomas e que tenha sido exposta, seja pela ingestão de produtos (leite e derivados não pasteurizados) ou contato de risco com animais ou materiais biológicos contaminados com *Brucella* sp.

Diagnóstico provável de brucelose: caso suspeito sintomático acompanhado por positividade nos testes sorológicos realizados em duas plataformas distintas (Rosa Bengala e ELISA total ou IgG) ou detecção de DNA de *Brucella* sp. em ensaio PCR.

Diagnóstico definitivo de brucelose: caso suspeito sintomático confirmado por crescimento de *Brucella* sp. em cultura ou por elevação de 4 vezes no título de teste sorológico (Rosa Bengala ou ELISA total ou IgG), em duas amostras diferentes, com intervalo igual ou superior a 2 semanas entre os exames.

Caso descartado:

I) Casos investigados com mais de 3 meses de sinais e sintomas: testes sorológicos (Rosa Bengala e ELISA total ou IgG) discordantes ou negativos, associados a PCR não detectável, quando este for realizado;

II) Casos investigados com menos de 3 meses de sinais e sintomas: testes sorológicos (Rosa Bengala e ELISA total ou IgG) discordantes ou negativos em duas testagens (com intervalo mínimo de 2 semanas entre elas).

Caso indefinido: caso que não preencha os critérios de qualquer das situações anteriormente descritas.

Cura inicial: desaparecimento de sinais e sintomas atribuídos à doença após tratamento específico.

Falha terapêutica/ausência de resposta: persistência de sinais e/ou sintomas atribuíveis à doença após 6 semanas de início do tratamento.

Recidiva: reaparecimento de sinais e/ou sintomas atribuíveis à brucelose, após período assintomático, até 12 meses após o fim do tratamento.

Soroconversão recente: condição apresentada por paciente suspeito assintomático, exposto à fonte contaminada por *Brucella* sp. e que apresente critério sorológico de infecção recente (viragem sorológica ou elevação de título) tal como descrito a seguir:

I) Viragem sorológica: positividade dos testes Rosa Bengala e Elisa (total ou IgG), no caso de ambos os testes serem negativos ou um positivo e outro negativo na avaliação basal (se a condição basal for positividade nos dois testes, esse critério não é aplicável).

II) Elevação de título: elevação de quatro vezes ou mais no título de qualquer um dos testes sorológicos em uma das avaliações de seguimento após a exposição.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com suspeita ou diagnóstico da brucelose humana e pessoas expostas acidentalmente à *Brucella* sp.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo casos complicados de brucelose, tais como formas localizadas em sistema nervoso central, sistema cardiovascular, ocular, osteomielite, ou pacientes imunossuprimidos tais como aqueles vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantados ou usuários de imunossupressores. Essas situações devem ser abordadas de forma individualizada, em serviços de saúde e por profissionais especializados.

7. CASOS ESPECIAIS

Os casos especiais em geral requerem avaliação em serviço especializado, uma vez que podem requerer condutas definidas caso a caso, em função da complexidade.

7.1. Gestantes e crianças

A infecção por *Brucella* sp. pode levar a complicações obstétricas como abortamento, parto prematuro, infecção intrauterina ou morte fetal[44]. A inespecificidade dos sinais e sintomas da brucelose aumenta a possibilidade de diagnóstico incorreto ou tardio, com risco de progressão para complicações. Assim, o reconhecimento e início precoce da terapia antimicrobiana são essenciais para redução do risco de desfechos obstétricos desfavoráveis, infecção neonatal e contaminação de

profissionais da saúde envolvidos no parto incluindo aqueles responsáveis pela limpeza e desinfecção das salas de parto e centros obstétricos.

Embora a brucelose seja menos comum entre crianças[45], a população pediátrica é considerada especialmente suscetível devido à maior vulnerabilidade do sistema imunológico e à exposição a alimentos de risco[46–48]. Além disso, as crianças podem estar particularmente em risco, pois podem adotar animais recém-nascidos ou doentes como animais de estimação. Assim, a doença tende a ter um impacto mais significativo nesse grupo, sendo recomendado que as crianças sejam protegidas do contato com animais recém-nascidos ou que tenham abortado ou parido recentemente[3].

Os principais sintomas clínicos da brucelose em crianças incluem febre, que frequentemente aparece isoladamente[49], além de dor abdominal e mialgia[50]. O envolvimento ósseo e articular, incluindo artrite, espondilite e osteomielite, são as principais complicações da brucelose em crianças, com frequências que variam entre 6,4% e 73,5%[51]. Esplenomegalia e hepatomegalia podem estar presentes, mas ocorrem com menor frequência[50]. Em gestantes, a febre permanece como o sintoma mais frequente da brucelose. No que diz respeito às manifestações clínicas nos sistemas corporais afetados, o sistema osteoarticular é o mais comumente comprometido, apresentando sintomas como dor, edema e artralgia nas articulações, além de fadiga, astenia, fraqueza e dor lombar [44].

Apesar da relevância do tratamento da brucelose em gestantes e crianças ser indiscutível, existem desafios em relação ao arsenal terapêutico apropriado para estas populações. Tetraciclinas são contraindicadas para gestantes e crianças em fase de crecimento[52]. Além disso, o uso de aminoglicosídeos[53] e quinolonas[54] também não é recomendado durante a gestação.

7.2. Casos crônicos/ formas localizadas da brucelose humana

As recomendações de manejo deste protocolo se aplicam essencialmente às formas subagudas e agudas não localizadas da doença, que representam a maior parte dos casos reunidos na busca por evidências na literatura médica. Casos com manifestações focais, gravidade clínica ou acometimento do sistema nervoso central, e aqueles envolvendo hospedeiros específicos, tais como crianças muito jovens e pacientes imunossuprimidos, devem ser avaliados em centros de referência, por especialistas nas respectivas áreas envolvidas, e devem receber abordagem diferenciada, que pode incluir esquema terapêutico individualizado considerando o balanço entre os riscos e benefícios do tratamento para o paciente.

Casos com complicações em sistemas orgânicos, tais como endocardite, infecção em sistema nervoso central, osteomielite ou abscesso profundo, o esquema terapêutico deve ser individualizado com base nas especificidades do paciente, penetração tecidual esperada dos antimicrobianos nos diferentes órgãos e gravidade clínica, não havendo condutas estudadas em ensaios clínicos. Como princípios gerais, sugere-se avaliar o prolongamento do tempo de tratamento para 4 a 6 meses no caso de osteomielite e considerar drenagem cirúrgica adjuvante no caso de coleção/abscesso [55].

ABORDAGEM DE PACIENTES COM SUSPEITA OU DIAGNÓSTICO DA BRUCELOSE HUMANA

8. DIAGNÓSTICO

A brucelose humana é uma doença de amplo espectro clínico, cujo diagnóstico definitivo requer a identificação do agente etiológico em amostra de sangue ou de outros tecidos e fluidos corporais. Entretanto, a dificuldade de isolamento em cultivo e o risco de infecção envolvido nessa manipulação exigem o uso de estratégias alternativas para a confirmação diagnóstica. São considerados casos prováveis de brucelose humana aqueles que apresentam vínculo epidemiológico, associados a manifestações clínicas compatíveis e resultados positivos combinados de testes laboratoriais imunológicos[56], incluindo o teste Rosa Bengala (RBT) e ensaio imunoenzimático (ELISA), ou molecular, tal como a reação em cadeia da DNA polimerase (PCR).

8.1. Diagnóstico clínico

A brucelose se manifesta inicialmente como uma doença febril semelhante a um quadro gripal, com sinais e sintomas constitucionais (mal-estar, astenia, inapetência)[31] inespecíficos e achados físicos variáveis, incluindo hepatomegalia, esplenomegalia e/ou linfadenopatia. Manifestações osteomusculares incluindo artralgia, mialgia e dores nas costas são frequentes, sendo descritas em cerca de metade dos pacientes (65%, 47% e 45%, respetivamente)[31]. Febre é um dos sinais mais comuns (78%)[31], podendo se apresentar com padrão variável, sendo algumas vezes acompanhada por sudorese noturna, que pode se associar a odor peculiar de mofo[57–59]. Sintomas adicionais incluem perda de peso, cefaleia, dor lombar, fadiga, tosse e alterações emocionais com padrão depressivo)[31,60].

Conforme uma revisão sistemática de estudos realizados na China, os principais sintomas clínicos foram febre, fadiga, artralgia e dores musculares, com prevalências de 87%, 63%, 62% e 56%, respectivamente. Observou-se diferenças significativas relacionadas à faixa etária: erupções cutâneas, complicações respiratórias e cardíacas, além de orquite/epididimite, foram mais frequentes em crianças. Entre as complicações comuns da brucelose, destacaram-se hepatite, osteoartrite, doenças respiratórias, cardiovasculares, disfunção do sistema nervoso central, síndrome hemofagocítica e orquite/epididimite em homens[60].

Há relatos de período de incubação (desde a infecção até as manifestações clínicas) variando entre 1 semana e 2 meses[61], mais comumente entre duas e quatro semanas. Quando não tratada, a doença pode persistir prolongadamente, com duração de meses e até anos. A doença pode se desenvolver de forma sistêmica não localizada ou afetar diversos sistemas do organismo, em especial o osteoarticular, o geniturinário, o sistema nervoso central (SNC), o gastrointestinal, o cardiovascular e o sistema respiratório. O envolvimento focal de órgãos é reconhecido como uma complicação da infecção, o que ocorre mais em adultos do que em crianças[32,62].

Uma classificação clínica universalmente aceita para a brucelose humana não está disponível. De modo geral, encontram-se arbitrariamente descritas na literatura as formas: aguda (menor que 2 meses), subaguda (3 a 12 meses) e crônica (maior que 1 ano)[63–65]. Quanto à forma de apresentação, o acometimento de sistemas específicos define a doença como localizada[66,67], o que pode ocorrer tanto nas formas aguda, subaguda ou crônica.

A brucelose humana crônica se assemelha à síndrome da fadiga persistente, sendo menos frequente em crianças, e mais prevalente em idosos. Geralmente, pacientes com brucelose crônica apresentam psiconeurose, sudorese e perda de peso. Já a presença de febre é pouco frequente. Embora as diferentes formas localizadas possam ocorrer, as manifestações oculares, como episclerite e uveíte, são as mais frequentes[68].

As principais manifestações da brucelose humana incluem [68]:

- **Sistema osteoarticular**: A doença osteoarticular é a forma mais comum de brucelose localizada, ocorrendo em até 70% dos pacientes e as manifestações incluem artrite periférica. As articulações mais comumente afetadas são as grandes articulações, como joelhos, quadris, ombros e tornozelos, sacro-ileíte e espondilite, sendo esta última mais comum no contexto da doença crônica[33,46].

- **Sistema genitourinário:** O envolvimento geniturinário é a segunda forma mais comum de brucelose localizada, ocorre em até 10% dos casos. No sexo masculino, a orquite e/ou epididimite são as manifestações mais comuns; prostatite e abscesso testicular ocorrem menos comumente. Em mulheres, foi descrito abscesso tubo-ovariano. Manifestações adicionais incluem cistite, nefrite intersticial, glomerulonefrite e abscesso renal[69]. Em mulheres grávidas tem sido associada ao risco de aborto espontâneo, morte fetal intrauterina, parto prematuro e infecção intrauterina com possível morte fetal[34,70].

- **Sistema nervoso central**: acometimento neurológico ocorre em até 10% dos casos[35] com quadros de meningite (aguda ou crônica), encefalite, abscesso cerebral, mielite, radiculite e/ou neurite (com envolvimento de nervos cranianos ou periféricos) e manifestações que incluem cefaleia, meningismo, confusão mental, letargia, convulsões, hemiparesia, sinais meníngeos e alterações emocionais.

- **Sistema gastrointestinal:** dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, hepatomegalia e esplenomegalia podem ocorrer durante o curso da brucelose. Complicações como hepatite granulomatosa e abscessos hepáticos também foram relatadas.

- **Sistema cardiovascular**: envolvimento cardiovascular é considerado raro, descrito em até 3% dos casos [35] e pode incluir endocardite, que é a principal causa de morte na brucelose, mas também miocardite, pericardite, endarterite, tromboflebite e/ou aneurisma micótico da aorta ou ventrículos.

- **Sistema respiratório**: tosse, dispneia, dor torácica e pneumonia, mais raramente abscessos pulmonares, empiema e derrame pleural[71].

- **Manifestações cutâneas**: erupções maculopapulares, eritema nodoso, púrpura, lesões papulares e nódulos subcutâneos podem ocorrer em pacientes com brucelose. Estas manifestações são geralmente secundárias à bacteremia ou reações de hipersensibilidade.

É importante que os profissionais reconheçam os principais sinais e sintomas das diferentes manifestações da brucelose, a fim de excluir outros diagnósticos diferenciais dessa doença (ver seção sobre o diagnóstico laboratorial).

8.2. Vínculo epidemiológico

Considerando o mecanismo de transmissão da infecção, o vínculo epidemiológico pode ser estabelecido diante das seguintes situações:

Exposição a animais infectados: indivíduos, como trabalhadores rurais, veterinários, trabalhadores de matadouros, que têm contato direto com animais infectados ou produtos contaminados derivados deles, como carne, vísceras, leite e derivados não pasteurizados.

Consumo de alimentos contaminados: histórico de ingestão de produtos lácteos não pasteurizados ou outros produtos de origem animal de procedência desconhecida ou proveniente de áreas onde a doença animal é endêmica. Água e vegetais contaminados também podem ser fontes de exposição à *Brucella* sp.

Contato com casos humanos: embora incomum, a transmissão de pessoa para pessoa por via sexual, transfusão de sangue, vertical e transplante de órgãos está descrita.

Exposição acidental a *Brucella* sp.: autoinoculação durante procedimento de vacinação animal, contato do spray da vacina com a mucosa ocular, ou exposição à material de cultivo para *Brucella* sp. em ambiente laboratorial.

8.3. Diagnóstico laboratorial

A realização da cultura e a identificação de *Brucella* sp. a partir de amostras clínicas é evidência irrefutável da infecção, estabelecendo o diagnóstico definitivo de brucelose humanda[55]. No entanto, essa doença caracteriza-se por carga bacteriêmica baixa e intermitente, com redução progressiva ao longo do curso da doença. Essa cinética da bacteremia torna a realização de hemocultura uma estratégia de investigação pouco sensível nas fases crônicas, mas especialmente indicada em casos agudos (menos de três meses de infecção)[39,72]. A baixa sensibilidade da cultura[73–75] exige o emprego de métodos sorológicos e moleculares de investigação, frequentemente usados em combinação, para aumento da acurácia diagnóstica. Por outro lado, as formas complicadas com sinais de comprometimento localizado em órgãos específicos (articulação, SNC, valva cardíaca etc.) e, principalmente, no caso de abscessos ou coleções, sempre que possível, devem ser investigadas com realização de cultivo a partir do respectivo espécime clínico coletado do foco identificado.

Para sustentar as recomendações de investigação laboratorial para brucelose humana, foi realizada revisão sistemática da literatura[76] e levado em consideração as características intrínsecas dos testes, além de recomendações de organismos internacionais[55], disponibilidade no contexto brasileiro, parâmetros como simplicidade de execução e custo unitário dos testes [32]. Detalhes metodológicos das estratégias utilizadas para as recomendações encontram-se disponíveis no Apêndice 1. Na **Figura 1** é apresentado o algoritmo para a investigação laboratorial da brucelose em indivíduos sintomáticos, baseado na combinação dos testes Rosa Bengala, ELISA (total ou IgG) e PCR.

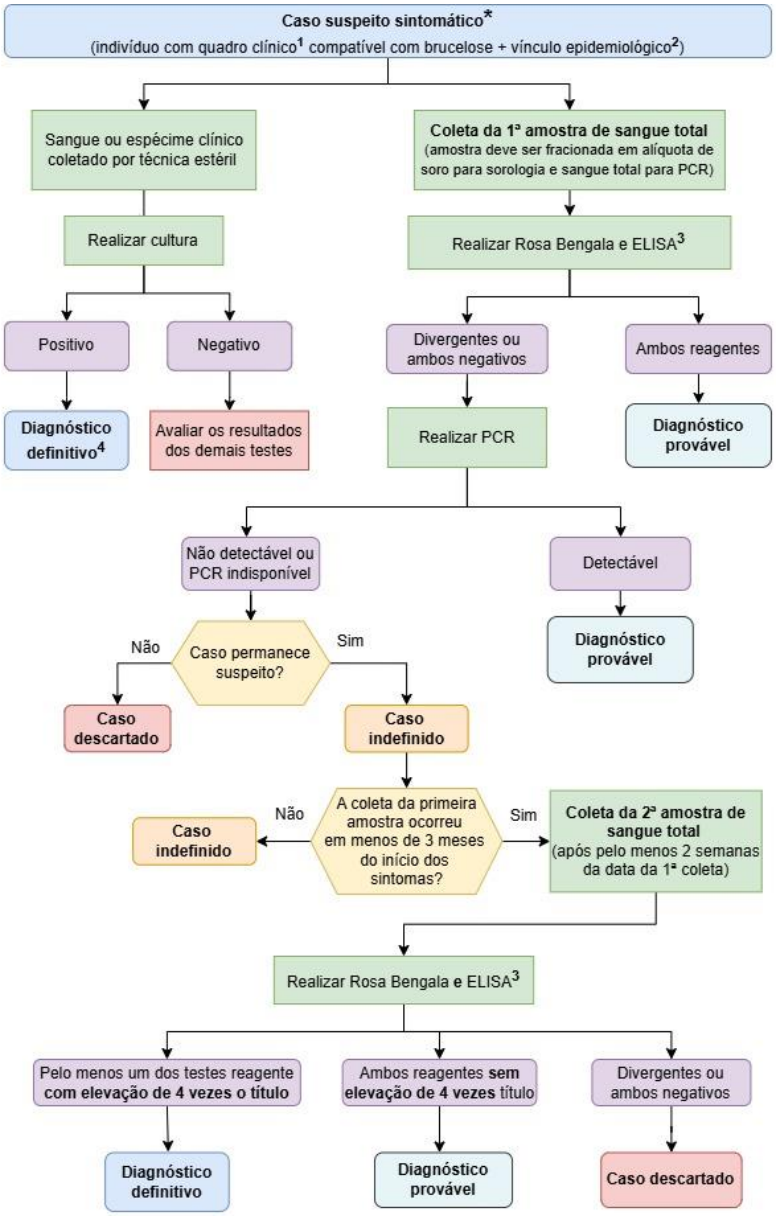
Para permitir a realização dos testes, recomenda-se a coleta de sangue para análise de sangue total e soro/plasma. Se outro espécime clínico coletado em condições estéreis estiver disponível (no caso de forma localizada), o material deve ser encaminhado para cultura e PCR. A sequência de realização dos testes segue o racional de otimização da utilização dos recursos e melhor aproveitamento das propriedades intrínsecas dos testes, em termos de desempenho, realizado em fluxo contínuo pelo Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB), a partir de cada entrada do registro de espécime clínico, via Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e usufruindo de todos os recursos da rede de laboratórios (por meio de transferência interna de amostra), independentemente de qual seja o laboratório de entrada da amostra.

Importante ressaltar que a investigação laboratorial de brucelose deve ser realizada para pacientes sintomáticos com suspeita da doença. Na primeira etapa de investigação, sugere-se a realização simultânea de sorologia por duas técnicas diferentes: aglutinação por Rosa Bengala (titulável ou não) e ELISA total ou IgG. Cabe destacar que a detecção isolada de IgM pelo ELISA não deve ser considerada um critério de confirmação da doença ou um marcador da fase aguda da infecção, devido ao alto percentual de reações inespecíficas (falso-positivas) que podem persistir por longos períodos[77].

Em casos com resultados positivos para os testes de Rosa Bengala (titulável ou não) e ELISA total ou IgG, é possível o estabelecimento de um diagnóstico provável de brucelose em casos sintomáticos. Nos casos suspeitos com testes negativos ou discordantes, a amostra de sangue total (também coletada junto com a amostra de soro/plasma) seguirá para teste pela técnica de PCR. A detecção de DNA de *Brucella* sp. na técnica de PCR em pacientes com manifestação clínica e vínculo epidemiológico é considerada evidência presuntiva do diagnóstico[39]. No entanto, um resultado negativo da PCR não é suficiente para descartar a suspeita de infecção, devido à possibilidade de falsos-negativos em pacientes com formas clínicas não bacteriêmicas ou com baixa/intermitente carga bacteriana.

Após a realização da primeira etapa da investigação (**Figura 1**), não havendo confirmação do diagnóstico definitivo ou provável de brucelose ou se o teste por PCR não estiver disponível e persistindo a suspeita clínica, nova coleta de sangue com intervalo de 2 a 4 semanas da primeira coleta de sangue pode ser realizada para repetição do Rosa Bengala e ELISA (total ou IgG). A exigência de intervalo mínimo entre as duas coletas tem o propósito de minimizar o risco de falso-negativo relacionado ao período pré-soroconversão. Para qualquer um dos métodos sorológicos quantitativos, a elevação do título da reação acima de 4 vezes em um intervalo mínimo de 2 semanas confirma o diagnóstico definitivo de brucelose[55].

Em caso de exposição acidental, consultar a seção “ABORDAGEM DE PESSOAS EXPOSTAS ACIDENTALMENTE À BRUCELLA SP” deste Protocolo. Destaca-se que, em caso de aparecimento de sinais e sintomas compatíveis com brucelose humana até 24 semanas após a exposição, independente da classificação de risco da fonte, a investigação diagnóstica deve seguir a proposta detalhada na **Figura 1**.



*Suspeita de exposição à vacina RB51 ou *B. canis* com quadro clínico compatível com brucelose:** realizar somente a cultura.

[1] **Quadro clínico compatível com brucelose:** febre acompanhada por sinais e sintomas constitucionais tais como calafrios, mialgia, sudorese, artralgia, astenia, fraqueza e hepatoesplenomegalia ou comprometimento localizado de sistemas-órgãos (artitre, orquite, endocardite, meningite, entre outros).

[2] **Vínculo epidemiológico**: consumo de alimentos contaminado (principalmente leite e derivados não pasteurizados, como queijo, manteiga, natas e iogurte), ou exposição a animais infectados ou exposição acidental a Brucella sp.

[3] **Critérios de positividade:** ELISA total ou IgG.

[4] **Cultura positiva:** sempre que possível encaminhar amostra das culturas positivas para confirmação da espécie no laboratório de referência.

Figura 1 - Fluxograma para o diagnóstico da brucelose humana.
Fonte: elaboração própria.

Nota: Casos suspeitos sintomáticos por infecção ou exposição acidental à vacina RB51 ou *B. canis devem seguir a investigação diagnóstica por exame de cultura, visto que não há produção de* anticorpos tituláveis para os agentes investigados pelos métodos sorológicos disponíveis.

8.4. Diagnóstico diferencial

Devido à inespecificidade e amplo espectro clínico da brucelose, torna-se essencial o diagnóstico diferencial com outras doenças, infecciosas ou não, entre as quais destacam-se: febre tifoide, malária, endocardite bacteriana, tuberculose, pneumonia, mas também doenças reumatológicas, sarcoidose, neoplasias, infecções fúngicas e transtornos psiquiátricos (**Figura 2**). Dessa forma, exames específicos indicados para afastar outros diagnósticos diferenciais devem ser realizados concomitantemente à investigação para brucelose, de acordo com julgamento clínico e à luz das especificidades de cada caso.

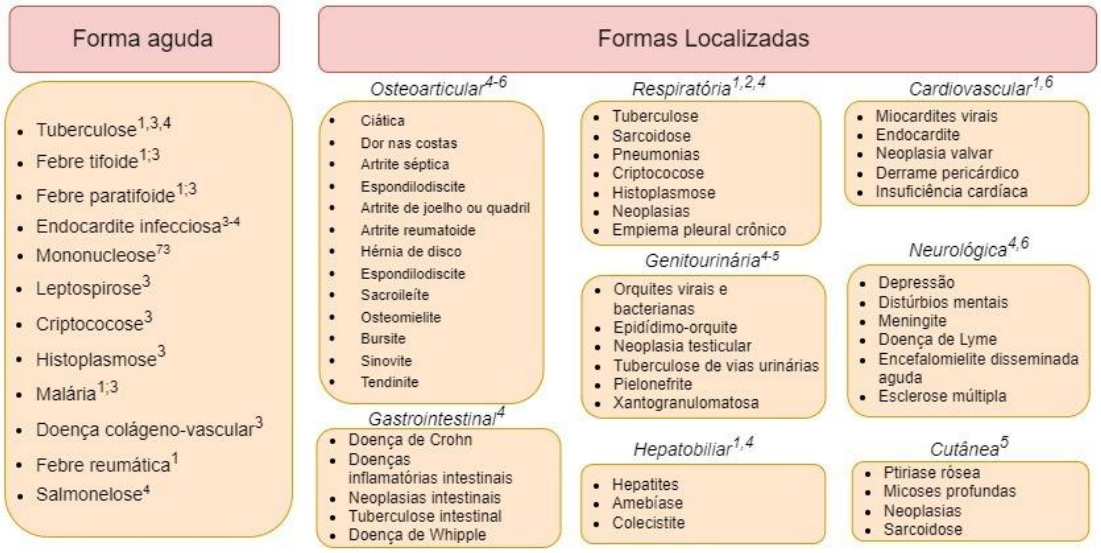


Figura 2 - Condições de saúde mais frequentes a serem excluídas diante de quadros agudos sistêmicos.

Legenda: 1. Mantur et al., 2004[47]; 2. Takahashi et al., 1996[78] 3. Araj et al., 2010[36]; 4. Ulu Kilic et al., 2013[79]; 5. Guler et al., 2014[80]; 6. Esmaeilnejad-Ganji et al., 2019[81].

Fonte: elaboração própria.

9. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da brucelose humana é tido como um desafio, o que está diretamente ligado à capacidade das bactérias do gênero *Brucella* sp. de formar nichos intracelulares nos tecidos hospedeiros. Isso pode explicar as recidivas observadas após terapia antimicrobiana aparentemente eficaz. Seu objetivo é reverter as manifestações clínicas e prevenir a ocorrência de complicações crônicas.

São definidas três situações clínicas relacionadas ao tratamento, nomeadamente: cura, no caso de desaparecimento de sinais e sintomas atribuídos à doença após tratamento específico; falha terapêutica/ausência de resposta no caso de persistência de sinais e/ou sintomas atribuíveis à doença após 6 semanas de início do tratamento; e recidiva, caracterizada pelo reaparecimento de sinais e/ou sintomas atribuíveis à brucelose, após período assintomático, com ocorrência em até 12 meses após o fim do tratamento. Tanto a falha quanto a recidiva são consideradas insucessos terapêuticos[82]. Diferentes classes de antimicrobianos foram estudados para o tratamento da brucelose (tetraciclinas, aminoglicosídeos, sulfonamidas, quinolonas, cefalosporinas e a rifampicina)[40,41,82–84]. Apesar da limitação na qualidade da evidência disponível, os dados sugerem a superioridade de esquemas combinados em relação à monoterapia[41,82,84]. A combinação de doxiciclina e aminoglicosídeos (sulfato de estreptomicina ou sulfato de gentamicina) foi identificada como o esquema com as menores taxas de insucesso entre adultos[84]. Há evidências incipientes que sugerem benefício com a adição de hidroxicloroquina ao esquema doxiciclina e estreptomicina, porém esses achados necessitam de confirmação[85,86]. Para o tratamento de populações específicas, como crianças menores de 10 anos e gestantes, as evidências se mostraram ainda mais fracas e limitadas[52].

A escolha terapêutica deve considerar as especificidades de cada paciente, como faixa etária, gravidez ou potencial de engravidar, gravidade clínica, presença de disfunções sistêmicas ou de outras comorbidades, viabilidade de uso de medicamentos por via oral, preferências individuais e aspectos logísticos[87].

9.1. Tratamento medicamentoso em adultos

O esquema de primeira escolha é a combinação de doxiciclina com um medicamento da classe dos aminoglicosídeos (sulfato de estreptomicina ou o sulfato de gentamicina), por ser a associação com menor taxa de insucesso comparada a outras combinações de antimicrobianos[41,84].

A escolha entre sulfato de estreptomicina e sulfato de gentamicina deve considerar a comodidade terapêutica (considerando a via, o período de administração e as características do paciente) e a disponibilidade do medicamento uma vez que a evidência existente até o momento não aponta diferença de eficácia ou toxicidade entre os dois aminoglicosídeos[41,84]. Já o tratamento de segunda escolha é combinação de doxiciclina e rifampicina (ambas de uso oral), por apresentar maiores taxas de insucesso terapêutico comparado à combinação de doxiciclina e aminoglicosídeo. A associação doxiciclina e rifampicina pode ser indicada quando houver restrição clínica ou impossibilidade operacional de uso de aminoglicosídeo (como em situações que inviabilizem a ida do paciente à unidade de saúde para a administração intravenosa ou intramuscular de aminoglicosídeos)[88,89].

9.2. Tratamento medicamentoso em crianças

Nas crianças acima de 10 anos, o esquema terapêutico recomendado é o mesmo indicado para adultos.

Já crianças com idade inferior a 10 anos têm restrição relativa ao uso de tetraciclinas em função do potencial dano ao crescimento e pigmentação dentária. O esquema mais frequentemente utilizado, de acordo com a literatura reunida abordando a forma não localizada da brucelose em crianças com idade até 10 anos, foi o sulfametoxazol associado à trimetoprima e a rifampicina. A taxa sumarizada de insucesso terapêutico (falha e/ou recidiva) reunindo todos os casos tratados foi estimada em 13% (IC95%: 6- 29%)[52].

O esquema terapêutico baseado na combinação de aminoglicosídeos (sulfato de estreptomicina ou gentamicina) com sulfametoxazol e trimetoprima foi estudada em menor número de casos, com grande variação na taxa de insucesso (falha e/ou recidiva), estimada em 2%, IC95%: 0,0-49,0% [52]. O uso desta e de outras combinações não está sustentado por ensaios clínicos e deve ser avaliado caso a caso, considerando restrições específicas em função da toxicidade que podem variar com a idade da criança.

Ressalta-se que não foi identificado estudo randomizado avaliando eficácia e segurança do tratamento da brucelose em crianças com menos de 10 anos, de modo que a evidência reunida é constituída por estudos observacionais retrospectivos. Assim, a recomendação terapêutica baseia-se na extrapolação dos dados de eficácia descritos em adultos e no perfil de segurança já descritos para os antimicrobianos. Embora na literatura científica e em guias terapêuticos de outros países o limite de idade para a recomendação do tratamento com os mesmos esquemas combinados usados em adultos seja 8 anos, na revisão da literatura realizada para a elaboração desse PCDT, observou-se pouca representatividade de crianças entre 8 e 10 anos nos estudos incluídos. Por esta razão, optou-se pela abordagem mais conservadora e o limite mínimo de 10 anos para a recomendação de tratamento tal como indicado para adultos. Casos especiais de crianças entre 8 e 10 anos, a depender da gravidade clínica e fatores individuais, podem ser abordados, a critério do pediatra, com base nas recomendações propostas para adultos.

9.3. Tratamento medicamentoso em gestantes

Além de risco potencial de teratogenicidade, a mesma toxicidade descrita para crianças com menos de 10 anos se aplica ao feto, motivo pelo qual as tetraciclinas são contraindicadas em gestantes (categoria D)[90]. Não foi identificado estudo randomizado que avaliasse a eficácia e segurança do tratamento da brucelose em gestantes. A evidência reunida é constituída por estudos observacionais retrospectivos e, em todos os trabalhos, o desfecho de interesse apresentado foram as complicações obstétricas da brucelose, não tendo sido possível estimar a taxa de insucesso das intervenções nesse subgrupo. Por sua vez, a ocorrência de complicações obstétricas, tais como perda gestacional e parto prematuro, entre mulheres com brucelose foi em torno de 16% (IC95%: 8 - 30%)[91–93].

O esquema mais descrito na literatura para tratamento de gestantes com brucelose consiste na associação de sulfametoxazol + trimetoprima com rifampicina. Trata-se de uma escolha baseada na extrapolação de resultados disponíveis para adultos e em princípios gerais de segurança terapêutica para o uso de antimicrobianos em mulheres com potencial de engravidar e grávidas. É importante destacar a necessidade de gestantes com suspeita ou confirmação de brucelose serem

acompanhadas em serviços de atenção especializada, de preferência sob cuidados de equipe obstétrica.

O uso de quinolonas durante a gestação permanece controverso, pelo risco potencial de toxicidade embrionária, especialmente durante o primeiro trimestre de gestação[54,90]. Por sua vez, a administração de aminoglicosídeos, especialmente o sulfato de estreptomicina, durante a gravidez aumenta o risco de ototoxicidade[53,94] e nefrotoxicidade no lactente[53]. Embora nenhum caso de toxicidade tenha sido identificado no feto após o uso do sulfato de gentamicina em gestantes, a existência de poucos estudos controlados, limitados a esquemas de tratamento de curta duração, impedem a extrapolação dessas observações[94].

9.4. Medicamentos

- cloridrato de doxiciclina: comprimido de 100 mg;
- rifampicina: cápsula de 300 mg e suspensão oral 20 mg/mL
- sulfametoxazol + trimetoprima: comprimido de 400 mg + 80 mg; suspensão oral de 40 mg/mL + 8 mg/mL e solução injetável 80 mg/mL + 16 mg/mL;
- sulfato de estreptomicina: pó para solução injetável de 1 g;
- sulfato de gentamicina: solução injetável de 40mg /mL.

As principais informações dos medicamentos recomendados neste PCDT são descritas abaixo. A fonte das informações apresentadas a seguir é o Formulário Terapêutico Nacional[95].

9.4.1. Cloridrato de doxiciclina

A doxiciclina é um antibiótico que pertencente à classe das tetraciclinas, administrado por via oral. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de proteínas nas bactérias, interferindo com a ligação do RNA mensageiro ao ribossomo bacteriano. Isso impede a produção de proteínas essenciais para o crescimento e replicação bacteriana, levando à morte das bactérias ou à inibição do seu crescimento. A dose usual em adultos no tratamento da brucelose é de 200 mg (100 mg, a cada 12 horas).

O comprimido solúvel pode ser deglutido diretamente ou pode ser dissolvido em 50mL de água antes da administração. Recomenda-se a ingestão de aproximadamente 200mL de água durante a administração de comprimidos de medicamentos da classe das tetraciclinas para reduzir o risco de irritação esofágica e ulceração.

9.4.2. Rifampicina

A rifampicina é um antibiótico da classe das rifamicinas cujo mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de ácidos nucleicos nas bactérias, interferindo na atividade da RNA polimerase, uma enzima essencial para a transcrição do DNA em RNA. Esse mecanismo resulta na interrupção da produção de proteínas e ácidos nucleicos, levando à inibição do crescimento bacteriano.

No adulto, a dose diária sugerida é de 600 mg. As cápsulas podem ser ingeridas com líquido, por via oral. A administração deve ser feita preferencialmente em jejum, pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as refeições. Para garantir absorção rápida e completa, recomenda-se administrar a rifampicina com o estômago vazio, longe das refeições. Este medicamento pode causar coloração avermelhada da urina, escarro e lágrimas.

9.4.3. Sulfametoxazol associado à trimetoprima

A combinação de sulfametoxazol e trimetoprima, um antibiótico da classe das sulfonamidas e um inibidor da folato redutase, apresenta grande atividade sinérgica. O mecanismo de ação do sulfametoxazol consiste em inibir a síntese do ácido fólico bacteriano, enquanto a trimetoprima interfere na mesma via metabólica. Este mecanismo habitualmente resulta em atividade bactericida *in vitro* em concentrações nas quais as substâncias individualmente são apenas bacteriostáticas. Ou seja, essa combinação de ações impede a produção de componentes essenciais para o crescimento bacteriano, levando à morte das bactérias.

As doses administradas em comprimidos e suspensão de uso oral devem ser pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição e com suficiente quantidade de líquido. O frasco de suspensão oral deve ser agitado antes da administração.

9.4.4. Sulfato de estreptomicina

Este antibiótico pertencente à classe dos aminoglicosídeos, utilizado no tratamento de diversas infecções bacterianas, incluindo a brucelose. Seu mecanismo de ação envolve a interferência com a síntese de proteínas nas bactérias. A estreptomicina se liga irreversivelmente à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, prejudicando a leitura do código genético e inibindo a síntese de proteínas essenciais para o crescimento bacteriano. Esse efeito leva à morte das bactérias ou à inibição do seu crescimento.

A dose recomendada para os adultos é de 1.000 mg ao dia. O conteúdo em pó do frasco deve ser diluído com 5,0mL de água para injeção, obtendo-se uma solução límpida, incolor a levemente amarelada. O volume final do produto após reconstituição é cerca de 5,8mL. A solução pronta contém 216 mg de sulfato de estreptomicina por mL, equivalente a 172 mg de estreptomicina. Após reconstituição, deve-se administrar o medicamento imediatamente por via intramuscular profunda.

9.4.5. Sulfato de gentamicina

O sulfato de gentamicina também é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, cujo mecanismo de ação envolve a interferência com a síntese de proteínas nas bactérias. A gentamicina se liga irreversivelmente à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, prejudicando a leitura do código genético e inibindo a síntese de proteínas essenciais para o crescimento bacteriano. Esse efeito resulta na morte das bactérias ou na inibição do seu crescimento. A gentamicina é eficaz

contra uma ampla gama de bactérias Gram-negativas, incluindo algumas cepas resistentes a outros antibióticos e é altamente eliminada na urina e no tecido renal.

9.5. Esquemas de administração

Os esquemas de administração dos medicamentos preconizado neste Protocolo estão descritos no Quadro 1, conforme populações específicas.

Quadro 1 - Esquemas recomendados para tratamento da brucelose nos diferentes subgrupos.

Indicação	Esquema	Posologia diária	Duração
Adultos e crianças maiores de 10 anos	**Preferenciais:** cloridrato de doxiciclina + aminoglicosídeos (sulfato de estreptomicina ou sulfato de gentamicina)	doxiciclina: 100 mg, 12/12 horas, VO + estreptomicina: 1000 mg/dia, via IM	42 dias 14 dias
		doxiciclina: 100 mg, 12/12 horas, VO + sulfato de gentamicina: 5 mg/kg/dia*, IM ou IV	42 dias 5 a 7 dias
	Alternativo: cloridrato de doxiciclina + rifampicina	Doxiciclina: 100 mg, 12/12 horas, VO + rifampicina: 600 mg (2 cápsulas de 300mg), 1 vez ao dia, VO	42 dias
Crianças até 10 anos	SMX+TMP + rifampicina	SMX+TMP 8 a 12 mg/kg/dia, VOβ + rifampicina 15 a 20 mg/kg#, 1 vez ao dia, VO	42 dias
Gestantes	SMX+TMP + rifampicina	SMX+TMP 400 mg +80mg/kg, 12/12 horas, VO + rifampicina: 600 mg (2 cápsulas de 300mg), 1 vez ao dia, VO	42 dias

Legenda: IV: intravenosa; IM: intramuscular; SMX+TMP: Sulfametoxazol + trimetoprima; VO: via oral.

Nota 1: Foram considerados os esquemas de administração utilizados nos estudos*[96,97; #98,99; β:98,100,101.] e relatórios do CDC [55] e Conitec[102].

Nota 2: A utilização de SMX+TMP em apresentação de solução injetável 80 mg/mL + 16 mg/mL (ampola de 5mL) pode ser necessária quando a administração oral é impossível ou contraindicada. Nesse caso, a dose a ser administrada para crianças de até 12 anos é de 30mg de SMX + 6mg de TMP por kg de peso corpóreo diariamente, sendo dividida em duas administrações. Para adultos e crianças acima de 12 anos, a dose recomendada corresponde a 2 ampolas de 5mL duas vezes ao dia. A dose padrão deve ser usada por não mais do que 5 dias consecutivos e as altas doses não mais do que 3 dias consecutivos[103].

9.6. Contraindicações

As contraindicações aos medicamentos preconizados neste Protocolo são[95]:

Cloridrato de doxiciclina: crianças menores de 7 anos (prejudicial ao desenvolvimento dos dentes), hipersensibilidade às tetraciclinas e na gestação devido ao risco de efeitos teratogênicos. Usar com precaução em pacientes com miastenia grave (fraqueza muscular pode ser aumentada), lúpus eritematoso sistêmico (pode ser exacerbado). Mulheres em idade fértil com sobrepeso ou histórico de hipertensão intracranial e pacientes vulneráveis à porfiria. Evitar a

exposição à luz durante o uso (risco de fotossensibilidade). O risco na gravidez é classificado como categoria D - atravessa a placenta. A administração no segundo e terceiro trimestres podem causar descoloração dos dentes da criança e hepatotoxicidade materna tem sido relatada com doses altas, por via parenteral. Devido ao risco de efeitos teratogênicos, esse medicamento não deve ser usado em mulheres grávidas.

Rifampicina: casos de hipersensibilidade ao medicamento ou outro componente da formulação e na porfiria aguda. Usar com precaução nos casos de alcoolismo crônico, contracepção oral (risco de falha), diabete melito. Avaliar função hepática antes e durante o tratamento e descontinuar em caso de hepatotoxicidade. Fazer a dosagem do medicamento em pacientes em hemodiálise e com depuração de creatinina menor que 50 mL/minuto (50 a 100% da dose recomendada). Contraindicada para indivíduos que desenvolveram brucelose após exposição à cepa RB51. O risco na gravidez é classificado como categoria C - atravessa a placenta. A administração de rifampicina durante as últimas semanas de gravidez pode causar hemorragias pós-natais na mãe e no neonato (tratar com vitamina K).

Sulfametoxazol associado à trimetoprima (SMX+TMP): pacientes com insuficiência hepática grave e uso com cautela na doença leve a moderada. Necessário ajuste de dose em idosos com a diminuição da função renal. Seu uso deve ser criterioso durante a amamentação, com monitoramento de sinais de icterícia. Usar com precaução nos casos de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, asma, predisposição à hiperpotassemia ou deficiência de folato, sensibilidade a sulfitos e crianças abaixo de 6 semanas de idade. O risco na gravidez é classificado como categoria C – tanto sulfametoxazol quanto trimetoprima atravessam a placenta. Podem, portanto, interferir com o metabolismo do ácido fólico, devendo ser utilizado durante a gravidez se os possíveis riscos para o feto justificarem os benefícios terapêuticos esperados. Recomenda-se que toda mulher grávida, que está sendo tratada com sulfametoxazol + trimetoprima receba, concomitantemente, 5 a 10 mg de ácido fólico diariamente.

Sulfato de estreptomicina: pacientes com hipersensibilidade. Pode causar neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade, uso com cautela em idosos e pacientes com comprometimento renal. Lactantes em uso do medicamento devem evitar a amamentação devido aos riscos e efeitos adversos para o lactente. O risco na gravidez é classificado como categoria D – atravessa a placenta. Uso não recomendado durante a gestação devido à possibilidade de dano fetal como ototoxicidade, incluindo surdez. Se não houver alternativas terapêuticas ao uso dos aminoglicosídeos, recomenda-se monitorar cuidadosamente os níveis séricos maternos para que o feto não esteja exposto a quantidades excessivas e os níveis de fármaco materno não se tornem subterapêuticos.

Sulfato de gentamicina: pacientes com hipersensibilidade ou reações tóxicas graves em tratamentos anteriores com gentamicina ou outros aminoglicosídeos. A dose deve ser ajustada para pacientes com insuficiência renal. Requer-se o monitoramento da função renal e neurotoxicidade em pacientes idosos, pediátricos, em uso de altas doses e durante períodos prolongados. Ototoxicidade vestibular e auditiva pode ocorrer primeiramente em pacientes com dano renal preexistente e em pacientes com a função renal normal, tratados com altas doses e/ou por períodos maiores do que os recomendados. Recomenda-se vigilância das funções renal e do oitavo par craniano durante o tratamento, principalmente em pacientes com insuficiência renal suspeita ou conhecida. Considerar a interrupção do aleitamento ou do tratamento, tendo em vista a importância do fármaco para o benefício da mãe. O risco na gravidez é classificado como categoria D – atravessa a placenta. Pode ocasionar dano fetal se administrado a mulheres grávidas. Há relatos de surdez total bilateral congênita irreversível em crianças cujas mães receberam aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, durante a gravidez.

Os principais eventos adversos e interações medicamentosas estão descritos no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Principais eventos adversos e interações medicamentosas [95].

Medicamento	Principais eventos adversos	Interações moderadas a graves
cloridrato de doxiciclina	Hipersensibilidade (incluindo choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactóide, angioedema, exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, pericardite, doença do soro, púrpura de Henoch-Schonlein, hipotensão, dispneia, taquicardia, edema periférico, e urticária), cefaleia, náusea, vômito, reação de fotossensibilidade, rash incluindo erupções cutâneas maculopapulares e eritematosas, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), reação de Jarisch-Herxheimer, descoloração microscópica castanho-preta da glândula tireoide, diminuição do apetite, hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral), abaulamento de fontanela, zumbido, rubor, pancreatite, colite pseudomembranosa, colite por *Clostridioides difficile*, úlcera esofágica, esofagite, enterocolite, lesões inflamatórias (com supercrescimento de Candida na região anogenital), disfagia, dor abdominal, diarreia, glossite, descoloração do dente, hepatotoxicidade, hepatite, função hepática anormal, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, erupção fixa, hiperpigmentação da pele, foto-onicólise, artralgia, mialgia, aumento da concentração de ureia no sangue.	Aumento do efeito do metotrexato. Reduz o efeito da penicilina. A absorção das tetraciclinas é prejudicada por antiácidos que contenham alumínio, cálcio, magnésio ou outros medicamentos que contenham estes cátions, preparações que contenham ferro ou sais de bismuto. O álcool, barbitúricos, carbamazepina e fenitoína diminuem a meia-vida da doxiciclina. O uso concomitante de tetraciclinas e metoxiflurano pode causar toxicidade renal fatal.
sulfato de estreptomicina	Dermatite esfoliativa, exantema, urticária, desordens da coagulação, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, anafilaxia, reação de hipersensibilidade, parestesia facial, bloqueio neuromuscular, paralisia do trato respiratório, fraqueza muscular, ototoxicidade, nefrotoxicidade, febre, neuropatia periférica, perda auditiva, hipoacusia, vertigem, nistagmo, distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipomagnesemia).	Bloqueadores neuromusculares: aumento do risco de bloqueio neuromuscular. Bumetanida: risco aumentado de ototoxicidade.
sulfato de gentamicina	Nefrotoxicidade e neurotoxicidade (efeitos ocorrem mais frequentemente em pacientes com alteração da função renal e nos tratados durante longos períodos ou com doses mais altas que as recomendadas). Outros eventos adversos possivelmente relacionadas à gentamicina incluem: depressão respiratória, letargia, confusão, depressão, distúrbios visuais, diminuição do apetite, perda de peso, hipotensão e hipertensão; erupções cutâneas, prurido, urticária, ardor generalizado, edema laríngeo, reações anafilactoides, febre, cefaleia; náusea, vômito, aumento da salivação, estomatite; púrpura, pseudotumor cerebral, síndrome orgânica cerebral aguda, fibrose pulmonar, alopecia, dores articulares, hepatomegalia transitória e esplenomegalia.	O uso concomitante de gentamicina com potentes diuréticos, como ácido etacrínico ou furosemida. Uso concomitante e/ou sequencial, tópico ou sistêmico de outros antibióticos potencialmente nefrotóxicos e/ou neurotóxicos deve ser evitado.

Medicamento	Principais eventos adversos	Interações moderadas a graves
rifampicina	Redução na pressão arterial, edema, choque, necrólise epidérmica tóxica, pênfigo, alopecia, eritroderma, dermatite esfoliativa, rubor, inchaço, exantema, porfiria aguda intermitente, insuficiência adrenal aguda, hiperglicemia, hipotireoidismo, pancreatite, colelitíase, hemorragia gastrintestinal, colite pseudomembranosa, cólicas, câimbras intestinais, diarreia, náuseas, vômitos, desconforto gástrico, azia, perda de apetite, agranulocitose, distúrbios de coagulação, hemólise intravascular, coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, hepatite, hepatotoxicidade, icterícia, hiperbilirrubinemia, elevação das enzimas hepáticas, reações de hipersensibilidade, anafilaxia, síndrome lúpica, miopatia, artralgia, mialgia, fraqueza muscular, ataxia, confusão mental, tontura, cefaleia, sonolência, hipestesia, xantocromia, dificuldade de concentração, distúrbios visuais, irritação ocular, transtornos psicóticos, alteração de comportamento, falência renal, nefrotoxicidade, nefrite intersticial aguda, câncer primário de pulmão, dispneia, chiado, fadiga, febre, sintomas de gripe, dor nas extremidades, suor, urina avermelhada, prurido, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, agranulocitose, vasculite.	Ausentes.
sulfametoxazol associado à trimetoprima	Náuseas, vômito, colite pseudomembranosa, pancreatite, estomatite, glossite, dor abdominal, anorexia, diarreia, exantema, urticária, fotossensibilidade, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, porfiria intermitente aguda, hipoglicemia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, desordem no sistema hematopoiético, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, necrose hepática fulminante, reação de hipersensibilidade, cefaleia, tontura, letargia, neurite periférica, ataxia, vertigem, convulsões, alucinações, apatia, psicose, miopatia, ototoxicidade, nefrotoxicidade, urolitíase.	Antiarrítmicos da classe 1A, antidepressivos tricíclicos; varfarina, didanosina e fenitoína. gemifloxacino: aumento do risco de cardiotoxicidade. leucovirina: aumento da taxa de falha no tratamento. metotrexato: aumento do risco de toxicidade pirimetamina: aumento do risco de anemia megaloblástica e pancitopenia. digoxina: aumento da concentração plasmática destas substâncias.

Fonte: Formulário Terapêutico Nacional[95].

ABORDAGEM DE PESSOAS EXPOSTAS ACIDENTALMENTE À BRUCELLA SP.

10. EXPOSIÇÃO ACIDENTAL

A exposição acidental é considerada um evento prevalente, sobretudo em acidentes no contexto laboral[104,105]. Existem diferentes cenários de exposição acidental à brucelose humana, com destaque para laboratórios de análises clínicas, centros cirúrgicos e contextos de atuação do veterinário e outros profissionais auxiliares)[104,105]. A situação mais estudada é a exposição acidental em laboratórios, seja de análises clínicas, seja de manipulação/produção de vacinas para brucelose animal. Uma avaliação envolvendo 254 laboratórios dos Estados Unidos da América (EUA) que manipulavam a vacina RB51 identificou condições potencialmente de risco para exposição acidental à *Brucella* sp. em grande parte deles. Ao todo, 916 trabalhadores estavam expostos, sendo 679 (74%) classificados com exposição de alto risco e 237 (26%) com exposição de baixo risco[106], segundo os critérios de classificação de risco do *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos da América (CDC)[107].

No Brasil, o contexto mais frequente de exposição a brucelose humana envolve a aplicação de vacina atenuada para brucelose em rebanhos, o que confere à doença um caráter ocupacional. Um estudo realizado em Minas Gerais apontou que 32,83% (108/329; IC95%: 27,78-38,19%) dos veterinários envolvidos na vacinação contra brucelose bovina em 2018 relataram ter sido acidentalmente expostos às cepas vacinais B19 ou RB51[108].

Destaca-se a exposição à *Brucella* sp. em locais de manipulação de animais, tais como matadouros e frigoríficos. No Maranhão, um estudo de soro prevalência entre funcionários de matadouro revelou que 10,7%[109] dos trabalhadores tinham anticorpos contra *Brucella* sp. Em Tocantins, em uma amostra de 645 trabalhadores de frigoríficos, trabalhadores rurais, médicos veterinários e estudantes de medicina veterinária, 26 (4,0%) apresentaram sorologia positiva para *B. abortus*[110]. Em laboratórios de análises clínicas, entre janeiro de 2019 e abril de 2020, três acidentes com *B. abortus* foram notificados em Curitiba e envolveram 58 trabalhadores[111]. Casos semelhantes de brucelose humana adquirida em laboratórios clínicos já tinham sido previamente relatados no Brasil[112].

Quadro 3 - Tipos de acidentes que geram exposição à Brucella sp.

Contexto	Tipo de exposição	Descrição
Ocupacional	Laboratorial	Contato direto ou indireto durante manuseio de amostras clínicas, meios de cultura enriquecidos ou contaminados, aerossóis e vacina (ambiente de produção) durante manipulações dentro do laboratório.
	Clínica	Exposição após manuseio de tecidos com concentrações elevadas de cepas de *Brucella* sp. (por exemplo, tecidos placentários), contato direto com sangue e fluidos corporais infectados através de rupturas na pele ou exposição durante a prestação de serviços de saúde de natureza clínica através do contato com pacientes infectados e realização de procedimento gerador de aerossol (médico, dentista e outros).
	Cirúrgica	Exposição em salas de cirurgia após contato direto com pacientes infectados durante procedimentos cirúrgicos ou contato indireto após ocorrência de eventos geradores de aerossóis, como: uso de serras ou outros dispositivos elétricos; ressuscitação cardiopulmonar; projeção de gotículas da secreção de um abcesso e irrigação de alta pressão.
	Veterinária	Vacina

Contexto	Tipo de exposição	Descrição
		Exposição por meio de lesões provocadas por agulha/seringa contendo cepas vacinais vivas e atenuadas de *Brucella* sp. e após contato do *spray* da vacina com a conjuntiva/pele não íntegra.
		Clínica
		Exposição após contato com secreções e partes de animais infectados (placenta e líquidos) durante a rotina, coleta de amostra em exames clínicos (sangue e urina), procedimentos cirúrgicos, inalação de cepas de *Brucella* sp. em aerossóis e desinfecção/limpeza de ambientes contaminados. O risco de exposição é maior quando os profissionais trabalham com animais abortados ou em processo de parto.
Outras fontes	Recreacional	Exposição após atividade de caça de suínos selvagens. A contaminação pode ocorrer por duas vias, contato direto com o animal infectado ou através da ingestão de carne contaminada.
	Pessoa para pessoa	-Transmissão neonatal. -Transmissão sexual. -Doação de órgãos e transfusão de sangue.

Fonte: adaptado de CDC[55]. Classificação do risco em caso de exposição à fonte contaminada com *Brucella* sp.

Dentre as formas de exposição acidental, a única que conta com estratificação do risco de infecção e recomendação de abordagem preconizada pelo CDC [107] é a exposição em ambiente de laboratório.

Exposição acidental em laboratório: O risco de infecção é categorizado em três níveis (risco mínimo, risco baixo e risco alto), com base no tipo de exposição (maior no caso de produção de aerossóis), local de manipulação (dentro ou fora de cabines de segurança) e proximidade da fonte de exposição. Os diferentes contextos que caracterizam os três níveis de exposição em laboratório foram apresentados pelo CDC[113] e sumarizados na **Figura 3.**

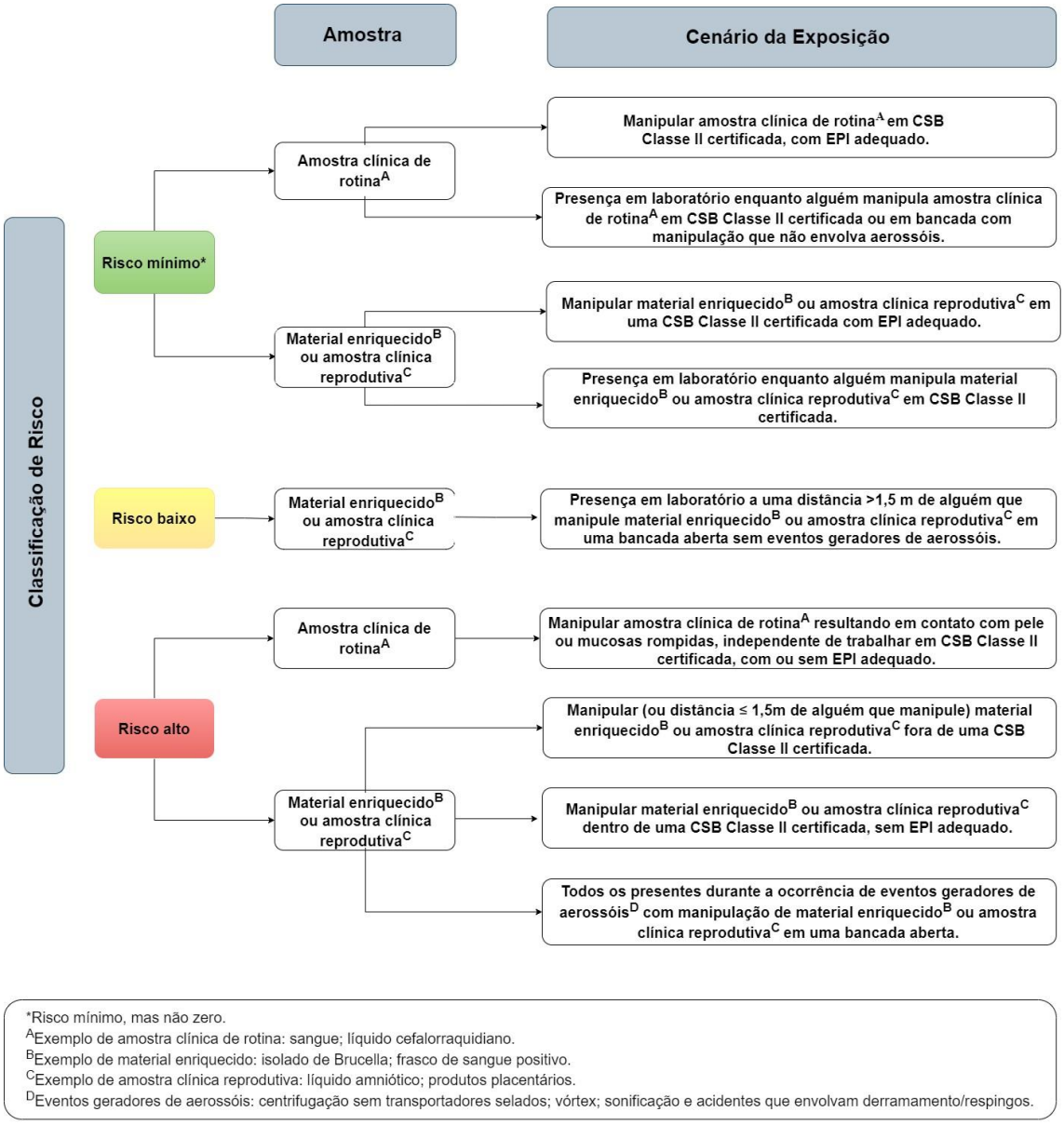


Figura 3 - Classificação de risco de exposição à *Brucella* sp. em ambientes de laboratórios. Siglas: EPI: Equipamentos de Proteção Individual; CSB: Cabine de Segurança Biológica. Fonte: Adaptado de CDC[55].

Exposição acidental em outros ambientes: Para todas as outras situações de exposição à *Brucella* sp., não se identifica estratificação de risco estabelecida na literatura. Em analogia à exposição no laboratório, recomenda-se os mesmos princípios fundamentais da avaliação de risco nos acidentes biológicos (fonte/espécime biológico, mecanismo de exposição e a presença ou não de condições atenuantes, como uso de equipamentos de proteção individual ou coletiva - EPI/EPC).

Com base nesse racional, devem ser considerados indicativos de exposição de alto risco: a fonte confirmadamente contaminada por *Brucella* sp. (qualquer espécime clínico) ou material reprodutivo com alta suspeita de contaminação, ou seja, para esse último caso, mesmo que sem confirmação definitiva da presença de *Brucella* sp., desde que associado a um dos mecanismos de exposições abaixo (**Figura 4**):

- Inoculação percutânea (intramuscular ou dérmica);

- Contato direto do material contaminado ou vacina com mucosa ou pele não íntegra;

- Realização de procedimento gerador de aerossol (aspiração por sucção, nebulização). No caso de procedimento gerador de aerossol, deve-se considerar exposto quem estiver muito próximo ao evento (uma distância menor de 1,5 metros).

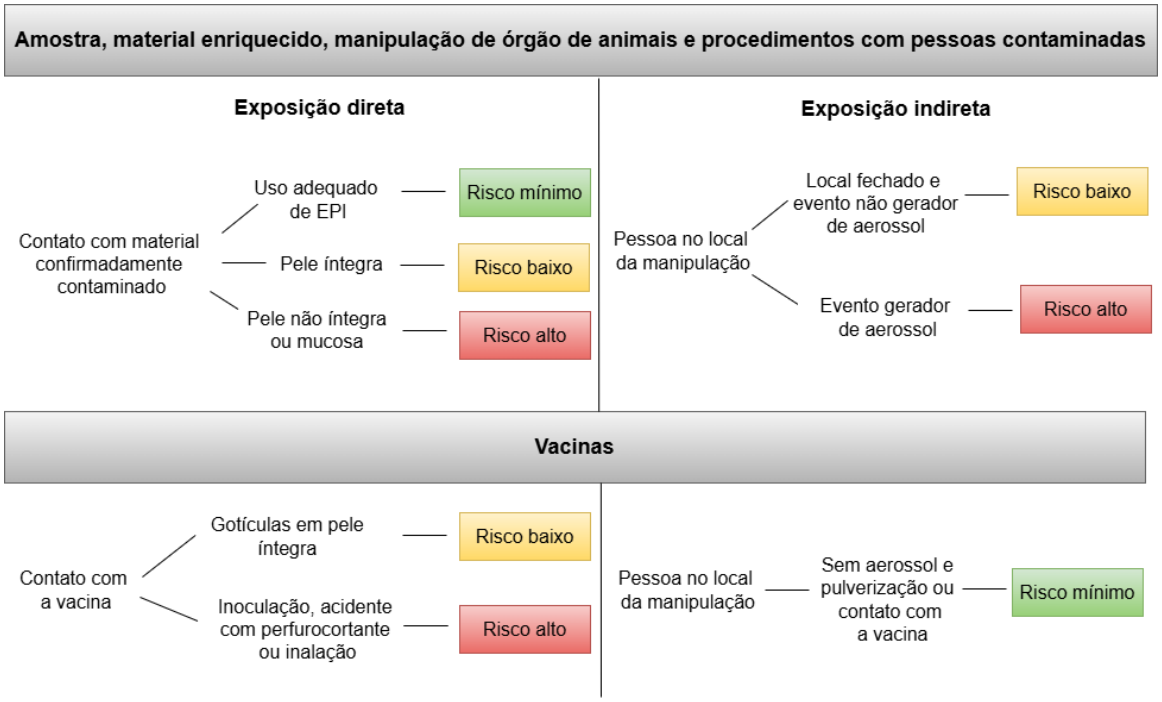


Figura 4 - Classificação de risco de exposição à Brucella sp. em diferentes contextos.
Fonte: elaboração própria.

11. PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO EM ACIDENTES COM *BRUCELLA* SP.

O termo Profilaxia Pós-Exposição (PEP), originalmente do inglês *Post Exposure Prophylaxis*, se aplica à intervenção para prevenir ou reduzir o risco de adquirir doenças infectocontagiosas após exposição a agentes patogênicos como vírus e bactérias. A partir da identificação de situação com risco potencial de infecção por um patógeno, a profilaxia com antimicrobianos pode ser avaliada, o que deve ser acompanhado por monitoramento clínico de sinais e sintomas e a vigilância de marcadores biológicos, quando disponíveis[100].

Após uma exposição à *Brucella* sp., a decisão sobre antibioticoprofilaxia se baseia na ponderação do risco de adoecimento em relação à toxicidade estimada com os medicamentos. A caracterização da fonte e o contexto da exposição são os principais elementos da avaliação do risco de infecção. A exposição acidental em laboratório durante manipulação de material confirmadamente contaminado por *Brucella* sp. é a situação com mais relatos de profilaxia[114–121]. Para outros contextos de exposição, incluindo o acidente durante a aplicação de vacinas[122], há menos dados reunidos e menor consenso entre autoridades em saúde[55].

A busca na literatura para a eficácia das estratégias de profilaxia para a prevenção de adoecimento em pessoas expostas acidentalmente à *Brucella* sp. não identificou estudos randomizados. Apenas oito estudos observacionais envolvendo 97 indivíduos foram incluídos, todos eles expostos acidentalmente em ambientes laboratoriais[114–121]. Em todos os estudos, a estratificação de risco adotada foi a preconizada pelo CDC, sendo a profilaxia com doxiciclina associada à rifampicina indicada para os casos avaliados como de alto risco de adquirir a infecção. Nessa revisão, a taxa estimada de adoecimento por brucelose humana após profilaxia foi de 0,01% (IC95% 0,00 a 0,07%,)[123]. Eventos adversos, principalmente gastrointestinais, ocorreram em 26% dos casos. A qualidade da evidência foi classificada como “muito baixa” já que a maioria dos estudos descrevia pequenas séries de casos, sem informações sobre as características da exposição, da população e principalmente das intervenções usadas[114–121].

Com exceção do ambiente laboratorial, para todos os outros contextos de exposição acidental à *Brucella* sp., não são conhecidas evidências consistentes capazes de apontar as taxas de adoecimento após o acidente (sem profilaxia) ou a proteção conferida pela instituição de antibiótico, assim, as evidências disponíveis não suportam recomendação universal de PEP[123]. Baseado em séries de casos de adoecimento após exposição acidental em laboratório, morbidade estimada para a doença e dificuldade de confirmação diagnóstica, a recomendação do CDC[55] de uso de PEP para casos de alto risco de infecção foi aplicada ao contexto brasileiro e extrapolada para todos os acidentes de alto risco, em laboratório e outros contextos, conforme a **Figura 5**.

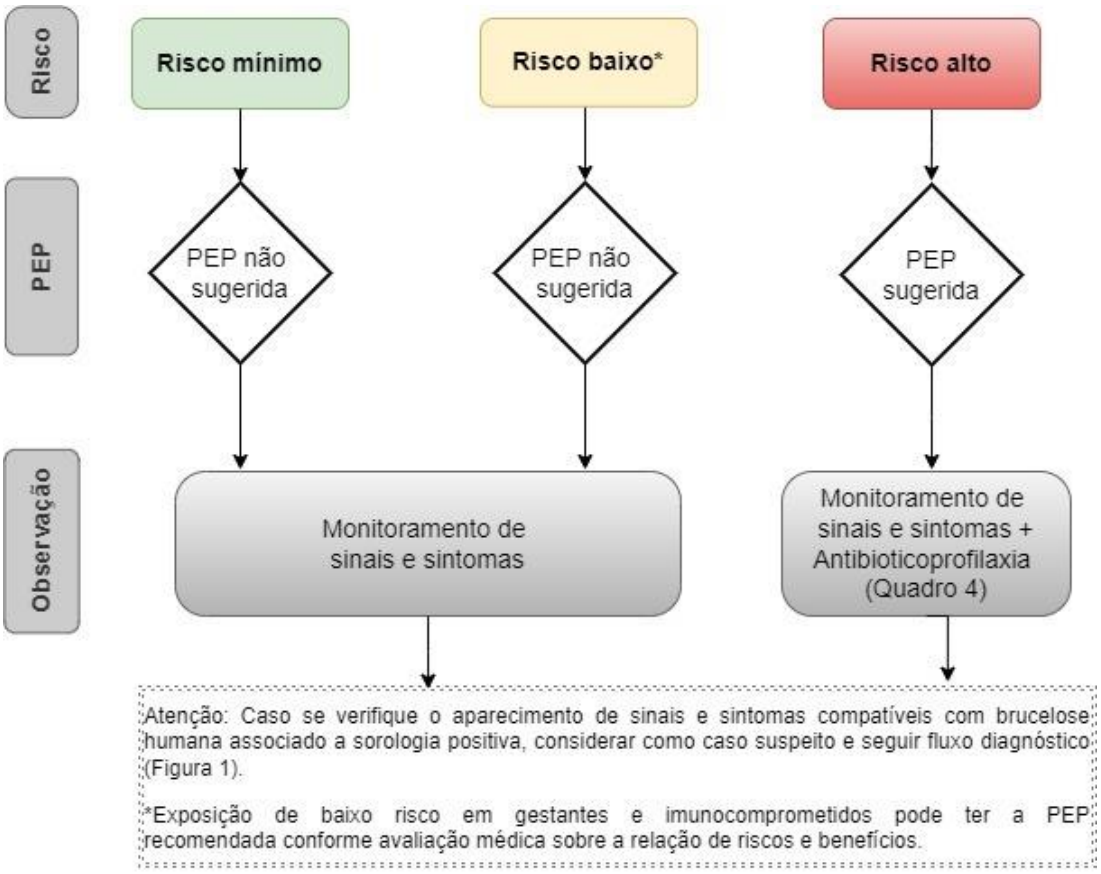


Figura 5 - Algoritmo de decisão para indicação de PEP.
Fonte: elaboração própria.

O esquema antimicrobiano para prevenção de brucelose após exposição mais descrito na literatura é baseado na combinação de doxiciclina e rifampicina por 21 dias. A antibioticoprofilaxia pode ser iniciada até 24 semanas após a exposição de risco alto. A recomendação de tratamento por 42 dias é reservada aos casos sintomáticos.

Para pacientes com contraindicação à doxiciclina, a associação de sulfametoxazol + trimetoprima à rifampicina pode ser usada. Para exposições acidentais tendo como fonte a vacina baseada em cepa RB51, a rifampicina não deve ser incluída no esquema profilático, visto que esta cepa é resistente ao medicamento. Assim, o uso de doxiciclina em monoterapia é uma estratégia a ser considerada (

Quadro 4).

Quadro 4 - Esquemas de PEP para exposição acidental à Brucella sp.

Esquema Padrão	Esquema alternativo	Esquema alternativo (exposição à vacina com a cepa RB51)
cloridrato de doxiciclina 100 mg + rifampicina 300 mg 12/12 horas por 21 dias	SMX+TMP 400 mg/80 mg + rifampicina 300 mg 12/12 horas por 21 dias	cloridrato de doxiciclina 100 mg 12/12 horas por 21 dias

Legenda: SMX+TMP: sulfametoxazol associado à trimetoprima.

Pessoas expostas à *Brucella* sp., independentemente da estratificação do risco de infecção, devem ser orientadas a manter o automonitoramento regular de sinais e sintomas compatíveis com brucelose humana, sendo especialmente alertadas em relação ao surgimento de febre e de mialgia, artralgia, sudorese e artrite. Pacientes que evoluírem com sinais e sintomas sugestivos de brucelose humana devem ser abordados conforme a seção 8.3 Diagnóstico laboratorial.

Considerando a falta de evidência para a recomendação de antibioticoprofilaxia em contextos diferentes de laboratório de análises clínicas, uma abordagem alternativa seria o monitoramento sorológico para a detecção da condição "soroconversão recente" (ver seção de definições), especialmente quando o risco estimado for baixo. A soroconversão recente pode ser considerada como uma situação de alto risco de adoecimento, para qual há oportunidade de instituir intervenção profilática por 21 dias. Para permitir a interpretação dos resultados de sorologia durante o monitoramento após exposição acidental, recomenda-se a coleta de sangue para realização de testagem sorológica imediatamente ou até 14 dias após a exposição (sorologia basal). Esta primeira coleta é importante para que se reconheça a condição do indivíduo prévia à exposição. Ou seja, a positividade sorológica nessa avaliação basal deve ser interpretada como evidência de infecção ocorrida antes da exposição em avaliação.

São indicativos de soroconversão recente[55]:

- A elevação de quatro vezes ou mais do título de qualquer um dos testes sorológicos quantitativos e/ou,
- A positividade dos dois métodos sorológicos (Rosa Bengala e Elisa total ou IgG), no caso de ambos os testes serem negativos ou discordantes (um positivo e outro negativo), na avaliação basal.

O monitoramento sorológico (repetição periódica dos testes) após a exposição tem o objetivo de identificar a ocorrência de soroconversão. Após a coleta basal, a literatura indica a realização de monitoramento com repetição da sorologia periodicamente nos primeiros 6 meses após a exposição acidental, com intervalos de 6 semanas[71]. Considerando a oportunidade de rastreio de infecção recente e as particularidades dos sistemas de atenção à saúde no território brasileiro, a repetição de sorologia pode ocorrer com intervalos diferentes (2 a 6 semanas) dependendo do risco estimado e das condições de execução dos testes. O monitoramento

sorológico realizado em intervalos menores nos primeiros dois meses após a exposição acidental pode beneficiar a identificação de infecção recente[124].

Não há monitoramento sorológico disponível atualmente para exposições à RB51 e *B. canis*[125,126], já que não se espera aparecimento de anticorpos tituláveis para os agentes envolvidos com os métodos sorológicos disponíveis. Nesses casos, o monitoramento recomendado para casos de alto risco que não receberam PEP permanece sendo apenas a vigilância clínica e, em caso de surgimento de sinais e sintomas compatíveis com brucelose humana, deve-se seguir o fluxo diagnóstico descrito na seção Diagnóstico laboratorial, realizando a investigação diagnóstica por exame de cultura.

O **Quadro 5** resume as orientações consensuadas para PEP baseadas em princípios de boa prática clínica, tendo em vista o contexto atual de inexistência de evidência.

Quadro 5 - Síntese das orientações consensuadas para PEP baseadas em princípios de boa prática clínica.

Todos os expostos de risco baixo e risco alto:

- Monitoramento de sinais e sintomas nos 6 meses seguintes à exposição: febre, calafrios, mialgia, sudorese, artralgia, artrite, astenia, fraqueza.

Expostos em uso de PEP:

- Estimular e monitorar adesão à antibioticoprofilaxia.
- Monitoramento clínico e laboratorial da toxicidade da PEP.

Expostos em monitoramento sorológico:

- Testagem sorológica para avaliação da situação basal (imediatamente após o acidente, aceitável até duas semanas do acidente.

Repetição da sorologia periodicamente nos primeiros 6 meses após a exposição, com intervalos de 2 a 6 semanas a ser individualizado dependendo do risco estimado e condições de execução dos testes.

Gestantes e imunocomprometidos:

- Recomenda-se avaliação individualizada pelo obstetra (quando aplicável) ou médico responsável pelo acompanhamento da imunossupressão.

Fonte: adaptado de CDC [107].

12. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

De acordo com o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022 (PAN-BR)[127], é crucial monitorar a suscetibilidade de microrganismos aos antimicrobianos na saúde humana para avaliar tendências epidemiológicas.

Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, como o diagnóstico equivocado de doenças infecciosas, utilização de antimicrobianos de amplo espectro em prejuízo dos antimicrobianos de menor espectro que tratam doenças específicas, ausência de programas educativos sobre o tema e a utilização inadequada dos antimicrobianos. Essas ações potencializam as chances de um microrganismo se adaptar e reproduzir mesmo na presença de antimicrobianos, ao invés de terem seu crescimento inibido[128].

A atividade antimicrobiana de um agente pode ser avaliada pela determinação da menor concentração necessária para inibir o crescimento de um microrganismo, sendo essa medida denominada Concentração Inibitória Mínima (CIM). Uma ampla variação nos valores de CIM pode favorecer a observação de cepas resistentes, pois evidencia a heterogeneidade da população estudada. A primeira evidência de resistência à rifampicina associada a doxiciclina foi durante o tratamento de um paciente infectado com *B. melitensis* em 1986[129]. Inicialmente, o paciente respondeu bem à terapia, mas após três meses da última dose dos medicamentos, relatou dores nas articulações e voltou a apresentar resultado positivo para *B. melitensis*, com um aumento expressivo da CIM da rifampicina de 1,0 µg/mL para 64 µg/mL. Esta mesma cepa também apresentou resistência à ciprofloxacino, com um aumento da CIM de 0,08 µg/mL em isolados iniciais para 5,0 µg/mL em apenas três semanas após início do tratamento[130].

Na Arábia Saudita, uma análise retrospectiva de 160 casos de pacientes positivos para *Brucella* sp., predominantemente infectados com a cepa *B. melitensis* (93%), revelou resistência antimicrobiana de 29% para o sulfametoxazol + trimetoprima; 3,5% para a rifampicina; 0,6% para estreptomicina; e 0,6% para tetraciclina[131]. Este mesmo estudo mostrou que nenhum dos isolados de *B. abortus* demonstrou resistência aos antimicrobianos testados. Posteriormente, novos estudos[132,133] realizados na Arábia Saudita corroboraram os achados sobre a resistência de cepas de *Brucella* sp. ao sulfametoxazol + trimetoprima. Na Turquia[134], Kuwait[135] e China[136], também há registros de isolados de *B. melitensis* resistentes à rifampicina, porém na China os resultados foram menos expressivos.

O perfil de resistência mais frequentemente descrito na literatura é para a espécie *B. melitensis*. Contudo, no Brasil, a infecção com *B. melitensis* é mais rara e a maioria dos casos de brucelose humana estão relacionados à infecção por *B. abortus*. Um estudo realizado pela Universidade Federal de Minas Gerais, com isolados de *Brucella* sp. de seis estados brasileiros, revelou uma tendência de isolados de *B. abortus* serem resistentes à rifampicina (alta frequência de amostras com susceptibilidade intermediária), ciprofloxacino, estreptomicina, gentamicina e sulfametoxazol + trimetoprima. Em contrapartida, todos os isolados testados foram sensíveis à doxiciclina e ofloxacina[128].

Embora a prevalência de resistência de *B. melitensis* e *B. abortus* aos aminoglicosídeos estreptomicina e gentamicina ainda seja baixa (2,7% IC95% 1,5 a 4,9; 2,3% IC95% 1,7 a 3,2, respectivamente), a resistência à gentamicina tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, tornando-se um fator preocupante no contexto da saúde pública[137]. A estreptomicina é utilizada no tratamento de infecções como leptospirose, diarreia, mastite e pneumonia[138]. Já a

gentamicina é amplamente utilizada para tratar mastite e, quando associada com clindamicina, é considerada padrão ouro no tratamento de endometrite pós-parto[138]. O acesso fácil a esses medicamentos e a vasta indicação clínica favorecem o uso indiscriminado em bovinos e o desenvolvimento de resistência.

Devido à resistência antimicrobiana relatada em estudos experimentais e a incapacidade de reduzir o nível de infecção, o uso da estreptomicina está contraindicado para infecções causadas pela cepa vacinal Rev 1 (cepa viva atenuada de *B. melitensis*)[139]. No mesmo sentido, o uso da rifampicina não é recomendado para infecções causadas pela cepa vacinal RB51, uma vez que se trata de cepa intrinsecamente resistente ao medicamento[140]. Em 2015, Pauletti e colaboradores identificaram cepas de *B. abortus* multirresistentes e uma proporção significativa de cepas com susceptibilidade reduzida à rifampicina no Brasil – 36,73% (54/147)[141]. Dessa forma, embora a rifampicina seja amplamente utilizada no tratamento de brucelose humana, a resistência é um fenômeno a ser monitorado.

13. MONITORAMENTO

O monitoramento da resposta ao tratamento da brucelose é baseado em critérios clínicos, além do desaparecimento da febre. Adicionalmente, provas inespecíficas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação e dosagem de proteína C reativa) são úteis no controle da atividade da doença. O seguimento clínico após o término do tratamento deve ser de no mínimo um ano. Nos casos de reaparecimento de sinais e sintomas durante ou após o tratamento, deve-se seguir o fluxo de investigação apresentado na **Figura 1**.

No caso de diagnóstico firmado com resultado de teste sorológico quantitativo positivo, recomenda-se a realização de sorologia por volta da 6ª semana de tratamento ou até duas semanas após seu término. Não existe recomendação para estender ou repetir tratamento em função de qualquer título na reação sorológica se o paciente estiver assintomático ou em melhora clínica. Caso o paciente apresente recrudescência de sinais e sintomas da doença, pode haver aumento no título de anticorpos anti-*Brucella* em comparação com seu valor ao fim do tratamento. Por outro lado, a ausência de elevação do título da reação sorológica não afasta o diagnóstico de recidiva, que pode se basear em critérios clínicos.

A vigilância da toxicidade do tratamento e da PEP deve ser realizada por meio de monitoramento laboratorial e clínico, com periodicidade individualizada de acordo com as manifestações da doença, tratamento prescrito, especificidades do paciente e esquema antimicrobiano escolhido (**Quadro 6**).

Quadro 6 - Monitoramento de pacientes em tratamento da brucelose ou expostos acidentalmente em uso de PEP.

Condição	**Etapa (Período)**	**Monitoramento**
Caso confirmado de brucelose	Durante o tratamento (Semanas 1 a 6)	- Testagem sorológica (basal) - Tratamento: Avaliação clínica + exames complementares de acordo com esquema em uso (avaliação individualizada).

Condição	Etapa (Período)	Monitoramento
	Após o tratamento (12 meses)	- Automonitoramento de sintomas.
Indivíduo com exposição acidental à *Brucella* sp.	Em uso de PEP	- Testagem sorológica (basal). - Avaliação clínica + exames complementares durante o uso de PEP de acordo com esquema em uso (avaliação individualizada). - Automonitoramento de sintomas por 6 meses.

Fonte: adaptado de CDC [126].

O

Quadro *7* elenca aspectos para monitoramento de pacientes em tratamento da brucelose humana em uso de aminoglicosídeos.

Quadro 7 - Aspectos para monitoramento de pacientes em tratamento da brucelose humana.

Pacientes em uso de aminoglicosídeos podem requerer monitoramento especial, considerando o estado clínico e a evolução do tratamento[142]**:**[116]:
- Administração diária de aminoglicosídeo deve contemplar o monitoramento da função renal e concentração sérica do aminoglicosídeo em pacientes com insuficiência renal. - Avaliação de sinais de ototoxicidade durante o uso de aminoglicosídeos: tontura, vertigens, ataxia, zumbidos, ruídos no ouvido e diminuição da audição. - Avaliação do oitavo par craniano durante o tratamento, principalmente em pacientes com insuficiência renal suspeita ou conhecida.

14. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os casos de brucelose confirmados, mas sem gravidade clínica, e indivíduos expostos acidentalmente à *Brucella* sp. devem ser avaliados no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS). Em áreas com alta incidência documentada ou alto risco estimado, deve-se promover educação continuada com envolvimento das especialidades afins, clínica médica, pediatria, infectologia e obstetrícia, além da saúde do trabalhador. Além da disseminação dos métodos de transmissão e prevenção da infecção, e da diversidade de apresentação clínica da doença, deve-se garantir a divulgação dos fluxos estabelecidos para a realização dos exames complementares e acesso aos medicamentos para tratamento e profilaxia.

A atenção em serviço especializado ou hospitalar deve ser especialmente recomendada para casos graves, pessoas com comorbidades, imunossuprimidos, crianças, gestantes e aqueles com as formas complicadas da doença (como a neurobrucelose, endocardite e demais formas de acometimento articular),

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas atuais.

Este Protocolo padroniza o diagnóstico, tratamento e uso da profilaxia pós-exposição para a brucelose humana para gestores e profissionais de saúde no âmbito do SUS. Assim, as condutas terapêuticas preconizadas pelo PCDT substituem as orientações anteriores do Ministério da Saúde publicadas por meio de diretrizes, manuais, cadernos, guias e outros documentos relacionados, os quais devem ser considerados desatualizados.

15. REFERÊNCIAS

1. Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E. & Zinsstag, J. Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1865–e1865 (2012).

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

3. Corbel, M. J. *Brucellosis in Humans and Animals*. (World Health Organization, 2006).

4. Laine, C. G., Scott, H. M. & Arenas-Gamboa, A. M. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis* **16**, e0010404–e0010404 (2022).

5. Bosilkovski, M., Edwards, M. S. & Calderwood, S. B. Brucellosis: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Uptodate, United States* (2019).

6. Laine, C. G., Johnson, V. E., Scott, H. M. & Arenas-Gamboa, A. M. Global estimate of human brucellosis incidence. *Emerg Infect Dis* **29**, 1789 (2023).

7. Bourdette, M. D. S. & Sano, E. Características Epidemiológicas da Brucelose Humana no Brasil no período 2014-2018. *Revista Cereus* **15**, 27–40 (2023).

8. Santa Catarina. Secretaria de Estado de Santa Catarina. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência de Vigilância de Zoonoses, A. por A. P. e D. T. por V. Protocolo Estadual de Brucelose Humana - Manejo Clínico e Vigilância em Saúde. *https://dive.sc.gov.br/phocadownload/doencas-agravos/Brucelose/Publica%C3%A7%C3%B5es/1%20-%20Protocolo%20estadual%20de%20brucelose%20humana%20-%20Manejo%20Cl%C3%ADnico%20e%20Vigil%C3%A2ncia%20em%20Sa%C3%BAde.pdf* 1–38 Preprint at (2019).

9. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. Protocolo de manejo clínico e vigilância em saúde para brucelose humana no Estado do Paraná. – Curitiba: SESA/SVS/CEVA. *https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/protocolobrucelose2018.pdf* 1–96 Preprint at (2018).

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

11. Roraima. Comissão Intergestores Bipartite/RO. RESOLUÇÃO Nº 301/13 – CIB / RO. (2013).

12. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Coordenação de Zoonoses Vigilância de Fatores de Riscos Biológicos. Atualização nas orientações das ações da vigilância da brucelose humana. *http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/saude-do-trabalhador/* (2021).

13. Bernardi, F. *et al.* Epidemiological characterization of notified human brucellosis cases in Southern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **64**, e38 (2022).

14. Lemos, T. S. *et al.* Outbreak of human brucellosis in Southern Brazil and historical review of data from 2009 to 2018. *PLoS Negl Trop Dis* **12**, e0006770 (2018).

15. Corbel, M. J. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* **3**, 213 (1997).

16. Lilia Guzman-Hernandez, R., Contreras-Rodriguez, A., Daniel Avila-Calderon, E. & Rosario Morales-Garcia, M. Brucellosis: a zoonosis of importance in Mexico. *Revista Chilena de Infectologia* **33**, 656–662 (2016).

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

18. Dias, E. C. & Almeida, I. M. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil (2001).

19. Pereira, C. R. *et al.* Occupational exposure to Brucella spp.: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **14**, 1–19 (2020).

20. Yagupsky, P. Preventing laboratory-acquired brucellosis in the era of MALDI-TOF technology and molecular tests: A narrative review. *Zoonotic Diseases* **2**, 172–182 (2022).

21. Yagupsky, P. Neonatal brucellosis: rare and preventable. *Ann Trop Paediatr* **30**, 177–179 (2010).

22. Giannacopoulos, I., Eliopoulou, M. I., Ziambaras, T. & Papanastasiou, D. A. Transplacentally transmitted congenital brucellosis due to Brucella abortus. *J Infect* **45**, 209–210 (2002).

23. Kato, Y. *et al.* Brucellosis in a Returned Traveler and His Wife: Probable Person-To-Person Transmission of Brucella melitensis. *J Travel Med* **14**, 343–345 (2007).

24. Mantur, B. G., Mangalgi, S. & Mulimani, M. Brucella melitensis—a sexually transmissible agent? *The lancet* **347**, 1763 (1996).

25. Wood, E. E. Brucellosis as a hazard of blood transfusion. *Br Med J* **1**, 27 (1955).

26. Tikare, N. V, Mantur, B. G. & Bidari, L. H. Brucellar meningitis in an infant—evidence for human breast milk transmission. *J Trop Pediatr* **54**, 272–274 (2008).

27. Palanduz, A., Palanduz, S., Guler, K. & Guler, N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *International journal of infectious diseases* **4**, 55 (2000).

28. Lubani, M., Sharda, D. & Helin, I. Probable transmission of brucellosis from breast milk to a newborn. *Trop Geogr Med* **40**, 151–152 (1988).

29. Arenas-Gamboa, A. M. *et al.* Human brucellosis and adverse pregnancy outcomes. Curr Trop Med Rep 3: 164–172. Preprint at (2016).

30. Ali, S. *et al.* Brucellosis in pregnant women from Pakistan: an observational study. *BMC Infect Dis* **16**, 1–6 (2016).

31. Dean, A. S. *et al.* Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1929 (2012).

32. Mantur, B. G., Amarnath, S. K. & Shinde, R. S. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* **25**, 188–202 (2007).

33. Young, E. J. Brucellosis: current epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Clin Top Infect Dis* **15**, 115–128 (1995).

34. Bosilkovski, M. *et al.* Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region. *Pediatr Infect Dis J* **32**, 815–819 (2013).

35. Bosilkovski, M., Krteva, L., Caparoska, S. & Dimzova, M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J* (2004).

36. Araj, G. F. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* **36**, S12–S17 (2010).

37. Meechan, P. J. & Potts, J. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (2020).

38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Classificação de Risco Dos Agentes Biológicos, (Brasília, 2022).

39. Yagupsky, P., Morata, P. & Colmenero, J. D. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Rev* **33**, 10–1128 (2019).

40. Skalsky, K. *et al.* Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* **336**, 701–704 (2008).

41. Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hejri, S., Mehrani, M. & Sadeghipour, P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) doi:10.1002/14651858.CD007179.pub2.

42. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas*. (Brasília, 2016).

43. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924–926 (2008).

44. Liu, Z. *et al.* Different Clinical Manifestations of Human Brucellosis in Pregnant Women: A Systematic Scoping Review of 521 Cases from 10 Countries. *Infect Drug Resist* **13**, 1067–1079 (2020).

45. Khazaei, S. *et al.* Epidemiology of human brucellosis in Nahavand county, Hamadan Province, western Iran: an 8-year (2010–2017) registry-based analysis. *Asian Biomedicine* **14**, 151–158 (2020).

46. Al Shaalan, M. *et al.* Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. *International journal of infectious diseases* **6**, 182–186 (2002).

47. Mantur, B. G. *et al.* Childhood brucellosis—a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* **50**, 153–157 (2004).

48. Tanir, G., Tufekci, S. B. & Tuygun, N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatrics International* **51**, 114–119 (2009).

49. Al Hashan, G. M. *et al.* Pattern of childhood brucellosis in Najran, south Saudi Arabia in 2013–2017. *Electron Physician* **9**, 5902 (2017).

50. Parlak, M. *et al.* Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in V an, T urkey. *Pediatrics International* **57**, 586–589 (2015).

51. Dashti, A. S. & Karimi, A. Skeletal involvement of Brucella melitensis in children: a systematic review. *Iran J Med Sci* **38**, 286 (2013).

52. Galvão, E. L. *et al.* Treatment of Childhood Brucellosis: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J* 10–1097.

53. Niebyl, J. R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* **20**, 405–414 (2003).

54. Yefet, E. *et al.* The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* **125**, 1069–1076 (2018).

55. Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing, And Prevention. 1–40 Preprint at (2017).

56. Jiang, H., Feng, L. & Lu, J. Updated Guidelines for the Diagnosis of Human Brucellosis — China, 2019. *China CDC Wkly* **2**, 487–489 (2020).

57. Mousa, A. R. M., Elbag, K. M., Kbogali, M. & Marafie, A. A. The nature of human brucellosis in Kuwait: study of 379 cases. *Rev Infect Dis* **10**, 211–217 (1988).

58. Kitt, E. *et al.* A case report of pediatric brucellosis in an Algerian immigrant. in *Open forum infectious diseases* vol. 4 ofw263 (Oxford University Press US, 2017).

59. Al Shamahy, H. A. & Wright, S. G. A study of 235 cases of human brucellosis in Sana'a, Republic of Yemen. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 7 (1-2), 238-246, 2001* (2001).

60. Zheng, R. *et al.* A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *Biomed Res Int* **2018**, 5712920 (2018).

61. World Health Organization. Brucellosis. *https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis* (2020).

62. Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M. & Tsianos, E. Brucellosis. *New England Journal of Medicine* **352**, 2325–2336 (2005).

63. Roushan, M. R. H., Mohrez, M., Gangi, S. M. S., Amiri, M. J. S. & Hajiahmadi, M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect* **132**, 1109–1114 (2004).

64. Castano, M. J. & Solera, J. Chronic brucellosis and persistence of Brucella melitensis DNA. *J Clin Microbiol* **47**, 2084–2089 (2009).

65. Galinska, E. M. & Zagórski, J. Brucellosis in humans-etiology, diagnostics, clinical forms. *Annals of agricultural and environmental medicine* **20**, (2013).

66. Trujillo, I. Z., Zavala, A. N., Caceres, J. G. & Miranda, C. Q. Brucellosis Infect Dis Clin North Am, 8 (1994). *View PDF View article View in Scopus* 225–241.

67. Gray, B. M., Evans, A. & Brachman, P. Bacterial infections of humans: epidemiology and control. Preprint at (1991).

68. Doganay, M. & Aygen, B. Human brucellosis: an overview. *International Journal of Infectious Diseases* **7**, 173–182 (2003).

69. Bukhari, E. E. Pediatric brucellosis: an update review for the new millennium. *Saudi Med J* **39**, 336 (2018).

70. Bosilkovski, M., Krteva, L., Dimzova, M. & Kondova, I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *International journal of infectious diseases* **11**, 342–347 (2007).

71. Pappas, G. *et al.* Brucellosis and the respiratory system. *Clinical Infectious Diseases* **37**, e95–e99 (2003).

72. Espinosa, B. J. *et al.* Comparison of culture techniques at different stages of brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* **80**, 625–627 (2009).

73. Mangalgi, S. & Sajjan, A. Comparison of three blood culture techniques in the diagnosis of human brucellosis. *J Lab Physicians* **6**, 14–17 (2014).

74. Alsayed, Y. & Monem, F. Brucellosis laboratory tests in Syria: what are their diagnostic efficacies in different clinical manifestations? *The Journal of Infection in Developing Countries* **6**, 495–500 (2012).

75. Hajia, M. *et al.* Comparison of methods for diagnosing brucellosis. *Lab Med* **44**, 29–33 (2013).

76. Freire, M. L., Machado de Assis, T. S., Silva, S. N. & Cota, G. Diagnosis of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **18**, e0012030 (2024).

77. Landry, M. L. Immunoglobulin M for acute infection: true or false? *Clinical and Vaccine Immunology* **23**, 540–545 (2016).

78. Takahashi, H. *et al.* An unusual case of brucellosis in Japan: difficulties in the differential diagnosis from pulmonary tuberculosis. *Internal medicine* **35**, 310–314 (1996).

79. Ulu Kilic, A., Metan, G. & Alp, E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* **8**, 34–41 (2013).

80. Guler, S. *et al.* Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *The Journal of Infection in Developing Countries* **8**, 581–588 (2014).

81. Esmaeilnejad-Ganji, S. M. & Esmaeilnejad-Ganji, S. M. R. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review. *World J Orthop* **10**, 54 (2019).

82. Solís García del Pozo, J. & Solera, J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One* **7**, e32090 (2012).

83. Huang, S. *et al.* Better efficacy of triple antibiotics therapy for human brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **17**, e0011590 (2023).

84. Silva, S. N. *et al.* Efficacy and safety of therapeutic strategies for human brucellosis: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **18**, e0012010 (2024).

85. Majzoobi, M. M., Hashmi, S. H., Emami, K. & Soltanian, A. R. Combination of doxycycline, streptomycin and hydroxychloroquine for short-course treatment of brucellosis: a single-blind randomized clinical trial. *Infection* **50**, 1267–1271 (2022).

86. Majzoobi, M. M. *et al.* Effect of hydroxychloroquine on treatment and recurrence of acute brucellosis: a single-blind, randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **51**, 365–369 (2018).

87. de Jesus Lawinsky, M. L., Ohara, P. M., da Rosa Elkhoury, M., do Carmo Faria, N. & Cavalcante, K. R. L. J. Estado da arte da brucelose em humanos. *Rev Panamazonica Saude* **1**, 10 (2010).

88. Pappas, G., Siozopoulou, V., Akritidis, N. & Falagas, M. E. Doxycycline–rifampicin: Physicians' inferior choice in brucellosis or how convenience reigns over science. *Journal of Infection* **54**, 459–462 (2007).

89. Pappas, G. *et al.* Health literacy in the field of infectious diseases: the paradigm of brucellosis. *Journal of Infection* **54**, 40–45 (2007).

90. Sánchez, A. R., Rogers III, R. S. & Sheridan, P. J. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol* **43**, 709–715 (2004).

91. Inan, A. *et al.* Brucellosis in pregnancy: results of multicenter ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **38**, 1261–1268 (2019).

92. Roushan, M. R. H., Baiani, M., Asnafi, N. & Saedi, F. Outcomes of 19 pregnant women with brucellosis in Babol, northern Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **105**, 540–542 (2011).

93. Khan, M. Y., Mah, M. W. & Memish, Z. A. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* **32**, 1172–1177 (2001).

94. Yu, P. A. *et al.* Safety of antimicrobials during pregnancy: a systematic review of antimicrobials considered for treatment and postexposure prophylaxis of plague. *Clinical Infectious Diseases* **70**, S37–S50 (2020).

95. Brasil. Ministério da Saúde. MedSUS. *https://www.gov.br/pt-br/apps/medsus*.

96. Roushan, M. R. H. *et al.* Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases* **42**, 1075–1080 (2006).

97. Roushan, M. R. H. *et al.* Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* **65**, 1028–1035 (2010).

98. Bosilkovski, M., Krteva, L., Caparoska, S., Labacevski, N. & Petrovski, M. Childhood brucellosis: Review of 317 cases. *Asian Pac J Trop Med* **8**, 1027–1032 (2015).

99. El-Amin, E. O. *et al.* Brucellosis in children of Dhofar Region, Oman. *Saudi Med J* **22**, 610–615 (2001).

100. Zamani, A. *et al.* Epidemiological and clinical features of Brucella arthritis in 24 children. *Ann Saudi Med* **31**, 270–273 (2011).

101. Sánchez-Tamayo, T. *et al.* Failure of short-term antimicrobial therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* **16**, 323–324 (1997).

102. Brasil. Ministério da Saúde. Ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelose humana. *Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_doxiciclinaestreptomicinarifampicina_brucelose_final.pdf* (2017).

103. Bac-Sulfitrin solução injetável. Anápolis: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A; 2. bula de medicamento. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico. (2021).

104. Memish, Z. A. & Mah, M. W. Brucellosis in laboratory workers at a Saudi Arabian hospital. *Am J Infect Control* **29**, 48–52 (2001).

105. Sophie, R., Michael, L., Marcel, B. & Earl, R. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clinical Infectious Diseases* **38**, e119–e122 (2004).

106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: potential exposures to attenuated vaccine strain Brucella abortus RB51 during a laboratory proficiency test--United States and Canada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **57**, 36–39 (2008).

107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assessing Laboratory Risk Level & PEP. *https://www.cdc.gov/brucellosis/laboratories/risk-level.html* (2018).

108. Pereira, C. R. *et al.* Accidental exposure to Brucella abortus vaccines and occupational brucellosis among veterinarians in Minas Gerais state, Brazil. *Transbound Emerg Dis* **68**, 1363–1376 (2021).

109. Pereira Santos, H. *et al.* Brucelose bovina e humana diagnosticada em matadouro municipal de São Luís-MA, Brasil. *Ciência Veterinária nos Trópicos* **10**, 86–94 (2007).

110. Ramos, T. R. R. *et al.* Epidemiological aspects of an infection by Brucella abortus in risk occupational groups in the microregion of Araguaina, Tocantins. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* **12**, 133–138 (2008).

111. Tuon, F. F., Cequinel, J. C., da Silva Nogueira, K. & Becker, G. N. Brucella Laboratory Exposures in Brazil: Rare or Unnoticed? *Am J Trop Med Hyg* **103**, 2528 (2020).

112. Rodrigues, A. L. C., Silva, S. K. L. da, Pinto, B. L. A., Silva, J. B. da & Tupinambás, U. Outbreak of laboratory-acquired Brucella abortus in Brazil: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* **46**, 791–794 (2013).

113. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired brucellosis--Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **57**, 39–42 (2008).

114. Castrodale, L. J. *et al.* A case-study of implementation of improved strategies for prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Saf Health Work* **6**, 353–356 (2015).

115. Miendje Deyi, V. Y. *et al.* Staggered enforcement of infection control and prevention measures following four consecutive potential laboratory exposures to imported Brucella melitensis. *Infection Prevention in Practice* **3**, (2021).

116. Maley, M. W., Kociuba, K. & Chan, R. C. Prevention of laboratory-acquired brucellosis: Significant side effects of prophylaxis [3]. *Clinical Infectious Diseases* **42**, 433–434 (2006).

117. Reddy, S. *et al.* Brucellosis in the UK: A risk to laboratory workers? Recommendations for prevention and management of laboratory exposure. *J Clin Pathol* **63**, 90–92 (2010).

118. Sam, I.-C. *et al.* A large exposure to Brucella melitensis in a diagnostic laboratory. *J Hosp Infect* **80**, 321–325 (2012).

119. Traxler, R. M. *et al.* Review of brucellosis cases from laboratory exposures in the United States in 2008 to 2011 and improved strategies for disease prevention. *J Clin Microbiol* **51**, 3132–3136 (2013).

120. Wong, C., Ng, S. Y. & Tan, S. H. An accidental laboratory exposure to Brucella melitensis: The prospective post-exposure management and a detailed investigation into the nature of the exposure. *J Med Microbiol* **67**, 1012–1016 (2018).

121. Nichols, M. *et al.* Brucella abortus Exposure during an Orthopedic Surgical Procedure in New Mexico, 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* **35**, 1072–1073 (2014).

122. Ashford, D. A. *et al.* Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine* **22**, 3435–3439 (2004).

123. Nascimento Silva, S. *et al.* Efficacy of antibiotic prophylaxis to preventing brucellosis in accidental exposure: A systematic review. *Tropical Medicine & International Health* **29**, 454–465 (2024).

124. Al Dahouk, S. & Nöckler, K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* **9**, 833–845 (2011).

125. Cossaboom, C. M. *et al.* Notes from the field: Brucella abortus vaccine strain RB51 infection and exposures associated with raw milk consumption—Wise County, Texas, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **67**, 286 (2018).

126. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.). Brucellosis reference guide : exposures, testing and prevention. Preprint at https://stacks.cdc.gov/view/cdc/46133 (2017).

127. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR). *https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf* Preprint at (2019).

128. Pauletti, R. B. susceptibilidade de isolados brasileiros de brucella abortus a agentes antimicrobianos utilizados no tratamento da brucelose humana. [Dissertação]. Belo Horizonte: Escola de veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais; 2010. 51 s. Mestrado em Ciência Animal.

129. De Rautlin de la Roy, Y. M. et al., Grignon, B., Grollier, G., Coindreau, M. F. & Becq-Giraudon, B. Rifampicin resistance in a strain of Brucella melitensis after treatment with doxycycline and rifampicin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 18, 648–649 (1986).

130. Al-Sibai, M. B. & Qadri, S. M. H. Development of ciprofloxacin resistance in Brucella melitensis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **25**, 302–303 (1990).

131. Memish, Z., Mah, M. W., Al Mahmoud, S., Al Shaalan, M. & Khan, M. Y. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *Journal of infection* **40**, 59–63 (2000).

132. Almuneef, M. *et al.* Brucella melitensis Bacteremia in Children: Review of 62 Cases. *Journal of Chemotherapy* **15**, 76–80 (2003).

133. Bannatyne, R. M., Rich, M. & Memish, Z. A. Co-trimoxazole resistant Brucella. *J Trop Pediatr* **47**, 60 (2001).

134. Baykam, N. *et al.* In vitro antimicrobial susceptibility of Brucella species. *Int J Antimicrob Agents* **23**, 405–407 (2004).

135. Dimitrov, T. S. *et al.* Incidence of bloodstream infections in a speciality hospital in Kuwait: 8-year experience. *Medical Principles and Practice* **14**, 417–421 (2005).

136. Liu, Z. *et al.* In vitro antimicrobial susceptibility testing of human Brucella melitensis isolates from Ulanqab of Inner Mongolia, China. *BMC Infect Dis* **18**, 1–6 (2018).

137. Moradkasani, S., Goodarzi, F., Beig, M., Tadi, D. A. & Sholeh, M. Prevalence of Brucella melitensis and Brucella abortus aminoglycoside-resistant isolates: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Microbiology* 1–11 (2024).

138. Abutarbush, S. M. Veterinary medicine—a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *The Canadian veterinary journal* **51**, 541 (2010).

139. Grilló, M. J. *et al.* Efficacy of several antibiotic combinations against Brucella melitensis Rev 1 experimental infection in BALB/c mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **58**, 622–626 (2006).

140. Schurig, G. G. *et al.* Biological properties of RB51; a stable rough strain of Brucella abortus. *Vet Microbiol* **28**, 171–188 (1991).

141. Barbosa Pauletti, R. *et al.* Reduced susceptibility to Rifampicin and resistance to multiple antimicrobial agents among Brucella abortus isolates from cattle in Brazil. *PLoS One* **10**, e0132532 (2015).

142. Le, T. A. *et al.* Aminoglycoside-Related Nephrotoxicity and Ototoxicity in Clinical Practice: A Review of Pathophysiological Mechanism and Treatment Options. *Adv Ther* **40**, 1357–1365 (2023).

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Brucelose Humana contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor deste PCDT foi composto por um painel de especialistas e metodologistas sob coordenação do DGITIS/SECTICS/MS. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e confidencialidade. O painel de especialistas incluiu médicos infectologistas e biólogo e farmacêutico envolvidos com o diagnóstico da doença.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O processo de elaboração do PCDT para Brucelose Humana iniciou-se com uma reunião de escopo realizada virtualmente com o uso de videoconferência, no dia 25 de novembro de 2022 às 14:00 horas. A reunião teve como objetivo estabelecer o Escopo do PCDT da Brucelose Humana e foi organizada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS). Estiveram presentes representantes de áreas técnicas do Ministério da Saúde, do grupo de assessoria do Hospital Moinhos de Vento; do grupo elaborador e especialistas externos convidados.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento do PCDT, sendo definida a macroestrutura do Protocolo, conforme o processo geral de desenvolvimento de diretrizes clínicas para o Sistema Único de Saúde (SUS).

O objetivo desse PCDT foi elaborar um documento de abrangência nacional com recomendações para o diagnóstico, tratamento e abordagem da exposição acidental à brucelose humana, tema com muitas lacunas de evidência que não apresenta padrões consolidado para o SUS e promove muita variabilidade da prática clínica. Assim, este documento é direcionado aos profissionais de saúde que atuam na atenção primária ou especializada à saúde, alinhada aos preceitos fundamentais do SUS e com foco na promoção do cuidado oportuno e qualificado à população com Brucelose Humana, baseado na melhor evidência científica disponível.

Foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento do PCDT conforme a Diretriz de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde[42]. Durante a reunião de escopo deste PCDT, as lacunas sobre brucelose humana foram mapeadas em três grandes grupos: diagnóstico, tratamento e profilaxia. A partir disso, foram debatidas na proposta de escopo ações específicas para cada grupo. Para o diagnóstico, a proposta de escopo incluiu uma revisão sistemática abrangente da literatura (sem limitação por comparador ou por tecnologia) e avaliação da possibilidade de realizar análise estratificada por espécie de *Brucella* e forma clínica (aguda e crônica). Para o tratamento terapêutico, foi proposta a realização de uma

revisão sistemática com ênfase nos esquemas identificados como de interesse (comparador a ser seguido pelo grupo técnico do Ministério da Saúde) e a possibilidade de uma análise estratificada por subgrupos clínicos (agudo e crônico). E, por último, a proposta de escopo para Profilaxia Pós-Exposição que incluiu revisão sistemática abrangente da literatura sem restrição por desenho de estudo e a avaliação de pertinência de uma análise estratificada por tipo de exposição e espécies de *Brucella*.

2. Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de elaboração do PCDT da Brucelose Humana foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 23/09/2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialista do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido na reunião de escopo, ocorrida em 25/11/2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialista do Grupo Elaborador, metodologistas do HMV, representantes da SECTICS e SVSA, de sociedades médicas, especialistas convidados e contou com a apresentação de relatos de representantes de pacientes (contatos realizados previamente).

Foram elaboradas perguntas PICO para as dúvidas clínicas e tecnologias que necessitariam de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Após levantamento inicial das evidências pelo Grupo Elaborador, elas foram apresentadas em reunião ocorrida em 12/12/2022, com a presença de metodologistas do Grupo Elaborador e do HMV e representantes da SECTICS. A partir das evidências encontradas, as perguntas de pesquisa a serem respondidas foram priorizadas e validadas.

Foram conduzidas ainda, reuniões de recomendações sobre o fluxo diagnóstico (em 01/09/2023 e 11/09/2023) e sobre o tratamento (em 11/10/2023) da Brucelose Humana, que também contaram com a participação das áreas do Ministério da Saúde, grupo elaborador, HMV e especialistas externos convidados.

3. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo NATS-IRR (Instituto René Rachou – Fiocruz Minas), sob tutoria do NATS do Hospital Moinhos de Vento.

Os participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no **Quadro A**.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participante
Alexander Vargas
Andreza Carine Gonçalves Pedro
Ávila Teixeira Vidal
Cinara Stein**
Cintia Laura Pereira de Araujo**
Denizard Andre de Abreu Delfino
Gideane Mendes de Oliveira
Edvar Yuri Pacheco Schubach
Endi Lanza Galvão**
Felipe Francisco Bondan Tuon*
Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior
Gilson Pires Dorneles**
Giselli Coelho Duarte
Glaucia Fernandes Cota**
Guilherme Geraldo Lovato Sório*
Guilherme Nardi Becker*
Illian de Freitas e Felix de Sousa
Janaína de Pina Carvalho**
Kathiaja Miranda Souza**
Lorenza Nogueira Campos Dezanet**
Marcelo Daniel Segalerba Bourdette
Marcelo Yoshito Wada
Marcos Vinicius da Silva*
Maria Juliana Rocha Reis
Mariana Lourenço Freire**
Marina Gonçalves de Freitas**
Marta da Cunha Lobo Souto Maior
Mell Ferreira Saliba**
Nathalia Siqueira Sardinha da Costa
Natiela Beatriz de Oliveira
Patrícia de Abreu Teixeira
Rejane Maria de Souza Alves
Rodrigo Menna Barreto Rodrigues
Sarah Nascimento Silva**
Stéfani Sousa Borges
Suely Sanae Kashino*
Suena Medeiros Parahiba**

Participante
Tália Santana Machado de Assis**
Thais Conceição Borges
Thais Piazza de Melo
Verônica Colpani**

*Membros votantes na reunião de escopo e/ou recomendação; **Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro B**).

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	( ) Sim ( ) Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	( ) Sim ( ) Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	( ) Sim ( ) Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	( ) Sim ( ) Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	( ) Sim ( ) Não
f) Algum outro benefício financeiro	( ) Sim ( ) Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	( ) Sim ( ) Não
b) Organização governamental ou não-governamental	( ) Sim ( ) Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	( ) Sim ( ) Não
d) Partido político	( ) Sim ( ) Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	( ) Sim ( ) Não
f) Outro grupo de interesse	( ) Sim ( ) Não

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	( ) Sim ( ) Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	( ) Sim ( ) Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	( ) Sim ( ) Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	( ) Sim ( ) Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	( ) Sim ( ) Não

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador está na **Quadro C**.

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador do PCDT e tutoria.

Participante	**Conflitos de interesses declarados**		**Decisão tomada**
	Questão	**Descrição geral**	
Beatriz Prado Noronha	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Cinara Stein	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Cintia Laura Pereira de Araujo	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Endi Lanza Galvão	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Felipe Francisco Bondan Tuon*	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Gilson Pires Dorneles	5e	Membro da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)	Declarar e participar
Glaucia Fernandes Cota	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Guilherme Geraldo Lovato Sório	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Guilherme Nardi Becker	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Janaína de Pina Carvalho	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Kathiaja Miranda Souza	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Lorenza Nogueira Campos Dezanet	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Marcos Vinicius da Silva	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Mariana Lourenço Freire	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Marina Gonçalves de Freitas	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Marina Petrasi Guahnon	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Mell Ferreira Saliba	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Sarah Nascimento Silva	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Suely Sanae Kashin	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Suena Medeiros Parahiba	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Tália Santana Machado de Assis	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Verônica Colpani	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar

4. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A versão preliminar do texto do PCDT da Brucelose Humana foi pautada na 119ª Reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Participaram desta reunião representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Não foram considerações sobre a necessidade de alterações no documento, e o texto foi aprovado para apreciação pelo Comitê de PCDT da Conitec.

5. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 79/2024, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Brucelose Humana, foi realizada entre os dias 22/11/2024 e 12/12/2024. Foram recebidas 2 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/CP_CONITEC_079_2024_Protocolo_Clnico_e.pdf.

6. Busca da evidência e recomendações

A busca da evidência foi desenvolvida conforme metodologia preconizada pela Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-análise do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (população; intervenção; comparador; *outcomes* [desfechos]) ou PIRO (população; teste índice, teste de referência, *outcomes* [desfechos]), de acordo com o tipo de revisão, se de intervenção ou de acurácia.

A partir do escopo cinco questões de pesquisa foram levantadas, conforme **Quadro D**.

Quadro D. Perguntas de pesquisa elencadas para elaboração do PCDT de brucelose humana

Pergunta de pesquisa
1) Qual é a melhor estratégia diagnóstica para brucelose humana a ser oferecida pelo sistema nacional de laboratórios públicos no Brasil?
2) A combinação de doxiciclina + sulfato de gentamicina é tão eficaz e segura quanto a doxiciclina + sulfato de estreptomicina no tratamento da brucelose humana?
3) Qual é a eficácia e a segurança da terapia com antimicrobiano para o tratamento da brucelose humana em crianças com até 10 anos de idade?*
4) Qual é a eficácia e a segurança de esquemas de antimicrobianos para o tratamento da Brucelose Humana em gestantes?
5) Qual a eficácia do uso de antimicrobianos após exposição acidental à *Brucella sp.*?

*Pergunta atualizada após a elaboração do escopo devido aos encaminhamentos do painel de especialista.

O Grupo Elaborador ficou responsável pela busca e avaliação das evidências realizando uma busca sistematizada da literatura nas bases dados *MEDLINE* (via *PubMed*), *Embase* (via Periódicos Capes), LILACs (via Biblioteca Virtual de Saúde) e *Cochrane Library*. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências das revisões sistemáticas já publicadas para as perguntas clínicas de interesse e pesquisa em bases de registros de estudos clínicos (www.clinicaltrials.gov e REBEC- www.ensaiosclinicos.gov.br), quando necessário.

Os registros obtidos nas diferentes bases de dados foram importados para o gerenciador de referências *Mendeley*[143], para exclusão das duplicatas e, posteriormente, para o programa *Rayyan*[144], para triagem, categorização e seleção dos títulos e resumos das publicações, processo realizado por dois revisores de forma independente.

O risco de viés dos artigos de avaliação de acurácia dos testes diagnósticos para brucelose humana incluídos na revisão sistemática foi avaliado pela ferramenta Quadas-2[145]. Para ensaios clínicos randomizados, o risco de viés para cada desfecho foi avaliado a partir da ferramenta *Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials* (RoB 2.0), por duas pesquisadoras de forma independente e pareada[146]. Ademais, a avaliação do risco de viés nesta revisão utilizou as ferramentas da JBI para a verificação de séries de casos e estudos de coorte[147].

Recomendações

Conforme recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde[42], utilizou-se o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para a realizar a avaliação da qualidade da evidência e força de recomendação[148]. De forma sintética, a evidência foi graduada como alta, moderada, baixa e muito baixa, com observância dos critérios de rebaixamento (*downgrade)* da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação) ou de elevação da qualidade (forte associação, gradiente dose-resposta, fatores de confusão com ação inversa à direção do efeito[148]. Posteriormente, ainda de acordo com a Metodologia GRADE, foi construída a tabela *Evidence to Decision* (EtD), que

sumariza os principais achados do processo de avaliação da tecnologia segundo aspectos que devem ser levados em consideração no momento de tomada de decisão sobre a incorporação do produto (magnitude do problema, benefícios, danos, balanço entre danos e benefícios, certeza na evidência, aceitabilidade, viabilidade de implementação, uso de recursos, custo-efetividade, equidade, valores e preferências dos pacientes)[149,150].

Foram realizados três painéis de especialistas respectivamente em outubro, novembro e dezembro de 2023, a fim de estabelecer as recomendações por meio da análise da tabela EtD e julgamento dos painelistas, sendo todos os dados registrados nos formulários disponibilizados na plataforma GRADE-pro.

A relatoria das seções do PCDT foi realizada pelo grupo elaborador apoiada pelos especialistas. Foram inseridas as recomendações realizadas pelo painel, literatura já consolidada sobre o assunto e formulados pontos de boas práticas para recomendações que ainda permaneceram com lacunas de evidências.

QUESTÃO 1: Qual é a melhor estratégia diagnóstica para brucelose humana a ser oferecida pelo sistema nacional de laboratórios públicos no Brasil?

Recomendação: Recomenda-se que a brucelose humana seja diagnosticada através dos testes de Rosa Bengala, ELISA IgG/IgM e PCR (certeza da evidência muito baixa, recomendação condicional).

A estrutura PIRO para esta pergunta foi:

População: pacientes com suspeita de brucelose humana.

Teste índice: qualquer teste diagnóstico para brucelose humana (teste padrão de aglutinação em tubo, rosa bengala, ensaio imunoenzimático, imunocromatografia de fluxo lateral, teste de *Coombs* e reação em cadeia da polimerase).

Teste de referência: cultura (preferencialmente) ou outro teste laboratorial desde que claramente especificado.

Desfechos: sensibilidade e especificidade.

Desenho de estudo: estudos originais de acurácia diagnóstica.

A pergunta de pesquisa foi assim formulada: Qual é a acurácia de testes para o diagnóstico de casos suspeitos de brucelose humana?

A resposta para essa pergunta foi obtida por meio de revisão sistemática da literatura, em que foram analisadas as evidências científicas disponíveis de desempenho dos testes diagnósticos para brucelose humana.

Métodos e Resultados da Busca

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* e BVS até 06 de janeiro de 2023. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro E.**

Quadro E. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos de acurácia dos testes diagnósticos para brucelose humana

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE (via Pubmed)	**População:** **#1** (Brucellosis[MeSH Terms]) OR (Brucellosis) OR (Brucelloses) OR (Malta Fever) OR (Fever, Malta) OR (Gibraltar Fever) OR (Fever, Gibraltar) OR (Rock Fever) OR (Fever, Rock) OR (Cyprus Fever) OR (Fever, Cyprus) OR (Brucella Infection) OR (Brucella Infections) OR (Infection, Brucella) OR (Undulant Fever) OR (Fever, Undulant) OR (Brucella abortus) OR (Brucella canis) OR (Brucella melitensis) OR (Brucella ovis) OR (Brucella suis)	1.492
	Teste índice: **#2** (Serologic Tests[MeSH Terms]) OR (Serologic Tests) OR (Serological Tests) OR (Serological Test) OR (Test, Serological) OR (Tests, Serological) OR (Tests, Serologic) OR (Serologic Test) OR (Test, Serologic) OR (Serodiagnosis) OR (Serodiagnoses) OR (Fluorescent Antibody Technique[MeSH Terms]) OR (Fluorescent Antibody Technique) OR (Immunofluorescence) OR (Technics, Fluorescent Antibody) OR (Technic, Fluorescent Antibody) OR (Fluorescent Antibody Technics) OR (Antibody Technics, Fluorescent) OR (Antibody Technic, Fluorescent) OR (Fluorescent Antibody Technic) OR (Techniques, Immunofluorescence) OR (Immunofluorescence Techniques) OR (Immunofluorescence Technique) OR (Immunofluorescence Technics) OR (Immunofluorescence Technic) OR (Antibody Technique, Fluorescent) OR (Antibody Techniques, Fluorescent) OR (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay[MeSH Terms]) OR (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) OR (Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent) OR (Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent) OR (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) OR (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays) OR (Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked) OR (Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked) OR (ELISA) OR (Agglutination Tests[MeSH Terms]) OR (Agglutination Tests) OR (Agglutination Test) OR (Test, Agglutination) OR (Tests, Agglutination) OR (Rose Bengal[MeSH Terms]) OR (Rose Bengal) OR (Bengal, Rose) OR (Rapid Diagnostic Tests[MeSH Terms]) OR (Rapid Diagnostic Tests) OR (Diagnostic Test, Rapid) OR (Diagnostic Tests, Rapid) OR (Rapid Diagnostic Test) OR (Rapid Diagnostics) OR (Diagnostic, Rapid) OR (Diagnostics, Rapid) OR (Rapid Diagnostic) OR (Molecular	

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados encontrados
	Diagnostic Techniques[MeSH Terms]) OR (Molecular Diagnostic Techniques) OR (Diagnostic Technique, Molecular) OR (Diagnostic Techniques, Molecular) OR (Molecular Diagnostic Technique) OR (Technique, Molecular Diagnostic) OR (Techniques, Molecular Diagnostic) OR (Molecular Diagnostic Technics) OR (Diagnostic Technic, Molecular) OR (Molecular Testing) OR (Testing, Molecular) OR (Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR (Polymerase Chain Reaction) OR (Polymerase Chain Reactions) OR (Reaction, Polymerase Chain) OR (Reactions, Polymerase Chain) OR (PCR)	
	Desfecho: **#3** ((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])) OR ((specificity[Title/Abstract])) **#4** #1 AND #2 AND #3 AND humans[Filter]	
EMBASE	**População:** **#1** ('brucellosis'/exp OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella'/exp OR 'brucella' OR 'brucella contamination' OR 'brucella abortus'/exp OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella canis'/exp OR 'brucella melitensis'/exp OR 'brucella melitensis' OR 'micrococcus melitensis' OR 'brucella ovis'/exp OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis'/exp OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis')	2.604
	Teste índice: **#2** ('serology'/exp OR 'serologic reaction' OR 'serologic specificity' OR 'serologic survey' OR 'serologic technique' OR 'serologic test' OR 'serologic tests' OR 'serological characteristic' OR 'serological specificity' OR 'serological test' OR 'serology' OR 'immunofluorescence'/exp OR 'i.f.' OR 'immune fluorescence' OR 'immune fluorescence technique' OR 'immunofluorescence' OR 'immunofluorescence technique' OR	

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados encontrados
	'immunofluorescent technique' OR 'indirect immunofluorescence' OR 'enzyme linked immunosorbent assay'/exp OR 'elisa' OR 'enzyme labeled immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunoassay' OR 'enzyme linked immunosorbent assay' OR 'enzyme linked immunospecific assay' OR 'enzyme-linked immune assay' OR 'enzyme-linked immuno-assay' OR 'enzyme-linked immunosorbent assay' OR 'agglutination test'/exp OR 'agglutination reaction' OR 'agglutination test' OR 'agglutination tests' OR 'agglutinin test' OR 'test, agglutination' OR 'rose bengal'/exp OR 'bengal rose' OR 'bengal rose stain' OR 'bengal rose staining' OR 'rose bengal' OR 'rose bengal b' OR 'rose bengal disodium' OR 'rose bengal sodium' OR 'rose bengale' OR 'rapid diagnostic test'/exp OR 'molecular diagnosis'/exp OR 'molecular diagnosis' OR 'molecular diagnostic' OR 'molecular diagnostic techniques' OR 'polymerase chain reaction'/exp OR 'pcr (polymerase chain reaction)' OR 'polymerase chain reaction')	
	Desfecho: **#3** ('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR 'specificity and sensitivity' OR 'sensitivity'/exp OR 'specificity'/exp OR 'diagnosis'/exp OR 'bacteriologic diagnosis' OR 'diagnosis' OR 'diagnostic screening' OR 'diagnostic screening programs' OR 'diagnostic sign' OR 'diagnostic tool' OR 'diagnostics' OR 'disease diagnosis' OR 'medical diagnosis' OR 'physical diagnosis' OR 'true positive result'/exp OR 'true negative result'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'negative predictive value' OR 'positive predictive value' OR 'predictive value' OR 'predictive value of tests') **#4** #1 AND #2 AND #3 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	
Cochrane Library	**População:** **#1** MeSH descriptor: [Brucellosis] explode all trees **#2** 'brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis'	27

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados encontrados
	Teste índice: **#3** MeSH descriptor: [Serologic Tests] explode all trees **#4** MeSH descriptor: [Fluorescent Antibody Technique] explode all trees **#5** MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees **#6** MeSH descriptor: [Agglutination Tests] explode all trees **#7** MeSH descriptor: [Rose Bengal] explode all trees **#8** MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees **#9** MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees **#10**'serology' OR 'serologic reaction' OR 'serologic specificity' OR 'serologic survey' OR 'serologic technique' OR 'serologic test' OR 'serologic tests' OR 'serological characteristic' OR 'serological specificity' OR 'serological test' OR 'serology' OR 'fluorescent antibody technique' OR 'antibody fluorescent technique' OR 'antibody, fluorescent' OR 'fluorescence antibody technique' OR 'fluorescence antibody test' OR 'fluorescence antiglobulin test' OR 'fluorescent antibody' OR 'fluorescent antibody darkfield method' OR 'fluorescent antibody identification' OR 'fluorescent antibody method' OR 'fluorescent antibody technique' OR 'fluorescent antibody test' OR 'fluorescent inhibition technique' OR 'enzyme linked immunosorbent assay' OR 'rose bengal' OR 'agglutination test' OR 'agglutination reaction' OR 'agglutination test' OR 'agglutination tests' OR 'agglutinin test' OR 'test, agglutination' OR 'molecular diagnostics' OR 'gene expression assay kit' OR 'gene expression test kit' OR 'genetic assay kit' OR 'genetic test kit' OR 'molecular diagnostic test kit' OR 'molecular diagnostics' OR 'polymerase chain reaction' OR 'pcr (polymerase chain reaction)' OR 'polymerase chain reaction' **#4** (#1 OR #2) AND #3	
	Desfecho: **#11** MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees **#12** MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees **#13** ('sensitivity and specificity' OR 'sensitivity and specificity' OR 'specificity and sensitivity' OR 'sensitivity' OR 'specificity' OR 'diagnosis' OR 'bacteriologic diagnosis' OR 'diagnosis' OR 'diagnostic screening' OR 'diagnostic screening programs' OR 'diagnostic sign' OR 'diagnostic tool' OR 'diagnostics' OR 'disease diagnosis' OR 'medical diagnosis' OR 'physical diagnosis' OR 'true positive result' OR 'true negative result' OR 'predictive value' OR 'negative predictive value' OR 'positive	

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados encontrados
	predictive value' OR 'predictive value' OR 'predictive value of tests') **#14** (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND (#11 OR #12 OR #13)	
BVS	**População:** **#1** (mh:(Brucelose)) OR (Brucelose) OR (mh:(Brucellosis)) OR (Brucellosis) OR (mh:(Brucelosis)) OR (Brucelosis) OR (Febre Ondulante) OR (Febre de Malta) OR (Infecçãopor Brucella) OR (mh:(Brucella)) OR (Brucella) OR (mh:(Brucella abortus)) OR (Brucella abortus) OR (Bacterium abortus) OR (mh:(Brucella canis)) OR (Brucella canis) OR (mh:(Brucella melitensis)) OR (Brucella melitensis) OR (Micrococcus melitensis) OR (mh:(Brucella ovis)) OR (Brucella ovis) OR (mh:(Brucella suis)) OR (Brucella suis) **Teste índice:** **#2** (Sorologia) OR (Serology) OR (Serología) OR (Serologia) OR (Imunofluorescência) OR (Fluorescent Antibody Technique) OR (Técnica del AnticuerpoFluorescente) OR (Rastreamento de ProteínaFluorescente) OR (Testes de AnticorposFluorescentesAntinucleares) OR (Técnica de Imunofluorescência) OR (Ensaio de ImunoadsorçãoEnzimática) OR (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) OR (Ensayo de InmunoadsorciónEnzimática) OR (ELISA) OR (EnsaioImunoadsorventeEnzima-Associado) OR (EnsaioImunoadsorventeLigado à Enzima) OR (Ensaio de ImunoadsorçãoLigado à Enzima) OR (Aglutinação) OR (Agglutination) OR (Aglutinación) OR (Testes de Aglutinação) OR (Rosa Bengala) OR (Rose Bengal) OR (Técnicas de Diagnóstico Molecular) OR (Molecular Diagnostic Techniques) OR (Técnicas de Diagnóstico Molecular) OR (ReaçãoemCadeia da Polimerase) OR (Polymerase Chain Reaction) OR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) OR (PCR) OR (Reação da PolimeraseemCadeia) OR (Reação de PolimeraseemCadeia) OR (ReaçãoemCadeia de Polimerase) **Desfecho:** **#3** (Sensibilidade e Especificidade) OR (Sensitivity and Specificity) OR (Sensibilidad y Especificidad) OR (Sensibilidade) OR (Especificidade) OR (VerdadeirosNegativos) OR (VerdadeirosPositivos) OR (Valor Preditivo dos Testes) OR (Predictive Value of Tests) OR (Valor Predictivo de las Pruebas) OR (Valor Preditivo) OR (Valor PreditivoNegativo) OR (Valor PreditivoPositivo) OR (Valor Preditivo do Teste) OR (Valores Preditivos de Testes) OR	256

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados encontrados
	(Reações Falso-Negativas) OR (Reações Falso-Positivas) OR (Diagnóstico) OR (Diagnosis) OR (Detecção) OR (Diagnose) Bases disponíveis após retirar MEDLINE no filtro da BVS: **#4** db:("LILACS" OR "IBECS" OR "VETINDEX" OR "BINACIS" OR "LIPECS" OR "CUMED" OR "PAHO" OR "PAHOIRIS" OR "SES-SP" OR "ARGMSAL" OR "BDNPAR" OR "MedCarib" OR "campusvirtualsp_centroamerica") **#5** #1 AND #2 AND #3 AND #4	
Total		**4.379**

Após reunidos os estudos identificados nas bases pesquisadas, as duplicatas foram excluídas por meio do programa *Mendeley*[143]. Em seguida, utilizando o aplicativo *Rayyan*[144], foi realizada triagem de títulos e resumos, de acordo com o escopo da revisão. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão

(a) Tipos de participantes: Pacientes sintomáticos com suspeita de brucelose humana.

(b) Teste índice: Qualquer teste diagnóstico (teste índice) com a informação deste teste disponível.

(c) Tipo de referência: Cultura e/ou outro teste diagnóstico especificado.

(d) Tipos de estudos: Estudos originais de acurácia diagnóstica completos (resumos de congressos não foram incluídos), com pelo menos 10 pacientes.

(e) Desfechos: Sensibilidade e especificidade.

(f) Idioma: Estudos publicados em inglês, espanhol e português.

Critérios de exclusão

(a) Tipos de participantes:

Estudos com menos de 10 pacientes (casos com diagnóstico confirmado de brucelose humana).

Pacientes com manifestações compatíveis com a forma localizada/complicada da brucelose humana.

(b) Tipo de intervenção:

Ausência de informação sobre o teste index.

Ausência de informação sobre o padrão de referência utilizado.

(c) Tipos de estudos:

Publicações no formato de resumo de congresso com resultados apresentados em publicação científica.

Resultados da Busca

A busca identificou 4.379 artigos nas bases de dados. Após triagem e seleção com base nos critérios de elegibilidade, 90 estudos apresentaram potencial de inclusão. Considerou-se a cultura como teste de referência para o diagnóstico de brucelose humana, por se tratar de teste consagrado na literatura médica por sua alta especificidade a partir de espécimes biológicos estéreis. Apesar de específica, a cultura é considerada um teste de referência imperfeito por sua estimada baixa sensibilidade, o que é esperado para uma doença com bacteremia variável ao longo do curso da doença, que pode ser prolongado e relacionado à resposta inflamatória do hospedeiro e não somente ao dano direto causado pelo agente infeccioso. Por essa razão, além dos estudos utilizando como teste de referência a “cultura”, foram também reunidos os estudos cujo teste de referência para o diagnóstico de brucelose humana era positividade na cultura ou no teste sorológico padrão de aglutinação em tubo (SAT). Desta forma, ao final da leitura na íntegra, foram incluídos 38 manuscritos. O processo de seleção dos estudos e os motivos da exclusão estão resumidos no fluxograma PRISMA (**Figura A**).

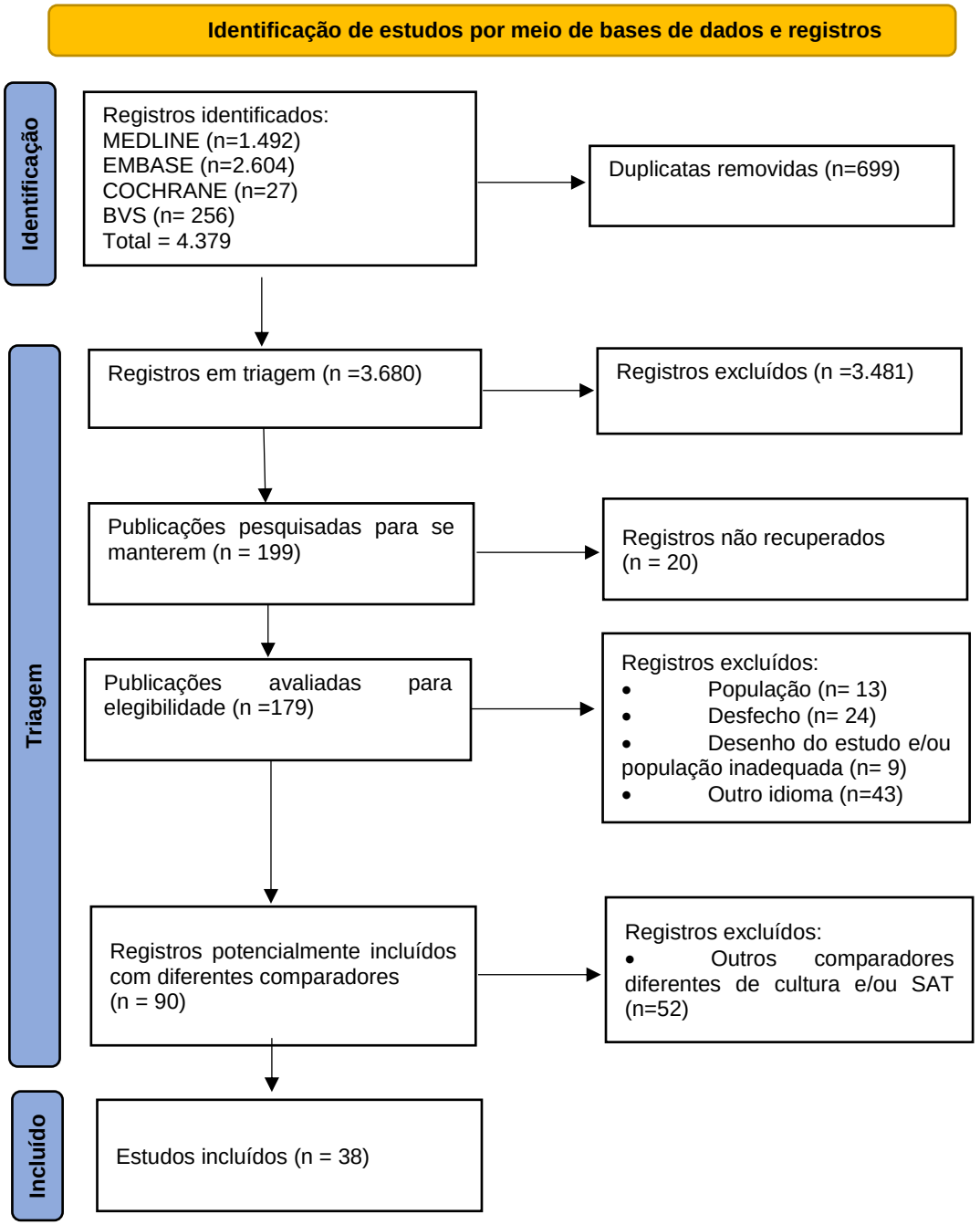


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática avaliando acurácia para o diagnóstico da brucelose humana.

Adaptado de Page et al [151].

Análise e Apresentação dos Resultados

As principais características dos estudos incluídos estão sumarizadas no **Quadro F**. Observa-se predomínio de estudos conduzidos em países da Ásia (24/30) e escassez de estudos na Europa e América, com apenas cinco e dois estudos, respectivamente. Em oito estudos, a origem dos pacientes não foi relatada[152,158,162,165,167,170,181,183].

Entre os estudos incluídos, o ELISA foi o teste índice mais avaliado (55%; 21/38), seguido do SAT (34,2%; 13/38), PCR (31,6%; 12/38) e Rosa Bengala (28,9%; 11/38). O teste rápido foi avaliado em apenas quatro estudos e o teste de *Coombs* em cinco estudos. De forma geral, os estudos incluídos são predominantemente retrospectivos (60,5%; 23/38) e frequentemente não são informados o tempo de início de sintomas (63,2%; 24/38), idade (52,6%; 20/38) e sexo dos pacientes (52,6%; 20/38).

Quadro F. Principais características dos estudos incluídos para o diagnóstico da brucelose humana

Referência	Origem dos pacientes	Testes índices avaliados	Tamanho amostral (caso/não caso)	Desenho do estudo	Teste (s) de referência	Tempo de início de sintomas em meses (média / mediana)	Idade (média ou mediana)	Masculino/ Feminino	Espécie de *Brucella* identificada (n)
Abdoel et al., 2007 [152]	NR	1) SAT; 2) Teste rápido; 3) *Coombs*	45	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*B. melitensis* (45)
Akhvlediani et al., 2017 [153]	Geórgia	1) SAT; 2) ELISA	33/48	Prospetivo	Cultura	NR	39,9 (DP 15,1)	60/21	*B. melitensis* (32) / *B. abortus* (1)
Al-Ajlan et al., 2011 [154]	Arábia Saudita	1) PCR convencional; 2) PCR em tempo real	89/40	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*Brucella sp.*
Al-Attas et al., 2000 [155]	Arábia Saudita	PCR convencional	14/32	Prospectivo	Cultura e/ou SAT	4 (1-13)	6 a 65	8/7	NR
Almashhadany et al., 2022 [156]	Iraque	Rosa Bengala	31/297	Transversal	Cultura	NR	44 (18–82)	172/153	*B. melitensis* (18) / *B. abortus* (13)
Al-Nakkas et al., 2005 [157]	Kuwait	PCR convencional	89/244	Prospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*B. melitensis* (85) / *B. abortus* (4)
Al-Shamahy et al., 1998[158]	NR	ELISA	146/20	Retrospectivo	Cultura ou SAT	NR	NR	NR	*B. melitensis*
Araj et al., 1988 [159]	Kuwait	1) Rosa Bengala; 2) SAT; 3) ELISA	83/72	Retrospectivo	Cultura	< 2	NR	NR	*B. melitensis* (83)
Araj et al., 1990 [160]	Kuwait	ELISA	21/15	Retrospectivo	Cultura	< 2	31 (17–59)	NR	*B. melitensis*
Aranís et al., 2008 [161]	Chile	1) *Coombs*; 2) ELISA	10/18	Prospectivo	Cultura ou SAT	0,6 (0,2-1)	M:53; F:46	6/4	NR
Ayala et al., 2014[162]	NR	ELISA	49/77	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*Brucella sp.*
Clavijo et al., 2003 [163]	Espanha	1) Rosa Bengala; 2) ELISA; 3) Teste rápido	133	Retrospectivo	Cultura e/ ou SAT	< 3 (n=87) / > 3 (n=46)	42 (16-75)	88/22	NR
Dal et al., 2018 [164]	Turquia	PCR em tempo real	36/117	Retrospectivo	Cultura	< 2 (n=210) / > 3 (n=5)	30 (2-80)	92/123	*B. melitensis*

Referência	Origem dos pacientes	Testes índices avaliados	Tamanho amostral (caso/não caso)	Desenho do estudo	Teste (s) de referência	Tempo de início de sintomas em meses (média / mediana)	Idade (média ou mediana)	Masculino/ Feminino	Espécie de *Brucella* identificada (n)
Debeaumont et al., 2005 [165]	NR	PCR em tempo real	17/60	Retrospectivo	Cultura	NR	45 (11-69)	10/7	NR
Díaz et al., 2011 [166]	Espanha	1) SAT; 2) Rosa Bengala	208/20	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*B. melitensis*
Ertek et ak., 2006 [167]	NR	1) SAT 2) ELISA	32/20	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	NR
Fadeel et al., 2006[168]	Egito	ELISA	202/103	Retrospectivo	Cultura	0,33 (0,1 – 3)	28 (3-60)	144/58	NR
Fadeel et al., 2011[169]	Egito e EUA	ELISA	186/183	Retrospectivo	Cultura e/ou SAT	NR	NR	NR	NR
Gómez e tal., 2008 [170]	NR	1) Rosa Bengala; 3) ELISA; 4) *Coombs*	25/90	Retrospectivo	Cultura ou SAT	NR	41 (12-80)	22:3	NR
Hasibi et al., 2008 [171]	Irã	1) ELISA; 2) PCR	37/78	Prospectivo	Cultura e/ou SAT	NR	44,8±14,7	Caso: 57/43; Controle: 91/9	NR
Hasibi et al., 2013 [172]	Irã	ELISA	56/126	Retrospectivo	Cultura ou SAT	NR	NR	NR	*B. melitensis* (19)
Kiel et al., 1987 [173]	Arábia Saudita	SAT	60	Retrospectivo	Cultura	NR	32	35/25	*B. melitensis; B. abortus*
Mantur et al., 2010 [174]	Índia	ELISA	31/72	Prospectivo	Cultura	NR	27,46 ± 18,74	03/01	*B. melitensis*
Marei et al., 2011 [175]	Egito	1) Rosa Bengala; 2) PCR; 3) Teste rápido	20/30	Prospectivo	Cultura ou SAT	0,23 a 1,4	32,9 (21–63)	13/7	NR
Memish et al., 2002 [176]	Arábia Saudita	1) SAT; 2) ELISA	68/70	Prospectivo	Cultura	NR	NR	NR	
Mert et al., 2003 [177]	Turquia	1) SAT; 2) Rosa Bengala	30/280	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	NR

Referência	Origem dos pacientes	Testes índices avaliados	Tamanho amostral (caso/não caso)	Desenho do estudo	Teste (s) de referência	Tempo de início de sintomas em meses (média / mediana)	Idade (média ou mediana)	Masculino/ Feminino	Espécie de *Brucella* identificada (n)
Mizanbayeva et al., 2009 [178]	Cazaquistão	1) SAT; 2) Rosa Bengala; 3) Teste rápido	63	Retrospectivo	Cultura	< 6 (n=50) 6 – 12 (n=2) > 12 (n=11)	33 (21-83)	46/17	NR
Nicoletti et al., 1971 [179]	Irã	1) SAT; 2) Rosa Bengala	16/196	Prospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*B. melitensis* (1)
Nimri et al., 2003 [180]	Jordânia	PCR convencional	20/25; 140/25	Prospectivo	Cultura; Cultura e/ou SAT	1,16 (0,33-2)	46 (6-86)	58/107	NR
Osoba et al., 2001 [181]	NR	ELISA	30/44	Retrospectivo	Cultura	< 2 meses	NR	NR	*B. melitensis* (30)
Patra et al., 2019 [182]	Índia	PCR em tempo real	53/54	Prospectivo	Cultura	1,23 (IQ: 0,77-2)	NR	NR	*B. melitensis* (53)
Peeridogaheh et al., 2013 [183]	NR	1) ELISA; 2) *Coombs*	11/32	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	NR
Purwar et al., 2016 [184]	Índia	1) SAT; 2) Rosa Bengala	20/360	Transversal	Cultura	NR	NR	NR	NR
Queipo-Ortuño et al., 1997 [185]	Espanha	PCR convencional	35/60	Prospectivo	Cultura	0,85 (0-4)	NR	37/10	*B. melitensis* (35)
Saz et al., 1987 [186]	Espanha	1) SAT; 2) Rosa Bengala; 3) ELISA; 4) *Coombs*	208/107	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*B. melitensis*
Vrioni et al., 2004 [187]	Grécia	PCR-ELISA	179	Retrospectivo	Cultura	1,08 (0,23–2)	46,1 (18-91)	163/80	*B. melitensis* (179)
Xu et al., 2020 [188]	China	1) SAT; 2) ELISA	51/248	Prospectivo	Cultura	NR	48,39 ± 19,96	28/23	NR
Zhao et al., 2020 [189]	China	PCR em tempo real	46/62	Retrospectivo	Cultura	NR	NR	NR	*B. melitensis*

Legenda: SAT - teste padrão de aglutinação em tubo; ELISA - ensaio imunoenzimático; PCR - reação em cadeia da polimerase; DP - desvio padrão; NR - não relatado; IQ - Intervalo interquartil.

Os estudos foram estratificados de acordo com os testes índices avaliados, a saber: teste Rosa Bengala, padrão de aglutinação em tubo (SAT), ELISA, teste rápido, *Coombs* e PCR. Para cada teste diagnóstico identificado, estimou-se a medida sumarizada de desempenho (sensibilidade e especificidade) por meio do *software* CMA versão 3.0, agrupando todos os casos investigados com a mesma metodologia em diferentes estudos, utilizando o modelo de combinação por efeitos aleatórios, que incorpora a heterogeneidade entre os estudos e, portando, produz intervalos de confiança maiores e medidas menos precisas da estimativa central do desempenho.

Várias terminologias foram encontradas para designar o teste Rosa Bengala, sendo identificados nesta revisão 11 estudos avaliando teste de aglutinação não titulável utilizando antígeno Rosa Bengala (**Quadro G**). A cultura foi considerada o teste de referência em oito estudos e, cultura e/ou SAT, em apenas três estudos. O estudo de Araj et al. (1988)[190] avaliou o desempenho de dois testes usando o corante Rosa Bengala, com desempenho similar. Desta forma, os casos avaliados e seus resultados foram contabilizados uma única vez na estimativa do desempenho sumarizado global do teste. Observou-se alta heterogeneidade tanto em termos de sensibilidade (I^2=70,79), quanto em termos de especificidade (I^2= 90,25) entre os resultados de desempenho de estudos utilizando cultura como teste de referência (**Figura B**Figura). Já as medidas sumarizadas de sensibilidade e especificidade do Rosa Bengala, considerando cultura e/ou SAT como teste de referência foram de 96,6% [IC95%: 92,6–98,5] e 97,9% [IC95%: 93,1–99,4], respectivamente, ambas com baixa heterogeneidade (I^2=0).

O teste padrão de aglutinação em tubo (SAT) - considerado neste relatório como todo teste de aglutinação titulável utilizando antígeno de Rosa Bengala foi avaliado em 13 estudos tendo cultura como teste de referência (**Quadro G**). No caso do estudo realizado por Mizanbayeva et al. (2009)[191], que avaliou o desempenho do SAT em diferentes títulos, somente os resultados referentes ao desempenho com título superior a 1:100 foi considerado no cálculo da medida sumarizada de desempenho, por ser o título mais próximo do utilizado por outros autores. Medidas sumarizadas de sensibilidade e especificidade de 89,2% [IC95%: 81,4–94,0; i^2=85,2] e 95,6% [IC95%: 89,7–98,1; i^2=89,2], respectivamente, foram estimadas para o SAT (**Figura C**).

Quadro G. Estudos de avaliação de desempenho do teste Rosa Bengala para o diagnóstico da brucelose humana

Referência	Teste índice*	Fabricante	Espécies do antígeno	Definição de caso	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° total	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Almashhadany et al., 2022[156]	Rosa Bengala	*Torax Biosciences, United Kingdom*		Cultura	Cultura	31	40	71	31	0	31	9	100	96,9
Araj et al., 1988[159]	*Brucellosis card test*	*Brewers' Diagnostic Kits, United States*	*B. abortus*	Cultura	Outras doenças	83	72	155	83	0	72	0	100	100
	Brucelloslide test	BioMérieux, France	*B. abortus*	Cultura	Outras doenças	83	72	155	83	0	72	0	100	100
Díaz et al., 2011[166]	Rosa Bengala	Antígeno fabricado por *Veterinary Laboratory, United Kingdom* (>1:4)		Cultura	Contato com animal ou acidente de trabalho	208	20	228	180	28	20	0	87,4	100
Mert et al., 2003[177]	Rosa Bengala	NR	NR	Cultura	NR	30	NR	30	30	0	NR	NR	100	NR
Mizanbayeva et al., 2009[178]	Rosa Bengala	NR	NR	Cultura	NR	63	NR	63	45	18	NR	NR	71,4	NR
Nicolleti et al., 1971[179]	Teste de aglutinação em cartão	*Becton dickinson, USA*	NR	Cultura	Cultura	16	196	212	15	1	154	42	93,8	78,6
Purwar et al., 2016[184]	Teste de aglutinação em lâmina	Antígeno fabricado por *Indian Veterinary Research Institute, India*	*B. abortus*	Cultura	Cultura	20	380	400	20	0	365	15	100	96,1
Saz et al., 1987[186]	Rosa Bengala	NR	NR	Cultura	Cultura e testes convencionais	208	107	315	182	26	107	0	87,5	100
Clavijo et al., 2003[163]	*Brucelloslide* or Rosa Bengala	*BioMérieux, France*	NR	Cultura e/ou SAT	NR	133	NR	133	128	5	NR	NR	96,2	NR
Gomes et al., 2008[170]	Rosa Bengala	*Bio Systems*, Barcelona, Espanha	*B. abortus*	Cultura e/ou SAT	Saudáveis	25	90	115	25	0	88	2	100	97,7
Marei et al., 2011[175]	Rosa Bengala	Antígeno fabricado por *Spinreact, Girona, Spain*	NR	Cultura e/ou SAT	NR	20	30	50	20	0	30	0	100	100

Legenda: *Teste índice como descrito no artigo original; NR - Não relatado; Sens - Sensibilidade; Esp - Especificidade; VP - Verdadeiro positivo; FN - Falso negativo; VN - Verdadeiro negativo; FP - Falso positivo.

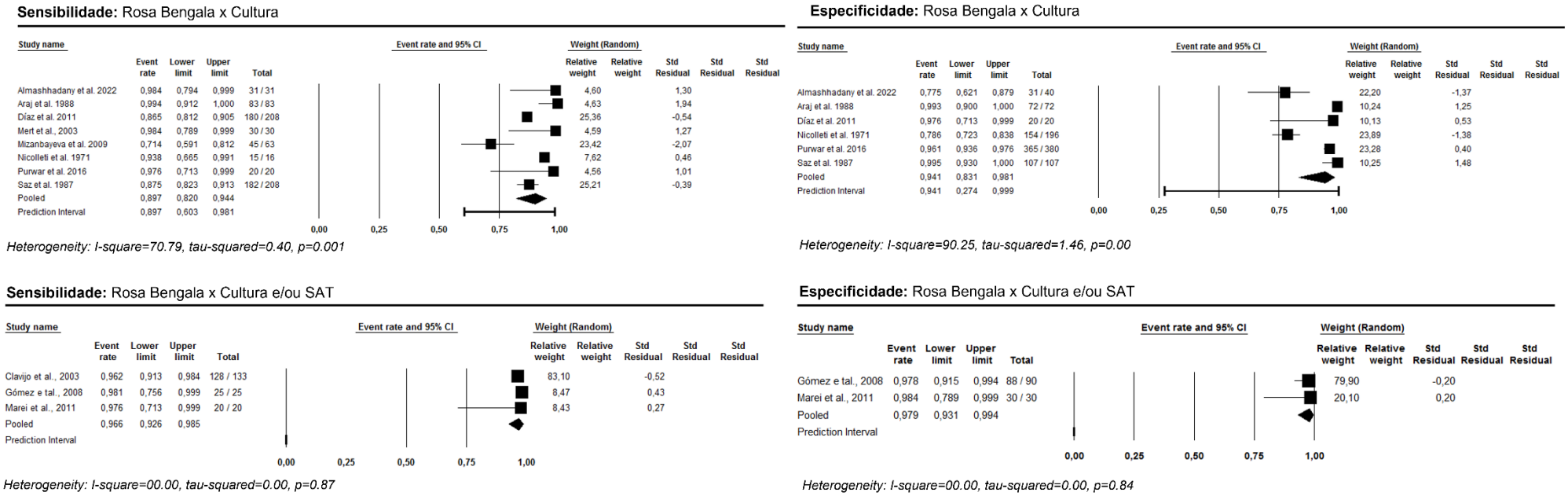


Figura B. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) do Rosa Bengala

Quadro G. Estudos de avaliação de desempenho do teste padrão de aglutinação em tubo (SAT) para o diagnóstico da brucelose humana

Referência	Teste índice*	Fabricante	Tipo de antígeno	Título	Definição de caso	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Abdoel et al., 2007 [152]	Teste de soroaglutinação	NR	NR	>1:320	Cultura	NR	45	NR	37	8	NR	NR	82,22	NR
Akhvlediani et al., 2017 [153]	*Wright test* (teste padrão de aglutinação em tubo)	NR	*B. abortus*	>1:200	Cultura	Cultura	33	48	27	6	35	13	81,82	72,92
Araj et al., 1988 [159]	Teste de microaglutinação (MAT)	*National Veterinary Services Laboratories, Iowa*	*B. melitensis*	>1:80	Cultura	Outras doenças	83	72	83	0	72	0	100	100
Díaz et al., 2011 [166]	Teste de Soroaglutinação	NR	NR	>1:160	Cultura	Contato com animal ou acidente de trabalho	208	20	160	48	20	0	76,9	100
Ertek et al., 2006 [167]	Teste de aglutinação padrão	*Pendik Veterinary Institute, Istanbul, Turkey*	*B. abortus*	>1:160	Cultura	Saudáveis de área endêmica	32	20	30	2	20	0	93,75	100
Kiel et al., 1987 [173]	Teste sorológico hemaglutinação	NR	*B. abortus*/ *B. melitensis*	>1:160	Cultura	NR	60	NR	60	0	NR	NR	100	NR
Memish et al., 2002 [176]	Teste padrão de aglutinação (SAT)	*Antígeno Wellcome Diagnostics, England*	*B. abortus*/ *B. melitensis*	>1:320	Cultura	Saudáveis de área endêmica	68	70	65	3	70	0	95,59	100
Mert et al., 2003 [177]	*Wright test* (teste de aglutinação em tubo padrão)	*Pendik Veterinary Institute, Istanbul, Turkey*	*B. abortus*	>1:160	Cultura	NR	30	280	30	0	280	0	100	100
Mizanbayeva et al., 2009[178]	Teste de soroaglutinação de *Wright*	NR		>1:25	Cultura	NR	63	NR	63	0	NR	NR	100	NR

Referência	Teste índice*	Fabricante	Tipo de antígeno	Título	Definição de caso	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
	Teste de soroaglutinação de *Wright*	NR		>1:50	Cultura	NR	63	NR	57	6	NR	NR	90,48	NR
	Teste de soroaglutinação de *Wright*	NR		>1:100	Cultura	NR	63	NR	46	17	NR	NR	73,02	NR
	Teste de soroaglutinação de *Wright*	NR		>1:200	Cultura	NR	63	NR	32	31	NR	NR	50,79	NR
Nicoletti et al., 1971[179]	Teste de aglutinação em tubo	Razi Institute, Hessark, Iran		>1:80	Cultura	Cultura -	16	196	16	0	158	38	100	80,61
Purwar et al., 2016 [184]	Teste padrão de aglutinação em tubo	Antígeno fabricador por *Indian Veterinary Research Institute, India*	*B. abortus*	>80IU/mL	Cultura	Cultura	20	380	20	0	366	14	100	96,32
Saz et al., 1987[186]	Teste padrão de aglutinação	NR	*B. abortus*	>1:80	Cultura	Cultura e testes convencionais -	208	107	129	79	107	0	62,02	100
Xu et al., 2020[188]	Teste de aglutinação em tubo padrão	Antígeno comercial (*Center for Disease Control and Prevention*, China)		>1:100	Cultura	Outras doenças ou saudáveis	51	338	41	10	316	22	80,39	93,49

Legenda: *Teste índice como descrito no artigo original; NR - Não relatado; Sens - Sensibilidade; Esp - Especificidade; VP - Verdadeiro positivo; FN - Falso negativo; VN - Verdadeiro negativo; FP - Falso positivo.

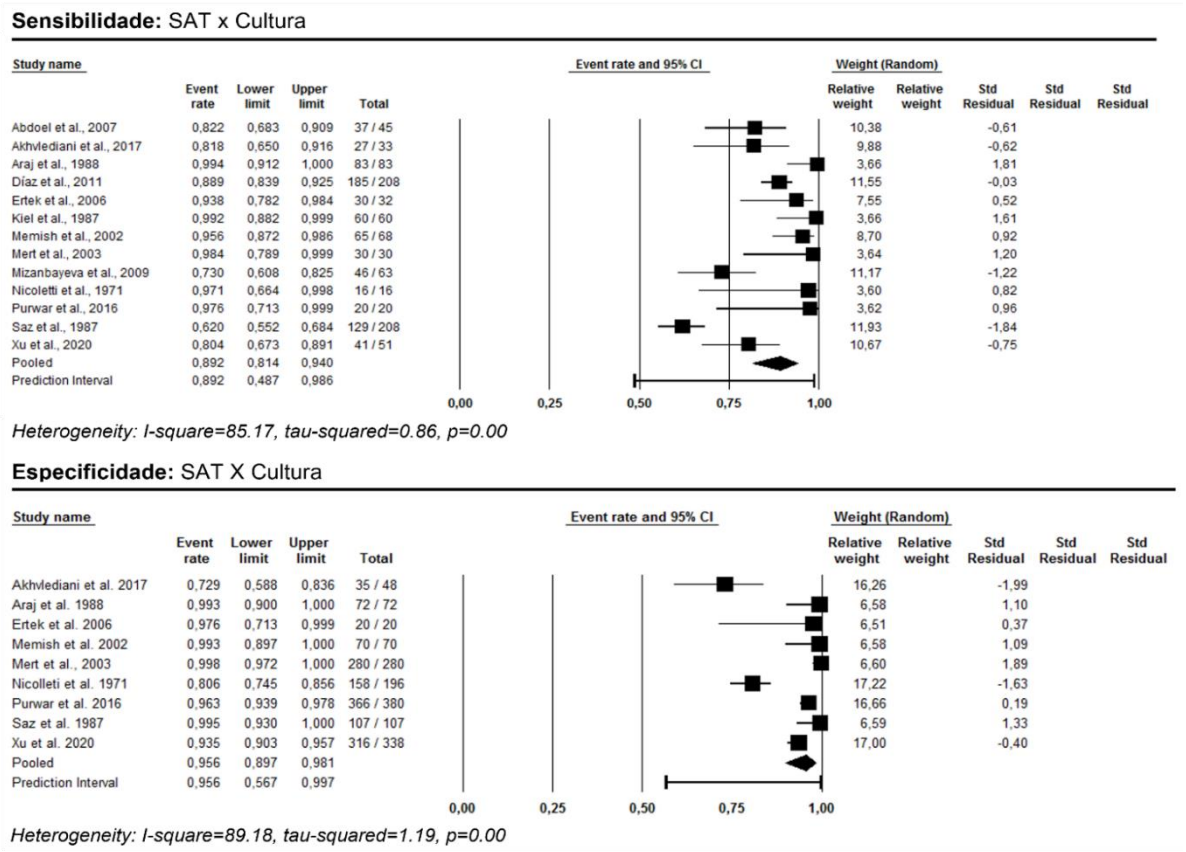


Figura C. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) para o SAT, considerando cultura como comparador

O ELISA foi avaliado em 11 estudos em comparação com cultura e outros sete estudos, tendo como teste de referência cultura e/ou SAT (**Quadro H**Quadro). Em geral, os estudos incluídos avaliavam a presença das subclasses de anticorpos IgM, IgG e IgA. Apenas Al-Shamahy et al. (1998)[192] não especificaram a subclasse de anticorpo detectada, sendo excluído das análises sumarizadas. Fadeel et al. (2011)[193] avaliaram diferentes testes ELISA comerciais em amostras de pacientes do Egito e EUA. Para não incluir o mesmo paciente/caso mais de uma vez na medida sumarizada de desempenho global, foram considerados na estimativa apenas os resultados obtidos com o teste de melhor desempenho (ELISA *Immuno-Biological Laboratories*).

Entre os estudos que avaliaram ELISA IgG e ELISA IgM considerando cultura como teste de referência, foi observada alta heterogeneidade com I^2 variando de 56,35 a 92,7. As medidas sumarizadas de sensibilidade e especificidade para ELISA IgG, tendo como teste de referência cultura e/ou SAT, foram de 85,8% [IC95%: 75,5–92,2; i^2=00.0] e 99,0% [IC95%: 95,3–99,8; i^2=00.0], respectivamente (**Figura D**Figura). Já para ELISA IgM, foram de 55,3% [IC95%: 47,8–62,7; i^2=00.0]; e 96,8% [IC95%: 59,5–99,8; i^2=73.54], respectivamente (**Figura E**).

*A detecção de IgA foi avaliada em apenas três estudos, sendo a medida sumarizada de sensibilidade estimada em 94,4% [IC95%: 68,1–99,2; i^2=77,6] e especificidade em 98,5% [IC95%: 90,3–99,8; i^2=00.0] (**Figura F**).*Figura F. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) do ELISA IgA

O teste ELISA IgG/IgM apresentou os maiores valores de sensibilidade e especificidade, considerando cultura e/ou SAT como teste de referência: 96,8% [IC95%: 60,8–99,8; i^2=88.90] e 98,6% [IC95%: 96,1–99,5; i^2=00.0], respectivamente (**Figura G**).

Quadro H. Estudos de avaliação de desempenho para o ensaio imunoenzimático (ELISA) no diagnóstico da brucelose humana

Referência	Teste índice	Fabricante	Tipo deantígeno	Padrão	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° total	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Akhvlediani et al. 2017[153]	ELISA IgG/IgM	*In-house test*	NR	Cultura	Cultura	33	48	81	32	1	15	33	96,97	31,25
	ELISA IgG	*IBL International, Hamburg, Germany*	NR	Cultura	Cultura	33	48	81	31	2	27	21	93,94	56,25
	ELISA IgM	IBL International, Hamburg, Germany	NR	Cultura	Cultura	33	48	81	11	22	41	7	33,33	85,42
Araj et al., 1988[159]	ELISA IgG	*In-house*	*B. melitensis*	Cultura	Outra doença	83	72	155	83	0	72	0	100	100
	ELISA IgM	*In-house*	*B. melitensis*	Cultura	Outra doença	83	72	155	83	0	72	0	100	100
	ELISA IgA	*In-house*	*B. melitensis*	Cultura	Outra doença	83	72	155	83	0	72	0	100	100
Araj et al., 1990[160]	ELISA-IgG	*(National Veterinary Services Laboratories, Ames, Iowa USA).*	NR	Cultura	Saudável	21	15	36	21	0	15	0	100	100
	ELISA-IgM	*(National Veterinary Services Laboratories, Ames, Iowa USA).*	NR	Cultura	Saudável	21	15	36	21	0	14	1	100	93
	ELISA-IgA	*(National Veterinary Services Laboratories, Ames, Iowa USA).*	NR	Cultura	Saudável	21	15	36	20	1	15	0	95	100
Ayala et al., 2014[162]	IELISA® IgA/IgG	*Harbin Peace River Biotechnology Company Limited, China*	NR	Cultura	Saudáveis e sorologia -	49	77	126	48	1	77	0	98,0	100
	ELISA® IgA/IgG rapid	*Harbin Peace River Biotechnology Company Limited, China*	NR	Cultura	Saudáveis e sorologia -	49	77	126	47	2	77	0	95,9	100
Ertek et al. 2006[167]	ELISA IgG/IgM	*Novum, Germany*	NR	Cultura	Saudáveis de área endêmica	32	18	50	24	8	17	1	75	94,4
	ELISA IgG	*Novum, Germany*	NR	Cultura	Saudáveis de área endêmica	32	20	52	26	6	19	1	81,25	95

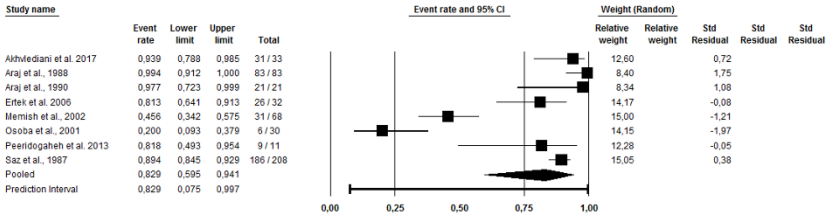
Referência	Teste índice	Fabricante	Tipo deantígeno	Padrão	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° total	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
	ELISA IgM	*Novum, Germany*	NR	Cultura	Saudáveis de área endêmica	32	20	52	32	0	17	3	100	85
Fadeel et al., 2006[167]	ELISA IgG/IgM	*Antígeno comercial da Beckton Dickinson*	*B. abortus*	Cultura	Cultura – e confirmação de outra doença	202	103	305	196	6	99	4	97,03	96,12
Mantur et al., 2010[174]	ELISA IgG/IgM	NovaTec Immundiagnostica GmbH, Dietzenbach, Germany	NR	Cultura	Cultura	31	72	164	31	0	51	21	100	71,31
Memish et al., 2002[176]	ELISA IgG/IgM	*Genzyme Virotech GmbH, Lowenplatz, Russelsheim*	NR	Cultura	Saudáveis de área endêmica	66	70	136	62	4	68	2	93,9	97,1
	ELISA IgG	*Genzyme Virotech GmbH, Lowenplatz, Russelsheim*	NR	Cultura	Saudáveis de área endêmica	68	70	138	31	37	68	2	45,6	97,1
	ELISA IgM	*Genzyme Virotech GmbH, Lowenplatz, Russelsheim*	NR	Cultura	Saudáveis de área endêmica	67	70	137	53	14	70	0	79,1	100
Osoba et al., 2001[181]	ELISA IgG/IgM	*Genzyme Virotech GmbH, Lowenplatz, Russelsheim*	NR	Cultura	Saudáveis	30	44	74	27	3	44	0	90	100
	ELISA IgG	*Genzyme Virotech GmbH, Lowenplatz, Russelsheim*	NR	Cultura	Saudáveis	30	44	74	6	24	44	0	20	100
	ELISA IgM	*Genzyme Virotech GmbH, Lowenplatz, Russelsheim*	NR	Cultura	Saudáveis	30	44	74	24	6	44	0	80	100
Peeridogaheh et al. 2013[183]	ELISA IgG/IgM	*Vircell, Spain*	LPS de *B. abortus*	Cultura	Saudáveis	11	32	43	11	0	32	0	100,00	100
	ELISA IgG	*Vircell, Spain*	LPS de *B. abortus*	Cultura	Saudáveis	11	32	43	9	2	32	0	81,82	100
	ELISA IgM	*Vircell, Spain*	LPS de *B. abortus*	Cultura	Saudáveis	11	32	43	8	3	32	0	72,73	100

Referência	Teste índice	Fabricante	Tipo deantígeno	Padrão	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° total	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Saz et al., 1987[186]	ELISA IgG	Ag Virion Institute, Switzerland	*B. abortus* S99	Cultura	Cultura - e Testes convencionais -	208	NR	208	186	22	NR	NR	89,42	NR
	ELISA IgM	*Ag Virion Institute, Switzerland*	*B. abortus* S99	Cultura	Cultura - e Testes convencionais -	208	0	208	181	27	NR	NR	87,02	NR
	ELISA IgA	*Ag Virion Institute, Switzerland*	*B. abortus* S99	Cultura	Cultura - e Testes convencionais -	208	NR	208	167	41	NR	NR	80,29	NR
Xu et al., 2020[188]	ELISA IgG/IgM	*IBL International, Hamburg, Germany*	NR	Cultura	Saudáveis ou outra doença	51	338	389	50	1	333	5	98,04	98,52
Al-Shamahy et al., 1998[158]	ELISA	NR	B. *abortus*	Cultura e/ou SAT	Saudáveis + outras doenças + indivíduos expostos	146	1891	2037	64	82	1846	45	43,84	97,62
Aranís et al., 2008[161]	ELISA IgG	*Vircell, Spain*	LPS de *B. abortus*	Cultura e/ou SAT	Confirmação de outra doença + Cultura e SAT-	10	18	28	8	2	18	0	80	100
Aranís et al., 2008[161]	ELISA IgM	*Vircell, Spain*	LPS de *B. abortus*	Cultura e/ou SAT	Confirmação de outra doença + Cultura e SAT-	10	18	28	5	5	16	2	50	88,9
Clavijo et al., 2003[163]	ELISA IgM	*Laboratorios Vircell, Granada, Spain)*	NR	Cultura e/ou SAT	NR	133	NR	133	73	60	NR	NR	54,89	NR
Fadeel et al., 2011[169]	ELISA IgG/IgM	*Bio-Quant Brucella* (Egito)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	67	145	212	67	0	50	95	100	34,5
	ELISA IgG/IgM	*Immuno-Biological Laboratories (IBL)* (Egito)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	67	145	212	67	0	143	2	100	98,6
	ELISA IgG/IgM	*Vircell* (Egito)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	67	145	212	64	3	143	2	95,5	98,6
	ELISA IgG/IgM	*Euroimmun* (Egito)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	67	145	212	67	0	130	15	100	89,7

Referência	Teste índice	Fabricante	Tipo deantígeno	Padrão	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° total	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
	ELISA IgG/IgM	*Bio-Quant Brucella* (Estados Unidos)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	119	38	157	119	0	4	34	100	10,5
	ELISA IgG/IgM	*Immuno-Biological Laboratories (IBL)* (Estados Unidos)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	119	38	157	118	1	37	1	99,2	97,4
	ELISA IgG/IgM	*Vircell* (Estados Unidos)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	119	38	157	86	33	37	1	72,3	97,4
	ELISA IgG/IgM	*Euroimmun* (Estados Unidos)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou confirmação de outra doença	119	38	157	118	1	31	7	99,2	81,6
Gómez e tal., 2008[170]	ELISA IgG	*Serion/ Virion, Wurzburg, Germany*	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis	25	90	115	21	4	90	0	84	100
	ELISA IgA	*Serion/ Virion, Wurzburg, Germany*	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis	25	90	115	24	1	88	2	96	98
	ELISA IgM	*Serion/ Virion, Wurzburg, Germany*	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis	25	90	115	15	10	90	0	60	100
Hasibi et al., 2013[172]	ELISA IgG/IgM	*Immuno Biological Laboratories Company, Germany*	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis ou outra doença	56	126	182	42	14	126	0	75	100
Hasibi et al., 2008[171]	ELISA IgG	*Immuno Biological Laboratories Company, Germany*	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis	37	78	115	33	4	78	0	89,2	100

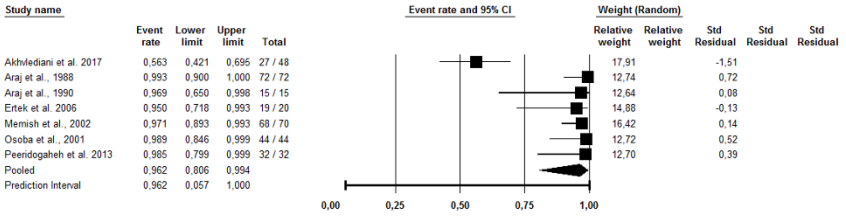
Legenda: NR: Não relatado; Sens: Sensibilidade; Esp: Especificidade; VP: Verdadeiro positivo; FN: Falso negativo; VN: Verdadeiro negativo; FP: Falso positivo.

Sensibilidade: ELISA IgG x Cultura



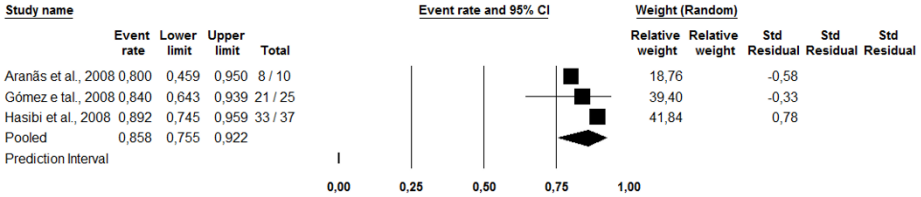
Heterogeneity: I-square=92.67; tau-squared=2.43, p=0.00

Especificidade: ELISA IgG x Cultura



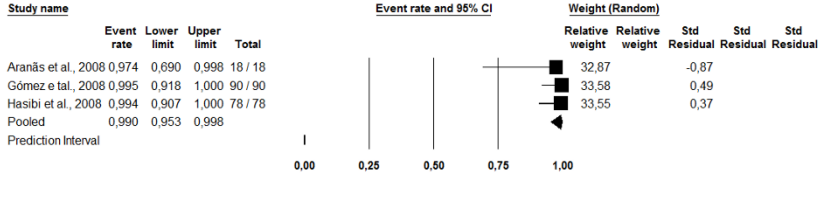
Heterogeneity: I-square=86.10, tau-squared=4.67, p=0.00

Sensibilidade: ELISA IgG x Cultura e/ou SAT



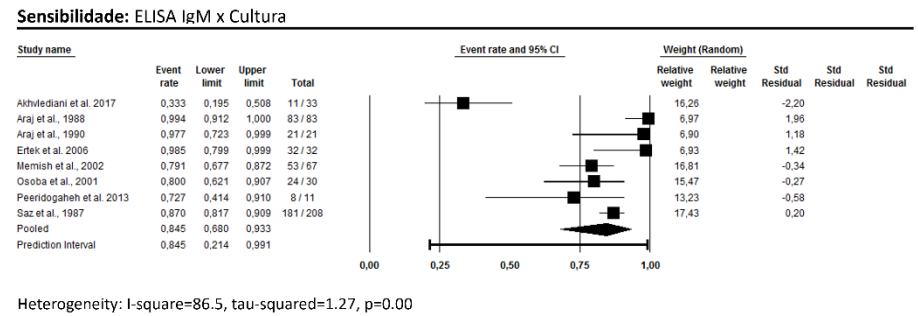
Heterogeneity: I-square=0.00, tau-squared=0.00, p=0.71

Especificidade: ELISA IgG x Cultura e/ou SAT

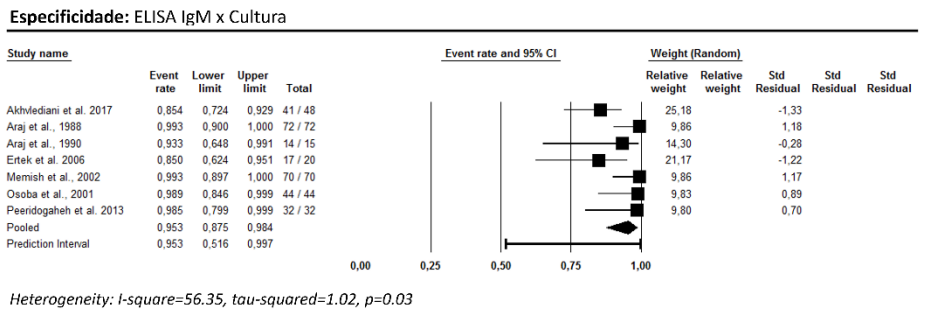


Heterogeneity: I-square=0.00, tau-squared=0.00, p=0.69

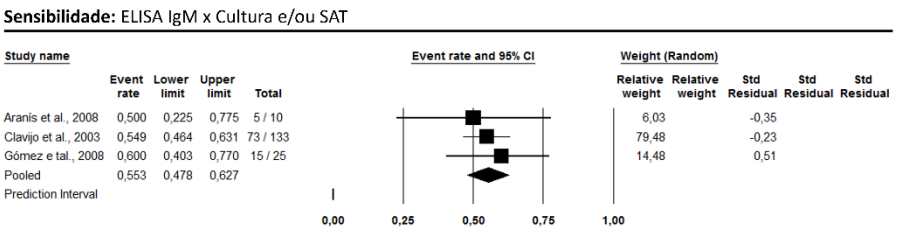
Figura D. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) para o ELISA IgG



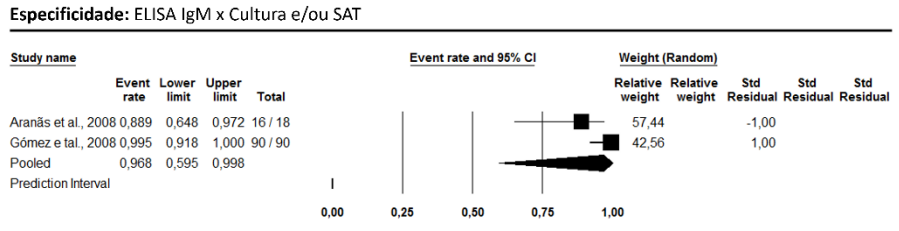
Heterogeneity: I-square=86.5, tau-squared=1.27, p=0.00



Heterogeneity: I-square=56.35, tau-squared=1.02, p=0.03

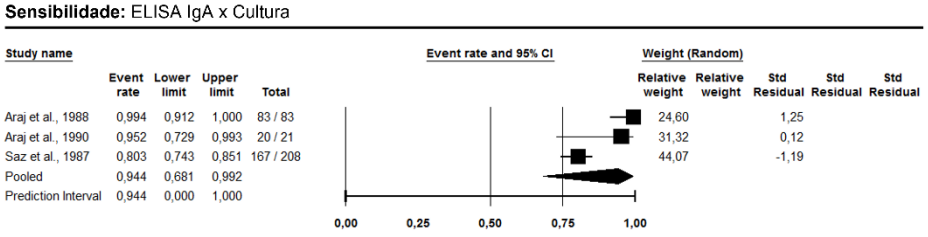


Heterogeneity: I-square=0.00, tau-squared=0.00, p=0.84

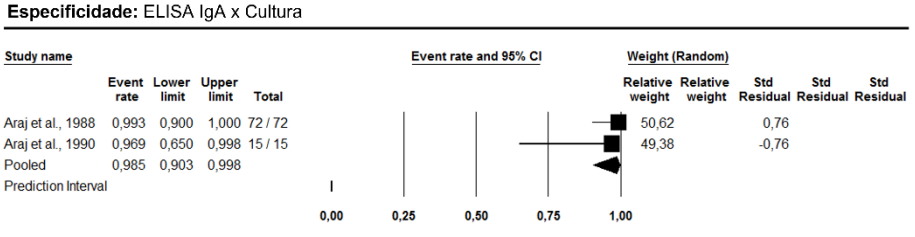


Heterogeneity: I-square=73.54, tau-squared=3.57, p=0.05

Figura E. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) do ELISA IgM



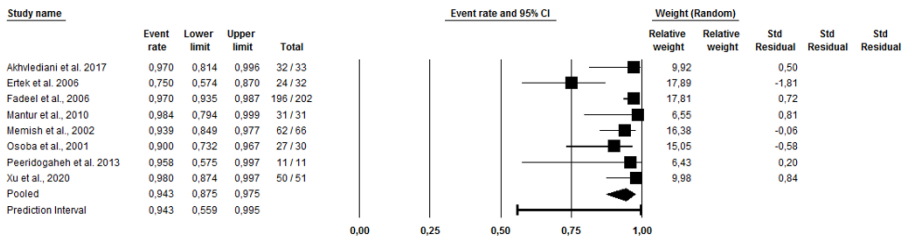
Heterogeneity: I-square=77.62, tau-squared=2.47, p=0.01



Heterogeneity: I-square=0.00, tau-squared=0.00, p=0.45

Figura F. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) do ELISA IgA

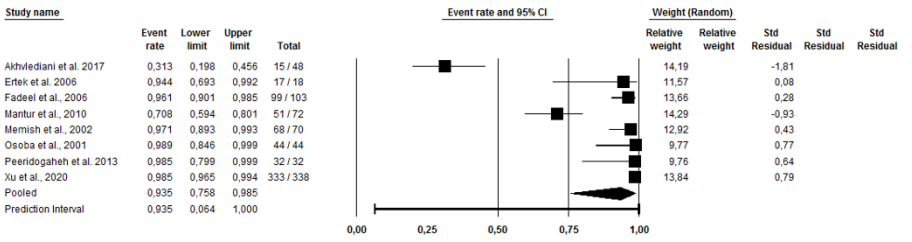
Sensibilidade: ELISA IgG/gM x Cultura



Study name	Event rate	Lower limit	Upper limit	Total	Weight (Random) Relative weight	Relative weight	Std Residual	Std Residual	Std Residual
Akhvlediani et al. 2017	0,970	0,814	0,996	32 / 33	9,92		0,50		
Ertek et al. 2006	0,750	0,574	0,870	24 / 32	17,89		-1,81		
Fadeel et al., 2006	0,970	0,935	0,987	196 / 202	17,81		0,72		
Mantur et al., 2010	0,984	0,794	0,999	31 / 31	6,55		0,81		
Memish et al., 2002	0,939	0,849	0,977	62 / 66	16,38		-0,06		
Osoba et al., 2001	0,900	0,732	0,967	27 / 30	15,05		-0,58		
Peeridogaheh et al. 2013	0,958	0,575	0,997	11 / 11	6,43		0,20		
Xu et al., 2020	0,980	0,874	0,997	50 / 51	9,98		0,84		
Pooled	0,943	0,875	0,975						
Prediction Interval	0,943	0,559	0,995						

Heterogeneity: I-square=68.55, tau-squared=0.91, p=0.002

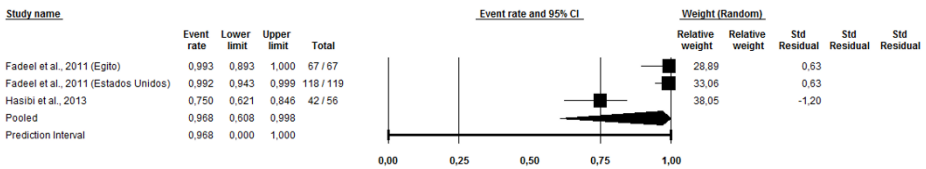
Especificidade: ELISA IgG/gM x Cultura



Study name	Event rate	Lower limit	Upper limit	Total	Weight (Random) Relative weight	Relative weight	Std Residual	Std Residual	Std Residual
Akhvlediani et al. 2017	0,313	0,198	0,456	15 / 48	14,19		-1,81		
Ertek et al. 2006	0,944	0,693	0,992	17 / 18	11,57		0,08		
Fadeel et al., 2006	0,961	0,901	0,985	99 / 103	13,66		0,28		
Mantur et al., 2010	0,708	0,594	0,801	51 / 72	14,29		-0,93		
Memish et al., 2002	0,971	0,893	0,993	68 / 70	12,92		0,43		
Osoba et al., 2001	0,989	0,846	0,999	44 / 44	9,77		0,77		
Peeridogaheh et al. 2013	0,985	0,799	0,999	32 / 32	9,76		0,64		
Xu et al., 2020	0,985	0,965	0,994	333 / 338	13,84		0,79		
Pooled	0,935	0,758	0,985						
Prediction Interval	0,935	0,064	1,000						

Heterogeneity: I-square=94.34, tau-squared=4.17, p=0.00

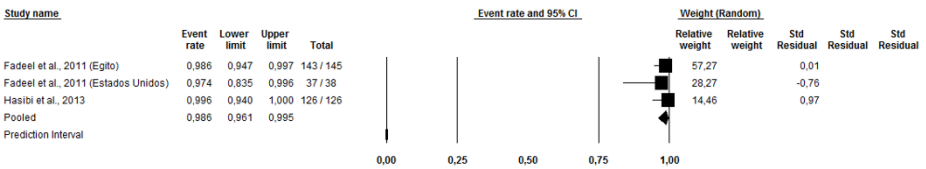
Sensibilidade: ELISA IgG/IgM x Cultura e/ou SAT



Study name	Event rate	Lower limit	Upper limit	Total	Weight (Random) Relative weight	Relative weight	Std Residual	Std Residual	Std Residual
Fadeel et al., 2011 (Egito)	0,993	0,893	1,000	67 / 67	28,89		0,63		
Fadeel et al., 2011 (Estados Unidos)	0,992	0,943	0,999	118 / 119	33,06		0,63		
Hasibi et al., 2013	0,750	0,621	0,846	42 / 56	38,05		-1,20		
Pooled	0,968	0,608	0,998						
Prediction Interval	0,968	0,000	1,000						

Heterogeneity: I-square=88.90, tau-squared=5.66, p=0.00

Especificidade: ELISA IgG/IgM x Cultura e/ou SAT



Study name	Event rate	Lower limit	Upper limit	Total	Weight (Random) Relative weight	Relative weight	Std Residual	Std Residual	Std Residual
Fadeel et al., 2011 (Egito)	0,986	0,947	0,997	143 / 145	57,27		0,01		
Fadeel et al., 2011 (Estados Unidos)	0,974	0,835	0,996	37 / 38	28,27		-0,76		
Hasibi et al., 2013	0,996	0,940	1,000	126 / 126	14,46		0,97		
Pooled	0,986	0,961	0,995						
Prediction Interval									

Heterogeneity: I-square=0.00, tau-squared=0.00, p=0.54

Figura G. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) do ELISA IgG/IgM

Foram identificados quatro estudos[191,194–196] avaliando o desempenho de testes rápidos para brucelose humana, detectando classes de anticorpos IgG, IgM e IgG/IgM (**Quadro I**). Entre eles, apenas Marei et al. (2011)[196] apresenta dados de especificidade. Os estudos Abdoel et al. 2007[194] e Mizanbayeva et al. 2009[191], consideraram cultura como teste de referência, sendo a medida sumarizada para sensibilidade para detecção de IgM, IgG e IgG/IgM de 74,3% [IC95%: 35,2–93,9; I^2=91,9], 78,7 [IC95%: 70,0–85,4; I^2=0,00] e 96,2 [IC95%: 70,4–99,6; I^2=63,9], respectivamente. Para os estudos que consideram cultura e/ou SAT como teste de referência, foi possível estimar medidas sumarizadas de sensibilidade apenas para IgM, estimada em 70,6% [IC95%: 62,9–77,3; I^2=0,00] (**Figura H**).

Quadro I. Estudos de avaliação de desempenho de testes rápidos para o diagnóstico da brucelose humana

Referência	Fabricante	Anticorpo detectado	Padrão	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° total	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Abdoel et al. 2007 [152]	*Omega Teknika*	IgM	Cultura	NR	45	NR	45	25	20	NR	NR	55,6	NR
	Omega Teknika	IgG	Cultura	NR	45	NR	45	35	10	NR	NR	77,8	NR
	Omega Teknika	IgM/IgG	Cultura	NR	45	NR	45	41	4	NR	NR	91,1	NR
Mizanbayeva et al. 2009 [178]	*Organon Teknika Ltd, Ireland*	IgM/IgG	Cultura	NR	63	NR	63	63	0	NR	NR	100,0	NR
	Organon Teknika Ltd, Dublin, Ireland	IgM	Cultura	NR	63	NR	63	55	8	NR	NR	87,3	NR
	Organon Teknika Ltd, Dublin, Ireland	IgG	Cultura	NR	63	NR	63	50	13	NR	NR	79,4	NR
Clavijo et al., 2003 [163]	*In house LPS-impregnated nitrocellulose strip*	IgM	Cultura e/ou SAT	NR	133	NR	133	94	39	NR	NR	70,68	NR
Marei et al., 2011 [175]	*Royal Tropical Institute, Amsterdam, Netherlands*	IgG	Cultura e/ou SAT	Cultura e SAT	20	30	50	13	7	29	1	65	96,7
	Royal Tropical Institute, Amsterdam, Netherlands	IgM	Cultura e/ou SAT	Cultura e SAT	20	30	50	14	6	29	1	70	96,7
	Royal Tropical Institute, Amsterdam, Netherlands	IgM/IgG	Cultura e/ou SAT	Cultura e SAT	20	30	50	19	1	29	1	95	96,7

Legenda: NR - Não relatado; Sens - Sensibilidade; Esp - Especificidade; VP - Verdadeiro positivo; FN - Falso negativo; VN - Verdadeiro negativo; FP - Falso positivo.

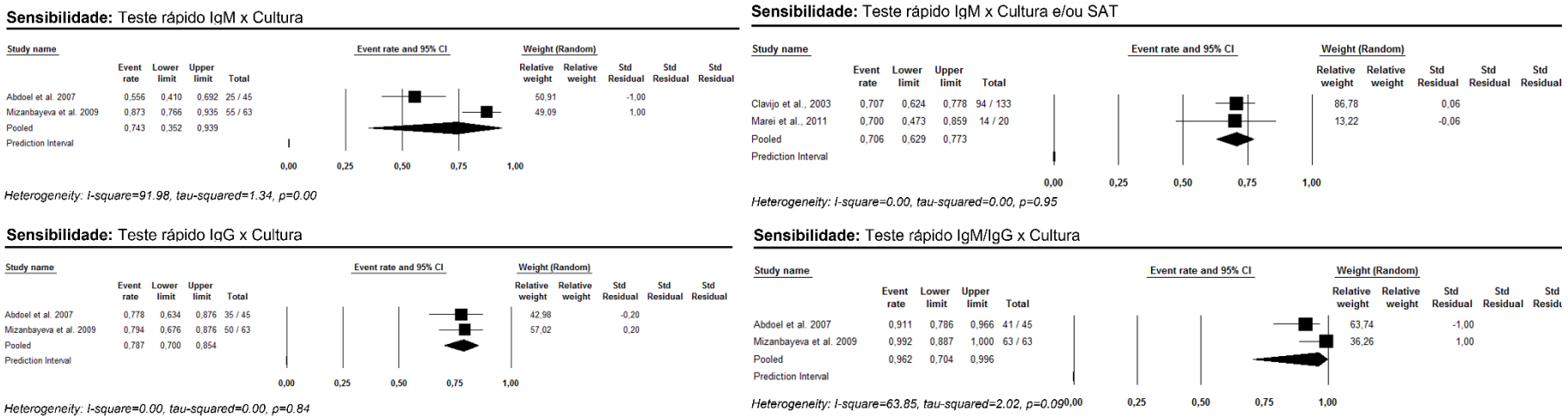


Figura H. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) para o teste rápido

O teste de *Coombs*, dentre eles o teste comercial *Brucellacapt*® (Vircell, Espanha), foi avaliado em cinco estudos, sendo que em três[194,197,198] a cultura foi considerada como teste de referência e, em dois outros[199,200], o teste de referência foi cultura e/ou SAT (**Quadro J**). Medidas sumarizadas de sensibilidade e especificidade de 93,1% [IC95%: 60,2–99,2; i^2=71,5] e 98,4% [IC95%: 91,0–99,7; i^2=18,9], respectivamente, foram estimadas considerando cultura como teste de referência e sensibilidade de 89,4% [IC95%: 30,0–99,4; i^2=73,6] e especificidade de 98,8% [IC95%: 92,0–99,8; i^2=0,00], considerando cultura e/ou SAT como teste de referência. De forma geral, alta heterogeneidade foi observada entre os estudos (**Figura I**).

Quadro J. Estudos de avaliação de desempenho do teste de Coombs para o diagnóstico da brucelose humana.

Referência	Teste índex	Fabricante	Titulação	Padrão	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° TOTAL	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Abdoel et al. 2007 [152]	*Coombs*	NR	>1:2560	Cultura	Outras doenças	45	NR	45	45	NR	NR	NR	100	NR
Peeridogaheh et al. 2013 [183]	*Brucellacapt®*	(*Vircell SL, Granada, Spain*)	NR	Cultura	Saudáveis	11	32	43	11	0	31	1	100	96,9
Saz et al. 1987 [186]	*Coombs*	NR	>1:160	Cultura	Cultura e testes convencionais negativos	208	107	315	160	48	107	0	76,9	100
Aranís et al., 2008 [161]	*Brucellacapt®*	(*Vircell SL, Granada, Spain*)	NR	Cultura e/ou SAT	Outra doença e testes convencionais negativos	10	18	28	7	3	18	0	70	100
Gómez e tal., 2008 [170]	*Brucellacapt®*	(*Vircell SL, Granada, Spain*)	NR	Cultura e/ou SAT	Saudáveis	25	90	115	25	0	90	0	100	100

Legenda: NR - Não relatado; Sens - Sensibilidade; Esp - Especificidade; VP-: Verdadeiro positivo; FN - Falso negativo; VN - Verdadeiro negativo; FP - Falso positivo.

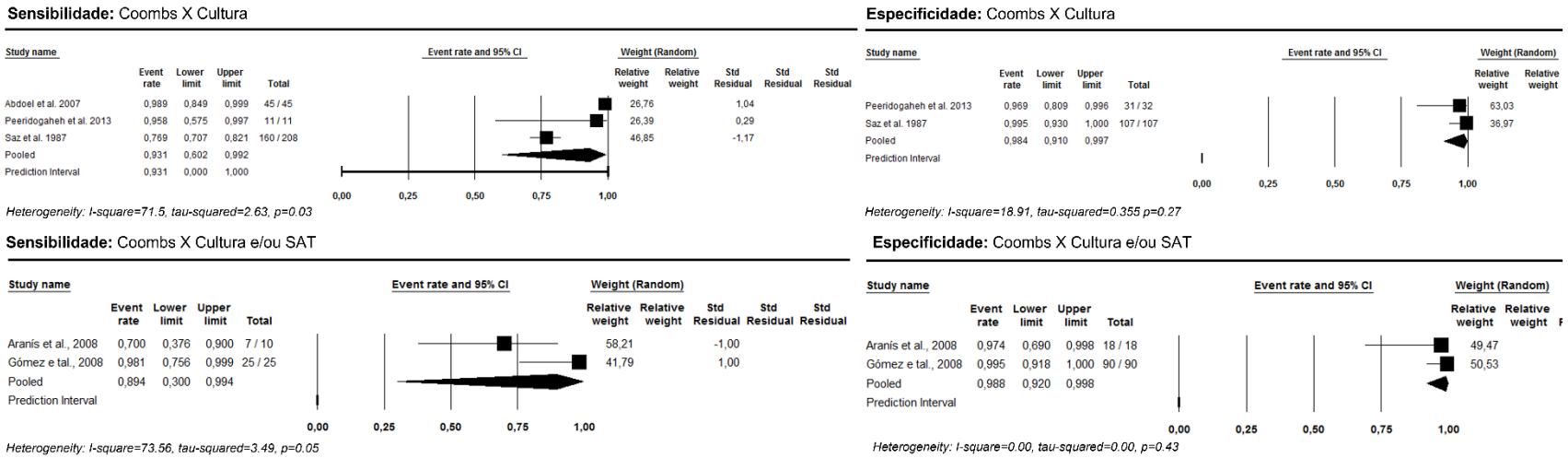


Figura I. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) para o teste de Coombs.

O desempenho da PCR foi avaliado em nove estudos que utilizaram cultura como teste de referência e em quatro outros estudos utilizando cultura e/ou SAT como referência (**Quadro K**). Observou-se ampla diversidade metodológica nos estudos, especialmente em relação ao tipo de PCR realizada (PCR convencional, PCR tempo real, PCR-ELISA), tipo de primer e alvo utilizado (B4 e B5 [BCSP31]; JPF e JPR [OMP-2]; [IS711]; [virB4]; [16S RNA]) e tipo de amostra (sangue, soro e cultura de sangue). Foi possível estimar o desempenho sumarizado de acordo com a técnica utilizada (PCR convencional ou PCR tempo real) e em relação ao alvo utilizado (B4 ou B5 [BCSP31]), apenas para PCR convencional. No caso do estudo realizado por Al-Ajlan et al. 2011[201], que avaliou a PCR convencional e a PCR tempo real em diferentes materiais biológicos, na estimativa de desempenho sumarizado foram considerados apenas os resultados em sangue, por ser o material biológico mais utilizado nos outros estudos incluídos.

A PCR convencional em amostra de sangue foi avaliada em quatro estudos que consideravam a cultura como teste de referência. Nestes estudos, diferentes alvos foram utilizados, e a medida sumarizada de desempenho foi de 96,4% [IC95%: 69,6–99,7; i^2=82,2] para sensibilidade e 98,1% [IC95%: 93,6 – 99,5; i^2=30,7] para especificidade. Considerando apenas os dois estudos que avaliam PCR convencional utilizando *primers* B4 e B5, sensibilidade de 90,9% [IC95%: 28,9–99,6; i^2=81,1] e especificidade de 96,5% [IC95%: 89,8–98,9; i^2=0,00], foram sumarizadas. Outros quatro estudos foram incluídos considerando a cultura e/ou SAT como teste de referência, a medida sumarizada de desempenho foi de 79,6% [IC95%: 47,6–94,4; i^2=90,4] para sensibilidade e 96,0% [IC95%: 85,8–99,0; i^2=47,8] para especificidade. Entre estes estudos, chama a atenção a baixa sensibilidade (45,5%) apresentada no estudo realizado por Hasibi et al. (2008)[202], o que possivelmente se relaciona com o alto limite de detecção encontrado (1000fg). De acordo com Queipo-Ortuño et al. 1997[203], o limite de detecção ideal da PCR para o diagnóstico de brucelose, seria próximo a 10fg, que seria equivalente a 2 bactérias, número de microrganismo possivelmente presente em amostra de 1 mL de sangue periférico de pacientes com doença clínica. Desta forma, excluído Hasibi et al. (2008)[202] das análises sumarizadas, observa-se redução da heterogeneidade, com sensibilidade de 93,3% [IC95%: 81,4–97,8; I^2=24,9] e especificidade de 86,1% [IC95%: 80,0–90,5; I^2=0,00] (**Figura J**).

Foram incluídos apenas cinco estudos que avaliam o desempenho da PCR em tempo real, sendo em todos eles considerado cultura como teste de referência. A medida sumarizada de desempenho foi de 81,9% [IC95%: 66,9–91,0; i^2=74,1] para sensibilidade e 91,5% [IC95%: 71,4–97,9; I^2=89,3] para especificidade. Estes estudos utilizam diferentes materiais biológicos e diversos alvos, não sendo possível estratificar os resultados de acordo com tais variáveis. Alto limite de detecção (1000 fg) foi também relatado por Patra et al. (2019)[204]. Em paralelo, Debeaumont et al. (2005)[205] relataram má preservação das amostras de soro antes da extração. No entanto, a exclusão de ambos os estudos no cálculo das medidas sumarizadas de desempenho não geraram alteração na medida de desempenho e em relação a heterogeneidade da análise, sendo relatado 93,6% [IC95%: 67,4–99,0; i^2=80,7] de sensibilidade e 78,1% [IC95%: 47,5–93,3; I^2=89,7] de especificidade (**Figura K**Figura).

Quadro K. Estudos de avaliação de desempenho da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para o diagnóstico da brucelose humana

Referência	Teste índice	Primer (alvo) / Tipo de amostra	Limite de detecção	Definição de caso	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° TOTAL	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Al-Ajlan et al. 2011[154]	PCR convencional	B4 e B5 (BCSP31)/Sangue	100 UFC/ml	Cultura	Saudáveis	89	40	129	64	25	38	2	71,9	95
	PCR convencional	B4 e B5 (BCSP31)/ Cultura do sangue	NR	Cultura	Saudáveis	89	40	129	89	0	40	0	100	100
	PCR convencional	B4 e B5 (BCSP31)/Soro	NR	Cultura	Saudáveis	89	40	129	48	41	40	0	53,9	100
	PCR em tempo real	B4 e B5 (BCSP31)/Sangue	50 UFC/ ml	Cultura	Saudáveis	89	40	129	69	0	40	0	77,5	100
	PCR em tempo real	B4 e B5 (BCSP31)/Cultura do sangue	NR	Cultura	Saudáveis	89	40	129	89	20	40	0	100	100
	PCR em tempo real	B4 e B5 (BCSP31)/Soro	NR	Cultura	Saudáveis	89	40	129	54	35	40	0	60,7	100
Al-Nakkas et al. 2005[157]	PCR convencional (*Nested*)	(IS711)/Sangue	NR	Cultura	Outras doenças	89	244	333	89	0	244	0	100	100
Ninri et al. 2003[180]	PCR convencional	(16S RNA)/Sangue	NR	Cultura	Cultura e/ou SAT	20	25	45	20	0	25	0	100	100
Queipo-Ortuno et al. 1997[185]	PCR convencional	B4 e B5 (BCSP31)/Sangue	10 fg	Cultura	Outra doença ou expostos ou saudáveis	35	60	95	35	0	59	1	100	98,3
Dal et al., 2018 [164]	PCR em tempo real	(BCSP31)/Soro	80 UFC/mL	Cultura	Cultura	36	117	153	35	1	61	56	97,22	52,14

Referência	Teste índice	Primer (alvo) / Tipo de amostra	Limite de detecção	Definição de caso	Definição de não caso	N° caso	N° não caso	N° TOTAL	VP	FN	VN	FP	Sens (%)	Esp (%)
Debeaumont et al., 2005[165]	PCR em tempo real	BCSP31 fw e rv (BCSP31)/Soro	18 fg	Cultura	Saudáveis ou com outras doenças	17	60	77	11	6	60	0	64,7	100
Patra et al., 2019[182]	PCR em tempo real	(virB4)/Sangue e outros	1000 fg	Cultura	Outras doenças infecciosas	61	54	107	42	19	54	0	68.9	100
Zhao et al., 2020[189]	PCR em tempo real	JPF e JPR (OMP-2)/Sangue	1000 fg	Cultura	Cultura	46	62	108	45	1	49	13	97,83	79,03
Vrioni et al., 2004[187]	PCR-ELISA	B4 e B5 (BCSP31)/Sangue ou soro	NR	Cultura	NR	179	NR	179	177	2	NR	NR	98,9	NR
	PCR-ELISA	B4 e B5 (BCSP31)/ Sangue	NR	Cultura	NR	179	NR	179	167	12	NR	NR	93,3	NR
	PCR-ELISA	B4 e B5 (BCSP31)/ Soro	NR	Cultura	NR	179	NR	179	159	20	NR	NR	88,8	NR
Al-Attas et al., 2000[155]	PCR convencional	B4 e B5 (BCSP31)/ Sangue	30 fg	Cultura e/ou SAT	Cultura e SAT [outras doenças (18); expostos (9); saudáveis (5)]	14	33	46	14	0	29	4	100	87,5
Hasibi et al., 2008 [171]	PCR convencional	B4 e B5 (BCSP31)/ Sangue	NR	Cultura e/ou SAT	Controles saudáveis	37	78	115	15	22	78	0	45,5	100
Marei et al., 2011[175]	PCR convencional	B4 e B5 (BCSP31)/ Soro	NR	Cultura ou SAT	Cultura e SAT	20	30	50	17	3	29	1	85	96,7
Ninri et al. 2003[180]	PCR convencional	(16S RNA)/ Sangue	NR	Cultura e/ou SAT	Cultura e/ou SAT	140	25	165	120	20	25	0	85,7	100

Legenda: NR - Não relatado; Sens - Sensibilidade; Esp - Especificidade; VP - Verdadeiro positivo; FN-Falso negativo; VN Verdadeiro negativo; FP - Falso positivo; UFC: unidades formadoras de colônia.

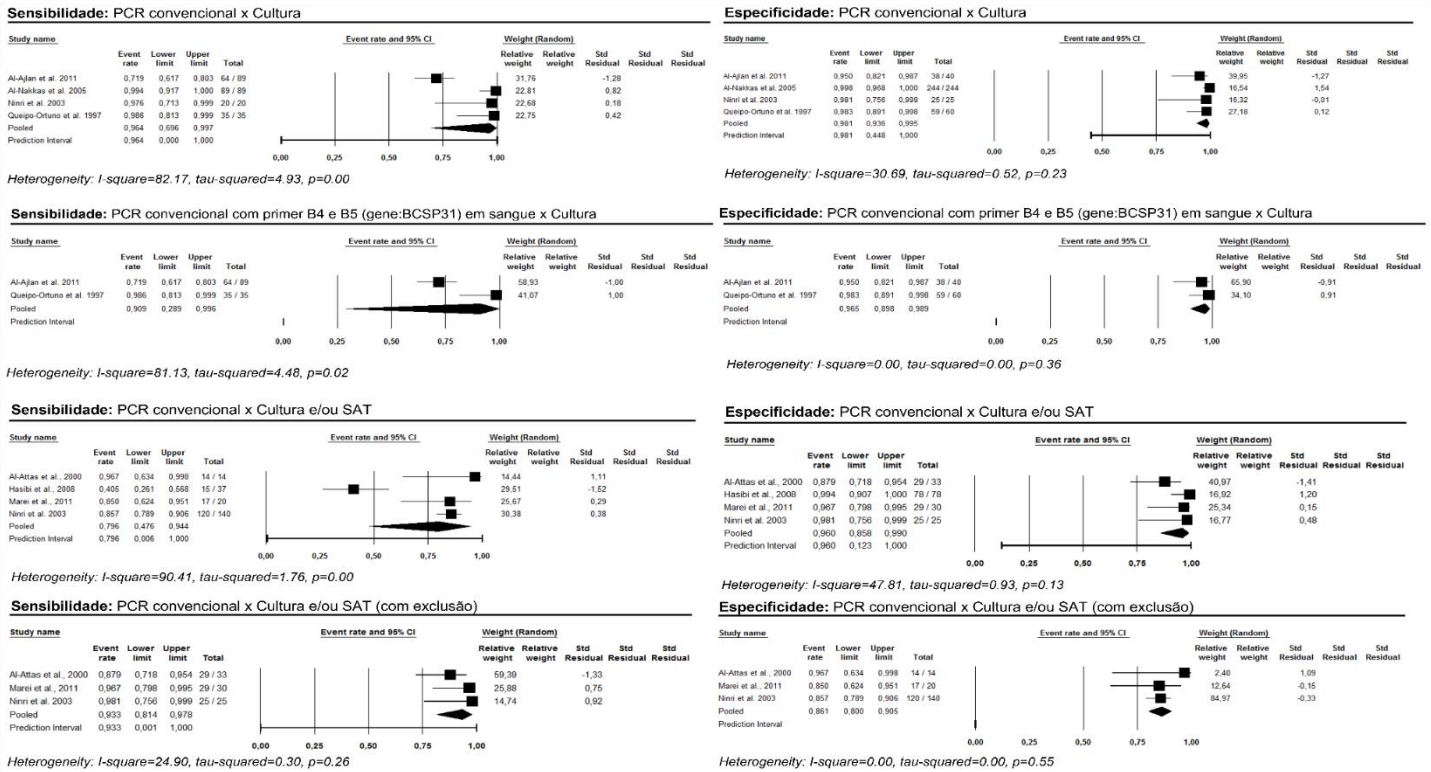
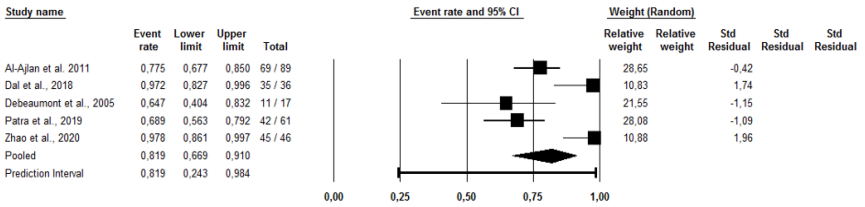


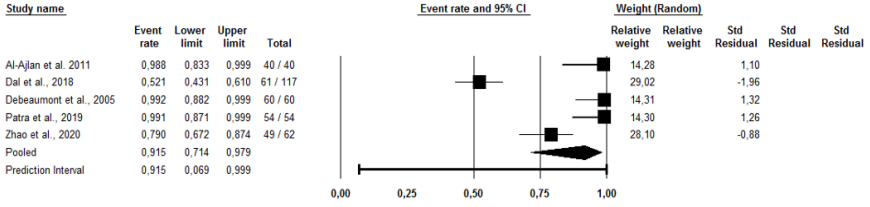
Figura J. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) para PCR convencional.

Sensibilidade: PCR tempo real x Cultura



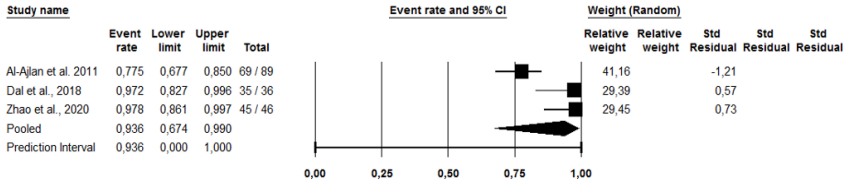
Heterogeneity: I-square=74.12, tau-squared=0.52, p=0.00

Especificidade: PCR tempo real x Cultura



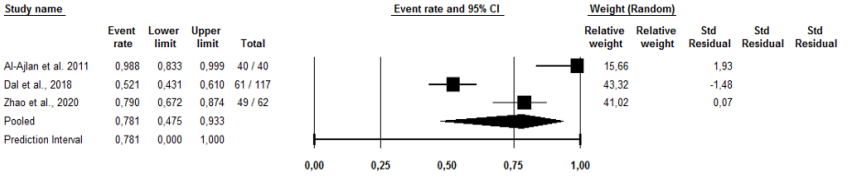
Heterogeneity: I-square=89.26, tau-squared=1.89, p=0.00

Sensibilidade: PCR tempo real x Cultura (com exclusão)



Heterogeneity: I-square=80.72, tau-squared=2.34, p=0.00

Especificidade: PCR tempo real x Cultura (com exclusão)



Heterogeneity: I-square=89.72, tau-squared=1.09, p=0.00

Figura K. Estimativas de sensibilidade e especificidade (intervalo de confiança de 95%) para PCR em tempo real.

O risco de viés dos artigos de avaliação de acurácia dos testes diagnósticos para brucelose humana incluídos na revisão sistemática foi avaliado pela ferramenta Quadas-2 [206] e encontra-se sumarizado no **Quadro L** e na **Figura L**. No geral, observou-se que o risco de viés nos domínios referentes à seleção de pacientes, padrão de referência e fluxo e tempo, foi alto na maioria dos estudos e que a aplicabilidade foi baixa nos domínios referentes ao teste índice e padrão de referência.

Quadro L. Avaliação do risco de viés pela ferramenta Quadas-2 para estudos de acurácia diagnóstica para brucelose humana

Estudo	Risco de viés				Preocupações sobre aplicabilidade		
	Seleção dos pacientes	Teste índice	Padrão de Referência	Fluxo e tempo	Seleção dos pacientes	Teste índice	Padrão de Referência
Abdoel et al., 2007	□	□	□	□	□	□	□
Akhvlediani et al., 2017	?	?	□	□	□	□	□
Al-Ajlan et al., 2011	□	?	□	?	□	□	□
Al-Attas et al., 2000	□	?	□	□	□	□	□
Almashhadany et al., 2022	□	?	□	□	□	□	□
Al-Nakkas et al., 2005	□	?	□	□	□	□	□
Al-Shamahy et al., 1998	□	?	□	□	□	□	□
Araj et al., 1988	□	□	□	□	□	□	□
Araj et al., 1990	□	?	□	□	□	□	□
Aranãs et al., 2008	□	?	□	□	□	□	□
Ayala et al., 2014	□	□	□	□	□	□	□
Clavijo et al., 2003	□	?	□	□	□	□	□
Dal et al., 2018	□	?	□	□	□	□	□
Debeaumont et al., 2005	□	?	□	□	□	□	□
Díaz et al., 2011	□	□	□	□	□	□	?
Ertek et ak., 2006	□	?	□	□	□	□	□
Fadeel et al., 2006	□	?	□	□	□	□	□
Fadeel et al., 2011	□	?	□	□	□	□	□
Gómez e tal., 2008	□	□	□	□	□	□	□
Hasibi et al., 2008	□	□	□	□	□	□	□
Hasibi et al., 2013	□	□	□	□	□	□	□
Kiel et al., 1987	?	□	□	?	□	□	□
Mantur et al., 2010	□	?	□	□	□	□	□
Marei et al., 2011	□	?	□	□	□	□	□
Memish et al., 2002	□	?	□	□	□	□	□

Estudo	Risco de viés				Preocupações sobre aplicabilidade		
	Seleção dos pacientes	Teste índice	Padrão de Referência	Fluxo e tempo	Seleção dos pacientes	Teste índice	Padrão de Referência
Mert et al., 2003	□	?	□	□	□	□	□
Mizanbayeva et al., 2009	□	?	□	?	□	□	□
Nicoletti et al., 1971	□	?	□	?	□	□	□
Nimri et al., 2003	□	?	□	□	□	□	□
Osoba et al., 2001	□	?	□	?	□	□	□
Patra et al., 2019	□	□	□	?	□	□	□
Peeridogaheh et al., 2013	□	?	□	□	□	□	□
Purwar et al., 2016	□	?	□	?	□	□	□
Queipo-Ortuño et al., 1997	□	?	□	□	□	□	□
Saz et al., 1987	□	?	□	?	□	□	?
Vrioni et al., 2004	□	?	□	□	□	□	□
Xu et al., 2020	□	?	□	□	□	□	□
Zhao et al., 2020	□	?	□	□	□	□	□

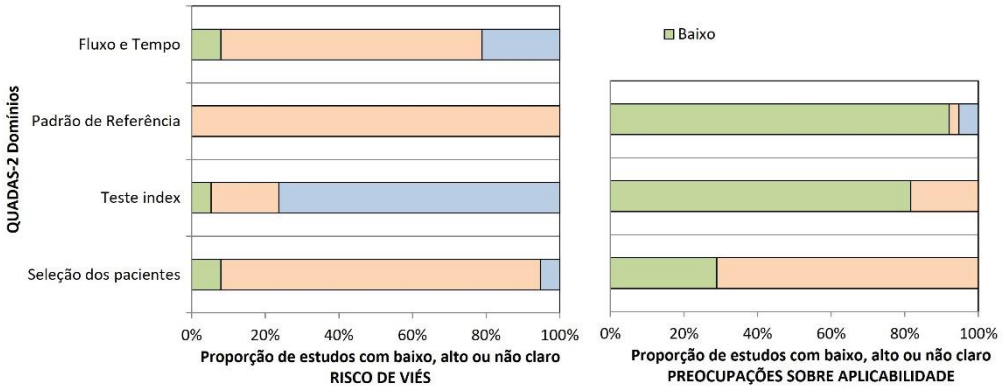


Figura L. Gráfico da avaliação do risco de viés pela ferramenta Quadas-2 para estudos de acurácia diagnóstica.

Resumo das Evidências

As medidas sumarizadas para a sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos avaliados para brucelose humana, assim como a heterogeneidade expressa através do I^2 estão apresentadas na **Tabela A**.

Tabela A. Medidas sumarizadas de desempenho dos testes diagnósticos avaliados para brucelose humana.

Teste Diagnóstico	Cultura				Cultura e/ou SAT			
	Sensibilidade (%) [IC95%]	I^2	Especificidade (%) [IC95%]	I^2	Sensibilidade (%) [IC95%]	I^2	Especificidade (%) [IC95%]	I^2
Diagnóstico imunológico								
Rosa Bengala	89,7 [82,0–94,4]	70,8	94,1 [83,1–98,1]	90,3	96,6 [92,6–98,5]	0,00	97,9 [93,1–99,4]	0,00
SAT	89,2 [81,4–94,0]	85,2	95,6 [89,7–98,1]	89,2	-	-	-	-
ELISA IgG	82,9 [59,5–94,1]	92,7	96,2 [80,6–99,4]	86,1	85,8 [75,5–92,2]	0,00	99,0 [95,3–99,8]	0,00
ELISA IgM	84,5 [68,0–93,3]	86,5	95,3 [87,5–98,4]	56,3	55,3 [47,8–62,7]	0,00	96,8 [59,5–99,8]	73,5
ELISA IgA	94,4 [68,1–99,2]	77,6	98,5 [90,3–99,8]	0,00	-	-	-	-
ELISA IgG/IgM	94,3 [87,5–97,5]	68,6	93,5 [75,8–98,5]	94,3	96,8 [60,8–99,8]	88,9	98,6 [96,1–99,5]	0,00
Teste Rápido IgG	78,7 [70,0-85,4]	0,00	-	-	-	-	-	-
Teste Rápido IgM	74,3 [35,2–93,9]	91,9	-	-	70,6 [62,9–77,3]	0,00	-	-
Teste Rápido IgG/IgM	96,2 [70,4–99,6]	63,9	-	-	-	-	-	-
Coombs	93,1 [60,2–99,2]	71,5	98,4 [91,0-99,7]	18,9	89,4 [30,0–99,4]	73,6	98,8 [92,0–99,8]	0,00
Diagnóstico molecular								
PCR convencional	96,4 [69,6–, 99,7]	82,2	98,1 [93,6–99,5]	30,7	79,6 [47,6–94,4]	90,4	96,0 [85,8 – 99,0]	47,8
PCR convencional (com exclusão)	-	-	-	-	93,3 [81,4–97,8]	24,9	86,1 [80,0–90,5]	0,00
PCR convencional [*Primer* B4B5]	90,9 [28,9–99,6]	81,1	96,5 [89,8–98,9]	0,0	-	-	-	-
PCR em tempo real	81,9 [66,9–91,0]	74,1	91,5 [71,4–97,9]	89,3	-	-	-	-
PCR em tempo real (com exclusão)	93,6 [67,4–99,0]	80,7	78,1 [47,5–93,3]	89,7	-	-	-	-

Considerando as imperfeições de ambos os padrões de referência avaliados nesta revisão sistemática, o padrão composto por Cultura e/ou SAT parece se aproximar mais do diagnóstico real, apresentando ainda, de forma geral, menor heterogeneidade entre os estudos avaliados. Em relação aos testes índices, para o teste rápido, observa-se ausência de dados de especificidade e para o teste de *Coombs* pelo número limitado de estudos.

Perfil de evidências:

A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE, para os seguintes testes: Rosa bengala, ELISA IgG/IgM e PCR convencional (**Quadro M**, **Quadro N** e **Quadro O**, respectivamente), considerando cultura e/ou SAT como comparador.

Em todas as comparações, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, limitando a utilização destes resultados de forma isolada para tomada de decisão.

Quadro M. Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE para Rosa Bengala.

Pergunta: Deve-se usar Rosa Bengala para diagnosticar Brucelose em pacientes suspeitos?

Desfecho	№ dos estudos (№ de pacientes)	delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 100.000 pacientes testados	Força da recomendação
			Risco de viés	Evidência indireta	inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	probabilidade pré-teste de 1.92%	
Verdadeiros-positivos	3 estudos 178 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	viés de publicação altamente suspeito[c]	1855 (1778 para 1891)	⊕◯◯◯ muito baixa
Falsos-negativos								65 (29 para 142)	
Verdadeiros-negativos	2 estudos 120 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	muito grave[d]	grave[e]	não grave	grave[b]	viés de publicação altamente suspeito[c]	96020 (91312 para 97492)	⊕◯◯◯ muito baixa
Falsos-positivos								2060 (588 para 6768)	

Explicações
a. Três estudos apresentam risco de viés em relação a seleção dos pacientes, padrão de referência e fluxo e tempo. Além disso, em um estudo há também risco de viés referente ao teste índice.
b. Observa-se pequeno número de pacientes avaliados (<300 pacientes).
c. Observa-se predomínio de estudos pequenos com desempenho muito alto. A ausência de estudos grandes sugere ocorrência de viés.
d. Ambos os estudos apresentam risco de viés em relação a seleção dos pacientes, padrão de referência e fluxo e tempo. Além disso, em um estudo há também risco de viés referente ao teste índice.
e. A especificidade foi avaliada em relação a pacientes saudáveis e não em pacientes suspeitos.

Quadro N. Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE para ELISA IgG/IgM.

Pergunta: Deve-se usar ELISA IgG/IgM para diagnosticar Brucelose em pacientes suspeitos?

Desfecho	№ dos estudos (№ de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 100.000 pacientes testados	Força da recomendação
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de1.92%	
Verdadeiros-positivos	2 estudos 242 pacientes	estudo de acurácia do tipo caso-controle	muito grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	1859 (1167 para 1916)	⊕◯◯◯ Muito baixa
Falsos-negativos								61 (4 para 753)	
Verdadeiros-negativos	2 estudos 309 pacientes	estudo de acurácia do tipo caso-controle	muito grave[a]	grave[c]	não grave	não grave	nenhum	96707 (94255 para 97590)	⊕◯◯◯ Muito baixa
Falsos-positivos								1373 (490 para 3825)	

Quadro O. Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE para PCR convencional.

Pergunta: Deve-se usar PCR convencional para diagnosticar Brucelose em pacientes suspeitos?

Desfecho	№ dos estudos (№ de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 100.000 pacientes testados	Força da recomendação
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de1.92%	
Verdadeiros-positivos	4 estudos 211 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	muito grave[a]	grave[b]	grave[c]	grave[d]	nenhum	1528 (914 para 1812)	⊕◯◯◯ Muito baixa
Falsos-negativos								392 (108 para 1006)	
Verdadeiros-negativos	4estudos 166 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	muito grave[a]	grave[b,e]	grave[c]	grave[d]	nenhum	94157 (84153 para 97099)	⊕◯◯◯ Muito baixa
Falsos-positivos								3923 (981 para 13927)	

Explicações:
a. Três estudos apresentam risco de viés em relação a seleção de pacientes, padrão de referência e fluxo e tempo.
b. Diferentes alvos são avaliados nos estudos incluídos.
c. Observa-se variabilidade nas estimativas de efeito e intervalos de confiança que não se sobrepõem.
d. Pequeno número de pacientes avaliados.
e. A especificidade foi avaliada em relação a pacientes saudáveis e não em pacientes com suspeita da doença em ao menos um estudo.

Formulação de recomendações pelo método GRADE (*Evidence to decision table* - EtD):

O processo de formulação de recomendações por meio de um painel de especialistas, conduzido em setembro de 2023, é descrito a seguir. Nesse painel foram formuladas recomendações sobre o uso das tecnologias Rosa Bengala, ELISA IgG/IgM e PCR para o diagnóstico da brucelose humana, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas apoiado pela síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador.

A **Tabela B** apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do teste de Rosa Bengala para o diagnóstico de brucelose humana, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela B. Processo de tomada de decisão referente ao uso do teste de Rosa Bengala para o diagnóstico de brucelose humana

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Preciso	Acurácia: 97,9%; Certeza da evidência muito baixa (limitações metodológicas); Dados da literatura advém de pacientes com forma sistêmica não sendo possível estratificação por tempo da doença ou espécie de *Brucella.*
Efeitos desejáveis	Grande	Sensibilidade: 96,6% (IC95%: 92,6–98,5). Em **1920** pacientes, **1855** (1778 a 1891) foram diagnosticados corretamente.
Efeitos indesejáveis	Moderado	Em 98.080 pacientes, **2.060** (588 a 6768) diagnosticados erroneamente. Foi discutida a ansiedade e o estigma relacionado a ter a doença; os gastos desnecessários com tratamento, eventos adversos e possibilidade de resistência antimicrobiana e que deixar de tratar o correto agente causador e possível piora clínica.
Certeza da evidência:	Muito baixa	A certeza geral da evidência foi considerada muito baixa. Os domínios rebaixados foram: risco de viés; evidência indireta; imprecisão; viés de publicação. Foi discutido que isso se baseia na evidência disponível até o momento
Custos:	Grande economia	Custo unitário: **R$0,15 a R$0,50** (Cotação Lacen MG e PR), considerando apenas os reagentes. Foi discutido que, além do custo por teste, há a manutenção do equipamento, pessoal, além da variabilidade por kits utilizados
Equidade:	Aumenta	Simples realização (manual) Laboratórios com simples infraestrutura (uso de centrífuga) Profissional treinado Universalidade do teste
Aceitabilidade:	Provavelmente sim	Resultado em menos de trinta minutos Utilização de amostras de soro

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
		Preferência dos profissionais para realização do teste por sua simplicidade
Viabilidade de implementação:	Sim	Necessita de treinamento do técnico para avaliação do resultado Kits comerciais disponíveis e registrados na ANVISA Estrutura implantada no país

Fonte: Autoria própria.

Recomendação:

Recomendação a favor e condicional para a intervenção, devido à baixa certeza da evidência.

Considerações para subgrupos: A evidência disponível não aponta recomendações para subgrupos.

Considerações para implementação: variabilidade dos kits.

Monitoramento e avaliação: Avaliação do acesso aos testes e manutenção (disponibilidade dos testes); Estudos de validação dos kits diagnósticos.

Prioridades em pesquisa: Necessidade de estudos com população brasileira.

A **Tabela C** apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do teste de ELISA IgG/IgM para o diagnóstico de brucelose humana, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela C. Processo de tomada de decisão referente ao uso do teste de ELISA IgG/IgM para o diagnóstico de brucelose humana

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Preciso	Acurácia: 98,6% Certeza da evidência muito baixa (limitações metodológicas) Dados da literatura advém de pacientes com forma sistêmica não sendo possível estratificação por tempo da doença ou espécie de *Brucella*
Efeitos desejáveis	Grande	Sensibilidade: 96,8% (IC95%: 60,8–99,8) Em 1920 pacientes, 1859 (1167 a 1916) foram diagnosticados corretamente Grande intervalo de confiança
Efeitos indesejáveis	Pequeno	Em 98.080 pacientes, 1.373 (490 a 3825) foram diagnosticados erroneamente Foi discutida a ansiedade e o estigma relacionado a ter a doença; os gastos desnecessários com tratamento, eventos adversos e possibilidade de resistência

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
		antimicrobiana e que deixar de tratar o correto agente causador e possível piora clínica.
Certeza da evidência:	Muito baixa	A certeza geral da evidência foi considerada muito baixa Os domínios rebaixados foram: risco de viés; evidência indireta; imprecisão; viés de publicação Foi discutido que isso se baseia na evidência disponível até o momento
Custos:	Grande economia	Custo unitário: **R$12,71 a R$99,60** (Cotação Lacen MG e PR), considerando apenas os reagentes. Foi discutido que, além do custo por teste, há a manutenção do equipamento, pessoal, além da variabilidade por kits utilizados
Equidade:	Provavelmente reduz	Relativamente simples realização (automação) Equipamentos específicos (centrífuga e leitor de ELISA) Profissional treinado para operá-los
Aceitabilidade:	Provavelmente sim	Resultado em média de 4 horas Utilização de amostras de soro
Viabilidade de implementação:	Provavelmente sim	Possibilita automação do processo (maior escala) Kits comerciais disponíveis e registrados na ANVISA Testes comerciais e equipamento automatizado

Fonte: Autoria própria.

Recomendação:

Recomendação a favor e condicional para a intervenção, devido à baixa certeza da evidência.

Considerações para subgrupos: A evidência disponível não aponta recomendações para subgrupos.

Considerações para implementação: variabilidade dos kits.

Monitoramento e avaliação: Avaliação do acesso aos testes e manutenção (disponibilidade dos testes); Estudos de validação dos kits diagnósticos.

Prioridades em pesquisa: Necessidade de estudos com população brasileira.

A **Tabela D** apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do teste de PCR para o diagnóstico de brucelose humana, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela D. Processo de tomada de decisão referente ao uso do teste de PCR para o diagnóstico de brucelose humana

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Preciso	Acurácia: 95,9% Certeza da evidência muito baixa (limitações metodológicas) Dados da literatura advém de pacientes com forma sistêmica não sendo possível estratificação por tempo da doença ou espécie de *Brucella*.
Efeitos desejáveis	Moderado	Sensibilidade: 93,3% (IC95%: 81,4–97,8) Em 1920 pacientes, 1791 (914 a 1812) foram diagnosticados corretamente. Sensibilidade menor comparado ao Elisa e Rosa bengala
Efeitos indesejáveis	Grande	Em 98.080 pacientes, 3.923 (981 a 13927) diagnosticados erroneamente Foi discutida a ansiedade e o estigma relacionado a ter a doença; os gastos desnecessários com tratamento, eventos adversos e possibilidade de resistência antimicrobiana e que deixar de tratar o correto agente causador e possível piora clínica.
Certeza da evidência:	Muito baixa	A certeza geral da evidência foi considerada muito baixa Os domínios rebaixados foram: risco de viés; evidência indireta; imprecisão; viés de publicação Foi discutido que isso se baseia na evidência disponível até o momento
Custos:	Custo grande	Custo unitário: R$50,00 (valor de mercado) Custo de manutenção da plataforma Foi discutido que, além do custo por teste, há a manutenção da plataforma, pessoal, além da variabilidade por kits utilizados e de estrutura diferenciada
Equidade:	Reduz	Técnica laboriosa Demanda maior infraestrutura e equipamentos mais complexos (máquina de PCR) Profissionais especializados
Aceitabilidade:	Provavelmente não	Resultado em torno de 8 horas Utilização de amostras de sangue (risco biológico)
Viabilidade de implementação:	Provavelmente não	Complexidade no processo e difícil padronização Diagnóstico “in house”, ausência de kits comerciais Requerer disponibilidade simultânea de diferentes reagentes (kit de extração, enzima, primer, equipamento, etc) Grande estrutura, diferentes primers, requer processos de validação em cada laboratório. Restrito ao PR e SP atualmente.

Fonte: Autoria própria.

Recomendação:

Recomendação a favor e condicional para a intervenção, devido à baixa certeza da evidência. Há ressalvas na recomendação do PCR devido à necessidade de padronização do teste.

Considerações para subgrupos: A evidência disponível não aponta recomendações para subgrupos.

Considerações para implementação: complexidade e custo.

Monitoramento e avaliação: Necessidade de rígida padronização.

Prioridades em pesquisa: Necessita de mais estudos, oportunidade de pesquisa. Lacuna de estudos com a população brasileira.

QUESTÃO 2: A combinação de doxiciclina + sulfato de gentamicina é tão eficaz e segura quanto a doxiciclina + sulfato de estreptomicina no tratamento da brucelose humana?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS da doxiciclina associada ao sulfato de gentamicina, conforme Relatório de Recomendação nº 901/2024, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/sulfato-de-gentamicina-combinado-a-doxiciclina-para-o-tratamento-brucelose-humana

A resposta dessa pergunta foi obtida a partir de uma estratégia ampla que incluiu uma revisão sistemática com meta-análise em rede, sobre o tratamento da brucelose humana e a seguinte pergunta de pesquisa: Qual é a eficácia e segurança das estratégias terapêuticas para o tratamento da brucelose humana?

Posteriormente, a pergunta específica comparando as tecnologias doxiciclina associado a sulfato de gentamicina e doxiciclina associado a sulfato de estreptomicina foram objeto de elaboração de um Relatório de Recomendação avaliado pela Conitec, a fim propor a incorporação do esquema doxiciclina associado a sulfato de gentamicina, tecnologia ainda não disponibilizado no SUS.

A estrutura PICOS para esta pergunta foi:

População: Casos confirmados de brucelose humana

Intervenção: Monoterapia ou terapia combinada de antimicrobianos indicados para o tratamento da brucelose humana.

Comparador: Monoterapia ou terapia combinada de antimicrobianos indicados para o tratamento da brucelose humana.

Desfechos: Insucesso do tratamento (desfecho combinado considerando falha terapêutica/resposta ao tratamento + recidiva + perdas de acompanhamento), tempo de defervescência e incidência de eventos adversos.

Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados.

Métodos e Resultados da Busca

Foi realizada a busca sistematizada da literatura nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *Embase*, *Cochrane Library* e BVS até a data de 06 de janeiro de 2023. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro P**.

Quadro P. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o tratamento da brucelose humana

Base de dados	Estratégia de Busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE (via Pubmed)	**População:** **#1** (Brucellosis[MeSH Terms]) OR (Brucellosis) OR (Brucelloses) OR (Malta Fever) OR (Fever, Malta) OR (Gibraltar Fever) OR (Fever, Gibraltar) OR (Rock Fever) OR (Fever, Rock) OR (Cyprus Fever) OR (Fever, Cyprus) OR (Brucella Infection) OR (Brucella Infections) OR (Infection, Brucella) OR (Undulant Fever) OR (Fever, Undulant) OR (Brucella abortus) OR (Brucella canis) OR (Brucella melitensis) OR (Brucella ovis) OR (Brucella suis)	1472
	Intervenção: **#2** (tetracycline[MeSH Terms]) OR (doxycycline[MeSH Terms]) OR (gentamicin[MeSH Terms]) OR (ciprofloxacin[MeSH Terms]) OR (levofloxacin[MeSH Terms]) OR (ofloxacin[MeSH Terms]) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR(Tetracycline) OR (Tetrabid) OR (4-Epitetracycline) OR (4 Epitetracycline) OR (Topicycline) OR (Achromycin V) OR (Hostacyclin) OR (Tetracycline Hydrochloride) OR (Tetracycline Monohydrochloride) OR (Sustamycin) OR (Achromycin) OR (doxycycline) OR (Doxycycline Monohydrate) OR (Vibramycin) OR (Atridox) OR (Doxycycline Phosphate (1:1)) OR (BMY-28689) OR (BMY 28689) OR (BMY28689) OR (BU-3839T) OR (BU 3839T) OR (BU3839T) OR (Doryx) OR (Doxycycline Calcium Salt (1:2)) OR (Doxycycline Hyclate) OR (Doxycycline Hemiethanolate) OR (Doxycycline Monohydrochloride, 6-epimer) OR (Doxycycline Monohydrochloride, 6 epimer) OR (Doxycycline Monohydrochloride, Dihydrate) OR (Doxycycline Calcium) OR (2-Naphthacenecarboxamide, 4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-, (4S-(4alpha,4aalpha,5alpha,5aalpha,6alpha,12aalpha))-) OR (Alpha-6-Deoxyoxytetracycline) OR (Alpha 6 Deoxyoxytetracycline) OR (Doxycycline-Chinoin) OR (Doxycycline Chinoin) OR (Hydramycin) OR (Oracea) OR (Periostat) OR (Vibra-Tabs) OR (Vibra Tabs) OR (Vibramycin Novum) OR (Vibravenos) OR (minocycline) OR (Minox 50) OR (Aknemin) OR (Aknin-Mino) OR (Aknin Mino) OR (Aknosan) OR (Mynocine) OR (Apo-Minocycline) OR (Apo Minocycline) OR (Arestin) OR (Blemix) OR (Cyclomin) OR (Cyclops) OR (Dentomycin) OR (Dynacin) OR (Icht-Oral) OR (Icht Oral) OR (Klinomycin) OR (Lederderm) OR (Mestacine) OR (Minakne) OR (Mino-Wolff) OR (Mino Wolff) OR (Minocin) OR (Minocin MR) OR (Minoclir) OR (Minocycline Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Minocycline) OR (Minocycline Monohydrochloride) OR (Monohydrochloride, Minocycline) OR (Minocycline, (4R-(4 alpha,4a beta,5a beta,12a beta))-Isomer) OR (Minolis) OR (Minomycin) OR (Minoplus) OR (Minotab) OR (Akamin) OR (Akne-Puren) OR (Akne Puren) OR (gentamicins) OR (Gentamycins) OR (Garamycin) OR (Gentacycol) OR (Gentamicin Sulfate) OR (Sulfate (Gentamicin) OR (Gentamicin Sulfate (USP)) OR (Gentavet) OR (Genticin) OR (G-Myticin) OR (G Myticin) OR (GMyticin) OR (Gentamicin) OR (Gentamycin) OR (streptomycin) OR (Streptomycine Panpharma) OR (Streptomycin Grünenthal) OR (Estreptomicina CEPA) OR (Strepto-Hefa) OR (Strepto Hefa) OR (Estreptomicina Clariana) OR (Estreptomicina Normon) OR (Strepto-Fatol) OR (Strepto Fatol) OR (Streptomycin Sulfate) OR (Streptomycin Sulfate (2:3) Salt) OR (Streptomycin Sulphate) OR (rifampicin) OR (Benemycin) OR (Rifampicin) OR (Rimactan) OR (Tubocin) OR (Rifadin) OR (Rimactane) OR (ciprofloxacin) OR (Ciprofloxacin Hydrochloride Anhydrous) OR (Anhydrous, Ciprofloxacin Hydrochloride) OR (Hydrochloride Anhydrous, Ciprofloxacin) OR (Cipro) OR (Ciprofloxacin Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Ciprofloxacin) OR (Ciprofloxacin Monohydrochloride Monohydrate) OR (Monohydrate, Ciprofloxacin Monohydrochloride) OR (Monohydrochloride Monohydrate, Ciprofloxacin) OR (Bay-09867) OR (Bay 09867) OR (Bay09867) OR (Ciprinol) OR (levofloxacin) OR (Ofloxacin, (S)-Isomer) OR (Levofloxacin Anhydrous) OR (Anhydrous, Levofloxacin) OR (Quixin) OR (Levaquin) OR (ofloxacin) OR (Ofloxacine) OR (Tarivid) OR (ORF-28489) OR (ORF 28489) OR (ORF28489) OR (DR-3355) OR (DR 3355) OR (DR3355) OR (Hoe-280) OR (Hoe 280) OR (Hoe280) OR (Ofloxacin Hydrochloride) OR (Ru-43280) OR (Ru 43280) OR (Ru43280) OR (DL-8280) OR (DL 8280) OR (DL8280) OR (aminoglycosides) OR (macrolides) OR (macrolide) OR (Therapeutics) OR (Therapeutic) OR (Therapy) OR (Therapies) OR (Treatment) OR (Treatments) OR (Anti-Bacterial Agents) OR (Agents, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agents) OR (Antibacterial Agents) OR (Agents, Antibacterial) OR (Antibacterial Agent) OR (Agent, Antibacterial) OR (Anti-Bacterial Compounds) OR (Anti Bacterial Compounds) OR (Compounds, Anti-Bacterial) OR (Anti-	

Base de dados	Estratégia de Busca	Número de resultados encontrados
	Bacterial Agent) OR (Agent, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agent) OR (Anti-Bacterial Compound) OR (Anti Bacterial Compound) OR (Compound, Anti-Bacterial) OR (Bacteriocidal Agents) OR (Agents, Bacteriocidal) OR (Bacteriocidal Agent) OR (Agent, Bacteriocidal) OR (Bacteriocide) OR (Bacteriocides) OR (Antibiotics) OR (Antibiotic)	
	Desenho do estudo: **#3** ((("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]) AND "humans"[MeSH Terms]) NOT "animals"[MeSH Terms:noexp] **#4** #1 AND #2 AND #3	
EMBASE	**População:** **#1** 'brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis'	1727
	Intervenção: **#2** 'Therapy'/syn OR 'doxycycline'/syn OR 'doxycycline' OR 'gentamicin'/syn OR 'gentamicin' OR 'rifampicin'/syn OR 'rifampicin' OR 'streptomycin'/syn OR 'streptomycin' OR 'ciprofloxacin'/syn OR 'ciprofloxacin' OR 'macrolide'/syn OR 'macrolide' OR 'aminoglycoside'/syn OR 'aminoglycoside' OR 'quinolone'/syn OR 'quinolone'	
	Desenho do estudo: **#3** ('randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'controlled study'/de OR 'evaluation study'/de OR 'human experiment'/exp OR random*:ab,ti OR control*:ab,ti OR 'intervention study':ab,ti OR 'experimental study':ab,ti OR trial:ab,ti OR trials:ab,ti OR compar*:ab,ti OR repeat*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR 'before and after':ab,ti OR 'interrupted time series':ab,ti) NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp) **#4** #1 AND #2 AND #3 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	
Cochrane Library	**População:** **#1** MeSH descriptor: [Brucellosis] explode all trees **População:** **#2** 'brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis'	84

Base de dados	Estratégia de Busca	Número de resultados encontrados
	OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis"brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis'):ti,ab,kw	
	Intervenção: **#3** (Doxycycline OR Minocycline OR Rifampin OR Streptomycin OR Gentamicins OR Trimethoprim OR Sulfamethoxazole OR Quinolones OR Erythromycin OR Azithromycin OR Clarithromycin OR Macrolides OR Levofloxacin OR Ofloxacin OR Ciprofloxacin OR Chloramphenicol OR Tigecycline):ti,ab,kw **#4** (#1 OR #2) AND #3	
BVS	**População:** **#1** ((mh:(brucelose)) OR (brucelose) OR (mh:(brucellosis)) OR (brucellosis) OR (mh:(brucelosis)) OR (brucelosis) OR (febre ondulante) OR (febre de malta) OR (infecçãopor brucella) OR (mh:(brucella)) OR (brucella) OR (mh:(brucella abortus)) OR (brucella abortus) OR (bacterium abortus) OR (mh:(brucella canis)) OR (brucella canis) OR (mh:(brucella melitensis)) OR (brucella melitensis) OR (micrococcus melitensis) OR (mh:(brucella ovis)) OR (brucella ovis) OR (mh:(brucella suis)) OR (brucella suis)) **Intervenção:** **#2** ((therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies OR treatment OR treatments OR (anti-bacterial agents) OR (agents, anti-bacterial) OR (anti bacterial agents) OR (antibacterial agents) OR (agents, antibacterial) OR (antibacterial agent) OR (agent, antibacterial) OR (anti-bacterial compounds) OR (anti bacterial compounds) OR (compounds, anti-bacterial) OR (anti-bacterial agent) OR (agent, anti-bacterial) OR (anti bacterial agent) OR (anti-bacterial compound) OR (anti bacterial compound) OR (compound, anti-bacterial) OR (bacteriocidal agents) OR (agents, bacteriocidal) OR (bacteriocidal agent) OR (agent, bacteriocidal) OR (bacteriocide) OR (bacteriocides) OR (anti-mycobacterial agents) OR (agents, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agents) OR (anti-mycobacterial agent) OR (agent, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agent) OR (antimycobacterial agent) OR (agent, antimycobacterial) OR (antimycobacterial agents) OR (agents, antimycobacterial) OR (antibiotics) OR (antibiotic))) **Desenho do estudo:** **#3** (((mh:("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "Random Allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Placebos" OR "Multicenter Studies as Topic" OR "Cross-Over Studies" OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic") OR pt:("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Multicenter Studies" OR "Pragmatic Clinical Trial") OR ti:(random* OR aleatori* OR placebo*) OR (ti:("clinical trial" OR "ensayoclinico" OR "ensaioclinico") AND tw:(control* OR random* OR aleatori* OR placebo*)) OR (ti:("cross-Over" OR multicenter OR multicentric*) AND ti:(study OR studies OR estud*)) OR ab:(randomi* OR aleatori* OR placebo*) OR (ab:("clinical trial" OR "ensayoclinico" OR "ensaioclinico") AND tw:(control* OR random* OR aleatori* OR placebo*)) OR (ab:("cross-Over" OR multicenter OR multicentric*) AND ab:(study OR studies OR estud*)) OR (tw:(simple* OR singl* OR duplo* OR doble* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND tw:(cego OR ciego OR blind OR mask OR dumm*))) AND NOT ((mh:"animals" AND NOT mh:"humans") OR mh:"Retrospective Studies"))) **Bases disponíveis após retirada da MEDLINE no filtro da BVS:**	4

Base de dados	Estratégia de Busca	Número de resultados encontrados
	#4 (db:("LILACS" OR "ARGMSAL" OR "BINACIS")) **#5** #1 AND #2 AND #3 AND #4	
Total		**3.287**

Todos os estudos identificados nas bases foram exportados para o programa *Mendeley*[143], onde as duplicatas foram excluídas. Em seguida, as referências foram enviadas para o aplicativo *Rayyan*[144] para gerenciamento em relação à triagem de títulos e resumos no escopo da revisão. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

(a) Tipos de participantes: Pacientes com diagnóstico confirmado de brucelose humana.

(b) Tipo de intervenção: Qualquer intervenção terapêutica medicamentosa.

(c) Tipos de estudos: Ensaios clínicos randomizados.

(d) Desfechos: Insucesso do tratamento (desfecho combinado considerando falha terapêutica/resposta ao tratamento + recidiva + perdas de acompanhamento), tempo de defervescência e incidência de eventos adversos.

(e) Idioma: Estudos publicados em inglês, espanhol e português.

Critérios de exclusão:

(a) Tipos de participantes: Pacientes com manifestações secundárias da brucelose humana.

(b) Tipos de estudos: Publicações no formato de abstract de congresso cujos resultados foram relatados em artigo científico; Estudos com menos de 10 pacientes em cada braço de tratamento.

Adicionalmente, foram realizadas buscas na literatura cinzenta em duas plataformas: a base Google Acadêmico, com as principais palavras-chave definidas na estratégia de busca, e a base de dados *OpenGrey* (atualmente arquivada como base de dados na *DANS EASY - easy.dans.knaw.nl*), um sistema de Informação sobre Literatura Cinzenta da Europa. Além disso, foram realizadas buscas na plataforma ClinicalTrials.gov, fornecido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, para identificação de estudos registrados e em andamento. As primeiras 10 páginas do Google Acadêmico foram verificadas; das demais bases, todos os títulos retornados por estas buscas foram lidos para avaliar se estavam dentro do escopo desta revisão. A triagem dos documentos resultantes destas buscas adicionais foi operacionalizada com o apoio de uma planilha Excel®.

Desfechos de interesse

O desfecho de interesse dessa análise foi a incidência de insucesso das intervenções, sendo comumente relatado pela ocorrência de falha e de recidiva da terapia. Os casos de recidiva são definidos como o reaparecimento de sinais, sintomas da doença ou resultados laboratoriais positivos após a conclusão da terapia e um período assintomático, situação identificada durante o acompanhamento do paciente. A falha terapêutica ou ausência de resposta é definida como a persistência de sinais e/ou sintomas após o final do tratamento. Considerando que o objetivo da

terapia é a melhora das manifestações da doença a partir do início do tratamento, os dois desfechos foram considerados agrupáveis gerando um desfecho combinado de insucesso. Nesse estudo, consideramos casos de insucesso aqueles sem resposta, aqueles com recidiva, além dos casos de perdas de *follow-up* e interrupção do tratamento.

Risco de viés

O risco de viés para cada desfecho foi avaliado a partir da ferramenta *Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials* (RoB 2.0)[146] por duas pesquisadoras de forma independente e pareada. Assim, cinco domínios foram avaliados: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, medidas do desfecho e seleção dos resultados relatados. Após a avaliação independente dos domínios, uma conclusão geral sobre o risco de viés era gerada para cada estudo.

O estudo foi considerado com baixo risco de viés quando havia baixo risco para todos os domínios. O estudo foi julgado como "*some concerns*" quando pelo menos um domínio apresentava algumas preocupações e nenhum julgamento de alto risco de viés era identificado. Por fim, o estudo foi julgado como alto risco de viés quando pelo menos um domínio foi considerado com alto risco.

Meta-análise

Inicialmente, meta-análises para comparações binárias foram realizadas para comparações avaliadas em dois ou mais estudos, usando o risco relativo (RR) como medida de efeito para dados categóricos e *mean difference* (MD) para medida de efeito para dados contínuos. Intervalos de confiança de 95% foram usados para apresentar os resultados em todos os casos. Em seguida, após confirmação dos pressupostos de similaridade, heterogeneidade e consistência, meta-análises em rede (NMA) foram realizadas para permitir a comparação de múltiplos tratamentos via um comparador em comum. Neste caso, o comparador escolhido foi a terapia com doxiciclina associado a estreptomicina para todos os desfechos. Para todas as análises, utilizou-se a estatística frequentista, com o modelo de efeitos randômicos, e o R *statistical software* (https://cran.r-project.org)[207] com ativação dos pacotes meta e netmeta.

A similaridade foi avaliada qualitativamente, considerando a comparabilidade metodológica entre os estudos. A presença de heterogeneidade foi explorada pela análise de consistência entre os estudos: a pouca sobreposição dos intervalos de confiança para os resultados dos estudos individuais indicou heterogeneidade estatística. A estatística I^2 também foi utilizada para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Por fim, a inconsistência foi avaliada utilizando a função *netsplit*.

As probabilidades de classificação foram estimadas pelo valor P, análogo ao método da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) utilizado na estatística bayesiana, resultando em um ranking de probabilidade de cada tratamento ser o melhor em relação aos demais. Por fim, foi gerada uma tabela classificativa para cada resultado para obter uma comparação entre todas as intervenções.

Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada para cada domínio usando o *Confidence in Network Meta-Analysis Software*- CINeMA. Cada estimativa de efeito das principais terapias evidenciadas pelas redes, foi avaliada de acordo com os seguintes critérios:

1) Viés interno do estudo: O risco de viés geral para cada estudo foi atribuído de acordo com os critérios da ferramenta RoB 2.0. Em seguida, cada comparação pareada de terapia foi comparada com base no julgamento do viés médio e na contribuição da estimativa direta de estudos individuais para a matriz de contribuição.

2) Evidência indireta: Este domínio considerou se os estudos incluídos nesta revisão responderam à questão de pesquisa direcionada em termos de população, tratamento e característica do desfecho. Esta revisão utilizou como desfecho primário, um desfecho combinado, embora nem todos os estudos primários tenham abordado desta maneira. Assim, os estudos que relataram apenas um dos desfechos (recidiva ou falha terapêutica) foram classificados como moderada evidência indireta e aqueles que relataram dados para compor o desfecho de forma completa foram classificados como baixa evidência indireta. Cada comparação pareada de terapia foi classificada na matriz de contribuição com base no julgamento do viés médio.

3) Imprecisão: Os autores definiram efeitos clinicamente importantes como uma razão de risco menor que 0,8 e maior que seu recíproco 1,25. Viés de publicação: avaliado por meio da busca na literatura cinzenta e na base de dados internacional para registro de ensaios clínicos (Clinicaltrials.gov). Além disso, foram verificadas as fontes de financiamento das pesquisas para certificar de que não houve conflito de interesse da indústria farmacêutica contribuindo para a presença do viés de publicação.

4) Incoerência: Os autores rebaixaram as comparações, resultando estatisticamente significativas no “teste de divisão de nó local”.

5) Heterogeneidade: A heterogeneidade foi avaliada pela concordância das conclusões com base em intervalos de confiança e intervalo de predição em relação ao efeito nulo e o efeito clinicamente importante considerado como 0,8.

Por fim, atribuiu-se a cada comparação um julgamento qualitativo global baseado em quatro níveis de certeza da evidência: alta, moderada, baixa, muito baixa. A qualidade geral da evidência foi rebaixada, começando do mais alto em um ou dois níveis para os domínios considerados classificados como “algumas preocupações” ou “principais preocupações”, respectivamente.

Resultados da Busca

A busca identificou 3.287 artigos nas bases de dados. Após triagem e processo de seleção com base nos critérios de elegibilidade, 31 manuscritos foram incluídos na análise qualitativa. Todo o processo de seleção do estudo e os motivos da exclusão estão resumidos em um fluxograma PRISMA (**Figura M**).

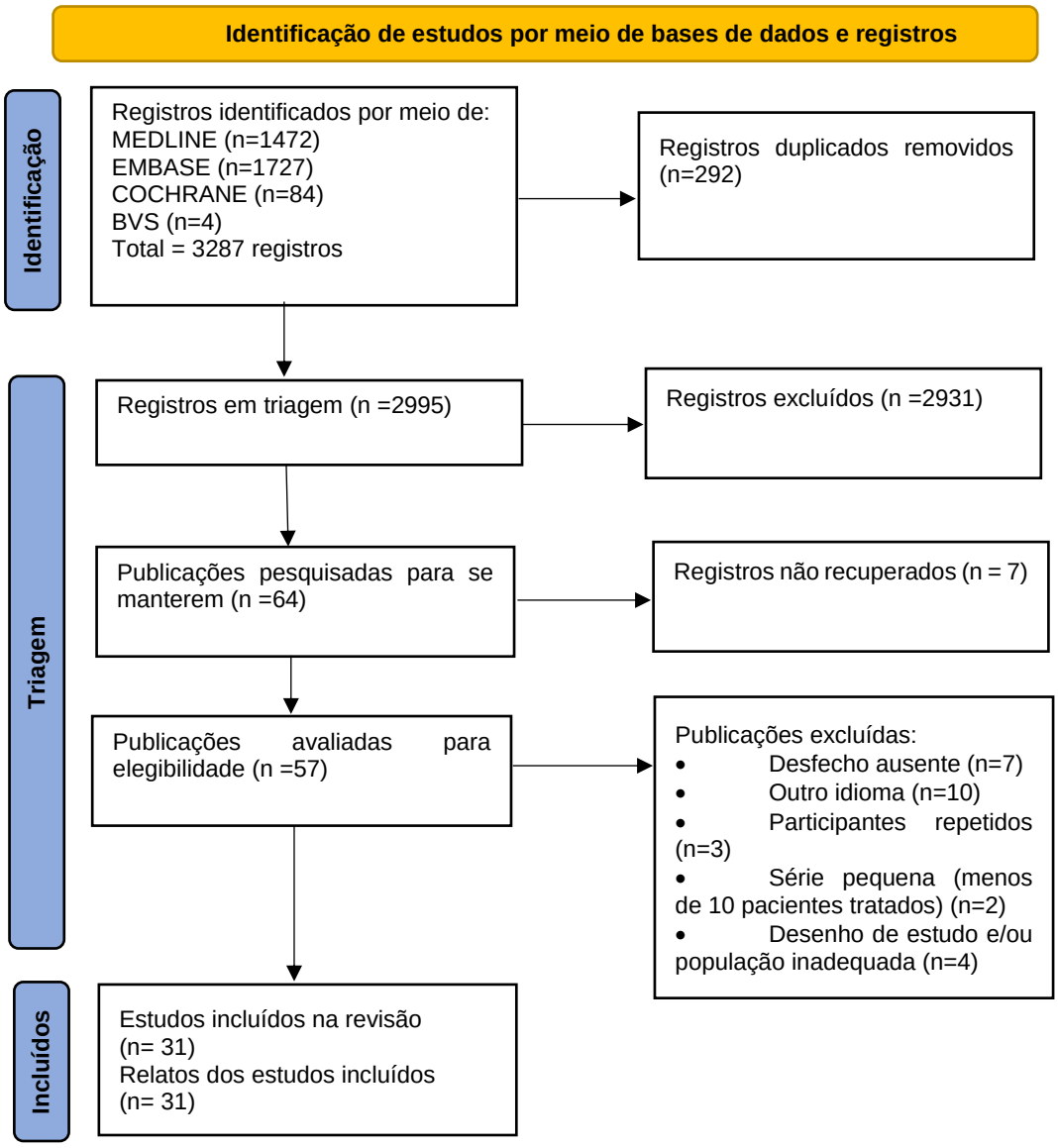


Figura M. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática avaliando opções terapêuticas para o tratamento das manifestações primárias da Brucelose Humana
Fonte: Adaptado de Page et al[151].

Análise e Apresentação dos Resultados

As características dos estudos incluídos, descrevendo características metodológicas, dos participantes e das intervenções, estão sumarizadas nos **Quadro Q** e **Quadro R**.

Quadro Q. Principais características metodológicas dos estudos que avaliaram eficácia do tratamento para brucelose humana

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
Feiz, 1973[208]	Irã (n = 95)	Grupo 1: DX Grupo 2: OXT+STP Grupo 3: OXT	3	Sinais e sintomas clínicos, teste de triagem, teste de soroaglutinação e hemocultura.	Pacientes com brucelose aguda.	NR	Ambos: 20/95
Buzon, 1982[209]	NR (n = 84)	Grupo 1: TE + RF Grupo 2: SMX/TMP	6	NR	NR	NR	NR
Ariza, 1985[210]	NR (n = 58)	Grupo 1: TE+STP Grupo 2: SMX/TMP	Grupo 1: 24 Grupo 2: 36	Culturas de sangue em *Castañeda mediun* foram incubadas por pelo menos 6 semanas; Testes de aglutinação de *Wright*, Rosa bengala e antiglobulina de *Coombs*.	Pacientes consecutivos (jan 1978 e abr. 1980) com brucelose e culturas de sangue positivas para *B. melitensis* foram submetidos a rigoroso e prolongado acom panhamento clínico e bacteriológico.	NR	Ambos: 2/58
Rodriguez Zapata, 1987[211]	Espanha (n = 72)	Grupo 1: DX+RF (34) Grupo 2: DX+STP (36)	12	Presença de quadro clínico compatível com brucelose aguda, teste de Rosa Bengala positivo e/ou hemocultura positiva para *Brucella sp.*	Pacientes com brucelose aguda.	Idade < 13 e > 70 anos, gestantes, doenças graves concomitantes, pacientes que necessitam de tratamentos com corticosteroides, barbitúricos ou outros antibióticos, contraindicação para qualquer um dos antibióticos utilizados.	Grupo 1: 2/34 Grupo 2: 0/36
Acocella, 1989[212]	Multicêntrico – França, Grécia,	Grupo 1(A): RF + DX (63)	12	Quadro clínico compatível com	Combinação de sintomas clínicos e níveis de	Idade < 10 anos e > 70 anos, mulheres grávidas,	Ambos: 3/146

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
	Espanha (n = 146)	Grupo 2 (B): DX + STP (53) Grupo 3 (C): TE + STP (27)		brucelose aguda e padrão Teste de aglutinação em tubo acima de 125 UI, ou fixação de complemento positiva em diluição de 1/8 ou mais, ou hemocultura positiva para *Brucella sp*.	anticorpos, ou de hemocultura positiva.	doenças graves concomitantes, alérgicas a qualquer um dos quatro antibióticos a serem usados.	
Colmenero, 1989[213]	Espanha (n = 111)	Grupo 1: DX+STP (59) Grupo 2: DX+RF (52)	6	(1) isolamento de *Brucella sp.* do sangue ou de qualquer outro fluido corporal e/ou (2) quadro clínico compatível com a doença juntamente com (i) soroaglutinação de *Wright* em títulos iguais ou superiores a 1/160; ou (ii) imunofluorescência indireta com títulos iguais ou superiores a 1/100 para os conjugados IgS ou IgG e igual ou superior a 1/50 para os conjugados IgM ou IgA; ou (iii) soroconversão de quatro ou mais vezes os títulos iniciais em duas amostras de soro separadas colhidas com intervalo mínimo de 3	Pacientes diagnosticados como portadores de brucelose em nosso serviço durante 1985-1986.	Pacientes com complicações neuromeníngeas ou aqueles tratados nas últimas 96h com tetraciclina, estreptomicina, Rifampicina ou cotrimoxazol.	Grupo 1: 0/59 Grupo 2: 0/52

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
				semanas entre elas.			
1991, Solera[214]	Espanha (n = 84)	Grupo 1: DX+ RF (42) Grupo 2: DX+STP (42)	12	O diagnóstico foi feito em 48 pacientes por meio do isolamento de hemoculturas de *Brucella sp.* e nos 36 restantes, devido a quadro clínico compatível com brucelose mais título de aglutinação sérica de *Wright* maior ou igual a 1/160. O teste da rosa bengala foi utilizado como método auxiliar (inclusão de pacientes com sinais clínicos positivos pendentes de hemoculturas ou soroaglutinação).	NR	Idade < 7 anos; mulheres grávidas; os pacientes que tinham tomado algum tratamento antimicrobiano eficaz nos 7 dias anteriores; doença concomitante grave, endocardite, neurobrucelose; pacientes com contraindicações para tomar qualquer um dos antibióticos testados. Pacientes admitidos com diagnóstico de espondilite.	Grupo 1: 8/42 Grupo 2: 8/42
Ariza, 1992[215]	Espanha (n = 111)	Grupo 1: DX+RF (53) Grupo 2: DX+STP (51)	12	Cultura positiva para *Brucella melitensis* ou achados linfínicos e título de anticorpos para *brucella* STAT (>1/160).	Cultura positiva ou achados clínicos e aglutinação em tubo padrão	Endocardite ou neurobrucelose.	Grupo 1: 9/53 Grupo 2: 7/58
Akova, 1993[216]	Turquia (n = 61)	Grupo 1: DX+RF (30) Grupo 2: OFX+RF (31)	12	Detecção sorológica de anticorpos contra espécies de *Brucella sp.* (STAT>1/160) e achados clínicos compatíveis e isolamento de *Brucella sp.*	Pacientes com brucelose (ver critério diagnóstico)	Mulheres grávidas, endocardite, neurobrucelose. indivíduos que receberam terapia antimicrobiana prévia ao estudo, pacientes alérgicos a qualquer um dos medicamentos empregados	0

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
						nos esquemas.	
Montejo, 1993[217]	Espanha (n = 375)	Grupo 1: DX+RF (4 semanas) Grupo 2: SMX/TMP (6 meses) Grupo 3: DX (6 semanas) Grupo 4: STP (2 or 3 semanas) + DX (6 semanas) Grupo 5: DX+RF (6 semanas) Grupo 6: DX+STP (6 semanas)	12	Isolamento de germes de espécimes clínicos e/ou STAT de 1/160.	≥ 14 anos de idade, quadro clínico compatível com diagnóstico de brucelose, isolamento de germes de espécimes clínicos e/ou STAT de 1/160.	Gestantes, antecedentes de brucelose no último ano, presença de doença grave associada, relato de alergia a um ou mais antimicrobianos utilizados neste estudo, diagnóstico de endocardite, espondilite ou acometimento do SNC por *Brucella sp.*	Ambos: 45/375
Colmenero, 1994[218]	Espanha (n = 20)	Grupo1: DX+STP (9) Grupo 2: DX+RF (10)	6	Isolamento do organismo ou exames clínicos e sorológicos. (soroaglutinação ≥1/160 e teste anti-*Brucella Coombs*≥1/320)	(1) Hepático normal e funções renais; (2) nenhum deles recebeu qualquer medicamento ou tomou qualquer bebida alcoólica durante o período de tratamento.	NR	0/20
Solera, 1995[219]	Espanha (n = 194)	Grupo 1: DX+RF (100) Grupo 2: DX+STP (94)	12	Isolamento de espécies ou título de anticorpos contra *Brucella sp.* (STAT > 1/160) com achados clínicos compatíveis	Pacientes com brucelose (critério diagnóstico: sorologia + sintomas compatíveis)	Gestantes, profissionais da enfermagem; hipersensibilidade conhecida ou suspeita ou outra contraindicação para tetraciclinas, rifampicina ou aminoglicosídeos; doença concomitante grave; e terapia antimicrobiana eficaz dentro de 7 dias antes da entrada no estudo.	Grupo 1: 13/100 Grupo 2: 14/94
Kalo, 1996 [220]	Albânia (n =	Grupo 1: DX+CIP	6	Sorologia positiva e/ou	NR	Idade < 15 anos, gestantes,	Grupo 1: 0/12

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
	24)	(12) Grupo 2: DX+RF (12)		isolamento de *Brucella sp.* do sangue na presença de achados epidemiológicos e clínicos compatíveis. Os critérios sorológicos foram: títulos de *Wright* para soroaglutinação iguais ou superiores a 1/160 e/ou títulos de imunofluorescência indireta maiores que 1/100.		indivíduos que receberam terapia antimicrobiana prévia ao estudo, pacientes alérgicos às drogas empregadas, pacientes com brucelose e complicações graves dessa doença, como acometimento do sistema nervoso central, endocardite ou espondilite.	Grupo 2: 0/12
Agalar, 1999[221]	Turquia (n = 40)	Grupo 1: DX+RF (20) Grupo 2: CIP+RF (20)	12	Infecção por *Brucella sp.* com base nos achados clínicos e laboratoriais (hemoculturas)	Pacientes com suspeita de infecção com base nos achados clínicos e laboratoriais	Idade < 15 anos, história de convulsões, uso recente de antibióticos, alergia aos antibióticos do estudo e gravidez	Grupo 1: 0/20 Grupo 2: 0/20
Saltoglu, 2002[222]	Turquia (n = 57)	Grupo 1: DX+RF (30) Grupo 2: OFX+RF (27)	6	O isolamento de *Brucella sp*. no sangue, fluidos corporais e quadro clínico compatível apoiado pela detecção de anticorpos específicos em títulos significativos e demonstração de um aumento de pelo menos 4 vezes, ou ambos nos títulos de anticorpos em amostras de soro foram tomados após 2 semanas.	Os pacientes com brucelose foram acompanhados no Departamento de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas da Universidade de Çukurova, Hospital Balcalı, Adana, Turquia, entre janeiro de 1997 e fevereiro de 2001.	NR	NR
Solera,	Espanha (167)	Grupo 1: DX + GT-	12	Isolamento do	Idade ≥18 anos com	Hipersensibilidade	Grupo 1: 7/80*

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
2004[223]		30 dias (84) Grupo 2: DX+GT – 45 dias (83)		organismo ou detecção sorológica de anticorpos contra *Brucella sp.* (STAT ≥1:160; ou aumento de ≥4 vezes no título de anticorpos contra *Brucella sp* para >1:80, revelado por aglutinação em tubo padrão, entre amostras de soro obtidas ≥com intervalo de 2 semanas e estudadas no mesmo laboratório)	diagnóstico de brucelose e pelo menos 2 dos seguintes achados clínicos compatíveis devem estar presentes: febre, artralgias, perda de peso, hepatoesplenomegalia ou sinais de doença focal.	conhecida ou suspeita (ou outra contraindicação) a tetraciclinas ou aminoglicosídeos, doença concomitante grave, peso corporal de ≤50 kg ou recebimento de terapia antimicrobiana eficaz para brucelose≤ 30 dias antes de entrar no estudo.	Grupo 2: 8/81*
Karabay, 2004[224]	Turquia (n = 34)	Grupo 1: DX+RF (18) Grupo 2: OFX+RF (16)	3	Presença de sinais e sintomas compatíveis com brucelose, incluindo aglutinação positiva (título≥1/160) e/ou cultura positiva	Pacientes com brucelose (critério diagnóstico: sorologia + sintomas compatíveis)	Idade < 15 anos, história de convulsão, mulheres grávidas.	Grupo 1: 4/18 Grupo 2:1/16
Roushan, 2004[225]	Irã (n = 280)	Grupo 1: SMX-TMP+DX (140) Grupo 2: SMX/TMP +RF (140)	12	≥1/320 título padrão de aglutinação em tubo (STAT) de anticorpos contra *Brucella sp.* com 2 mercaptoetanol (2 ME) ≥1/160, em associação com achados clínicos compatíveis. Testes confirmatórios também foram realizados usando Elisa com títulos significativos de anticorpos IgM e IgG	Pacientes consecutivos com brucelose atendidos de abril de 1999 a janeiro de 2002 no Departamento de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário *Yahyanejad, Babol Medical University*.	Idade < 10 anos, gestantes, espondilite, endocardite, meningoencefalite, história prévia de brucelose e terapia antimicrobiana por mais de 7 dias antes da inscrição.	Grupo 1: 10/140 Grupo 2: 23/140

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
				específicos para *brucella sp.*			
Ersoy, 2005[226]	Turquia (n = 128)	Grupo 1: OFX+RF (41) Grupo 2: DX+RF (45) Grupo 3: DX+STP (32)	6	(1) Isolamento de *Brucella sp.* de sangue ou outros fluidos. (2) o achado de ≥1/160 ou aumento de quatro vezes ao longo de 2–3 semanas no título de anticorpos contra *Brucella sp.* por um teste de aglutinação em tubo padrão em associação com achados clínicos característicos e história de consumo de leite cru ou não pasteurizado.	Pacientes ambulatoriais e hospitalizados entre maio de 1997 e dezembro de 2002, recém-diagnosticados como brucelose não complicada.	Mulheres grávidas, lactantes, hipersensibilidade conhecida ou suspeita ou qualquer contraindicação a rifampicinas, tetraciclinas ou aminoglicosídeos, doença concomitante grave e terapia antimicrobiana eficaz dentro de 10 dias antes do início do estudo.	Ambos: 10/128
Roushan, 2006[227]	Irã (n = 200)	Grupo 1: DX+STP (100) Grupo 2: DX+GT (100)	12	STAT ≥1:320 e 2ME ≥1:80 que apresentaram achados clínicos compatíveis com este diagnóstico.	Pacientes com brucelose segundo critérios diagnósticos	Idade <10 anos, espondilite, neurobrucelose, gestantes e recebimento de 11 semanas de antibioticoterapia antes da inclusão.	Grupo 1: 6/100 Grupo 2: 3/100
Alavi, 2007[228]	Irã (n = 105)	Grupo 1: DX+RF (52) Grupo 2: DX+ CFX (53)	6	Achados clínicos compatíveis e achado de títulos significativos (STAT ≥1/80 com 2-ME ≥1/40.	Pacientes com brucelose segundo critérios diagnósticos	Idade < 15 anos, gestantes, espondilite, endocardite, meningoencefalite, história prévia de brucelose, terapia antimicrobiana por mais de sete dias antes da inscrição.	Grupo 1: 1/52 Grupo 2: 2/53
Ranjbar 2007[229]	Irã (n = 228)	Grupo 1: DX+RF (114) Grupo 2: DX+RF + AM (114)	6	(1) Características clínicas da brucelose incluindo febre, sudorese, artralgia, hepatomegalia,	Pacientes consecutivos com brucelose que frequentaram o Hospital Hamedan Sina entre 1999 e 2001, atendidos ambulatorialmente ou	Idade < 8 anos, mulheres grávidas, endocardite e neurobrucelose.	Grupo 1: 4/114 Grupo 2: 4/114

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
				esplenomegalia e/ou sinais de doença focal com título padrão de aglutinação em tubo de ≥1/160 de anticorpos contra *Brucella*. (2) amostra de tecido ou hemocultura positiva para *Brucella*; (3) aumento de quatro vezes no título de *Wright* em um intervalo de duas semanas com achados clínicos compatíveis.	internados.		
Keramat, 2009[230]	Irã (n = 178)	Grupo 1: DX+RF (61) Grupo 2: CIP+RF (62) Grupo 3: CIP+DX (55)	6	Sintomas compatíveis com brucelose aguda com título de anticorpos para *Brucella sp.* (STAT ≥1/160 e 2-ME ≥1/80, e/ou hemocultura positiva.	Pacientes com brucelose segundo critérios diagnósticos	Idade <17 anos, gestantes, meningite, neurobrucelose, endocardite, insuficiência renal ou hepática	Grupo 1: 0/61 Grupo 2: 0/62 Grupo 3: 0/55
Sarmadian 2009[231]	Irã (n = 80)	Grupo 1: DX+RF (40) Grupo 2: DX+RF+ CIP (40)	6	NR	Pacientes com mais de 13 anos e frequentaram uma das duas clínicas de doenças infecciosas em Arak, Irã, entre 2006 e 2008.	NR	NR
Roushan, 2010[28]	Irã (n = 164)	Grupo 1: DX+STP (82) Grupo 2: DX+GT (82)	12	Título padrão de aglutinação em tubo (STA) ≥1:320 e título de 2-mercaptoetanol (2ME) ≥1:160, juntamente com achados clínicos compatíveis	Casos ambulatoriais e hospitalares com idade > a 10 anos.	Espondilite, endocardite, neurobrucelose, gestante e aqueles que receberam antibióticos por > 2 dias.	Grupo 1: 5/82 Grupo 2: 2/82

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
				(febre, sudorese, artralgias, artrite periférica, sacroileíte e epidídimo-orquite).			
Hashemi, 2012[29]	Irã (n = 219)	Grupo 1: OFX+RF (73) Grupo 2: DX+RF (73) Grupo 3: DX+STP (73)	6	Apresentação clínica e títulos significativos de anticorpos específicos (STAT ≥1/160, Teste de *Coombs* ≥1/160, 2-ME ≥1-80 ou *Brucella* IgG-ELISA >12) e/ou hemocultura positiva.	Pacientes com brucelose segundo critérios diagnósticos	Idade <17 anos, endocardite, neurobrucelose, espondilite, insuficiência renal ou hepática, ou tratamento para brucelose nos últimos 6 meses.	Grupo 1: 9/73 Grupo 2: 11/73 Grupo 3: 8/73
Sofian, 2014[30]	Irã (n = 158)	Grupo 1: DX+RF+STP 6 semanas (79) Grupo 2: DX+RF+STP 8 semanas (79)	24	Sinais e sintomas compatíveis, teste padrão de aglutinação em tubo (STA) ≥ 1:160 e aglutinação de 2-mercaptoetanol (2ME) ≥ 1:80.	Pacientes com mais de 9 anos de idade com diagnóstico de brucelose não complicada.	Mulheres grávidas e pacientes com outras doenças subjacentes.	Grupo 1: 7/79 Grupo 2: 7/79
Hasanain 2016[31]	Egito (120)	Grupo 1: DX+RF (60) Grupo 2: DX+RF+LEV (60)	6	Contato com animais ou produtos de origem animal frescos e manifestações clínicas sugestivas de duração inferior a um ano e título de anticorpos positivo (>1:160).	Pacientes com brucelose aguda/subaguda que não haviam recebido qualquer terapia antimicrobiana desde o início da doença.	Pacientes gestantes e pediátricos	Grupo 1: 7/60 Grupo 2: 6/60
Majzoobi, 2018[32]	Irã (n = 177)	Grupo 1: DX+STP+HC (89) Grupo 2: DX+STP (88)	6	Característica clínica compatível com sorologia positiva para *Brucella sp.* [*Wright* ≥1/160, 2ME ≥ 1/80] ou culturas de	Pacientes com idade mínima de 18 anos e representaram os critérios de brucelose aguda, incluindo uma característica clínica compatível com sorologia	Pacientes com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, mulheres grávidas, doenças preexistentes significativas (porfiria, psoríase,	Grupo 1: 0/89 Grupo 2: 0/88

Autor, Ano	País (casos)	Braços do estudo (número de pacientes)	Seguimento (meses)	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Seguimento de pacientes perdidos/tratados
				sangue ou medula óssea positivas para *Brucella sp*.	positiva para *Brucella* [*Wright* ≥1/160, 2ME ≥ 1/80] ou culturas de sangue ou medula óssea positivas para *Brucella sp.*	degeneração macular), ou outras doenças hematológicas, gastrointestinais graves ou doenças neurológicas.	
Karami, 2020[33]	Irã (n = 339)	Grupo 1: DX+RF+GT (8semanas) (175) Grupo 2: DX+RF+GT (12 semanas) (164)	6	Clínica e sorológica sintomas dos pacientes selecionados (*Wright*>1,80; 2ME>1,40).	(1) Idade >12 anos. (2) Diagnóstico confirmado. (3) Ausência de complicações. (4) Admissão em Hospital Valiasr.	(1) Reações alérgicas a medicamentos. (2) História de doenças renais. (3) Distúrbios da audição e do equilíbrio.	NR
Majzoobi, 2022[34]	Irã (n = 92)	Grupo 1: DX+STP+HC (28 dias) (46) Grupo 2: DX+STP+HC (42 dias) (46)	6	Apresentações clínicas compatíveis com brucelose com sorologia positiva, incluindo teste de aglutinação em tubo padrão (*Wright*) ≥ 1/160 e 2-mercaptoetanol (2ME) ≥ 1/80.	Pacientes adultos internados com brucelose	Idade < 18 anos, gestantes, neurobrucelose, endocardite, espondilite, complicação grave da brucelose, pacientes que não quiseram continuar o acompanhamento clínico e laboratorial.	Grupo 1: 0/46 Grupo 2: 0/46

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacina; OXT: oxitetraciclina GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprim; AM: amicacina; TE: tetraciclina, STAT: teste padrão de aglutinação em tubo; 2 ME: 2-mercaptoetanol, NR: não relatado. *Pacientes sem diagnóstico confirmado não foram contabilizados como perdas.

Quadro R. Característica da população incluída nos estudos que avaliaram eficácia do tratamento para brucelose humana e características dos esquemas terapêuticos

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
Feiz, 1973[208]	Grupo 1: DX /400mg/dia/14 dias e 200mg/dia/7 dias (31)	Grupo 2: OXT 25-30mg/kg + STP 20mg/kg/ diariamente/14 dias (28). Grupo 3: OXT 25-30mg/kg/dia/21 dias (16)	Grupo 1: 21 dias Grupo 2: 14 dias Grupo 3: 14 dias	NR	NR	NR	Agudo	NR	NR
Buzon, 1982 [209]	Grupo 1: TE/500mg + RF 1.200 mg/dia durante a primeira semana e 600 mg/dia durante as 3 semanas seguintes/durante um período de 4 semanas (46 ciclos)	Grupo 2: SMX/TMP (480/2400mg (10dias), 320/1600mg (20dias) e 160/400mg (até o final do tratamento) durante 6 meses (46 ciclos)	Grupo 1: 4 semanas Grupo 2: 6 meses	NR	NR	NR	Brucelose ativa (todos os partici-pantes)	NR	NR
Ariza, 1985[210]	TE/0.5g/21 dias + STP/1g/dia/14 dias (27)	SMX/TMP /240 mg a 1.200mg/duas vezes ao dia/45 dias (28)	Grupo 1: 21 dias Grupo 2: 45 dias	Grupo 1: 32.6 (13-72) Grupo 2: 32,3 (7 – 69)	Grupo 1: 20/71 Grupo 2: 25/3	NR	NR	*B. melitensis*	NR
Rodriguez Zapata, 1987[211]	DX /200mg/dia/45 dias + RF /900mg/dia/45 dias (34) (ITT36)	DX /200mg/dia/21 dias + STP IM/1g/dia/21 dias (36) (ITT36)	Grupo 1: 45 dias Grupo 2: 21 dias	NR	Grupo 1: 28/6 Grupo 2: 28/8	Febre (70), Dor nas articulações (59), Sudorese (59), Astenia (51), Esplenomegalia (39), Dor de cabeça (34), Hepatomegalia (32), Anorexia (26), Mialgia (20), Linfonodomegalia (19), Sacroiliíte (9), Radiculite (7), Constipação (6),	Agudo	NR	NR

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
						Artrite periférica (5), Orquite (4), Espondilite (2), Insônia (2), Meningite (1)			
Acocella, 1989[212]	Grupo 1: RF 900 mg/dia + DX /200mg/dia/ 45 dias (63)	Grupo 2: DX /200 mg/dia/45 dias + STP IM/ 1g/dia/21 dias (53) Grupo 3: TE /2g/dia/ (0-5 g 4x ao dia)/21 dias + STP IM/ 1g/daily/14 dias (27)	Grupo 1: 45 dias Grupo 2: 45 dias Grupo 3:21 dias	Grupo 1: 39 Grupo 2:40 Grupo 3:45	Grupo 1: 36/27 Grupo 2: 41/12 Grupo 3:17/20	Esplenomegalia (31%), linfonodomegalia (24%), doença localizada (14%)	Brucelose aguda (todos os participantes)	*B. melitensis (68)*	NR
Colmenero, 1989[213]	Grupo 1: DX /100 mg /12h/30 dias (59) + STP IM/1g/21 dias (52)	Grupo 2: DX /100mg/12h + RF /15mg/Kg/45 dias (uma dose matinal)	Grupo 1: 21 dias Grupo 2: 45 dias	Grupo 1: 33.46±5.26 Grupo 2: 32.74±2.15	Grupo 1: 45/14 Grupo 2: 32/20	Hepatomegalia (43), Esplenomegalia (27)	Doença Focal (40)	*B. melitensis (57)*	NR
1991, Solera[214]	DX/ 200mg/dia/45dias + RF 900 mg/dia/21dias (42)	DX /200mg/dia/45dias + STP IM/ 1g/dia/14 dias (42)	Group 1: 45 dias Group 2: 45 dias	Ambos: 32.1±16.6 Grupo 1: 34±17 Grupo 2: 29±15	Ambos: 65/17 Grupo 1: 32/10 Grupo 2: 33/9	Artrite (24), Febre (72), Sudorese (72), Astenia (64), Perda de peso (35), Artralgias (48), Mialgias (35), Dor lombar (51), Cefaleia (44), Sintomas digestivos (28), Adenopatia (12), hepatomegalia (19), esplenomegalia (28)	Doença focal (29)	NR	Grupo 1: 28±38 Grupo 2: 17±15
Ariza, 1992[215]	Grupo 1: DX /100mg/duas vezes/45 dias	Grupo 2: DX /100mg/45 dias + STP IM/1g/14 dias (94)	45 dias	39,1±16,5 Grupo 1 36,8±15,9	Grupo 1 (DS): 31/13	NR	Doença focal	*B. Melitensis (81)*	Grupo 1: 37,0 ±31,1

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
	+ RF/15mg/kg/45 dias (44) (ITT 53)			Grupo 2 41,9±116,6	Grupo 2 (DG): 37/14		Grupo 1 (DS): 8 Grupo 2 (GD):8		Grupo 2: 49,4 ± 59,1
Akova, 1993[216]	Grupo 1: DX/200mg/dia/6 semanas + RF/600mg/dia/6 semanas (30)	Grupo 2: OFX /400mg/dia/6 semanas + RF/600mg/dia/6 semanas (31)	Grupo 1:45 dias Grupo 2: 30 dias	Grupo 1: 34,4 ± 14,3 Grupo 2: 37,8 ± 15,1	Grupo 1:16/14 Grupo 2: 14/17	NR	NR	*B. melitensis* (49)	Grupo 1: 31,4 ± 21,7 Grupo 2: 37,1 ±24,5
Montejo, 1993[217]	Grupo 1: RF/1.200mg/dia/7 dias e depois 600 mg/d por 21 dias + DX/200mg/dia/28 dias (65)	Grupo 2: TMP/160mg + SMX /800mg/8h/10 dias; 12h até 4 semanas; TMP/80mg + SMX /400mg/12h/até 6 meses. (64) Grupo 3: DX /200mg/dia/6 semanas (71) Grupo 4: STP IM/1g/dia/3 Semanas + DX /200mg/dia/6 semanas (44) Grupo 5: RF /900mg/dia + DX /200mg/dia/ 6 Semanas (46) Grupo 6: STP IM/1g/dia/2 semanas + DX /200mg/dia/6 Semanas (40)	Grupo 1: 6 meses Grupo 2: 6 meses Grupo 3: 6 semanas Grous 4: 6 semanas Grupo 5: 6 semanas Grupo 6: 6 semanas	Ambos: 46 (14 – 82)	Ambos: 242/88	Febre (313), Transpiração (297), Calafrios (269), Artralgia (211), Sintoma constitucional (181), Hepatomegalia (93), Esplenomegalia (56), Adenopatia (26), Sacroiliíte (27), Orquite (14), Lesões cutâneas (70)	NR	*B. melitensis (66)* *B. abortus (3)*	NR
Colmenero, 1994[218]	Grupo 1: DX /100mg/ 12 h/6 semanas + STP IM/1g/dia/3 semanas (10)	Grupo 2: DX associada a RF: 600 mg/dia (peso entre 50 e 60 kg) 900 mg/dia (pesando entre 61 e 80 kg)	6 semanas	Ambos: 33,3 ± 15,6 (17-69) Grupo 1: 35,3±18,8	Grupo 1: 7/3 Grupo 2: 6/4	NR	8/20 doença focal	*Brucella melitensis* (12 de 18 pacientes que fizeram cultura)	60,2 ± 55,7 Grupo 1: 67,5±73,2 Grupo 2: 53,7±35,8

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
		1.200 mg/dia (pesa mais de 80 kg) (10)		Grupo 2: 32,1±12,1					
Solera, 1995[219]	Grupo 1: DX /5mg/kg de peso corporal por dia se o peso corporal foi de 40 kg ou menos/duas vezes/45 dias + RF/900mg/dia/45 dias (100)	Grupo 2: DX + STP IM/1g/dia/14 dias (94)	Grupo 1:45dias Grupo 2: 45 dias	Grupo 1: 33 (7–77) Grupo 2: 34 (12–70)	Grupo 1: 80/20 Grupo 2: 79/15	NR	Doença focal Grupo 1:36 Grupo 2:42	Todos os microrganismos isolados foram *B. melitensis*	Grupo 1: 27 ± 34 Grupo 2: 25 ± 29
Kalo, 1996[220]	Grupo 1: CIP/1000mg/dia/6 semanas + DX/200mg/dia/6 semanas (12)	Grupo 2: RF /900/mg/dia/6 semanas + DX/200/ mg/dia/6 semanas (12)	Grupo 1: 6 semanas Grupo 2: 6 semanas	Ambos: 31,76±13,5 (18-56)	Ambos: 14/10	NR	Agudo	*B. melitensis* (11)	Ambos: 21.42±14.52
Agalar, 1999[221]	Grupo 1: DX/100mg/duas vezes/ RF/600mg/dia/45 dias (20)	Grupo 2: CIP/500mg/duas vezes/45 dias + RF/600mg/dia/30 dias (20)	Grupo 1:45 dias Grupo 2: 30 dias	Grupo 1: 37.1±15.8 Grupo 2: 37,8±13,9	Grupo 1:13/7 Grupo 2:8/12	Febre (97,5%), cefaleia (40%), sudorese (87,5%), artralgia (87,5%), mialgia (77,5%), artrite (15%), sacroileíte (7,5%), epididiorraquite (2,5%)	NR	NR	Grupo 1: 36.45±28* Grupo 2: 24.35±16.1*
Saltoglu, 2002[222]	Grupo 1: RF 600mg/dia/45 dias + DX 100mg/BID (30)	Grupo 2: Ofloxacina/200mg/duas vezes/45 dias Rifampicina/ 600mg/dia (27)	Grupo 1: 2 semanas Grupo 2: 2 semanas	Ambos: 36,8 ±11,3 (15-65)	Grupo 1: 8/22 Grupo 2: 6/21	Febre (49), Artralgia (49), Hepatomegalia (18), Esplenomegalia (38), Artrite (12), Sacroiliíte (15)	NR	NR	NR
Solera, 2004[223]	Grupo 1: DX /100mg/duas vezes/30 dias + Placebo GT/240mg/dia/7 dias (73)	Grupo 2: DX /100mg/duas vezes/45 dias + GT /240mg/dia/7 dias (73)	Grupo 1: 30dias Grupo 2: 45dias	Grupo 1: 38,3± 13,7	Grupo 1: 62/9	NR	Doença focal	NR	Grupo 1: 30.2 ±28.3

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
	(84 ITT)	(83 ITT)		Grupo 2: 39,5± 15,4	Grupo 2: 60/13				Grupo 2: 33,5±33,4
Karabay, 2004[224]	Grupo 1: DX 100mg/duas vezes/45 dias + RF 600mg/ dia/45 dias (14) (18 ITT)	Grupo 2: OFX 400mg/dia/30 dias + RF 600mg/dia/30 dias (15) (18 ITT)	Grupo 1: 45 dias Grupo 2: 30 dias	Grupo 1: 29 (24–61) Grupo 2: 35 (18–60)	Grupo 1: 11/3 Grupo 2: 13/2	Grupo 1: febre (13), artralgia (10) Dor de cabeça (10) Grupo 2: febre (13), artralgia (10) Dor de cabeça (10)	NR	NR	NR
Roushan, 2004[225]	Grupo 1: CTX 8mg/kg/dia do componente trimetoprima dividido em 3 doses + DX 100mg/ duas vezes ao dia (140)	Grupo 2: CTX 8mg/kg/dia do componente trimetoprima dividido em 3 doses + RF 15mg/kg/dia (140)	Grupo 1: 2 meses Grupo 2: 2 meses	Grupo 1: 35.56±16.2 (12-81) Grupo 2: 31.39±17.88 (10-79)	Grupo 1: 74/66 Grupo 2: 76/64	Artralgia (185), Mialgia (94), Esplenomegalia (19)	Aguda (208) Artrite subaguda e crônica (72)	NR	NR
Ersoy, 2005[226]	Grupo 1: OFX 400mg/dia/6 semanas + RF 600mg/dia/6 semanas (41)	Grupo 2: DX 200mg/dia/6 semanas + RF 600mg/dia/6 semanas (45) Grupo 3: DX 100mg/dia/6 semanas + STP IM 1g/3 semanas (32)	Grupo 1: 6 semanas Grupo 2: 6 semanas Grupo 3: 6 semanas	Grupo 1: (16-70) Grupo 2: 18-75 Grupo 3: 17-62	Grupo 1: 23/18 Grupo 2: 24/21 Grupo 3: 15/17	NR	NR	NR	Grupo 1: 23,7± 2,2 Grupo 2: 25.3±1.7 Grupo 3: 28.4±2.5
Roushan, 2006[227]	Grupo 1: STP IM/1g/14 dias + DX 100mg/duas vezes/45 dias (94) (100 ITT)	Grupo 2: GT 5 mg/kg/dia/7 dias + DX 100mg/duas vezes/45 dias (97) (100 ITT)	45 dias	Grupo 1: 36.2±14.14 Grupo 2: 33.74±16.6	Grupo 1: 52/42 Grupo 2: 57/40	Grupo 1: Febre 69 (73,4%); sudorese 80 (85,1%); Artralgia 67 (71,3%) Grupo 2: Febre 75 (77,3%); sudorese 91 (93,8%); Artralgia 71 (73,2%)	Grupo 1: 81 agudos (86,2%); 27 doenças focais (28,7%) Grupo 2: 73 agudos	NR	NR

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
							(75,3%); 24 doenças focais (24,7%)		
Alavi, 2007[228]	Grupo 1: DX/100mg/ duas vezes RF/300mg/8 hora (51) (52 ITT)	Grupo 2: DX /100mg/ duas vezes + CTX /2 comprimidos para adultos ou 960mg/duas vezes (51) (53 ITT)	8 semanas	Grupo 1: 31.26 ±11.23 Grupo 2: 29.89 ±9.81	NR	Grupo 1: Febre 29 (56,86); Sudorese 40(78,43); Artralgia 40(78,43); Dor lombar 48(94,11) Grupo 2: Febre 28 (54,90); Sudorese 41(80,39); Artralgia 41(80,39); Dor lombar 49(96,07)	NR	NR	NR
Ranjbar 2007[229]	Grupo 1: DX 100mg/duas vezes ao dia +RF 10mg/kg/dia/8 semanas (114)	Grupo 2: DX 100mg/duas vezes ao dia + RF 10mg/kg/dia/8 semanas + AM IM/7.5mg/kg/duas vezes ao dia/7 dias (114)	Grupo 1: 21 dias Grupo 2: 45 dias	Grupo 1: 37±18.4 Grupo 2: 35.7±17	Ambos: 107/113 Grupo 1: 53/57 Grupo 2: 54/56	Febre (203)	NR	*B. melitensis* (16) Hemocultura negativa (69)	NR
Keramat, 2009[230]	Grupo 1: DX 200 mg/dia + RF 15 mg/kg/dia (600–900 mg) por via oral (61)	Grupo 2: CIP 15 mg/kg/dia (500–750 mg duas vezes ao dia) + RF 15 mg/kg/dia (62) Grupo 3: CPI 15 mg/kg/dia (500–750 mg duas vezes ao dia) + DX 200 mg/dia (55)	8 semanas**	Grupo 1: 39,67 Grupo 2: 43.66±NR Grupo 3: 38.41	Grupo 1: 43/18 Grupo 2: 34/28 Grupo 3: 38.41	Mal-estar (157), artralgia (142), dor generalizada (140), sudorese (140) e cefaleia (128).	Aguda (duração <3 meses)	NR	NR
Sarmadian 2009 [231]	Grupo 1: DX/100 mg/BID/8 semanas +	Grupo 2: DX / 100mg/BID/8 semanas + CIP /500mg/BID/8 semanas	Grupo 1: 8 semanas	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
	RF/10 mg/kg/dia/8 semanas (40)	(40)	Grupo 2: 8 semanas						
Roushan, 2010[232]	Grupo 1: GT /5 mg/kg/dia/5 dias + DX/100mg/duas vezes ao dia/8 semanas (82)	Grupo 2: GT IM/1g/2 semanas+ DX /1g/45 dias	Grupo 1: 8 semanas Grupo 2: 45 dias	Grupo 1: 35.9±14.8 Grupo 2: 36,5±14,5	Ambos: Grupo 1: 56/82 Grupo 2: 52/82	Febre, Sudorese, Artralgia, Artrite periférica, Sacroiliíte, Epidídimo-orquite, Espondilite	Agudo	NR	NR
Hashemi, 2012[233]	Grupo 1: OFX 800 mg por dia + RF 15 mg/kg diariamente durante 6 semanas (64) (ITT=73)	Grupo 2: DX 200 mg/ dia + RF 15mg/kg/ diariamente/6 semanas (62) (ITT=73) Grupo 3: DX 200mg por dia/6 semanas + STP 1000mg/ Diariamente/3 semanas (65) (ITT=73)	6 semanas	Grupo 1: 40,5± 14,2 Grupo 2: 38,6 ± 17,3 Grupo 3: 39,9± 15,4	Grupo: 1:36/28 Grupo: 2:34/28 Grupo: 3:26/29	Artralgia (74,3%), cansaço (73,8%), lombalgia (68,1%), dor no corpo (57,6%), sudorese (49,2%), cefaleia (46,6%) e anorexia (45,0%)	NR	*Brucella melitensis* (12)	Grupo 1: 60.1 ± 103 Grupo 2: 68,6 ± 150,9 Grupo 3: 46,6 ± 34,3
Sofian, 2014[234]	Grupo 1: DX 100 mg/duas vezes por dia/6 semanas + RF 600 mg/dia/ 6 semanas + STP IM 750–1000 mg/ dia/7 dias (79)	Grupo 2: DX 100 mg/duas vezes por dia/8 semanas + RF 600 mg/dia/ 8 semanas + STP IM 750–1000 mg/ dia/7 dias (79)	Grupo 1: 6 semanas Grupo 2: 8 semanas	Ambos: 35.9±15 Grupo 1: 37.7±14.6 Grupo 2: 34.2±15.18	Ambos: 93/53 Grupo 1: 43/29 Grupo 2: 48/24	Febre (68,6%), artralgia (62,6%), anorexia (53,5%), sudorese noturna (52,9%), mal-estar (49,3%), mialgia (42%), cefaleia (25%), tosse (10,4%), diarreia (2,8%).	Brucelose não complicada	NR	9,5 dias (3 – 40)
Hasanain 2016[235]	Grupo 1: DX 200mg/dia + RF 900 mg/dia/6 semanas (53) (ITT=60)	Grupo 2: DX 200mg/dia + RF 900mg/dia + LEV 500mg/dia/6 semanas (54) (ITT=60)	6 semanas	Grupo 1: 32,7 ± 15 Grupo 2: 36.2 ± 17.4	Grupo 1: 32/21 Grupo 2: 30/24	Febre 103 (96,3%), Fadiga 89 (83,2%), Mialgia 75 (7,1%), Calafrios 71 (66,4%), Sudorese 66 (61,7%), Artralgia 52 (48,6%), Bradicardia relativa 34 (31,8%),	Brucelose aguda/sub aguda	NR	NR

Autor, Ano	Intervenção (mg/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Duração do tratamento	Idade (média±DP, anos) / (intervalo)	Gênero masculino/ feminino	Manifestações clínicas	Forma clínica	Espécies de *Brucella* Caracterização (n)	Duração dos sintomas em dias Média ± DP (intervalo)
						Esplenomegalia 23 (21,5%), Hepatomegalia 18 (16,8%), Linfadenopatia 15 (14%)			
Majzoobi, 2018[236]	Grupo 1: HC 6,5 mg/kg + DX 100 mg/duas vezes ao dia/6 semanas + STP 1000 mg/dia (<60 anos) ou 750 mg/dia (idade mínima de 60 anos)3 semanas (89)	Grupo 2: DX 100 mg/duas vezes ao dia/6 semanas + STP 1000 mg/dia (<60 anos) ou 750 mg/dia (idade mínima de 60 anos)/3 semanas (88)	6 semanas	Grupo 1: 38.5±17.2 Grupo 2: 42,5±6,4	Grupo 1: 59/30 Grupo 2: 58/30	Dor generalizada, Artralgia, Dor de cabeça, Febre, Artrite, Espondilite, Orquite	Agudo	NR	NR
Karami, 2020[237]	Grupo 1: comprimidos de DX (100 mg duas vezes por dia durante 8 semanas) + RF (600 mg/dia por 8 semanas + GT (5 mg/kg/dia por 7 dias) (175)	Grupo 2: comprimidos de DX (100 mg duas vezes por dia durante 12 semanas) + RF (600 mg/d por 12 semanas + GT (5 mg/kg/d por 7 dias) (164)	Grupo 1: Primeiro grupo: 8 semanas Grupo 2: Segundo grupo:12 semanas	45.95 ± 18.65	193/146	Febre (81,1%), sudorese (65,8%), mialgia (69%), artralgia (56,9%), cefaleia (14,5%), letargia (46%), inapetência (44,5%), tosse (8%), diarreia (4,1%) e disúria (13/6%)	NR	NR	Média de 30(21-56) dias
Majzoobi, 2022[238]	DX 200 mg/dia/4 semanas + HC 400 mg/dia/4 semanas + STP 1 g/dia/3 semanas (46)	DX 200 mg/dia/6 semanas + HC 400 mg/dia/6 semanas + STP 1 g/dia/3 semanas. (46)	Grupo 1: 28 dias Grupo 2: 42 dias	Grupo 1: 37.4±5 Grupo 2: 40.11±5	Grupo 1: 35/11 Grupo 2: 29/17	Mialgia, cefaleia, artralgia, febre		NR	NR

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacina; OXT: oxitetraciclina GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; SMX/TMP: sulfametoxazol-trimetoprima; AM: amicacina; TE: tetraciclina, STAT: teste padrão de aglutinação em tubo; 2 ME: 2-mercaptoetanol, NR: não relatado, y: Anos. ***** Duração da febre (em dias) antes da admissão ao hospital. ** Aqueles com espondilite ou que não responderam a uma terapia de oito semanas receberam tratamento adicional de quatro semanas.

Meta-análises

Para a avaliação da eficácia e segurança das opções terapêuticas para brucelose humana, três desfechos foram incluídos nas NMA: insucesso do tratamento que compreende um desfecho combinado dos casos de recidiva e falha da doença, tempo de defervescência e eventos adversos. A **Figura N** ilustra as redes de evidências contendo as terapias avaliadas para cada um destes desfechos. Todas as redes atenderam aos princípios da homogeneidade, similaridade e consistência.

Diante da inviabilidade de identificar uma única rede de evidência para cada desfecho, alguns estudos não puderam fazer parte das análises por testarem combinações de terapias que não foram comparadas com as demais incluídas nas redes. Enquanto Sofian[239] comparou doxiciclina associado a rifampicina (6 semanas) e a estreptomicina versus doxiciclina associado a rifampicina (8 semanas) e a estreptomicina, Karami[240] comparou doxiciclina associado a rifampicina e a gentamicina usados em 8 e 12 semanas de tratamento, não compondo nenhuma das análises. Roushan[241] por ser o único estudo que comparou as terapias sulfametoxazol + trimetoprima associado a doxiciclina e sulfametoxazol + trimetoprima associado a rifampicina e relatou resultados para eventos adversos, precisou ser excluído da rede desta evidência, apesar de ter contribuído com o desfecho combinado de insucesso do tratamento.

A intervenção utilizada como comparador nas análises foi doxiciclina associado a estreptomicina. Esta é a intervenção mais utilizada do grupo doxiciclina-aminoglicosídeo, representando a atual indicação de tratamento para a doença.

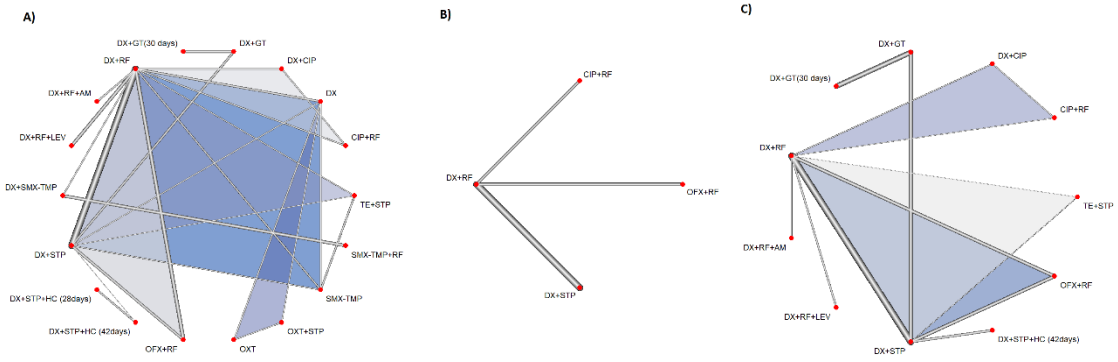


Figura N. Redes de Evidência para os desfechos (A) Insucesso do tratamento; (B) Tempo para Defervescência; (C) Eventos Adversos

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacina; OXT: oxitetraciclina GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima; AM: amicacina; TE: tetraciclina.

Insucesso do Tratamento

Vinte e oito estudos, com 3.217 participantes e 20 categorias de intervenções apresentaram o desfecho recidiva, enquanto 18 estudos, com 2.256 participantes e 12 categorias de intervenções contribuíram com informações relacionadas à falha do tratamento. Assim, estes estudos contribuíram com a NMA para o desfecho combinado de insucesso do tratamento.

Apenas a terapia tripla com doxiciclina associado a estreptomicina e a hidroxicloroquina usada por 42 dias (RR: 0,08; IC95% 0,01 a 0,76; certeza da evidência muito baixa certeza) apresentou efeito protetor contra insucesso do tratamento comparada ao esquema doxiciclina associada a estreptomicina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o esquema doxiciclina associado a estreptomicina quando comparado a doxiciclina associado a gentamicina (RR: 0,56; IC95% 0,22 a 1,45; certeza da evidência muito baixa certeza). O esquema, doxiciclina + rifampicina apresentou maior risco de insucesso quando comparado a doxiciclina associado a estreptomicina (RR: 1,96; IC95% 1,27 a 3,01; certeza da evidência muito baixa certeza). Todas as comparações realizadas contra esta última terapia podem ser visualizadas na **Figura O**.

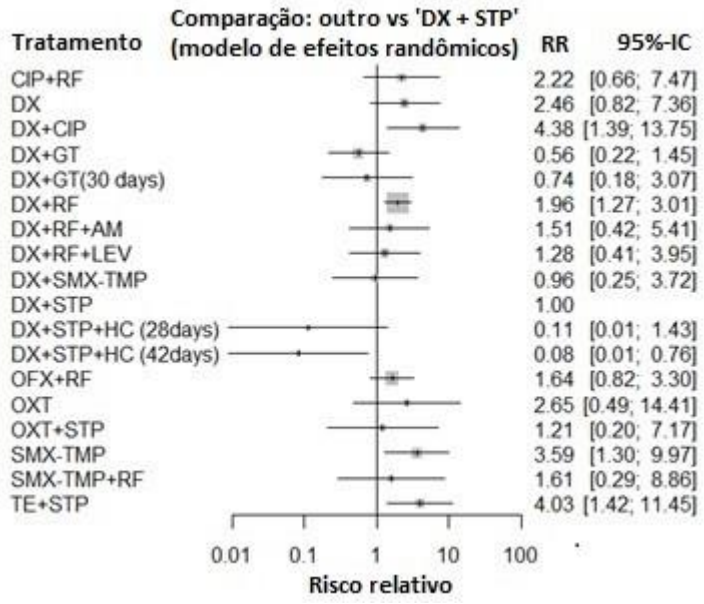
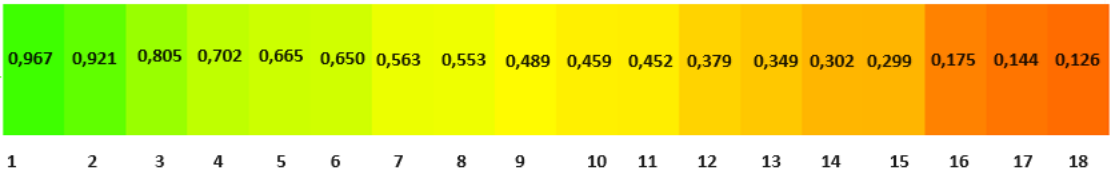


Figura O. Gráfico de floresta da meta-análise em rede para o desfecho falha do tratamento
Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacina; OXT: oxitetraciclina GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima; AM: amicacina; TE: tetraciclina.

A **Figura P** ilustra a classificação das intervenções para o tratamento da brucelose humana e sua probabilidade de serem as melhores ou piores em relação ao risco de insucesso. As terapias com doxiciclina associado a estreptomicina e a hidroxicloroquina usadas por 42 e 28 dias tiveram as maiores probabilidades de evitar insucesso considerando a comparação direta e indireta juntas (P-*score* = 0,967 e 0,921, respectivamente). A terceira melhor terapia no ranking foi doxiciclina associado a gentamicina (P-*score* = 0,805) enquanto as piores terapias foram

SMX/TMP em monoterapia (P-*score* = 0,144) e doxiciclina associado a ciprofloxacino (P-*score* = 0,126).

Não foi detectada presença de inconsistência na NMA para o desfecho insucesso do tratamento (Q = 3,70; P = 0,977) ou presença de heterogeneidade estatística (I^2 = 0%; tau = 0).



Númeração	Esquema terapêutico	Probabilidade
1	DX+STP+HC (42 dias)	0,967
2	DX+STP+HC (28 dias)	0,921
3	DX +GT	0,805
4	DX +GT (30 dias)	0,702
5	DX+STP	0,665
6	DX+SMX-TMP	0,650
7	OXT+STP	0,563
8	DX+RF+LEV	0,553
9	DX+RF+ AM	0,489
10	OFX+RF	0,459
11	SMX-TMP +RF	0,452
12	DX+RF	0,379
13	CIP+RF	0,349
14	DX	0,302
15	OXT	0,289
16	SMX-TMP	0,175
17	TE+STP	0,144
18	DX+CIP	0,126

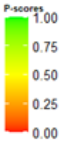


Figura P. Classificação das intervenções e probabilidades de risco de insucesso no tratamento da brucelose humana

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacina; OXT: oxitetraciclina GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima; AM: amicacina; TE: tetraciclina.

Tempo de defervescência

Apenas 5 estudos, com 379 participantes e 4 categorias de intervenções, contribuíram para a NMA que avaliou o tempo para defervescência. Não houve diferença neste tempo entre as terapias com doxiciclina associado a estreptomicina versus doxiciclina associado a rifampicina, e ciprofloxacino associado a rifampicina (DM: -26,62; IC95% -56,57 a 3,33), embora o tratamento

com ofloxacina associado a rifampicina (DM: -32,94; IC95% -60.55 a -5,34) tenha reduzido significativamente o tempo de febre (**Figura Q**Figura).

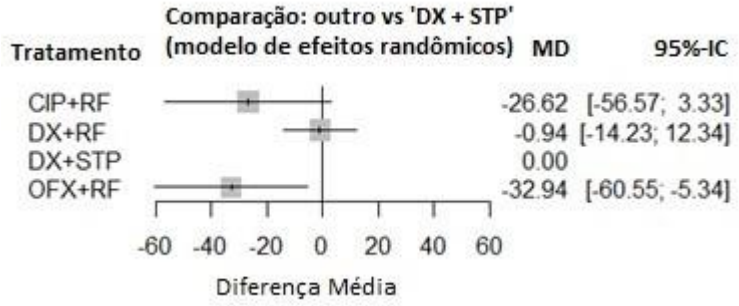
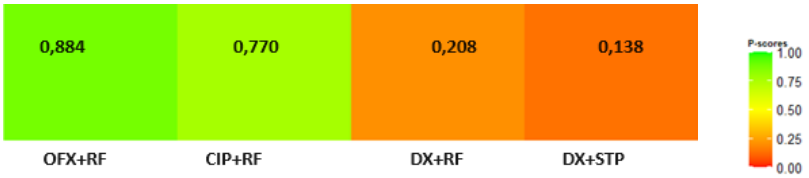


Figura Q. Gráfico de floresta da meta-análise em rede para o desfecho defervescência no tratamento da brucelose humana

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacina; GT: sulfato de gentamicina; CIP: ciprofloxacino.

Na comparação envolvendo todos os tratamentos, doxiciclina associado a rifampicina e doxiciclina associado a estreptomicina apresentou tempo de defervescência significativamente maior comparado a ofloxacino associado a rifampicina (MD: 32,00; IC95% 11,60 a 52,40 horas; MD: 33,51; IC95% 10,44 a 56,58 horas, respectivamente).

No ranqueamento das probabilidades de melhor desempenho, doxiciclina associado a estreptomicina apresentou-se na pior posição (P-*score* = 0,138) (**Figura R**). A inconsistência não pôde ser detectada, uma vez que não houve *loops* fechados para este desfecho.



Esquema terapêutico	Probabilidade
OFX+RF	0,884
CIP+RF	0,770
DX+RF	0,208
DX+STP	0,138

Figura R. Classificação das intervenções e probabilidades de risco para o desfecho de defervescência no tratamento da brucelose humana.

Legenda: CIP: ciprofloxacino; DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacina; HC: hidroxicloroquina.

Eventos adversos

Ao todo, 12 estudos envolvendo 1.819 participantes e 11 tipos de intervenções foram avaliadas em NMA para o desfecho taxa de eventos adversos.

Não houve diferença significativa no risco de eventos adversos entre as diferentes terapias em comparação com a combinação doxiciclina associado a estreptomicina (**Figura S**). Quando todos os tratamentos foram comparados com os demais, a estratégia doxiciclina associado a gentamicina não apresentou diferença na incidência de eventos adversos (muito baixa certeza da evidência). Todas as comparações encontram-se no **Quadro R**.

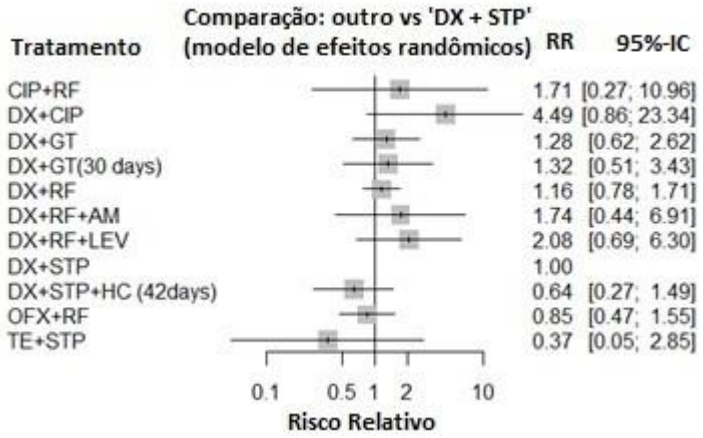


Figura S. Gráfico de floresta da meta-análise em rede para o desfecho reações adversas no tratamento da brucelose humana

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacino; GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; TE: tetraciclina.

A **Figura T** ilustra a classificação das intervenções para o tratamento da brucelose humana e sua probabilidade de causar eventos adversos. Os esquemas de tratamento com tetraciclina associado a estreptomicina e doxiciclina associado a estreptomicina e a hidroxicloroquina usada por 42 dias relacionaram à menor probabilidade de causar eventos adversos (*P-score* = 0.855 e 0.816, respectivamente). As terapias mais associadas com eventos adversos foram doxiciclina associado a rifampicina e ao levofloxacino (*P-score* = 0.255) e doxiciclina associado a ciprofloxacino (*P-score* = 0.084).

Não foi detectada presença de inconsistência na NMA para o desfecho eventos adversos (Q = 6.23; P = 0.182) ou presença de heterogeneidade estatística (I^2 = 0%; tau = 0).

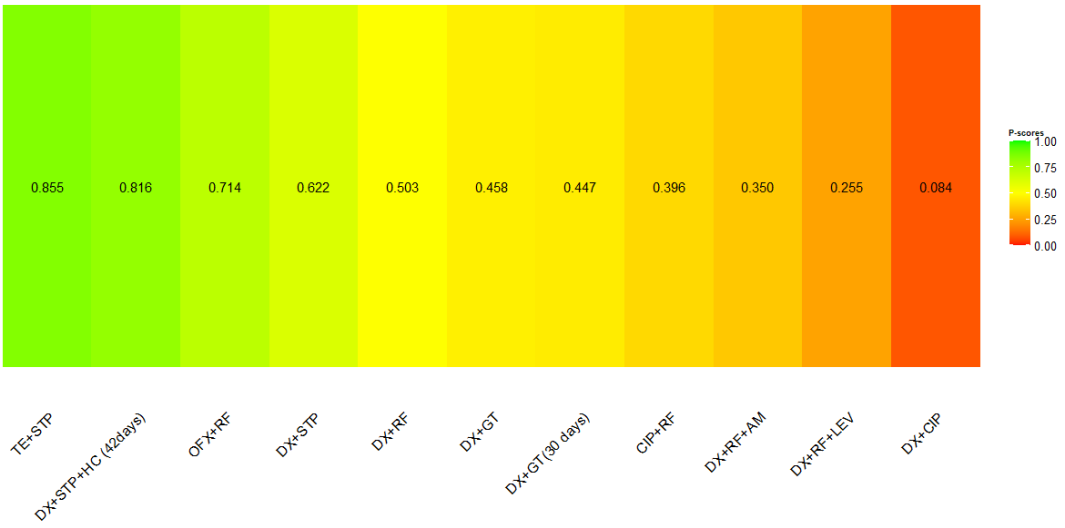


Figura T. Classificação das intervenções e probabilidades de reações adversas no tratamento da brucelose humana

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacino; GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; TE: tetraciclina.

As **Tabela E** e **Tabela F** são as league-table para os desfechos.

Tabela E. League-table para o desfecho insucesso do tratamento

CIP+RF		0,38 (0,16; 0,92)			1,48 (0,55; 3,97)											
1,14 (0,36; 3,63)	**DX**				0,74 (0,37; 1,49)				2,96 (0,97; 9,03)				0,93 (0,37; 2,31)	2,03 (0,70; 5,87)	1,50 (0,58; 3,90)		
0,44 (0,19; 1,00)	0,38 (0,13; 1,13)	**DX+CIP**			2,46 (1,00; 6,06)											
3,87 (1,18; 12,70)	3,39 (1,27; 9,04)	8,82 (2,90; 26,81)	**DX+GT**	0,76 (0,44; 1,33)					0,58 (0,29; 1,14)							
2,95 (0,80; 10,95)	2,59 (0,84; 7,97)	6,73 (1,94; 23,30)	0,76 (0,44; 1,33)	**DX+GT (30 dias)**												
1,15 (0,45; 2,94)	1,01 (0,51; 1,97)	2,62 (1,13; 6,07)	**0,30 (0,14; 0,62)**	0,39 (0,16; 0,97)	**DX+RF**	1,30 (0,59; 2,84)	1,53 (0,93; 2,51)	2,04 (0,83; 5,02)	1,91 (1,47; 2,47)			1,37 (0,91; 2,05)			2,02 (0,86; 4,74)		0,12 (0,04; 0,39)
1,49 (0,44; 5,07)	1,31 (0,47; 3,67)	3,40 (1,08; 10,74)	0,39 (0,13; 1,12)	0,51 (0,15; 1,69)	1,30 (0,59; 2,84)	**DX+RF+AM**										
1,76 (0,61; 5,08)	1,54 (0,67; 3,55)	4,01 (1,51; 10,63)	0,45 (0,19; 1,10)	0,60 (0,21; 1,68)	1,53 (0,93; 2,51)	1,18 (0,47; 2,97)	**DX+RF+LEV**									
2,34 (0,64; 8,62)	2,05 (0,67; 6,32)	5,34 (1,56; 18,32)	0,61 (0,19; 1,93)	0,79 (0,22; 2,87)	2,04 (0,83; 5,02)	1,57 (0,48; 5,18)	1,33 (0,48; 3,73)	**DX+SMX-TMP**								0,59 (0,37; 0,95)	
2,23 (0,84; 5,91)	1,95 (0,96; 3,96)	5,08 (2,11; 12,24)	0,58 (0,29; 1,14)	0,76 (0,31; 1,82)	1,94 (1,50; 2,51)	1,49 (0,66; 3,40)	1,27 (0,73; 2,22)	0,95 (0,37; 2,43)	**DX+STP**		12,14 (1,61; 91,36)	0,79 (0,46; 1,37)			0,51 (0,15; 1,73)		0,09 (0,02; 0,39)
19,69 (1,81; 213,67)	17,24 (1,75; 169,89)	44,86 (4,29; 469,19)	5,09 (0,52; 49,77)	6,67 (0,64; 69,66)	17,13 (1,91; 153,31)	13,18 (1,29; 135,04)	11,20 (1,18; 105,95)	8,40 (0,79; 89,90)	8,83 (1,00; 77,81)	**DX+STP+HC (28dias)**	1,38 (0,61; 3,10)						
27,07 (2,88; 254,60)	23,70 (2,79; 201,14)	61,69 (6,82; 557,71)	7,00 (0,83; 58,89)	9,17 (1,01; 82,80)	23,55 (3,08; 180,22)	18,12 (2,05; 160,31)	15,40 (1,90; 125,06)	11,55 (1,25; 107,02)	12,14 (1,61; 91,36)	1,37 (0,61; 3,10)	**DX+STP+HC (42dias)**						
1,59 (0,58; 4,41)	1,39 (0,64; 3,03)	3,63 (1,43; 9,18)	**0,41 (0,18; 0,92)**	0,54 (0,20; 1,44)	1,39 (0,93; 2,05)	1,07 (0,44; 2,56)	0,91 (0,48; 1,71)	0,68 (0,25; 1,82)	0,71 (0,46; 1,10)	0,08 (0,01; 0,74)	0,06 (0,01; 0,46)	**OFX+RF**					
1,06 (0,24; 4,62)	0,93 (0,37; 2,31)	2,42 (0,59; 9,91)	0,27 (0,07; 1,05)	0,36 (0,08; 1,53)	0,92 (0,30; 2,87)	0,71 (0,18; 2,81)	0,60 (0,18; 2,08)	0,45 (0,11; 1,93)	0,48 (0,15; 1,51)	0,05 (0,00; 0,63)	0,04 (0,00; 0,40)	0,67 (0,20; 2,21)	**OXT**	2,19 (0,68; 7,00)			
2,32 (0,48; 11,14)	2,03 (0,70; 5,87)	5,29 (1,17; 23,98)	0,60 (0,14; 2,54)	0,79 (0,17; 3,69)	2,02 (0,57; 7,09)	1,55 (0,35; 6,82)	1,32 (0,34; 5,10)	0,99 (0,21; 4,65)	1,04 (0,29; 3,72)	0,12 (0,01; 1,47)	0,09 (0,01; 0,93)	1,46 (0,39; 5,43)	2,19 (0,68; 7,00)	**OXT+STP**			
0,69 (0,21; 2,22)	0,60 (0,25; 1,44)	1,56 (0,52; 4,68)	**0,18 (0,07; 0,48)**	0,23 (0,07; 0,73)	0,60 (0,30; 1,21)	0,46 (0,16; 1,32)	0,39 (0,17; 0,92)	0,29 (0,09; 0,92)	0,31 (0,15; 0,64)	0,03 (0,00; 0,35)	0,03 (0,00; 0,22)	0,43 (0,19; 0,96)	0,65 (0,18; 2,29)	0,30 (0,07; 1,17)	**SMX-TMP**		2,89 (1,29; 6,49)
1,39 (0,35; 5,57)	1,22 (0,36; 4,13)	3,17 (0,85; 11,89)	0,36 (0,10; 1,26)	0,47 (0,12; 1,85)	1,21 (0,44; 3,36)	0,93 (0,26; 3,37)	0,79 (0,26; 2,46)	0,59 (0,37; 0,95)	0,62 (0,22; 1,79)	0,07 (0,01; 0,79)	0,05 (0,01; 0,50)	0,87 (0,29; 2,61)	1,31 (0,29; 6,02)	0,60 (0,12; 3,02)	2,03 (0,59; 6,99)	**SMX-TMP+RF**	
0,70 (0,21; 2,34)	0,62 (0,24; 1,60)	1,61 (0,52; 4,95)	**0,18 (0,07; 0,51)**	0,24 (0,07; 0,77)	0,61 (0,29; 1,30)	0,47 (0,16; 1,39)	0,40 (0,16; 0,99)	0,30 (0,09; 0,97)	0,32 (0,15; 0,68)	0,04 (0,00; 0,36)	0,03 (0,00; 0,23)	0,44 (0,19; 1,03)	0,66 (0,18; 2,48)	0,30 (0,07; 1,26)	1,03 (0,52; 2,04)	0,51 (0,14; 1,79)	**TE+STP**

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacino; GT: sufato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima; AM: amicacina; TE: tetraciclina; OXT: oxitetraciclina.

Tabela F. League-table para o desfecho eventos adversos

CIP+RF	0,38 (0,10; 1,40)			1,48 (0,26; 8,53)						
0,38 (0,10; 1,40)	**DX+CIP**			3,88 (0,84; 17,90)						
1,41 (0,22; 9,05)	3,71 (0,71; 19,28)	**DX+GT**	0,97 (0,64; 1,45)				1,28 (0,75; 2,18)			
1,36 (0,20; 9,13)	3,58 (0,66; 19,55)	0,97 (0,64; 1,45)	**DX+GT (30 dias)**							
1,48 (0,26; 8,53)	3,88 (0,84; 17,90)	1,05 (0,56; 1,94)	1,08 (0,52; 2,27)	**DX+RF**	0,67 (0,19; 2,30)	0,56 (0,22; 1,39)	1,18 (0,86; 1,61)		1,42 (0,84; 2,42)	2,14 (0,26; 17,48)
0,98 (0,12; 8,42)	2,59 (0,36; 18,49)	0,70 (0,18; 2,78)	0,72 (0,17; 3,06)	0,67 (0,19; 2,30)	**DX+RF+AM**					
0,82 (0,11; 5,94)	2,16 (0,36; 12,84)	0,58 (0,19; 1,76)	0,60 (0,19; 1,96)	0,56 (0,22; 1,39)	0,83 (0,18; 3,89)	**DX+RF+LEV**				
1,80 (0,30; 10,69)	4,74 (1,00; 22,53)	1,28 (0,75; 2,18)	1,32 (0,68; 2,59)	1,22 (0,90; 1,66)	1,83 (0,51; 6,55)	2,20 (0,83; 5,79)	**DX+STP**	1,56 (0,78; 3,14)	1,10 (0,63; 1,91)	3,57 (0,46; 27,52)
2,81 (0,42; 19,07)	7,40 (1,34; 40,89)	2,00 (0,83; 4,82)	2,07 (0,78; 5,45)	1,91 (0,89; 4,09)	2,86 (0,67; 12,25)	3,43 (1,04; 11,34)	1,56 (0,78; 3,14)	**DX+STP+HC (42dias)**		
2,11 (0,34; 13,01)	5,54 (1,11; 27,57)	1,49 (0,72; 3,11)	1,55 (0,67; 3,58)	1,43 (0,88; 2,32)	2,14 (0,57; 8,09)	2,57 (0,91; 7,27)	1,17 (0,71; 1,93)	0,75 (0,32; 1,77)	**OFX+RF**	
4,83 (0,34; 69,27)	12,70 (1,02; 157,98)	3,43 (0,43; 27,16)	3,55 (0,43; 29,26)	3,27 (0,44; 24,28)	4,91 (0,47; 51,75)	5,89 (0,65; 53,42)	2,68 (0,36; 19,81)	1,72 (0,21; 14,27)	2,29 (0,29; 17,83)	**TE+STP**

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; OFX: ofloxacino; GT: sulfato de gentamicina; LEV: levofloxacino; HC: hidroxicloroquina; CIP: ciprofloxacino; CFX: ceftriaxona; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima; AM: amicacina; TE: tetraciclina.

Análise de Subgrupos

A maior parte dos estudos incluídos nesta revisão apresentam os resultados agrupados, impossibilitando a separação por grupos de interesse relacionados às características clínicas dos participantes, comorbidades e faixa etária. Destaca-se que embora uma estratificação por faixa etária não tenha sido possível, uma questão de interesse está centrada na faixa etária para indicação de algumas classes de medicamentos usadas no tratamento da brucelose humana. Medicamentos da classe das tetraciclinas não são recomendados para crianças menores de 8 anos conforme bula do medicamento, critério adotado e relatado nos protocolos dos estudos dessa revisão. Para os demais princípios ativos, observou-se em 10 estudos o uso do mesmo tratamento do adulto nas crianças a partir de 7 a 8 anos (**Tabela G**).

Tabela G. Estudos e respectivas faixas etárias mínima e máxima

Estudo (ano)	Faixa etária (anos)
Ariza (1985)	7-69
Solera (1991)	7-63
Montejo (1993)	14-82
Solera (1995)	7-77
Saltoglu (2002)	15-65
Roushan (2004)	>17
Ersoy (2005)	16-75
Roushan (2006)	>17
Hasanain, 2016	>17
Acocella, 1989	10-70

Dessa forma, os resultados dessa revisão são aplicáveis à população de adultos e crianças com 10 anos ou mais, em uso dos mesmos princípios ativos. A avaliação das evidências relacionadas especificamente ao tratamento de crianças menores de 10 anos com brucelose humana foi desenvolvida separadamente e está disposta na Pergunta de Pesquisa 3.

Avaliação do Risco de Viés e Certeza da Evidência:

As avaliações do risco de viés para cada desfecho de interesse desta revisão estão apresentadas nos **Quadro S**, **Quadro T** e **Quadro U**.

Quadro S. Avaliação do risco de viés para o desfecho insucesso do tratamento, pela Ferramenta ROB.2 para ensaios clínicos randomizados

Ano, autor	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Risco de viés
Ariza, 1985 [6]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Rodriguez Zapata, 1987 [7]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Acocella 1989 [8]	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Colmenero, 1989 [9]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Solera, 1991 [10]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Ariza, 1992 [11]	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto

Ano, autor	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Risco de viés
Akova 1993 [12]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Montejo, 1993 [13]	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
1994, Colmenero [14]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Solera, 1995 [15]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Kalo, 1996 [16]	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Agalar, 1999 [17]	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Saltoglu, 2002 [18]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto
Solera, 2004 [19]	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto
Karabay, 2004 [20]	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
Roushan, 2004 [21]	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
2005, Ersoy [22]	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
2006, Roushan [23]	Baixo	Alto	Alto	Algumas preocupações	Alto	Alto
2007, Alavi [24]	Algumas preocupações	Alto	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Alto
2007, Ranjbar [25]	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
2009, Keramat [26]	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
2009, Sarmadian [27]	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
2010, Roushan [28]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
2012, Hashemi [29]	Algumas preocupações	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto
2014, Sofian [30]	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Alto
2016, Hasanain [31]	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
2018, Majzoobi [32]	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
2020, Karami [33]	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Alto
2022, Majzoobi [34]	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Alto

Estudos que avaliaram apenas um dos desfechos usados no desfecho combinado (recidiva + falha) foram avaliados com alto risco de viés no domínio. Além disso, o método para a mensuração dos desfechos considerou as definições estabelecidas pelo autor; aquelas que consideraram apenas sinais e sintomas sem um parâmetro laboratorial obrigatório foram considerados inapropriados.

Quadro T. Avaliação do risco de viés para o desfecho eventos adversos, pela Ferramenta ROB.2 para ensaios clínicos randomizados

Ano, autor	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Risco de viés
1987, Rodriguez Zapata	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
1989, Acocella	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
1989, Colmenero	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
1992, Lang	Alto	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto	Alto
1995, Solera	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
1999, Agalar	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
2004, Solera	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto
2005, Ersoy	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto	Alto
2007, Ranjbar	Algumas preocupações	Alto	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Alto
2009, Keramat	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
2010, Roushan	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
2012, Hashemi	Algumas preocupações	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto
2016, Hasanain	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto
2018, Majzoobi	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto

Quadro U. Avaliação do risco de viés para o desfecho tempo de defervescência, pela Ferramenta ROB.2 para ensaios clínicos randomizados

Ano/Autor	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Risco de viés
1985, Ariza	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Alto
1987, Rodriguez Zapata	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Alto
1995, Solera	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto
1999, Agalar	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Alto
2004, Karabay	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações

Os **Quadro V**Quadro V*H* e **Quadro W** apresentam um sumário da qualidade da certeza da evidência para os desfechos insucesso do tratamento e eventos adversos, em relação às terapias que apresentaram os melhores desempenhos nas demais análises realizadas nesta revisão. A certeza de evidência foi avaliada como muito baixa em ambos os desfechos.

Quadro VH. Certeza da evidência em relação às terapias que foram avaliadas quanto ao desfecho insucesso do tratamento

Comparação	Quantidade de estudos	Viés interno do estudo	Viés relatado	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Certeza da Evidência
DX+GT:DX+GT (30 dias)	1	Preocupações maiores	Baixo risco	Algumas preocupações	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT:DX+STP	2	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+RF: DX+STP	10	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+STP: DX+STP+HC (42 dias)	1	Algumas preocupações	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Algumas preocupações	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+STP+HC (28 dias):DX+STP+HC (42 dias)	1	Preocupações maiores	Baixo risco	Algumas preocupações	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT:DX+RF	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT:DX+STP+HC (28 dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT:DX+STP+HC (42 dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT (30 dias):DX+RF	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT (30 dias):DX+STP	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Algumas preocupações	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT (30 dias):DX+STP+HC (28 dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Algumas preocupações	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+GT (30 dias):DX+STP+HC (42 dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+RF:DX+STP+HC (28 dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Algumas preocupações	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+RF:DX+STP+HC (42 dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa
DX+STP: DX+STP+HC (28 dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Algumas preocupações	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Muito Baixa

DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: sulfato de estreptomicina; GT: sulfato de gentamicina; HC: hidroxicloroquina.

Quadro W. Certeza da evidência em relação às terapias que foram avaliadas quanto ao desfecho eventos adversos

Comparação	Quantidade de estudos	Viés interno do estudo	Viés relatado	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Certeza da Evidência
DX+GT:DX+GT (30 dias)	1	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+GT:DX+STP	1	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+RF:DX+STP	6	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Nenhuma preocupação	Baixa
DX+STP: DX+STP+HC (42dias)	1	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+GT:DX+RF	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+GT:DX+STP+HC (42dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+GT (30 dias):DX+RF	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+GT (30 dias):DX+STP	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+GT (30 dias):DX+STP+HC (42dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa
DX+RF:DX+STP+HC (42dias)	0	Preocupações maiores	Baixo risco	Nenhuma preocupação	Preocupações maiores	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito Baixa

DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: estreptomicina; GT: gentamicina; HC: hidroxicloroquina.

QUESTÃO 3: Qual é a eficácia e a segurança da terapia com antimicrobiano para o tratamento da brucelose humana em crianças até 10 anos de idade?

Recomendação: Condicional a favor do uso do sulfametoxazol + trimetoprima associado à rifampicina para o tratamento de crianças com até 10 anos de idade diagnosticadas com brucelose humana (certeza da evidência muito baixa).

A estrutura PICOS para esta pergunta foi:

População: Casos confirmados de brucelose humana em crianças até 10 anos de idade.

Intervenção: Monoterapia ou terapia combinada de antimicrobianos indicados para o tratamento da brucelose humana.

Comparador: Nenhum tratamento, placebo, monoterapia ou terapia combinada de antimicrobianos indicados para o tratamento da brucelose humana.

Desfechos: Insucesso do tratamento, tempo até a defervescência e eventos adversos.

Desenho de estudo: Ensaios clínicos e estudos observacionais, com ou sem grupo comparador.

Métodos e Resultados da Busca

Com base na pergunta PICOS estabelecida para esta revisão, foi realizada a busca sistematizada da literatura nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *Embase* (via Periódicos Capes), *Cochrane Library* e LILACS (via BVS). A busca foi realizada até o dia 06 de março de 2023, usando termos MeSH, DECS e EMTREE, além de palavras-chave e outros termos livres relacionados a "brucelose humana", "criança" e "tratamento", conectados por operadores booleanos (*OR*, *AND*). Estudos adicionais foram pesquisados nas listas de referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta.

As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro X**.

Quadro XI. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o tratamento da brucelose humana em crianças

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE (via Pubmed)	**População:** #1 (Brucellosis[MeSH Terms]) OR (Brucellosis) OR (Brucelloses) OR (Malta Fever) OR (Fever, Malta) OR (Gibraltar Fever) OR (Fever, Gibraltar) OR (Rock Fever) OR (Fever, Rock) OR (Cyprus Fever) OR (Fever, Cyprus) OR (Brucella Infection) OR (Brucella Infections) OR (Infection, Brucella) OR (Undulant Fever) OR (Fever, Undulant) OR (Brucella abortus) OR (Brucella canis) OR (Brucella melitensis) OR (Brucella ovis) OR (Brucella suis) **População:** #2 (child* or pediatr* or paediatr* or infant*) [All fields] **Intervenção:** #3 (therapeutics[MeSH Terms] OR antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (antibiotics[MeSH Terms])OR (Therapeutics) OR (Therapeutic) OR (Therapy) OR (Therapies) OR (Treatment) OR (Treatments) OR (Anti-Bacterial Agents) OR (Agents, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agents) OR (Antibacterial Agents) OR (Agents, Antibacterial) OR (Antibacterial Agent) OR (Agent, Antibacterial) OR (Anti-Bacterial Compounds) OR (Anti Bacterial Compounds) OR (Compounds, Anti-Bacterial) OR (Anti-Bacterial Agent) OR (Agent, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agent) OR (Anti-Bacterial Compound) OR (Anti Bacterial Compound) OR (Compound, Anti-Bacterial) OR (Bacteriocidal Agents) OR (Agents, Bacteriocidal) OR (Bacteriocidal Agent) OR (Agent, Bacteriocidal) OR (Bacteriocide) OR (Bacteriocides) OR (Anti-Mycobacterial Agents) OR (Agents, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agents) OR (Anti-Mycobacterial Agent) OR (Agent, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agent) OR (Antimycobacterial Agent) OR (Agent, Antimycobacterial) OR (Antimycobacterial Agents) OR (Agents, Antimycobacterial) OR (Antibiotics) OR (Antibiotic) #4 #1 AND #2 AND #3	825

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de resultados encontrados
EMBASE	**População:** #1 ('brucellosis'/exp OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella'/exp OR 'brucella' OR 'brucella contamination' OR 'brucella abortus'/exp OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella canis'/exp OR 'brucella melitensis'/exp OR 'brucella melitensis' OR 'micrococcus melitensis' OR 'brucella ovis'/exp OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis'/exp OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis') **População:** #2 child* OR pediatr* OR paediatr* OR infant* **Intervenção:** #3 'therapy' OR 'combination therapy' OR 'disease therapy' OR 'disease treatment' OR 'diseases treatment' OR 'disorder treatment' OR 'disorders treatment' OR 'efficacy, therapeutic' OR 'illness treatment' OR 'medical therapy' OR 'medical treatment' OR 'multiple therapy' OR 'polytherapy' OR 'somatotherapy' OR 'therapeutic action' OR 'therapeutic efficacy' OR 'therapeutic trial' OR 'therapeutic trials' OR 'therapeutics' OR 'therapy, medical' OR 'treatment effectiveness' OR 'treatment efficacy' OR 'treatment, medical' #4 #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	882
Cochrane Library	**População:** #1 MeSH descriptor: [Brucellosis] explode all trees #2 ('brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis''brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis') #3 ((child* or pediatr* or paediatr* or infant*)) **Intervenção:** #4 (('therapy' OR 'combination therapy' OR 'disease therapy' OR 'disease treatment' OR 'diseases treatment' OR 'disorder treatment' OR 'disorders treatment' OR	35

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de resultados encontrados
	'efficacy, therapeutic' OR 'illness treatment' OR 'medical therapy' OR 'medical treatment' OR 'multiple therapy' OR 'polytherapy' OR 'somatotherapy' OR 'therapeutic action' OR 'therapeutic efficacy' OR 'therapeutic trial' OR 'therapeutic trials' OR 'therapeutics' OR 'therapy, medical' OR 'treatment effectiveness' OR 'treatment efficacy' OR 'treatment, medical')) #5 (#1 OR #2) AND #3 AND #4	
BVS	**População:** #1 (((mh:(brucelose)) OR (brucelose) OR (mh:(brucellosis)) OR (brucellosis) OR (mh:(brucelosis)) OR (brucelosis) OR (febre ondulante) OR (febre de malta) OR (infecçãopor brucella) OR (mh:(brucella)) OR (brucella) OR (mh:(brucella abortus)) OR (brucella abortus) OR (bacterium abortus) OR (mh:(brucella canis)) OR (brucella canis) OR (mh:(brucella melitensis)) OR (brucella melitensis) OR (micrococcus melitensis) OR (mh:(brucella ovis)) OR (brucella ovis) OR (mh:(brucella suis)) OR (brucella suis))) **População:** #2 (((child* OR pediatr* OR paediatr* OR infant*))) **Intervenção:** #3 (((therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies OR treatment OR treatments OR (anti-bacterial agents) OR (agents, anti-bacterial) OR (anti bacterial agents) OR (antibacterial agents) OR (agents, antibacterial) OR (antibacterial agent) OR (agent, antibacterial) OR (anti-bacterial compounds) OR (anti bacterial compounds) OR (compounds, anti-bacterial) OR (anti-bacterial agent) OR (agent, anti-bacterial) OR (anti bacterial agent) OR (anti-bacterial compound) OR (anti bacterial compound) OR (compound, anti-bacterial) OR (bacteriocidal agents) OR (agents, bacteriocidal) OR (bacteriocidal agent) OR (agent, bacteriocidal) OR (bacteriocide) OR (bacteriocides) OR (anti-mycobacterial agents) OR (agents, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agents) OR (anti-mycobacterial agent) OR (agent, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agent) OR (antimycobacterial agent) OR (agent, antimycobacterial) OR (antimycobacterial agents) OR (agents, antimycobacterial) OR (antibiotics) OR (antibiotic)))) Bases disponíveis após retirar MEDLINE no filtro da BVS: #4 (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "BINACIS" OR "CUMED" OR "LIPECS" OR "MedCarib" OR "SES-SP" OR "HANSENIASE" OR "LIS" OR "SMS-SP")) #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	47
Total em todas as bases		1789

Busca realizada em 06/03/2023

Inicialmente, os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o *Mendeley Reference Management Software*[143] para detecção e eliminação das duplicatas, e em seguida, importados para o aplicativo *Rayyan*[144] para gerenciamento das referências e seleção dos estudos. De acordo com os critérios pré-definidos de elegibilidade, os registros foram selecionados por duas duplas de revisores, de forma independente, tanto na triagem de títulos e resumos, quanto na elegibilidade final pela leitura dos textos completos. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por outros revisores.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

(a) Tipos de participantes: Crianças até 10 anos de idade com diagnóstico confirmado de brucelose humana.

(b) Tipo de intervenção: Qualquer intervenção terapêutica medicamentosa.

(c) Tipos de estudos: Ensaios clínicos e estudos observacionais, com ou sem grupo comparador.

(d) Desfechos: Insucesso do tratamento (desfecho combinado considerando falha terapêutica/resposta ao tratamento + recidiva + perdas de acompanhamento), tempo de defervescência e incidência de eventos adversos.

(e) Idioma: Estudos publicados em inglês, espanhol e português.

Critérios de exclusão:

(a) Tipos de participantes: Pacientes com manifestações secundárias da brucelose humana.

(b) Tipos de estudos: Publicações no formato de *abstract* de congresso cujos resultados foram relatados em artigo científico; Estudos com menos de 5 pacientes, que não reportaram a descrição dos tratamentos utilizados ou cujos resultados para a faixa etária de interesse não puderam ser extraídos.

A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois avaliadores, utilizando-se um formulário padronizado para a coleta. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso entre os dois revisores.

Os seguintes dados foram extraídos: ano, autor, país, desenho do estudo, número de participantes, período do estudo, tempo de seguimento dos pacientes, critérios diagnósticos, critérios de inclusão, critérios de exclusão, idade, gênero, manifestações clínicas, forma clínica da doença (aguda, subaguda ou crônica), caracterização das espécies de *Brucella*, duração dos sintomas, descrição da intervenção terapêutica, duração do tratamento, perdas de seguimento, casos de recidiva e falha ao tratamento, eventos adversos e tempo para a defervescência.

Desfechos de interesse

O desfecho primário de interesse foi o insucesso das intervenções, sendo comumente relatado pela ocorrência de falha e/ou de recidiva da terapia. A recidiva foi definida como reaparecimento de sintomas ou detecção de cultura sanguínea positiva após o término do tratamento. Falhas no tratamento foram definidas como persistência de sintomas e de culturas sanguíneas positivas na vigência do tratamento. Considerando que o objetivo da terapia é a melhora das manifestações da doença a partir do início do tratamento, os dois desfechos foram considerados agrupáveis gerando um desfecho combinado de insucesso. Nesse estudo, foram considerados casos de insucesso aqueles sem resposta ao tratamento e/ou aqueles com recidiva.

Risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando-se as ferramentas de avaliação crítica da JBI (*Instituto Joanna Briggs*) conforme o desenho metodológico dos estudos incluídos na revisão. A avaliação abrangeu os seguintes itens: (1) critérios de inclusão claros, (2) medição padronizada e confiável da condição, (3) métodos válidos para identificar a condição, (4) inclusão consecutiva e (5) completa dos participantes, (6) relato de dados demográficos dos participantes e (7) informações clínicas, (8) relato claro dos resultados e do seguimento dos pacientes, (9) relato de informações demográficas do local/ambulatório e (10) análise estatística apropriada.

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Análises dos dados

Inicialmente os dados foram analisados de forma qualitativa, seguida de uma sumarização dos achados em relação ao insucesso da terapia. A análise dos dados foi realizada no programa R versão 3.6.2 com ativação do pacote meta. Todas as análises foram conduzidas a partir do modelo de efeitos randômicos, dada a alta heterogeneidade entre os estudos, estimada pela estatística de I^2. A estimativa sumarizada da taxa de insucesso da terapia (falha terapêutica e/ou recidiva) foi realizada somente entre aqueles estudos que relataram o desfecho separadamente para cada tipo de tratamento realizado e que apresentaram mais de cinco participantes por intervenção. Os estudos incluídos nesta revisão não forneceram dados que permitissem agrupar os demais desfechos de interesse para este relatório.

Resultados da Busca

A partir da estratégia de busca utilizada nas bases de dados, foram recuperados 1.773 registros, com 1.402 artigos restantes após a identificação e eliminação de duplicatas. Todos os registros passaram por um processo de revisão por pares, e o texto completo de 77 artigos potencialmente elegíveis foi cuidadosamente avaliado. Entre eles, 66 estudos não atenderam aos critérios de inclusão desta revisão. Os motivos de exclusão foram a ausência de desfecho de interesse (19 estudos), estudos que não avaliaram e/ou não relataram desfecho por terapia na população específica de crianças até 10 anos de idade (22 estudos), intervenções não relatadas ou mal descritas nos estudos impossibilitando a identificação dos tratamentos (12 estudos), tamanho

amostral pequeno (4 estudos) e redação em idioma diferente do inglês, português ou espanhol (9 estudos). Ao final, 11 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão **Figura U**.

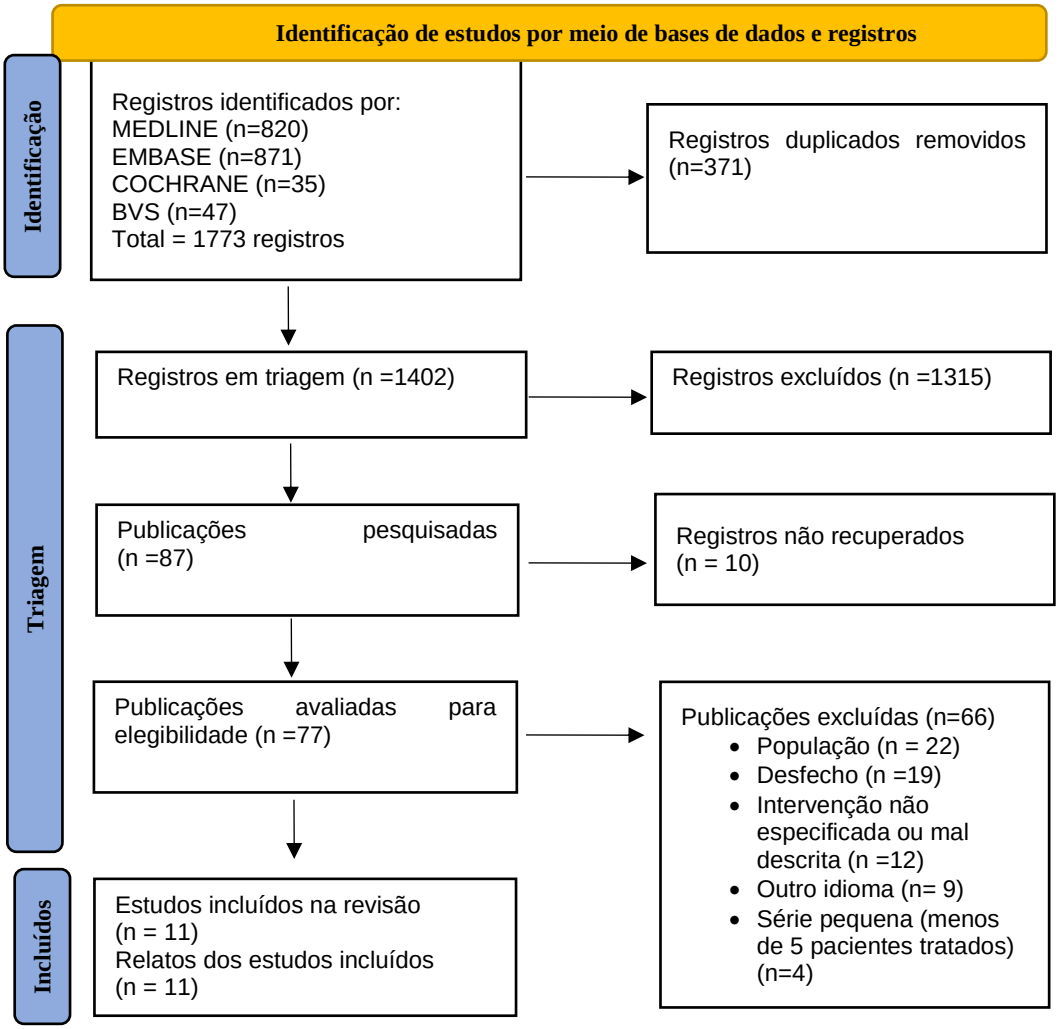


Figura U. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática avaliando opções terapêuticas para o tratamento das manifestações primárias da Brucelose Humana em crianças até 10 anos de idade

Fonte: Adaptado de Page et al[151].

Análise e Apresentação dos Resultados

As características dos estudos incluídos, tais como características metodológicas, dos participantes e das intervenções, estão apresentadas nos **Quadro Y**, **Quadro Z** e **Quadro AA**, respectivamente.

Os onze estudos incluídos foram conduzidos em oito países diferentes. Especificamente, houve dois estudos da Grécia, um da Jordânia, dois do Irã, um da Macedônia, um de Omã, um da Espanha, um da Turquia e dois dos Estados Unidos.

Todos os estudos incluídos apresentaram delineamento observacional. Dentre eles, 10 foram classificados como séries retrospectivas de casos, com dados obtidos de prontuários médicos, enquanto um estudo foi prospectivo.

No contexto dos critérios de diagnóstico para a inclusão de pacientes nos estudos, a maioria deles utilizou uma combinação de um ou mais critérios para confirmar o diagnóstico. Os critérios mais frequentemente utilizados foram o Teste de Aglutinação Padrão (STAT) com título igual ou superior a 1:160, cultura de sangue e avaliação de sinais e sintomas clínicos.

Em relação ao ano de publicação dos estudos, três estudos foram conduzidos antes dos anos 2000, entre os anos de 1996 a 1999. Outro conjunto de estudos foi realizado entre 2000 e 2010 (3 estudos), e os estudos restantes (5 estudos) foram conduzidos a partir de 2011, sendo o estudo mais recente publicado em 2016. O período de acompanhamento do estudo variou dependendo da disponibilidade de prontuários dos pacientes e dos critérios de monitoramento. Os períodos de acompanhamento variaram desde acompanhamentos de curto prazo de um mês, até estudos de longo prazo com acompanhamento estendendo-se até 7 anos.

Nesta revisão, os 11 estudos apresentaram um total de 1.156 crianças. Entre as crianças incluídas, 647 (56%) eram do sexo masculino e 509 (44%) eram do sexo feminino, demonstrando o mesmo padrão de proporção em cada estudo individual.

Entre os estudos que realizaram a identificação das espécies, os resultados revelaram que a espécie mais identificada foi a *Brucella melitensis (B. melitensis)*, seguida de *Brucella abortus (B. abortus)*, identificada em uma proporção menor. As principais manifestações clínicas observadas nos pacientes incluídos foram: febre (variando de 75% a 100% dos casos), sudorese (variando de 3,9% a 64% dos casos), artralgia (variando de 24% a 100% dos casos) e artrite (variando de 19,0% a 62,5% dos casos). Outras manifestações identificadas incluíram dor abdominal, dor de cabeça, dor nas costas, calafrios, fadiga, hepatomegalia, esplenomegalia e outras. A maioria dos estudos não relatou a forma clínica da doença. A duração dos sintomas variou de 0 a 360 dias.

Quadro Y. Principais características metodológicas dos estudos que avaliaram o tratamento da brucelose humana em crianças

Estudo	País (n)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de seguimento	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão
Galanakis et al., 1996 [242]	Grécia (52)	Série de casos retrospectiva	1979 a 1993	O seguimento foi realizado de acordo com a resposta individual	STAT≥1:160 e/ou cultura de sangue	Crianças hospitalizadas com brucelose no Departamento Pediátrico Universitário
Sánchez-Tamayo et al., 1997 [243]	Espanha (34)	Série de casos prospectiva	Março 1993 a fevereiro 1995	6 meses após o final do tratamento. 9,2 meses intervalo (6-20 meses)	Sinais e sintomas clínicos, STAT ≥ 1:160 ou ≥ 1:320 para o teste de *Coombs* anti-*Brucella*, ou soroconversão de um dos testes sorológicos com aumento de 4 vezes ou mais no título inicial em duas amostras de soro e/ou cultura de sangue	Crianças ≤ 14 anos de idade diagnosticadas na Unidade de Doenças Infecciosas Pediátricas do Hospital Regional de Málaga, Espanha, ou nos Departamentos Pediátricos de dois hospitais distritais dependentes
Issa et al., 1999 [244]	Jordânia (68)	Série de casos retrospectiva	NR	Pelo menos 6 meses	Qualquer um dos seguintes: sinais e sintomas clínicos com cultura de sangue positiva ou STAT ≥ 1:160 e/ou aumento do título	NR
El-Amin et al., 2001 [245]	Omã (375)	Série de casos retrospectiva	Setembro 1995 a setembro 1998	6 meses	O diagnóstico foi baseado em critérios clínicos e confirmado de acordo com os critérios de definição de caso da Organização Mundial da Saúde (OMS): cultura de sangue positiva ou STAT≥1:160	Todos os pacientes ≤ 13 anos de idade diagnosticados com brucelose
Makis et al., 2005 [246]	Grécia (20)	Série de casos retrospectiva	NR	Pelo menos 8 meses	Sinais e sintomas clínicos com cultura de sangue positiva ou STAT ≥ 1:160	Crianças hospitalizadas por brucelose no Departamento Pediátrico do Hospital Universitário de Ioannina

Estudo	País (n)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de seguimento	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão
Shen et al., 2008 [247]	EUA (20)	Série de casos retrospectiva	Janeiro 1993 a janeiro 2005	1-9 meses	Sinais e sintomas clínicos com cultura positiva de fluido corporal estéril ou STAT ≥ 1:160	A inclusão na revisão foi baseada em um diagnóstico clínico e laboratorial de brucelose, seguido pelo tratamento antimicrobiano adequado
Logan et al., 2011 [248]	EUA (21)	Série de casos retrospectiva multicêntricas	Janeiro 1986 a dezembro 2008	2 anos	Sinais e sintomas clínicos com cultura positiva de fluido corporal estéril ou teste de aglutinação ≥ 1:160. O diagnóstico confirmado foi baseado no isolamento de espécies de *Brucella* em culturas de sangue, medula óssea, líquido cefalorraquidiano, outros locais estéreis ou em amostras de tecido	Casos de *Brucella* ocorrendo em crianças <18 anos de idade
Zamani et al., 2011[249]	Irã (24)	Série de casos retrospectiva	1997 a 2005	1 ano	STAT>1/160 e 2ME ≥1/40. Culturas bacterianas foram realizadas em todos os pacientes	Foram revisados os prontuários hospitalares de crianças com diagnóstico confirmado de brucelose que foram internadas na enfermaria de doenças infecciosas e no departamento de pediatria entre 1997 e 2005
Bosilkovski et al., 2015[250]	Macedônia (317)	Série de casos retrospectiva	Janeiro 1989 a dezembro 2011	A mediana foi de 6 meses, variando de 0 a 84 meses	Sinais e sintomas na presença de STAT (1/160), de teste de *Coombs* para *Brucella* (1/320) ou do ensaio Brucellacapt (>1/320), de acordo com o período do estudo	Pacientes com brucelose ≤ 15 anos de idade
Çıraklı et al., 2015 [251]	Turquia (52)	Série de casos retrospectiva	Janeiro 2008 a dezembro 2013	NR	STAT ≥1/160, isolamento de *Brucella* sp. em cultura de fluido corporal estéril com sintomas e sinais clínicos	Casos pediátricos diagnosticados com brucelose e internados no Hospital Pediátrico da Faculdade de Medicina da

Estudo	País (n)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de seguimento	Critérios diagnósticos	Critérios de inclusão
						Universidade Ondokuz Mayis
Roushan et al., 2016 [252]	Irã (173)	Série de casos retrospectiva	Abril 2005 a dezembro 2015	NR	STAT ≥1/160 e 2ME ≥1/80 com sintomas e sinais clínicos	Pacientes com brucelose ≤ 15 anos de idade

Legenda: NR: não relatado, STAT: teste de aglutinação padrão; 2ME: 2-mercaptoetanol.

Quadro Z. Características da população pediátrica incluída nos estudos que avaliaram o tratamento da brucelose humana em crianças

Estudo	Idade (anos) média±DP, (intervalo)	Gênero masculino/feminino	Manifestações clínicas (%)	Forma clínica	Caracterização das espécies de *Brucella*	Duração dos sintomas (dias) Média ± DP (intervalo)
Galanakis et al., 1996[242]	NR (1.3-14)	31/21	Febre (88%), Artralgia (62%), Mal-estar (29%), Mialgia/dor de cabeça (21%), Sudorese (19%), Sintomas gastrointestinais (19%), Erupção cutânea (12%), Tosse (12%), Manifestações do sistema nervoso central (2%), Manifestações cardíacas (2%), Esplenomegalia (52%), Hepatomegalia (33%).	NR	*B. melitensis* (21,2%) *B. abortus* (2%)	16±NR (1 a 90)
Sánchez-Tamayo et al., 1997[243]	8,3 (2,3-13,9)	24/10	NR	Localizada: 5/34 (osteoarticular) Forma aguda: NR	NR	20,5 (5 a 75)
Issa et al., 1999 [244]	NR (3-14)	40/28	Artralgia (78%); febre (75%); sudorese (60%); artrite (56%); esplenomegalia (34%) e hepatomegalia (25%).	NR	NR	NR
El-Amin et al., 2001[245]	5,6 ± 3,34 (7m - 12)	201/174	Febre (91%), Sudorese (57%), Dor nos membros (55%), Artrite em uma única articulação (40%), Esplenomegalia (23%), Dor nas costas (20%), Hepatomegalia (18%), Adenopatia (11%), Artrite em múltiplas articulações (10,5%).	NR	*B. melitensis* (74%) *B. abortus* (26%)	18 ± 9,61
Makis et al., 2005[246]	Mediana 9,5 (3m - 11)	11/09	Todas as crianças apresentaram febre e artralgia ou mialgia.	NR	*B. melitensis*	NR
Shen et al., 2008[247]	7,85 (2-18)	10/10	Febre (80%), Artrite (25%),	NR	*B. melitensis* (90%)	(7 a 120)

Estudo	Idade (anos) média±DP, (intervalo)	Gênero masculino/feminino	Manifestações clínicas (%)	Forma clínica	Caracterização das espécies de *Brucella*	Duração dos sintomas (dias) Média ± DP (intervalo)
			Calafrios (25%), Artralgia (75%), Perda de peso (5%), Fadiga (5%), Dor generalizada (5%), Falta de energia (5%), Dor abdominal (25%), Dor de cabeça (15%).			
Logan et al., 2011[248]	mediana 6,5 (2-14)	13/08	Febre (95%), Sintomas constitucionais (76%), Anorexia (48%), Fadiga (33%), Calafrios (24%), Perda de peso (24%), Mialgias/Artralgias (24%), Dor abdominal (24%). %), Vômitos e/ou diarreia (24%), Dor de garganta (19%), Distúrbios neuropsiquiátricos (10%), Outros (29%), Esplenomegalia (60%), Hepatomegalia (55%), Artrite (35%), Sacroileíte (15%), Joelho (10%), Quadril (10%), SNC (15%), Osteomielite (10%), Cardíaca (10%), Adenite mesentérica (5%).	NR	NR	15 ± NR (0 a 9 meses)
Zamani et al., 2011[249]	7,4±3,71 (2-12)	14/10	Febre (87,5%), fadiga (75%), dor de cabeça (58,3%), calafrios (45,8%), suores noturnos (41,7%) e perda de peso (20,8%). esplenomegalia clinicamente evidente (25%) e hepatomegalia (16,7%). Monoartrite (62,5%) e poliartrite (37,5%).	NR	*B. melitensis* (17%)	NR
Bosilkovski et al., 2015[250]	mediana 9 (7 m - 14 a)	201/116	Febre (78%), Mal-estar (60%), Sudorese (64%), Artralgia	NR	NR	21 (3 a 360)

Estudo	Idade (anos) média±DP, (intervalo)	Gênero masculino/feminino	Manifestações clínicas (%)	Forma clínica	Caracterização das espécies de *Brucella*	Duração dos sintomas (dias) Média ± DP (intervalo)
			(72%), Perda de peso (10%), Dor de cabeça (33%), Hepatomegalia (68%), Esplenomegalia (53%).			
Çıraklı et al., 2015[251]	11 (2-17)	42/10	Febre 39 (75%), artralgia 28 (53,8%), dor nas pernas 16 (30,8%), fadiga 10 (19,2%), perda de peso 4 (7,7%), epistaxe 3 (5,7%), sudorese noturna 2 (3,9%), esplenomegalia 23 (44,2%), hepatomegalia 22 (42,3%), artrite 10 (19,2%); Petéquias 3 (5,7%); epididimorquite 1 (1,9%).	Aguda (57,7%) Subaguda (42,3%)	*B. melitensis* (65,2%)	NR
Roushan et al., 2016[252]	NR	65/108	Febre (107 - 61,8%), sudorese (77 - 44,5%), artralgia (90 - 52%), artrite (46 - 26,6%), sacroileíte (13 - 7,5%) e espondilite (46 - 26,6%).	NR	NR	NR

Legenda: DP: desvio padrão, NR: não relatado, a: anos, d: dias, m: meses, SNC: Sistema Nervoso Central.

Quadro AAJ. Características das intervenções para tratamento da brucelose humana em crianças

Estudo	Tratamento descrito para faixa etária	Intervenção (n tratado)	Dose	Duração do tratamento	Insucesso	
					Recidiva n (%)	Falha Terapêutica n (%)
Galanakis et al., 1996[242]	<8 anos	SMX-TMP + STP* (24)	SMX-TMP: 6-8 mg/kg/d STP: 20-30mg/kg/d*	21 dias (3s)	1 (2%)	NR
Sánchez-Tamayo et al., 1997[243]	<8 anos	TMP-SXM + GT*** (13)	TMP-SXM: 8-10mg TMP/kg/d GT: 5mg/kg/d***	21 dias (3s)	4 (30%)	NR
Issa et al., 1999[244]	<8 anos	TMP-SXM + RF (10)	NR	42d (6s)	2 (20%)	NR
		TMP-SXM + STP* (7)	NR	42d (6s)	0 (0%)	NR
		RF + STP* (5)	NR	42d (6s)	1 (20%)	NR
		TMP-SXM + GT*** (9)	NR	42d (6s)	5 (55,6%)	NR
		RF + GT*** (3)	NR	42d (6s)	3 (100%)	NR
		TMP-SXM + RF (10)	NR	42d (6s)	2 (20%)	NR
El-Amin et al., 2001[245]	<7 anos	TMP-SXM + RF (345)	TMP-SXM: 10/50 mg/kg/d RF: 15 mg/kg/d	42d (6s)	0 (0%)	NR
Makis et al., 2005[246]	< 10 anos	TMP-SXM + RF (16)	NR	42d (6s)	3 (31,8%)	NR
Shen et al., 2008 [247]	<8 anos	TMP-SXM + RF e/ou GT (9)	NR	21d a 42d (3 a 6s)	3 (33,3%)	1 (11,1%)
Logan et al., 2011[248]	< 10 anos	TMP-SMX (5)	NR	≤ 21 dias (3s)	2 (40%)	0 (0%)
		TE (1)	NR	42 d (6 s)	1 (100%)	0 (0%)
		TMP-SXM + GT (2)	NR	≥ 42 d (6 s)	1 (50%)	2 (100%)
		TMP-SXM + RF (3)	NR	≥ 42 d (6 s)	0 (%)	0 (%)
		TMP-SXM + RF + GT (1)	NR	≥ 42 d (6s)	0 (%)	0 (%)
		TE ou DX + G (2)	NR	21 dias (3s)	0 (%)	0 (%)

Estudo	Tratamento descrito para faixa etária	Intervenção (n tratado)	Dose	Duração do tratamento	Insucesso	
					Recidiva n (%)	Falha Terapêutica n (%)
		TE ou DX + RF (1)	NR	≥ 42 d (6s)	0 (%)	0 (%)
		DX + RF + GT (1)	NR	≥ 42 d (6s)	0 (%)	0 (%)
Zamani et al., 2011[249]	<8 anos	TMP-SXM + GT (13)	TMP-SXM: 10 mg/kg/d GT: 5-7 mg/kg/d	42 d (6s)	0 (%)	0 (%)
Bosilkovski et al., 2015[250]	<8 anos	TMP-SXM + RF + GT (43)	TMP-SXM: 10-12 mg/kg/d FR: 15–20 mg/kg/d GT: 5 mg/kg/d	45 d	4 (9,3%)	NR
		TMP-SXM + RF (74)		45 d	4 (5,4%)	NR
		TMP-SXM + GT (13)		45 d	0 (%)	NR
Çıraklı et al., 2015[251]	<8 anos	TMP-SXM + RF (52)	NR	42 d (6s)	11 (21,2%)	NR
Roushan et al., 2016[252]	<10 anos	TMP-SXM + RF (41)	NR	45 dias	2 (0,04%)	NR

Legenda: a) A falha do tratamento foi considerada como falha terapêutica ou falha terapêutica + recidiva; DX: doxiciclina; FR: rifampicina; STP: estreptomicina; GT: gentamicina; SMX-TMP: trimetoprima-sulfametoxazol; TE: tetraciclina; NR: não relatado, d: dias; s: semanas; *STP por via intramuscular por 2 semanas; **STP por via intramuscular por 3 semanas; **GT intramuscular por 5 a 7 dias.

Resumo das evidências:

A revisão sistemática conduzida com foco no tratamento da brucelose humana em crianças com idade até 10 anos revelou uma lacuna significativa no que se refere a ensaios clínicos randomizados. Não foram identificados estudos com este delineamento que avaliassem especificamente o tratamento da brucelose humana na população pediátrica. Em consequência, há uma carência de estudos comparativos que abordem a eficácia e a segurança dos tratamentos existentes para essa faixa etária.

A partir dos estudos observacionais incluídos nesta revisão, foi possível identificar e extrair dados de cinco abordagens terapêuticas distintas para a faixa etária estudada: 1) Sulfametoxazol associado a Trimetoprima (SMX + TMP), 2) SMX + TMP associado a rifampicina, 3) SMX + TMP associado a aminoglicosídeos, 4) Rifampicina associado a aminoglicosídeos, 5) SMX + TMP associado a rifampicina e a aminoglicosídeos.

A duração do tratamento com os antimicrobianos avaliados variou entre os estudos, sendo classificada como de curta duração (21 dias)[101,253,254] e de longa duração (42 dias ou mais)[98,99,255–260].

Os esquemas de dupla terapia com sulfametoxazol + trimetoprima associado a rifampicina e com sulfametoxazol associado a trimetoprima e a aminoglicosídeos foram os mais relatados, por 7 e 5 estudos, respectivamente[98,101,254,257,259].

A taxa sumarizada de insucesso variou entre 2% e 40% entre os esquemas terapêuticos avaliados. No entanto, para alguns esquemas terapêuticos, apenas um estudo foi identificado: SMX + TMP em monoterapia[253], rifampicina + aminoglicosídeos[257], e a tripla terapia com SMX + TMP associado a rifampicina e a aminoglicosídeo[98]. Para os esquemas mais utilizados no tratamento da brucelose humana em crianças, as taxas de insucesso sumarizadas foram 2% (IC95%: 0,0-0,49) e 13% (IC95%: 0,06-0,29) para SMX + TMP associado a aminoglicosídeos e SMX + TMP associado a rifampicina, respectivamente (**Tabela H**). Nenhum dos estudos incluídos avaliou os desfechos de taxa de eventos adversos e tempo para a defervescência.

Tabela H. Taxa de insucesso (IC95%) por esquema de tratamento

Intervenção	Estudos	Eventos	Total de participantes	Taxa de insucesso sumária (IC95%)
Sulfametoxazol-trimetoprima	1	1	5	0,40 (0,10-0,80)
Sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina	7	46	581	0,13 (0,06-0,29)
Sulfametoxazol-trimetoprima + aminoglicosídeos	5	9	85	0,02 (0,00-0,49)
Rifampicina + aminoglicosídeos	1	1	5	0,20 (0,03-0,69)
Sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina + aminoglicosídeos	1	4	43	0,09 (0,04-0,22)

Avaliação do Risco de Viés e Certeza da Evidência:

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentam desenho correspondente a séries de casos, que compreendem um conjunto de pacientes com características comuns usado para descrever algum aspecto clínico, fisiopatológico ou operacional de uma doença. Nestes estudos não foram observados grupos de comparação, sendo apresentados casos prevalentes em uma amostra por conveniência[147]. Assim, as pontuações obtidas na Lista de Verificação de Avaliação Crítica de Estudos de Série de Casos do JBI (em um total de 10 pontos) variaram de 4 a 9 pontos (**Quadro BB**). Os domínios que receberam mais penalidades foram a inclusão completa de participantes e relato claro das características demográficas dos participantes.

Quadro BB. Descrição geral da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática avaliando intervenções terapêuticas para a brucelose na população pediátrica

Estudo/ano	Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição em todos os participantes incluídos na série de casos?	A série de casos teve inclusão consecutiva dos participantes?	A série de casos teve inclusão completa de todos os participantes?	Houve relato claro das características demográficas dos participantes no estudo?	Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	Os resultados ou acompanhamentos dos casos foram relatados de forma clara?	Houve relato claro das informações demográficas do(s) local(is) de apresentação/clínica?	A análise estatística foi adequada?
Galanakis et al., 1995	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Sánchez-Tamayo et al., 1997	SIM	SIM	SIM	INCERTO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	INCERTO
Issa et al., 1999	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO
El-Amin et al., 2001	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
Makis et al., 2005	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	INCERTO
Shen et al., 2008	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO
Logan et al., 2011	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Zamani et al., 2011	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Bosilkovski et al., 2015	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Çıraklı et al., 2015	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
Roushan et al., 2016	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	INCERTO

Legenda: NA: não se aplica

A **Tabela I** apresenta os resultados das meta-análises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para o desfecho da taxa de insucesso. A certeza da evidência para todos os esquemas terapêuticos avaliados foi classificada como "muito baixa". Esta classificação sugere que há uma confiança limitada nos efeitos estimados para taxa de recidiva.

A decisão de rebaixar a certeza da evidência foi fundamentada em várias razões específicas relacionadas ao desenho dos estudos e à natureza dos dados disponíveis.

Primeiramente, a fonte de informação que embasou a análise provém de séries de casos. Esse tipo de estudo, por sua natureza observacional impede de estabelecer relações causais. Além disso, a ausência de grupos comparadores nos estudos avaliados limita a capacidade de discernir a eficácia de uma intervenção em relação a outra.

Durante essa revisão, foram encontrados cinco principais esquemas terapêuticos utilizados para tratar brucelose humana na população pediátrica até 10 anos de idade. Portanto, fica evidente a heterogeneidade da conduta terapêutica para essa população, o que torna desafiador fazer uma recomendação única.

Faz-se necessária a realização de ensaios clínicos randomizados que abordem essas lacunas para uma compreensão mais aprofundada e confiável dos desfechos avaliados.

Tabela I. Avaliação da certeza da evidência pelo GRADE dos estudos que avaliaram taxa de recidiva após tratamento de brucelose humana na população pediátrica com até 10 anos de idade

Avaliação da certeza da evidência							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimicrobianos	qualquer comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sulfametoxazol-trimetoprima (monoterapia)												
1	Série de casos	não grave[a]	não grave[b]	grave[c]	muito grave[d]	Nenhum	1/5 (0,40, 95% IC 0,10-0,80)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina												
7	Série de casos	muito grave[e]	muito grave[f]	grave[c]	muito grave[d]	Nenhum	46/581 (0,13, 95% IC 0,06-0,29)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Sulfametoxazol-trimetoprima + aminoglicosídeos												
5	Série de casos	muito grave[e]	muito grave[f]	muito grave[g]	muito grave[d]	Nenhum	9/85 (0,02, 95% IC 0,00-0,49)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Rifampicina + aminoglicosídeos												
1	Série de casos	grave[h]	não grave[b]	grave[c]	muito grave[d]	Nenhum	1/5 (0,20, 95% IC 0,03-0,69)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina + aminoglicosídeos (Terapia tripla)												
1	Série de casos	não grave[a]	não grave[b]	grave[c]	muito grave[d]	Nenhum	4/43 (0,09, 95% IC 0,04-0,22)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

Explicações:

a. O risco de viés foi julgado como não grave, considerando aplicação da ferramenta JBI.

b. Uma vez que a medida sumária provém de um estudo, a heterogeneidade foi considerada não grave.

c. Considerou-se grave pela ausência de comparador, gerando evidência indireta nas análises em crianças.

d. Considerou-se muito grave devido ao amplo intervalo de confiança encontrado na sumarização das taxas de recidiva.

e. O risco de viés foi julgado como muito grave, considerando aplicação da ferramenta JBI. Além disso, um estudo ou mais apresentou risco de viés muito alto.

f. Elevada heterogeneidade identificada na sumarização dos estudos.

g. Considerou-se muito grave pela ausência de comparador, gerando evidência indireta nas análises em crianças. Além disso, foi sumarizado todos os medicamentos pertencentes à classe de aminoglicosídeos, não se fazendo distinção entre eles.

h. O risco de viés foi julgado como grave, considerando aplicação da ferramenta JBI.

Formulação de recomendações pelo método GRADE (*Evidence to decision table - EtD*)

Apresenta-se o processo de formulação de recomendações por meio de um painel de especialistas conduzido em outubro de 2023. Nesse painel foram formuladas recomendações sobre o uso dos esquemas terapêuticos para o tratamento da brucelose humana em crianças, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas e apoiado pela síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador.

A **Tabela J** apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do sulfametoxazol + trimetropima + rifampicina para o tratamento da brucelose humana em crianças menores de 10 anos, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela J. Processo de tomada de decisão referente ao uso do sulfametoxazol + trimetropima + rifampicina para o tratamento da brucelose humana em crianças menores de 10 anos

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis	Moderado	A taxa de recidiva da doença é relativamente baixa para todas as combinações avaliadas. Esses resultados referem-se à forma clínica dominante aguda encontrada na maioria dos estudos. Sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina: taxa de cura 92,3% (Roushan et al., 2006, ensaio clínico) Não foi possível extrair dos estudos o nível de gravidade da doença. Porém alguns estudos (Çıraklı et al., 2015, Shen et al., 2008, 2015, Bosilkovski et al., Tsolia et al., 2002; Zamani et al., 2011) relataram a adição de aminoglicosídeos à terapia dupla em pacientes com envolvimento osteoarticular e/ou graves.
Efeitos indesejáveis	Moderado	Sulfametoxazo + trimetoprima: 1,9% desenvolveram erupção cutânea alérgica (1 paciente- Çıraklı et al., 2015) Galanakis et al., 1995, relataram que o tratamento foi bem tolerado e que os pacientes não desenvolveram efeitos adversos, porém a duração de tratamento foi de apenas 3 semanas. rifampicina pode causar náuseas e vômitos, o que pode inviabilizar o tratamento pela via oral (El-Amin et al., 2001) sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina: 1,75% desenvolveram hepatite induzida por tratamento (Nabi et al., 1992) Aminoglicosideos: Nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade, além da sua via de administração injetável.
Certeza da evidência:	Muito baixa	GRADE: certeza da evidência muito baixa para todas as comparações Não houve argumento para alterar a certeza da evidência.
Balanço de efeitos	Favorece a intervenção	A taxa de recidiva é baixa e eventos adversos em geral são leves e em baixa frequência. Não é possível distinguir a eficácia comparativa em relação aos tratamentos, sendo que todos mostraram uma resposta adequada da taxa de recidiva (RS com meta-análise).

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
		Considerando a sintomatologia da doença, os benefícios de tratar com o esquema proposto são maiores que os riscos identificados na literatura. Votação: Houve divergência no voto do painel (favorece = 3, não há diferença =2)
Recursos necessários:	Custos e economias insignificantes	Sulfametoxazol-trimetoprima +rifampicina por 42 dias R$61,96 a R$80,47 - custo, assumindo peso médio das crianças igual a 20 quilos e 42 dias de tratamento (9 frascos sulfametoxazol+trimetropima) Painel considerou o custo como custo irrisório Votação 5 de 5
Equidade:	Provavelmente aumentou	Padronização de um esquema de tratamento oral com posologia facilitada em qualquer localidade. Rifampicina não é amplamente disponibilizada, compra centralizada pelo Ministério da Saúde, podendo ser esse contexto uma barreira ao acesso. Avaliar o uso de mais de uma alternativa, melhora a equidade no sentido de permitir tratamento oral em pacientes cuja internação seria dificultada, ou em permitir o tratamento injetável em pacientes com baixa adesão ou intolerantes ao tratamento oral. Votação: 4 de 5
Aceitabilidade:	Sim	PACIENTE SMZ+TMP antimicrobiano usado com frequência na população pediátrica (suspensão oral 2x ao dia) GESTOR E PROFISSIONAL Não é uma tecnologia complexa de ser adotada e não requer grandes mudanças em termos organizacionais ou estruturais dos serviços de saúde O uso de aminoglicosídeos (injetável) (aceitabilidade de pacientes e profissionais) Acondicionamento do medicamento (paciente e serviço de saúde) Experiência do especialista relatada sobre perfil de evento adverso mais grave para aminoglicosídeos. Experiência de outro especialista relatada sobre a preferência para uso dos aminoglicosídeos de 7-14 dias, sem problemas com eventos adversos. Votação 4/5 (sim)
Viabilidade de implementação:	Sim	Já está disponível na RENAME (SMZ-TMX- CBAF e rifampicina no CESAF) e são fornecidos pelo SUS. Votação 5/5 (sim)

Fonte: Autoria própria.

Recomendação:

Recomendação a favor condicional ao uso de sulfametoxazol-trimetropim +rifampicina no tratamento de crianças menores de 10 anos diagnosticadas com brucelose devido à baixa certeza da evidência.

Considerações para subgrupos: Não houve definições de grupo.

Considerações para implementação: discutir medidas para melhorar o acesso à rifampicina.

Monitoramento e avaliação: Monitorar resistência antimicrobiana e toxicidade

Prioridades em pesquisa: Dados demográficos acurados, desfechos em estudos bem delineados.

QUESTÃO 4: Qual é a eficácia e a segurança de esquemas de antimicrobianos para o tratamento da brucelose humana em gestantes?

Recomendação: Condicional a favor para o uso sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina para o tratamento da brucelose humana em gestantes (certeza da evidência muito baixa).

A resposta dessa pergunta foi obtida a partir de uma estratégia ampla que incluiu a elaboração de uma revisão sistemática da literatura sobre o tratamento da brucelose humana em gestantes e a seguinte pergunta de pesquisa: Qual é a eficácia e segurança das estratégias terapêuticas com antimicrobianos para o tratamento da brucelose humana em gestantes?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Casos confirmados de brucelose humana em gestantes.

Intervenção: Monoterapia ou terapia combinada de antimicrobianos indicados para o tratamento da brucelose humana.

Comparador: Monoterapia ou terapia combinada de antimicrobianos indicados para o tratamento da brucelose humana, placebo ou nenhum tratamento.

Desfechos: Insucesso da terapia (falha terapêutica e/ou recidiva), tempo para a defervescência, eventos adversos gerais e eventos adversos obstétricos.

Métodos e Resultados da Busca

Foi realizada a busca sistematizada da literatura nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *Embase*, *Cochrane Library* e LILACS (via BVS) até a data 11 de maio de 2023 (atualizada até 12 de dezembro de 2023). As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro CC**.

Quadro CC. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o tratamento da brucelose humana em gestantes

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE (via Pubmed)	**População:** **#1** (Brucellosis[MeSH Terms]) OR (Brucellosis) OR (Brucelloses) OR (Malta Fever) OR (Fever, Malta) OR (Gibraltar Fever) OR (Fever, Gibraltar) OR (Rock Fever) OR (Fever, Rock) OR (Cyprus Fever) OR (Fever, Cyprus) OR (Brucella Infection) OR (Brucella Infections) OR (Infection, Brucella) OR (Undulant Fever) OR (Fever, Undulant) OR (Brucella abortus) OR (Brucella canis) OR (Brucella melitensis) OR (Brucella ovis) OR (Brucella suis) **População:** **#2** "pregnan*"[All Fields]	471
	Intervenção: **#3** (therapeutics[MeSH Terms] OR antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (antibiotics[MeSH Terms]) OR (Therapeutics) OR (Therapeutic) OR (Therapy) OR (Therapies) OR (Treatment) OR (Treatments) OR (Anti-Bacterial Agents) OR (Agents, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agents) OR (Antibacterial Agents) OR (Agents, Antibacterial) OR (Antibacterial Agent) OR (Agent, Antibacterial) OR (Anti-Bacterial Compounds) OR (Anti Bacterial Compounds) OR (Compounds, Anti-Bacterial) OR (Anti-Bacterial Agent) OR (Agent, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agent) OR (Anti-Bacterial Compound) OR (Anti Bacterial Compound) OR (Compound, Anti-Bacterial) OR (Bacteriocidal Agents) OR (Agents, Bacteriocidal) OR (Bacteriocidal Agent) OR (Agent, Bacteriocidal) OR (Bacteriocide) OR (Bacteriocides) OR (Anti-Mycobacterial Agents) OR (Agents, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agents) OR (Anti-Mycobacterial Agent) OR (Agent, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agent) OR (Antimycobacterial Agent) OR (Agent, Antimycobacterial) OR (Antimycobacterial Agents) OR (Agents, Antimycobacterial) OR (Antibiotics) OR (Antibiotic)	
	#4 #1 AND #2 AND #3	
EMBASE	**População:** **#1** ('brucellosis'/exp OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella'/exp OR 'brucella' OR 'brucella contamination' OR 'brucella abortus'/exp OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella canis'/exp OR 'brucella melitensis'/exp OR 'brucella melitensis' OR 'micrococcus melitensis' OR 'brucella ovis'/exp OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis'/exp OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis') **População:** **#2** pregnan* **Intervenção:** **#3** 'therapy' OR 'combination therapy' OR 'disease therapy' OR 'disease treatment' OR 'diseases treatment' OR 'disorder treatment' OR 'disorders treatment' OR 'efficacy, therapeutic' OR 'illness treatment' OR 'medical therapy' OR 'medical treatment' OR 'multiple therapy' OR 'polytherapy' OR 'somatotherapy' OR 'therapeutic action' OR 'therapeutic efficacy' OR 'therapeutic trial' OR 'therapeutic trials' OR 'therapeutics' OR 'therapy, medical' OR 'treatment effectiveness' OR 'treatment efficacy' OR 'treatment, medical'	175
	#4 #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	
Cochrane Library	**População:** **#1** MeSH descriptor: [Brucellosis] explode all trees **População:** **#2** 'brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR	27

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis"brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis'):ti,ab,kw **População:** **#3** (pregnan*):ti,ab,kw **Intervenção:** **#4** ((('therapy' OR 'combination therapy' OR 'disease therapy' OR 'disease treatment' OR 'diseases treatment' OR 'disorder treatment' OR 'disorders treatment' OR 'efficacy, therapeutic' OR 'illness treatment' OR 'medical therapy' OR 'medical treatment' OR 'multiple therapy' OR 'polytherapy' OR 'somatotherapy' OR 'therapeutic action' OR 'therapeutic efficacy' OR 'therapeutic trial' OR 'therapeutic trials' OR 'therapeutics' OR 'therapy, medical' OR 'treatment effectiveness' OR 'treatment efficacy' OR 'treatment, medical')) **#5** (#1 OR #2) AND #3 AND #4	
Lilacs (via BVS)	**População** **#1** ((((mh:(brucelose)) OR (brucelose) OR (mh:(brucellosis)) OR (brucellosis) OR (mh:(brucelosis)) OR (brucelosis) OR (febre ondulante) OR (febre de malta) OR (infecçãopor brucella) OR (mh:(brucella)) OR (brucella) OR (mh:(brucella abortus)) OR (brucella abortus) OR (bacterium abortus) OR (mh:(brucella canis)) OR (brucella canis) OR (mh:(brucella melitensis)) OR (brucella melitensis) OR (micrococcus melitensis) OR (mh:(brucella ovis)) OR (brucella ovis) OR (mh:(brucella suis)) OR (brucella suis)))) **População** **#2** (pregnan*) **Intervenção:** **#3** ((((therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies OR treatment OR treatments OR (anti-bacterial agents) OR (agents, anti-bacterial) OR (anti bacterial agents) OR (antibacterial agents) OR (agents, antibacterial) OR (antibacterial agent) OR (agent, antibacterial) OR (anti-bacterial compounds) OR (anti bacterial compounds) OR (compounds, anti-bacterial) OR (anti-bacterial agent) OR (agent, anti-bacterial) OR (anti bacterial agent) OR (anti-bacterial compound) OR (anti bacterial compound) OR (compound, anti-bacterial) OR (bacteriocidal agents) OR (agents, bacteriocidal) OR (bacteriocidal agent) OR (agent, bacteriocidal) OR (bacteriocide) OR (bacteriocides) OR (anti-mycobacterial agents) OR (agents, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agents) OR (anti-mycobacterial agent) OR (agent, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agent) OR (antimycobacterial agent) OR (agent, antimycobacterial) OR (antimycobacterial agents) OR (agents, antimycobacterial) OR (antibiotics) OR (antibiotic))))) **Bases disponíveis após a retirada do MEDLINE do filtro da BVS:** **#4** (db:("LILACS" OR "BINACIS" OR "IBECS")) **#5** #1 AND #2 AND #3 AND #4	11
Total		**684**

Busca realizada em 11/05/23 (atualizada até 12 de dezembro de 2023).

Todos os estudos identificados nas bases foram exportados para o programa *Mendeley*[261], onde as duplicatas foram excluídas. Em seguida, as referências foram enviadas para o aplicativo *Rayyan*[262] para gerenciamento em relação à triagem de títulos e resumos no escopo da revisão. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

(a) Tipos de participantes: Mulheres gestantes com diagnóstico confirmado de brucelose humana.

(b) Tipo de intervenção: Qualquer intervenção terapêutica medicamentosa, placebo ou nenhuma intervenção.

(c) Delineamento dos estudos: Ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou série de casos.

(d) Desfechos: Insucesso da terapia (falha terapêutica e/ou recidiva), tempo para a defervescência, eventos adversos gerais e eventos adversos obstétricos.

(e) Idioma: Estudos publicados em inglês, espanhol e português.

Critérios de exclusão

(a) Tipos de participantes: Pacientes com manifestações secundárias da brucelose humana.

(b) Tipos de estudos: Publicações com informações duplicadas, mantendo-se apenas a primeira publicação original; Estudos com menos de 5 participantes.

Adicionalmente, foram realizadas buscas na literatura cinzenta em duas plataformas: a base Google Acadêmico, com as principais palavras-chave definidas na estratégia de busca, e a base de dados *Opengrey.eu*, um sistema de Informação sobre Literatura Cinzenta da Europa. Além disso, foram realizadas buscas na plataforma *ClinicalTrials.gov*, fornecido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, para identificação de estudos registrados e em andamento. A triagem dos documentos resultantes destas buscas adicionais foi operacionalizada com o apoio de uma planilha Excel®.

A busca identificou 684 artigos nas bases de dados. Após triagem e processo de seleção com base nos critérios de elegibilidade, 6 manuscritos foram incluídos nesta análise descritiva[91–93,263–265]. Todo o processo de seleção e os motivos das exclusões estão resumidos em um fluxograma PRISMA (**Figura V**Figura).

Identificação de estudos por meio de bases de dados e registros

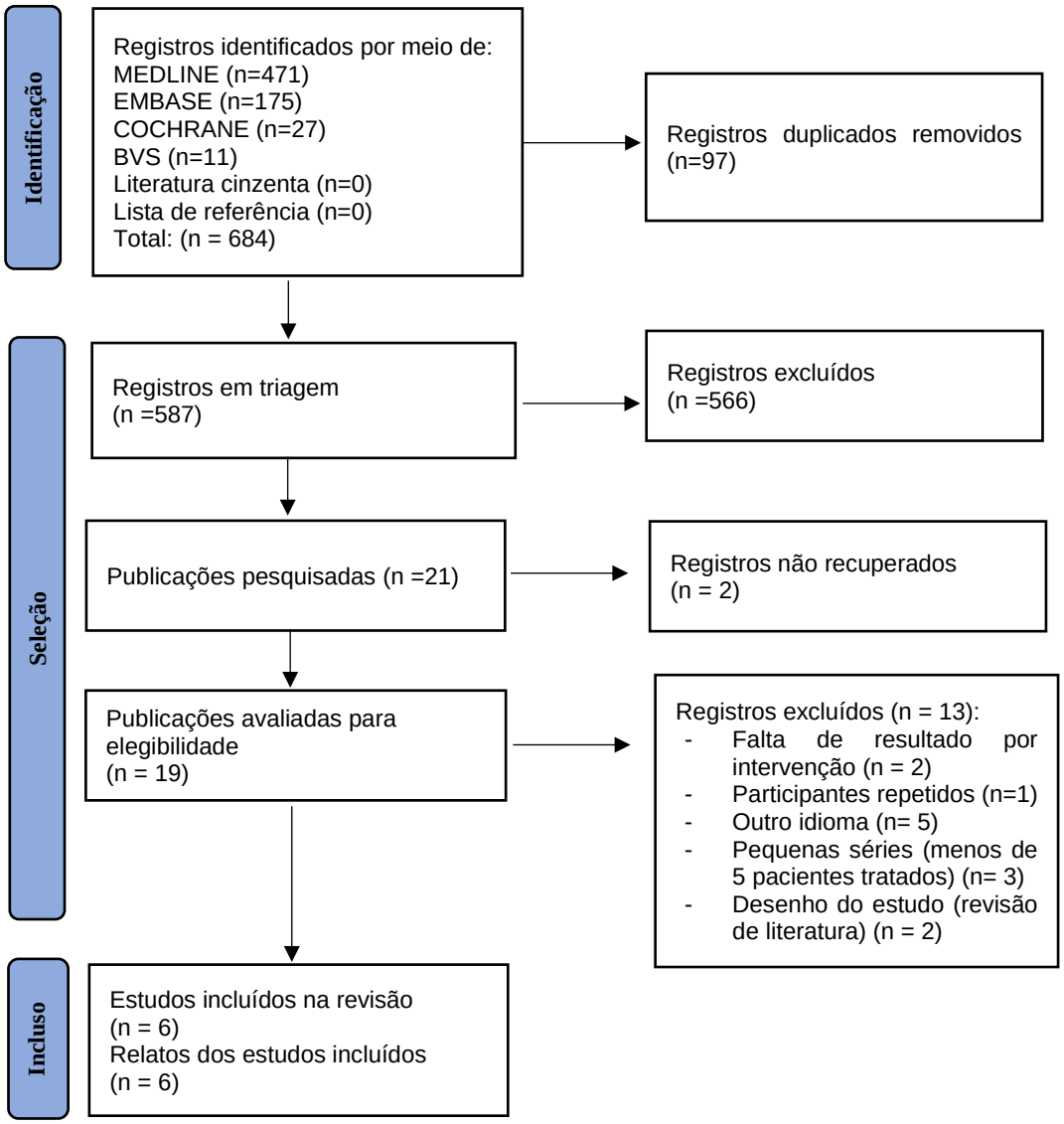


Figura V. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos no tratamento da Brucelose Humana em gestantes

Fonte: Adaptado de Page et al[151]

Análise e Apresentação dos Resultados

As características dos estudos incluídos, compreendendo características metodológicas, dos participantes e das intervenções, estão sumarizadas nos **Quadro DD** e **Quadro EE.**

Quadro DD. Principais características metodológicas dos estudos sobre o tratamento da brucelose humana em gestantes

Autor, ano	País (n)	Delineamento	Período de estudo	Tempo de seguimento	Critério de diagnóstico	Critérios de inclusão
Bosilkovski et al., 2020	República da Macedônia (5)	Série de casos	1995 a 2009	6-36 meses	Sinais e sintomas clínicos, análises laboratoriais (Hb 120 g/L, RBC 4100x1012/L, leucócitos 4,6x109/L, Ne 62%, Pl 200x1012/L, ALT/AST 22/18 U/L, creatinina 64 µ mol /L, VHS 60 mm/h, PCR 64 mg/L, cultura de urina negativa, teste Rosa Bengala positivo, STA 1/1280, teste de *Brucella Coombs* 1/1280).	Nenhuma das pacientes apresentadas tinha história prévia de brucelose, doenças venéreas crônicas, gravidez patológica ou aborto espontâneo.
Inan et al., 2019	Turquia (242)	Observacional retrospectivo multicêntrico	2002 a 2015	Gravidez + período neonatal e após conclusão da terapia	Confirmação clínica e laboratorial, STA (≥ 1:160) ou RBC e/ou isolamento de *Brucella* no sangue humano e /ou placenta e feto abortado.	Gestantes com brucelose com ou sem parto recente/aborto/MFI.
Gulsun et al., 2011	Turquia (39)	Observacional prospectivo	2003 a 2010	Gravidez + período neonatal e durante pelo menos seis meses após o término da terapia	STA teste, teste de *Coombs anti-Brucella* e/ou hemocultura em mulheres grávidas cujos achados clínicos sugeriam brucelose.	Gestantes saudáveis como grupo controle e gestantes que tiveram brucelose.
Roushan et al., 2011	Irã (19)	Série de casos	2000 a 2010	24 meses	Título de STA ≥1/160 e título de 2-mercaptoetanol (2ME) ≥1/80 com achados clínicos compatíveis.	NR
Khan et al., 2001	Arábia Saudita (92)	Observacional retrospectivo	1983 a 1995	NR	Características clínicas compatíveis e título de aglutinina sérica ≥1:320 ou resultado de hemocultura positivo.	NR
Seoud et al., 1991	Líbano (6)	Série de casos	1985 a 1987	8 meses pós-parto	Sinais e sintomas clínicos, teste sorológico utilizando teste em tubo de aglutinação direta e indireta (título direto >1:80 e título indireto >1:160). Todas as culturas eram realizadas em mídia especial.	Mulheres grávidas com brucelose.

Legenda: NR: não relatado, STA: *Standard Tube Agglutination* teste. Hb: hemoglobina. RBC: contagem de eritrócitos. PL: plaquetas. Ne: neutrófilos. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. VHS: velocidade de hemossedimentação. PCR: Reação em Cadeia da Polimerase. U: unidade. L: litros. mg: miligrama. mm/h: milímetros por hora, MFI: morte fetal intrauterina.

Quadro EEK. Características da população gestante incluída nos estudos sobre o tratamento da brucelose humana

Autor, ano	Idade média±DP (intervalo) anos	Manifestação clínica (%)	Forma clínica	Espécie de *Brucella*	Duração dos sintomas
Bosilkovski et al., 2020	25,8 ± 3,2 (20 – 29)	Caso 1 (lombalgia, mal-estar, sudorese, dor de cabeça e temperatura de 38,4ºC). Caso 2 (temperatura de 39ºC, febre, mal-estar, artralgias, sudorese). Caso 3 (mal-estar, dor no quadril direito, temperatura de 39ºC, sudorese noturna, diminuição do apetite e dor de cabeça). Caso 4 (sudorese, mal-estar, cefaleia, diminuição do apetite, artralgias, náuseas e vómitos há 3 semanas). Caso 5 (temperatura de 38,2ºC, sudorese, mal-estar, cefaleia, artralgia e artrite do quadril esquerdo).	NR	NR	Caso 1: duas semanas até o diagnóstico de brucelose. Caso 2: Seis semanas antes da admissão hospitalar Caso 3: Dois meses antes da internação hospitalar Caso 4: 3 semanas Caso 5: Três meses antes de sua internação no hospital
Inan et al., 2019	28,8±6,28 (17–50)	Fraqueza (95,4%), suores noturnos (89,6%), artralgia (88,8%), febre (83,7%), sangramento vaginal (9,1%), dor na virilha (23,5%).	Aguda: 230 (95,0%) Subaguda: 7 (2,9%) Crônica: 5 (2,1%)	*Brucella sp*. (41,8%) *B. melitensis* (64,2%)	Média de 15 (variação de 10 a 21) dias
Gulsun et al., 2011	28.07 (20 - 40)	Artralgia (92,3%), febre (76,9%), mialgia (71,7%), hepatomegalia (28,2%) e esplenomegalia (25,6%).	Aguda: 30 Subaguda: 2 Recorrência: 4	*B. melitensis (NR)*	NR
Roushan et al., 2011	25,0±4,62	Sudorese (57,8%), Febre (42,1%), Dor nas costas ou generalizada (36,8%), Artralgia ou Mialgia (36,8%)	NR	*B. melitensis (4)*	NR
Khan et al., 2001	26,9 (16 – 47)	Febre (41,3%)	Aguda: 92 (100%)	*B. melitensis (16)* *B. abortus (1)* *Não identificado (5)*	NR
Seoud et al., 1991	24,5 (18 – 33)	Febre (100%); mal-estar generalizado (83,3%); fadiga (83,3%); calafrios (66,6%); sudorese (66,6%); dor lombar (66,6%); artralgia (50%); mialgia (50%); cefaleia (33,3%); hepatoesplenomegalia (33,3%)	NR	*B. melitensis (3)*	Febre – Média 3,5 (±3,0) (variação de 2 a 12 semanas)

Legenda: NR: não relatado.

Esta revisão incluiu 6 estudos, quatro foram relatos retrospectivos do tratamento da brucelose humana em gestantes [91,93,263,264], dois estudos prospectivos[92,265], publicados entre 1991 e 2020. Os estudos foram desenvolvidos na República da Macedônia[263], na Turquia [91, 265], no Líbano[264], na Arábia Saudita[93] e no Irã[92]. Ao todo, foram incluídas 403 gestantes, com uma variação amostral variando de 5 a 242 participantes nos estudos.

Os estudos descrevem a utilização de diferentes esquemas terapêuticos, variando entre a mono, dupla e a tripla terapia. O esquema mais utilizado foi a combinação de SMX + TMP associado a rifampicina prescrita para 114 gestantes[263], seguida de ceftriaxona + rifampicina prescrita para 92 gestantes; neste caso, a terapia foi utilizada em apenas um estudo[91]. Bosilkovski et al.[263] incluíram doxiciclina ao esquema contendo SMX + TMP associado a rifampicina após aborto ou nascimento do bebê, enquanto nenhum dos demais estudos mencionou esta recomendação. O esquema triplo contendo SMX + TMP associado a ceftriaxona e a rifampicina foi prescrito para 47 gestantes[91]. A recidiva da doença foi um desfecho relatado em quatro estudos, tendo ocorrido em 10 participantes (3%) após o tratamento e desaparecimento dos sinais e sintomas da doença. Nem todos os estudos associaram este desfecho à terapia utilizada no tratamento das gestantes.

O tempo para a defervescência foi um desfecho encontrado em apenas um estudo[263], variando de dois a quatro dias após tratamento com SMX + TMP associado a rifampicina. Nenhum dos estudos relatou o perfil de segurança geral dos esquemas terapêuticos nas gestantes avaliadas. Inan et al. (2019)[91] destacou ausência de diferença significativa entre as taxas de eventos adversos obstétricos entre gestantes tratadas com SMX + TMP associado a rifampicina vs. ceftriaxona associado a rifampicina (13,9% vs. 13,0%, p = 0.849). Não foi possível realizar comparações entre o desempenho de diferentes esquemas terapêuticos em um mesmo estudo, visto que os resultados foram descritos de forma agregada [91] ou descritos para apenas alguns grupos de participantes[265] ou ainda, incluíram um único participante por esquema terapêutico [263,264].

Desfechos relacionados à gestação foram relatados em todos os estudos. O desfecho aborto foi observado em todos os estudos, com 94 gestantes afetadas (23,3%). Ao todo, estudos relataram 20 nascimentos relacionados a partos pré-termo [91,265] com 10 recém-nascidos apresentando baixo peso ao nascer[265]. Os partos a termo foram relatados em 65 recém-nascidos[92,93,265].

No estudo conduzido por Khan et al. (2011)[93], foram incluídas 92 gestantes, sendo que apenas 41 delas receberam tratamento com antimicrobianos para a brucelose humana. Este tratamento pré-parto apresentou efeito protetor significativo contra a ocorrência de aborto quando comparado ao tratamento inadequado ou a nenhum tratamento (RR: 0,14; IC95%, 0,06-0,37; p > 0,001). No entanto, a incidência de aborto entre 23 pacientes que receberam tratamento com SMX + TMP em monoterapia não foi significativamente diferente daquela de 17 pacientes que receberam tratamento com uma combinação de SMX + TMP associado a rifampicina (P = 0,6). O **Quadro FF** relata os principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão.

Embora os diferentes desfechos, definições adotadas e desenhos dos estudos propostos inviabilizem agrupamentos e comparações para a maioria dos desfechos de interesse, foi possível avaliar a taxa de eventos adversos obstétricos especialmente para a combinação SMX + TMP associado a rifampicina que foi de 16% (IC95% 0,08 a 0,30)[266–268]. Para os demais esquemas, o resultado representa a perspectiva de apenas um estudo.

Quadro FF. Resultados do tratamento da brucelose humana em gestantes a partir de estudos incluídos na revisão.

Autor, ano	Intervenções (n)	Duração do tratamento (dias)	Tempo de seguimento (meses)	Evolução clínica (n/n tratado)	Definição de recidiva	Desfechos obstétricos (n/n tratado)
Bosilkovski et al., 2020	SMX-TMP + RF + DX (1) **	28	36	Recorrência (1/1)	NR	Sangramento vaginal e aborto espontâneo na 13ª semana de gestação (durante tratamento com SMX-TMP + RF) (1/1)
	SMX-TMP + RF (1)	45	12	Defervescência no segundo dia de tratamento (1/1)	NR	Ausência de movimentos fetais na 28ª semana de gestação (3 meses após o término do tratamento antibrucelar) (1/1)
	SMX-TMP + RF + DX (1) **	28	19	Defervescência no terceiro dia de tratamento, cura (1/1)	NR	Nascimento prematuro na 32ª semana de gestação sem sintomas/sinais e *Brucellacapt* negativo (1/1)
	SMX-TMP + RF (1)	45	12	Curar sem recorrência (1/1)	NR	Nascimento prematuro na 32ª semana gestacional, 6 semanas após término do tratamento antibrucelar. Rosa Bengala inicial positivo em bebês e negativo após 9 meses de nascimento (1/1)
	SMX-TMP + RF (1)	45	6	Defervescência no quarto dia de tratamento, cura sem recidiva (1/1)	NR	Parto vaginal espontâneo na 39ª semana de gestação, 3 semanas após o término do tratamento antibrucelar. O bebê apresentou resultados positivos nos testes sorológicos nos primeiros 6 meses, após os quais foram negativos (1/1)
Inan et al., 2019	CFX +RF (92) SMX-TMP + RF (79) SMX-TMP + CFX + RF (47) SMX-TMP + GT/STP (6) CFX + SMX-TMP (3) RF + DX (3) RF + SMX-TMP + GT (3) RF + GT (1) RF+DX+GT (1) CFX (5) CFM (2)	42 – 56 (ou até resolução)	NR	Recorrência DX + RF (1/3)*	Reaparecimento de sinais clínicos e de brucelose após terapia bem-sucedida e cultura positiva ou aumento no título de anticorpos na ausência de sintomas de exposição a *Brucella*.	Complicações obstétricas [b] (CFX + RF 12/92; SMX-TMP + RF 11/79; SMX-TMP + CFX + RF 4/47) Mortalidade materna e neonatal ou sequelas pertinentes nos recém-nascidos (0/242)

Autor, ano	Intervenções (n)	Duração do tratamento (dias)	Tempo de seguimento (meses)	Evolução clínica (n/n tratado)	Definição de recidiva	Desfechos obstétricos (n/n tratado)
Gulsun et al., 2011	SMX-TMP (NR) SMX-TMP + RF (NR) CFX + RF (NR) RF (NR)	42	6	Recorrência SMX-TMP (7/NR)	Anteriormente diagnosticado com brucelose e curado adequadamente, mas os resultados clínicos e laboratoriais tornaram-se novamente positivos.	Nascimentos a termo (16), baixo peso ao nascer (9), partos prematuros (6), aborto no primeiro trimestre (1)*
Roushan et al., 2011	SMX-TMP + RF (13) GT + DX (4) SMX-TMP + DX (1) DX + RF (1)	45 a 60	24	NR	NR	Entregas a prazo (SMX-TMP + RF 8/13) Aborto espontâneo (SMX-TMP + RF 5/13; GT + DX 4/4; SMX-TMP + DX 1/1; DX + RF 1/1)
Khan et al., 2001	SMX-TMP (23) SMX-TMP + RF (17) RF (1)	Pelo menos 4 semanas	NR	NR	NR	Aborto espontâneo ou morte fetal (SMX-TMP 3/23; SMX-TMP + RF 1/17; RF 0/1) Entregas normais (SMX-TMP 19/23; SMX-TMP + RF 16/17; RF 1/1)
Seoud et al., 1991	SMX-TMP + CFT (1)	42	NR	Recorrência (1/1)	NR	Um aborto terapêutico na 10ª semana de gravidez (1/1)
	SMX-TMP + RF (2)	35 a 42	NR	Recorrência (0/2)	NR	Parto vaginal normal (1/1)
	NR	NR	NR	Recorrência (0/1)	NR	Ruptura prematura de membranas, corioamnionite, cesariana (1/1)
	SMX-TMP + TE (2)	21 a 28	NR	Recorrência (0/2)	NR	Aborto terapêutico na 12ª semana de gestação (1/1)

[a] Falha terapêutica foi considerada como falha terapêutica isolada ou falha terapêutica + recidiva.

[b]Considerou-se complicação obstétrica a presença de pelo menos um dos seguintes eventos: ameaça de aborto, aborto espontâneo, PROM, IFD, parto prematuro, quaisquer complicações ou anomalias no recém-nascido e no bebê, ou morte materna após o parto de uma gestante com brucelose.

*Resultados globais sem distinção por intervenção.

**Adicionada doxiciclina ao tratamento após aborto espontâneo ou nascimento do bebê.

***O estudo não apresenta os resultados por intervenção.

Legenda: DX: doxiciclina; RF: rifampicina; STP: estreptomicina; GT: gentamicina; CFX: ceftriaxona; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima; TE: Tetraciclina, CFM: cefotaxima, CFT: cefoxitina, NR: não relatado.

A avaliação do risco de viés nesta revisão utilizou as ferramentas da JBI para avaliação de séries de casos e estudos de coorte. Ressalta-se que embora o estudo de Inan et, al.[266] tenha sido classificado como uma coorte transversal retrospectiva multicêntrica pelos autores, o objetivo principal do estudo foi descrever o perfil epidemiológico das gestantes de alguns serviços sem a inclusão de um grupo de comparação, baseado na prevalência de casos em alguns serviços, similar a descrição de uma série de casos coletada retrospectivamente, motivo pelo qual foi utilizada na avaliação do risco de viés o *checklist* para estudos de série de casos. Os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão estão apresentados nos **Quadro GG** e **Quadro HH**Quadro, de acordo com a ferramenta utilizada.

Quadro GG. Avaliação do risco de viés pela Ferramenta JBI *Critical Appraisal Checklist for Case Series.*

	Bosilkovski et al., 2020	Inan et al., 2019	Roushan et al., 2011	Khan et al., 2001	Seoud et al., 1991
Havia critérios claros para inclusão na casuística?	S	S	N	N	S
A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	U	U	S	S	S
Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na casuística?	S	S	S	S	S
A casuística teve inclusão consecutiva de participantes?	U	S	S	S	U
A casuística teve inclusão completa dos participantes?	S	S	S	S	S
Houve relato claro dos dados demográficos dos participantes do estudo?	S	S	S	S	S
Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	S	S	S	S	S
Os desfechos ou resultados de seguimento dos casos foram claramente relatados?	S	S	S	S	N
Houve relato claro das informações demográficas do(s) sítio(s)/clínica(s) apresentado(s)?	U	S	S	N	S
A análise estatística foi adequada?	NA	S	NA	S	S

Legenda: S: Sim, N: Não, U: Obscuro, NA: Não aplicável.

Quadro HH. Risco de viés do estudo observacional prospectivo, avaliado pela ferramenta JBI *checklist for Cohort Studies*.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total (nº de ✓)
Gulson et al., 2011	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	NA	✓	9/10

Respostas aos critérios: ✓: Sim; X= Não; ?: Não claro; NA: Não aplicável

1. Os dois grupos eram semelhantes e foram recrutados na mesma população?
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir as pessoas a grupos expostos e não expostos?
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?
4. Foram identificados fatores de confusão?
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?
6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?
11. Foi utilizada análise estatística adequada?

Fonte: Elaboração própria.

Resumo das evidências:

Dentre os estudos inseridos na revisão, destaca-se que os desfechos de interesse relacionados ao insucesso da terapia e o relato de eventos adversos não foram frequentemente descritos por esquema terapêutico nos estudos. Considerando o interesse em avaliar a certeza da evidência para o esquema SMX + TMP associado a rifampicina, os estudos de Inan et al., 2019[266] e Khan et al., 2001[268] e Roushan et al., 2011 [92] são os únicos que apresentaram dados para o desfecho de complicações obstétricas separado por esquema terapêutico (**Tabela K**).

Tabela K. Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE dos estudos que avaliaram a terapia com SMX-TMP + RF para a brucelose humana durante a gestação

Avaliação da certeza da evidência							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	antimicrobianos	qualquer comparador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos relacionados à gestação (Complicações obstétricas)												
3	estudo observacional (109)	não grave	não grave	não grave	muito grave[a]	-	19/96 (17,4%)	-	-	-	⨁◯◯◯ Muito Baixa	CRÍTICO

[a] Evidência gerada a partir estudos observacionais, sem grupo comparador.

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table*- EtD):

Apresenta-se o processo de formulação de recomendações por meio de um painel de especialistas conduzido em outubro de 2023. Nesse painel foram formuladas recomendações sobre o uso dos esquemas terapêuticos para o tratamento da brucelose humana em gestantes, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas e apoiado pela síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador.

A **Tabela L** apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso do sulfametoxazol associado a trimetropima e a rifampicina para o tratamento da brucelose humana em gestantes, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela L. Processo de tomada de decisão referente ao uso do sulfametoxazol + trimetropima + rifampicina para o tratamento da brucelose humana em gestantes

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis	Moderado	Ausência de dados sumarizados em comparação direta na população de interesse Extrapolar dados da análise da população geral: ausência de diferença entre esquema com SMX-TMP + RF vs. DX + STP (RR: 1,61; IC95%: 0,29 a 8,86). Ausência de taxa de cura/recidiva para o esquema com CFX Benefício para gestantes vs. feto Votação: unanimidade
Efeitos indesejáveis	Moderado	Resultados Inan, 2019 (desfavorável) CFX + RF -12 de 79 SMX-TMP + RF - 11 de 79 SMX-TMP + CFX + RF - 4 de 43 Uma revisão apontou prevalência de anomalias congênitas em 3,5% (IC95% 1,8–5,1%) das mulheres que usaram SMX-TMP na gravidez (certeza da evidência muito baixa) (Ford et al., 2014) - Estudo não direcionado à brucelose Categorias de risco na gravidez: gentamicina D estreptomicina D SMX-TMP C rifampicina C ceftriaxona B Votação: unanimidade (5/5)
Certeza da evidência:	Muito baixo	GRADE: certeza da evidência muito baixa (Evidência gerada a partir de estudo observacional, sem grupo comparador). Votação: unanimidade (5/5)
Balanço de efeitos	Favorece a intervenção	Os benefícios superam os riscos? Desfechos obstétricos: gestante com brucelose humana apresenta risco e morbidade para o feto. Votação: unanimidade (5/5)

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Recursos necessários:	Custos e economias insignificantes	sulfametoxazol + trimetoprima + rifampicina (80 mg/400 mg) 12/12 horas/ 42 dias de tratamento) R$ 35,15 (MS) a R$53,15 (BPS) Votação: unanimidade (5/5)
Equidade:	Aumento	Esquema terapêutico acessível (pacientes moradores de zona rural e grandes centros) Administração via oral (não requer estrutura hospitalar) Rifampicina não é amplamente disponibilizada, compra centralizada pelo Ministério da Saúde, podendo ser esse contexto uma barreira ao acesso. Votação: unanimidade (5/5)
Aceitabilidade:	Sim	PACIENTE Barreiras: resistência das gestantes ao tratamento (tratamento longo com antimicrobianos) Facilitadores: terapia oral preferida pelos pacientes (Papas et al., 2007) GESTOR E PROFISSIONAL DE SAÚDE Boa experiência do programa de tuberculose com uso de rifampicina (relato do especialista) OBS: acesso à rifampicina (ver barreiras) Votação: 4/5 (sim)
Viabilidade de implementação:	Sim	Terapia já disponível na Rename (SMZ-TMP - CBAF e rifampicina - CESAF) e padronizada em alguns estados. Votação: unanimidade 5/5

Fonte: Autoria própria.

Recomendação:

Recomendação a favor e condicional para a intervenção, devido à baixa certeza da evidência. Há ressalvas na recomendação do PCR devido à necessidade de padronização do teste.

Considerações para subgrupos: Observar o trimestre de gestação para a indicação de boas práticas do PCDT.

Considerações para implementação: delinear o fluxo de acesso aos medicamentos e serviços de referência em gestação de alto risco (OBS: transmissão no parto).

Acompanhamento e avaliação: Período de avaliação mais curto para monitoramento do tratamento em gestantes.

Prioridades em pesquisa: Estudos com melhores delineamentos para gestantes.

QUESTÃO 5: Qual a eficácia do uso de antimicrobianos após exposição acidental à *Brucella sp.*?

Recomendação: condicional a favor da Profilaxia Pós-Exposição (PEP) acidental à cepa *Brucella sp.*

A resposta dessa pergunta foi obtida a partir de uma estratégia ampla que incluiu a elaboração de uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia da PEP em pessoas que tiveram contato com *Brucella sp.* e a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a eficácia do uso de antimicrobianos após exposição acidental à *Brucella sp.*?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Indivíduos expostos acidentalmente à *Brucella sp.*

Intervenção: Monoterapia ou terapia combinada de antimicrobianos indicados para a profilaxia da brucelose humana.

Comparador: Nenhuma intervenção, placebo ou qualquer antimicrobiano.

Desfechos: Ocorrência de brucelose, Intensidade/gravidade de sintomas, taxa de soroconversão, eventos adversos e adesão ao tratamento.

Métodos e Resultados da Busca

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão sistemática, foi realizada a busca sistematizada da literatura nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *Embase* (via Periódicos Capes), *Cochrane Library* e LILACS (via BVS). A busca foi realizada até o dia 20 de março de 2023 e atualizada em 20 de novembro do mesmo ano, usando termos MeSH, DECS e EMTREE, além de palavras-chave e outros termos livres relacionados a “brucelose humana” e “profilaxia” conectados por operadores booleanos (*OR*, *AND*). Estudos adicionais foram pesquisados nas listas de referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro II**.

Quadro II. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre a profilaxia em indivíduos expostos acidentalmente à *Brucella* sp.

Bases de dados	Estratégias	Número de resultados encontrados
MEDLINE (via Pubmed)	**População:** **#1**(Brucellosis[MeSH Terms]) OR (Brucellosis) OR (Brucelloses) OR (Malta Fever) OR (Fever, Malta) OR (Gibraltar Fever) OR (Fever, Gibraltar) OR (Rock Fever) OR (Fever, Rock) OR (Cyprus Fever) OR (Fever, Cyprus) OR (Brucella Infection) OR (Brucella Infections) OR (Infection, Brucella) OR (Undulant Fever) OR (Fever, Undulant) OR (Brucella abortus) OR (Brucella canis) OR (Brucella melitensis) OR (Brucella ovis) OR (Brucella suis) **Intervenção:** **#2** Post-Exposure Prophylaxis [MeSH Terms] OR "Disease Prevention" OR chemoprevention OR "Post-Exposure Prophylaxis" OR "Profilaxis Posexposición" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR antibioprophylaxie OR chemoprophylaxis OR prophylaxis OR prevention OR "Occupational Exposure" OR "Exposition professionnelle" OR "Laboratory Infection" OR "Accidental Exposure" OR ("Brucella Vaccine"[Mesh] OR Vaccine, Brucella) **#3** #1 AND #2 AND humans[Filter]	1.730
EMBASE	**População:** **#1** ('brucellosis'/exp OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella'/exp OR 'brucella' OR 'brucella contamination' OR 'brucella abortus'/exp OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella canis'/exp OR 'brucella melitensis'/exp OR 'brucella melitensis' OR 'micrococcus melitensis' OR 'brucella ovis'/exp OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis'/exp OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis') **Intervenção:** **#2** ('prophylaxis'/exp OR prophylaxis OR 'chemoprophylaxis'/exp OR chemoprophylaxis OR 'post exposure prophylaxis'/exp OR 'post exposure prophylaxis' OR 'antibiotic prophylaxis'/exp OR 'antibiotic prophylaxis' OR 'occupational exposure'/exp OR 'occupational exposure' OR 'laboratory infection'/exp OR 'laboratory infection' OR 'accidental exposure' OR 'brucella vaccine') **#3** #1 AND #2 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	843
Cochrane Library	**População:** **#1** MeSH descriptor: [Brucellosis] explode all trees **População:** **#2** ('brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis"brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis'):ti,ab,kw **Intervenção:** **#3** ("Disease Prevention" OR chemoprevention OR "Post-Exposure Prophylaxis" OR "Profilaxis Posexposición" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR antibioprophylaxie OR	19

Bases de dados	Estratégias	Número de resultados encontrados
	chemoprophylaxis OR prophylaxis OR prevention OR "Occupational Exposure" OR "Exposition professionnelle" OR "Laboratory Infection" OR "Accidental Exposure"):ti,ab,kw **#4** MeSH descriptor: [Brucella Vaccine] explode all trees **#5** (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	
BVS	**População:** **#1** (((mh:(brucelose)) OR (brucelose) OR (mh:(brucellosis)) OR (brucellosis) OR (mh:(brucelosis)) OR (brucelosis) OR (febre ondulante) OR (febre de malta) OR (infecçãopor brucella) OR (mh:(brucella)) OR (brucella) OR (mh:(brucella abortus)) OR (brucella abortus) OR (bacterium abortus) OR (mh:(brucella canis)) OR (brucella canis) OR (mh:(brucella melitensis)) OR (brucella melitensis) OR (micrococcus melitensis) OR (mh:(brucella ovis)) OR (brucella ovis) OR (mh:(brucella suis)) OR (brucella suis))) **Intervenção:** **#2** ("Disease Prevention" OR chemoprevention OR "Post-Exposure Prophylaxis" OR "Profilaxis Posexposición" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR antibioprophylaxie OR chemoprophylaxis OR prophylaxis OR prevention OR "Occupational Exposure" OR "Exposition professionnelle" OR "Laboratory Infection" OR "Accidental Exposure" OR “Vaccine, Brucella”) **Bases disponíveis após retirar MEDLINE no filtro da BVS:** **#3** (db:("LILACS" OR "PAHO" OR "BINACIS" OR "IBECS" OR "CUMED" OR "LIPECS" OR "VETINDEX" OR "LIS" OR "MedCarib" OR "SMS-SP" OR "ARGMSAL" OR "MINSAPERU" OR "WHOLIS" OR "DECS" OR "HANSENIASE" OR "MULTIMEDIA" OR "PAHOIRIS" OR "SES-SP" OR "colecionaSUS")) **#4** #1 AND #2 AND #3	447
Total em todas as bases		3039

Busca realizada em 20/03/2023 e atualizada até 20/11/2023.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão

(a) Tipos de participantes: Participantes em uso de profilaxia com antimicrobianos após exposição acidental à *Brucella sp.*

(b) Tipo de intervenção: Qualquer intervenção terapêutica medicamentosa, placebo ou nenhuma intervenção.

(c) Delineamento dos estudos: Ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, inclusive relatos de casos.

(d) Desfechos: Medidas relativas ao sucesso da terapia profilática, como a taxa de ocorrência de brucelose humana. Outros desfechos considerados foram eventos adversos, intensidade/gravidade de sintomas, taxa de soroconversão e adesão ao tratamento.

(e) Idioma: Estudos publicados em inglês, espanhol e português.

Critérios de exclusão

(a) Tipos de estudos: Publicações no formato de *abstract* de congresso, cujos resultados também foram relatados em artigo científico; Estudos com menos de 5 participantes.

(b) Tipo de intervenção: Estudos que não relataram adequadamente o esquema profilático utilizado.

Inicialmente, os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o *Mendeley Reference Management Software*[143] para identificação e eliminação das duplicatas, e em seguida, importados para o aplicativo *Rayyan*[144] para gerenciamento das referências e seleção dos estudos. De acordo com os critérios pré-definidos de elegibilidade, a triagem de títulos e resumos foi realizada de forma independente por duas duplas de revisores. As etapas de leitura de texto completo, inclusão dos estudos e extração de dados foram realizadas por uma dupla de revisores. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso.

Os dados extraídos incluíram: autor, ano, país, desenho do estudo, número de pacientes, período do estudo, duração do acompanhamento dos pacientes, tipo de vigilância, classificação do risco de exposição, população que recebeu a PEP, antimicrobianos utilizados na PEP, duração do tratamento e desfecho de ocorrência da brucelose.

A partir da estratégia de busca realizada, foram recuperados 3.102 registros, com 2.608 citações restantes após a identificação e eliminação de duplicatas. Após triagem e processo de seleção com base nos critérios de elegibilidade, todos os registros selecionados passaram por um processo de revisão por pares com a leitura do texto na íntegra (44 artigos). Dentre esses, 33 estudos não atenderam aos critérios de inclusão desta revisão. Os motivos de exclusão incluíram estudos que não reportaram adequadamente a descrição do esquema profilático utilizado (5 estudos), relatos de caso com menos de 5 participantes (6 estudos), 18 estudos cuja população não foi a de interesse e 4 estudos publicado em idioma diverso do inglês, espanhol e português. Ao

final, 11 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão. A **Figura W**Figura ilustra o fluxograma de seleção dos estudos.

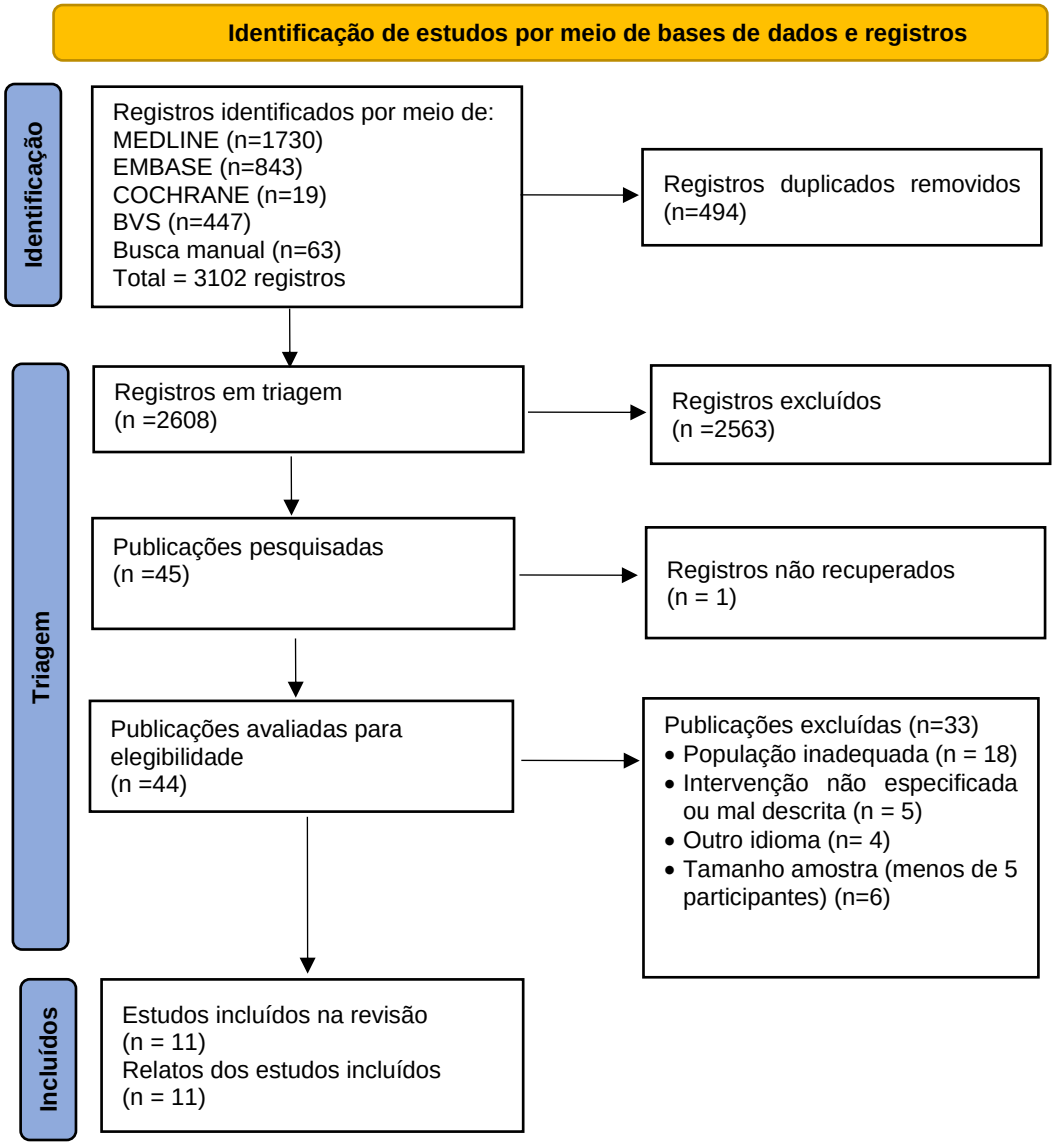


Figura W. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática avaliando opções terapêuticas para a profilaxia pós-exposição à *Brucella* sp.

Fonte: Adaptado de Page et al[151]

Análise e apresentação dos resultados

A revisão sistemática abrangeu onze estudos que foram realizados em seis países diferentes, sendo cinco estudos dos EUA[114,119,121,122,269] e um estudo de cada um dos seguintes países: Belgica[115], Austrália[270], Reino Unido[117], Malásia[118], Singapura[120] e Turquia[271]. Todos os estudos incluídos na análise são estudos observacionais descritivos (série de casos).

Quanto à natureza da exposição na população estudada, observou-se que todos os estudos relataram exposição ocupacional, especialmente de profissionais de saúde de laboratórios. Os profissionais foram principalmente expostos à *B. melitensis*[115–118,120,269)]. Além disso, dois estudos investigaram a exposição à *Brucella suis* [114,119] e dois estudos à *B. abortus* [121,122]. Dois estudos avaliaram a exposição ocupacional em veterinários, estudantes e técnicos veterinários[122,271]. O estudo de Nichols et al, 2014[121] investiga além da exposição laboratorial, a exposição dos profissionais de saúde e de limpeza numa sala de procedimento cirúrgico. Todas as demais exposições derivaram da análise de amostras de pacientes em laboratórios clínicos.

O período do estudo foi relatado em seis publicações e variou de 2008 a 2020. Quatro estudos não forneceram essa informação [116, 117,121,272]. O tempo de seguimento dos pacientes foi relatado em 9 estudos, variou entre 6 meses [114,115,117,120–122,269] a 8 meses [118,270].

Os métodos de vigilância empregados nos estudos abrangeram abordagens sorológicas, PCR e clínicas. Especificamente, cinco estudos[114,116,119–121] realizaram vigilância sorológica e clínica combinada, três estudos[117,118,269] focaram exclusivamente na vigilância sorológica, enquanto um estudo abrangeu vigilância sorológica, PCR e clínica [115] e outro focado em sinais clínicos[122]. As características dos estudos incluídos podem ser encontradas em detalhe no **Quadro JJ**.

Quadro JJ. Principais características metodológicas dos estudos avaliando Profilaxia Pós-Exposição para brucelose humana

Estudo	País (n)	Desenho do estudo	Local do estudo	Período do estudo	Tempo de seguimento	População avaliada	Tipo de vigilância
Ashford et al 2004[122]	EUA (26)	Série de casos	NR. Vacinação animal.	1998 a 1999	6 meses	Exposição ocupacional de veterinários, estudantes e técnicos veterinários à vacina RB51	Sinais clínicos
Carra et al, 2010[269]	EUA (34)	Série de casos	Laboratório clínico de um hospital de cuidados intensivos	2009	6 meses	Casos de exposição por inalação a *Brucella melitensis*	Sorológico
Castrodale et al, 2015[114]	EUA (31)	Série de casos	Dois laboratórios diferentes no Alasca, EUA	2012	6 meses	Casos de exposição laboratorial à *Brucella suis*	Sorológico e clínico
Deyi et al, 2021 [115]	Bélgica (28)	Série de casos	Laboratório clínico atendendo cinco Hospitais Universitários	2015 a 2020	6 meses	Casos de exposição laboratorial a *Brucella melitensis* em laboratórios universitários de Bruxelas	Sorológico, PCR e clínico
Kutlu, et al, 2014[271]	Turquia (17)*	Estudo transversal	Direções provinciais de alimentação, agricultura e pecuária, institutos de controle e investigação veterinária, faculdades veterinárias e setor privado	2011	NR	Exposição ocupacional de veterinários e técnicos veterinários à vacina *Brucella* (cepa S19 e Rev.1)	Definição de diagnóstico de brucelose sorológico e clínico e auto-relato

Estudo	País (n)	Desenho do estudo	Local do estudo	Período do estudo	Tempo de seguimento	População avaliada	Tipo de vigilância
Maley et al, 2006[116]	Austrália (44)	Série de casos	Laboratório hospitalar	NR	8 meses	Casos de exposição laboratorial à *Brucella melitensis*	Sorológico e clínico
Nichols et al, 2014[121]	EUA (18)	Série de casos	Sala de cirurgia e laboratório hospitalar	NR	6 meses	Casos de exposição durante procedimento cirúrgico e laboratorial à *Brucella* abortus	Sorológico e clínico
Reddy et al., 2010[117]	Reino Unido (50)	Série de casos	Cinco laboratórios diferentes em Londres, Inglaterra	NR	6 meses	Casos de exposição laboratorial a *Brucella melitensis* em laboratórios de Londres	Sorológico
Sam et al.; 2012[118]	Malásia (51)	Série de casos	Um laboratório do Centro Médico da Universidade da Malásia	2009	8 meses	Casos de exposição laboratorial a *Brucella melitensis* em um laboratório da Malásia	Sorológico
Traxler et al., 2013[119]	EUA (35)	Série de casos	Diferentes laboratórios nos EUA	2008 a 2011	NR	Casos de exposição laboratorial a *Brucella suis* em laboratórios de Londres	Sorológico e clínico
Wong et al., 2018[272]	Singapura (22)	Série de casos	Laboratório de microbiologia em Singapura	NR	6 meses	Acidentes de laboratório com *Brucella melitensis* ocorridos em Singapura	Sorológico e clínico

Legenda: CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*; EUA: Estados Unidos da América; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; NR: não relatado.

Os onze estudos incluídos abrangeram um total de 356 trabalhadores de laboratórios clínicos ou veterinários. Quanto à classificação da exposição, 154 participantes foram categorizados como alto risco, 12 como de médio risco, 147 participantes como baixo risco de exposição e 43 não relataram esta classificação no **Quadro KK**.

A maioria dos artigos utilizou a definição de classificação de risco adotada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). De acordo com essa instituição dos Estados Unidos da América (EUA), a classificação de risco durante uma exposição à *Brucella sp.* em um laboratório de análises clínicas dependerá de alguns fatores, tais como o tipo de amostra manuseada (rotina, enriquecida ou reprodutiva), as atividades desempenhadas pelos profissionais presentes no laboratório no momento da exposição, a distância dos profissionais em relação a amostra e a utilização de procedimentos de segurança. A classificação de risco é classificada em mínimo, baixo e alto risco.

Riscos mínimos são oriundos de situações nas quais uma pessoa manipula amostras em uma Cabine de Biossegurança Classe II certificada, com o uso adequado de equipamento de proteção individual (EPI). As demais pessoas presentes no laboratório também são classificadas como risco mínimo quando o manipulador da amostra se encontra nas condições mencionadas ou em uma bancada aberta sem a ocorrência de eventos geradores de aerossóis. Nestas situações, a PEP não deve ser oferecida.

O cenário de baixo risco caracteriza-se pela presença de uma pessoa no laboratório a uma distância superior a 5 pés (aproximadamente 1,5 metros) de alguém que esteja manipulando material enriquecido ou amostra clínica reprodutiva em uma bancada aberta, sem ocorrência de eventos geradores de aerossóis. Nesses casos, a PEP pode ser considerada em grávidas ou imunocomprometidos.

Exposições de alto risco podem ocorrer em diferentes contextos, tais como: (1) contato de uma amostra clínica de rotina com a pele ferida ou mucosas, independentemente do uso de uma Cabine de Biossegurança Classe II certificada e do EPI; (2) manipulação direta ou distância igual ou inferior a 5 pés do manipulador de material enriquecido ou amostra clínica reprodutiva fora de uma cabine de biossegurança classe II certificada; (3) pessoa que manipula material enriquecido ou amostra clínica reprodutiva dentro de uma cabine de biossegurança classe II certificada, sem o uso adequado de EPI; (4) todos os presentes durante a ocorrência de eventos geradores de aerossóis com manipulação de material enriquecido ou amostra clínica reprodutiva em uma bancada aberta. PEP deve ser oferecida nesses casos, sendo o esquema terapêutico padrão o uso de doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia e rifampicina 600 mg uma vez ao dia, por três semanas.

Um dos estudos incluídos[116] classificou os participantes como de baixo, médio e alto risco de exposição. O estudo classifica alto risco como o de funcionários que manipularam com culturas em bancadas abertas ou potencialmente inalaram material das culturas líquidas ou em placa fora da Cabine de Biossegurança Classe II certificada. Os funcionários de médio risco se encontravam mais próximos do manipulador e os de baixo risco trabalhavam em outras áreas do laboratório. O estudo de Nichols e colaboradores[121] avaliou profissionais expostos tanto na sala de cirurgia quanto no laboratório de análises clínicas. Na sala de cirurgia, a classificação de risco foi definida como a presença na sala de operações durante procedimentos geradores de aerossóis, incluindo irrigação articular e limpeza após o procedimento.

Outros dois estudos[122,271] não procederam a classificação de risco, uma vez que foram estudos avaliando acidentes vacinais em veterinários, estudantes e técnicos veterinários.

As informações sociodemográficas dos participantes, abrangendo fatores como raça, sexo e idade, não foram apresentadas no âmbito dos estudos incluídos nesta revisão. Em todos os estudos que avaliavam exposição em profissionais de laboratórios, a PEP foi oferecida exclusivamente aos indivíduos classificados como de alto risco. Dentre os participantes classificados como de alto risco, nem todos os trabalhadores aceitaram a abordagem terapêutica, resultando num subconjunto de 125 participantes dos 154 classificados originalmente como de alto risco. No conjunto de participantes cuja classificação de risco não se aplicava, dos 43 indivíduos, 42 receberam PEP.

A maioria dos estudos detalhou uniformemente o protocolo de tratamento profilático empregado, que consistiu na administração de doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia, combinada com rifampicina 600 mg, ambas administrados durante 21 dias. Dois estudos[122,271] empregaram esquemas profiláticos distintos, como doxiciclina em monoterapia. O intervalo de tempo desde o momento da exposição até o início da PEP apresentou muita variabilidade, compreendendo um intervalo de 0 até 31 dias.

Nos nove estudos sobre exposição acidental à *Brucella sp*. em laboratórios, seis relataram eventos adversos em pacientes que usaram PEP. Entre os 69 participantes incluídos na análise, 19 indivíduos (27,5%) relataram ter sofrido eventos adversos. Os principais eventos adversos foram náusea, febre, perda de peso, fadiga, vômito, anorexia, hepatite leve, inchaço facial leve, depressão leve, ansiedade, desconforto gastrointestinal e resultados anormais de testes de função hepática. No estudo que relatou exposição acidental devido à inoculação da vacina, os eventos adversos foram classificados como locais, sistêmicos e locais persistentes[122]. Das 25 pessoas que receberam PEP, 14 relataram eventos adversos locais (56%), 19 (73%) relataram sintomas sistêmicos e sete pessoas (27%) eventos adversos persistentes, definidos como vermelhidão e inchaço que persistiram por mais tempo do que a duração média dos eventos adversos locais relatados pela coorte do estudo. Vale ressaltar que os eventos adversos relatados neste estudo estão relacionados à injeção da vacina e à tentativa de identificar sinais da cepa no organismo, dada a dificuldade de isolamento da cepa RB51. Os autores não conseguiram determinar se o resultado do evento adverso relatado resultou de “infecção” por RB51.

A adesão aos medicamentos foi relatada em sete estudos. Dentre os 84 participantes aos quais foi prescrita PEP nestes estudos, um total de 72 (85,7%) aderiram com sucesso ao regime profilático prescrito.

Cada estudo incluído nesta revisão sistemática documentou a manifestação da brucelose humana, confirmada pela sintomatologia clínica ou pelo diagnóstico laboratorial. Ashford e colaboradores[122] relataram como desfecho a ocorrência de eventos adversos relacionados ao acidental vacinal. Dos 150 participantes submetidos à PEP, a manifestação da brucelose humana surgiu em apenas dois indivíduos (1,3%), conforme relatado em dois estudos. Em um desses estudos [119] uma mulher de 32 anos iniciou a PEP 13 dias após a exposição e relatou completar 21 dias de PEP. Quatro meses após a exposição, ela apresentou sintomas e, após confirmação diagnóstica, foi tratada com regime de doxiciclina e rifampicina por 6 semanas.

Quadro KK. Resultados dos estudos que avaliaram Profilaxia Pós-Exposição para brucelose humana

Estudo	Classificação da exposição de risco (n)	População que recebeu PEP	PEP antimicrobiana; duração do tratamento	Tempo da exposição a administração de PEP	Monitoramento Sorológico/ Sintomático	Número de pessoas com adesão medicamentosa/total de pessoas	Eventos adversos (n)	Eventos adversos relatados	Número de casos de brucelose/total de pessoas
Ashford et al 2004[122]	NR (Ferimentos com agulhas n=21; sprays conjuntivais n=4; exposição por spray de uma ferida aberta n=1.	25	-doxiciclina 200 mg (n=21). -amoxicilina, doxiciclina (NR) - doxiciclina, gentamicina (NR) -tetraciclina, doxiciclina (NR)	Mesmo dia (n=18)	Entrevista no contato inicial e após 6 meses para avaliar sintomas ou doenças de longo prazo	NR	Local 14(25) Sistêmico 19(25) Persistente 7 (25)	Eritema, endurecimento, febre, calafrios, suores, fadiga, mialgia e artralgia	(0/25) (cultura isolada em uma pessoa após procedimento cirúrgico)
Carra et al, 2010[269]	Alto risco (23) Baixo risco (11)	Alto risco (23)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg; 21 dias	24 dias	Monitoramento sorológico sequencial - os títulos foram determinados e repetidos em 2, 4, 6 e 24 semanas	22/23	6/23	Náuseas	1/23
Castrodale et al, 2015[114]	Alto risco (6) Baixo risco (25)	Alto risco (6)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg; 21 dias	3-31 dias	Monitoramento sorológico sequencial - os títulos foram determinados e repetidos em 6, 12, 18 e 24 semanas. Vigilância da febre	3/6	1/6	Febre	0/6
Deyi et al, 2021 [115]	Alto risco (11) Baixo risco (17)	Alto risco (11)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg; 21 dias	2 dias	Monitoramento sorológico sequencial - os títulos foram determinados e repetidos em 3, 6, 12, 18 e 24 semanas. PCR	11/11	1/11	Febre, perda de peso e fadiga	0/11

Estudo	Classificação da exposição de risco (n)	População que recebeu PEP	PEP antimicrobiana; duração do tratamento	Tempo da exposição a administração de PEP	Monitoramento Sorológico/ Sintomático	Número de pessoas com adesão medicamentosa/total de pessoas	Eventos adversos (n)	Eventos adversos relatados	Número de casos de brucelose/total de pessoas
Kutlu et al 2014	NR.	17	Doxiciclina (n=8) Doxiciclina + Rifampicina (n=6); 10 a 28 dias	NR	NR	NR	NR	NR	0/17
Maley et al, 2006[116]	Alto risco (7) Risco médio (12) Baixo risco (25)	Alto risco (7)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg; 21 dias	7 dias (1 começou em 4 semanas)	Teste sorológico por 12 semanas	4/7	6/7	Náuseas (6), vômitos (6), anorexia (6), febre (1), hepatite leve (1), pequeno inchaço facial (1), depressão leve (1), ansiedade durante o uso de antibióticos (1).	0/7
Nichols et al, 2014[121]	Alto risco (17) Baixo risco (1)	Alto risco (15)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg; 21 dias	NR	Monitoramento sorológico sequencial, automonitoramento e acompanhamento por equipe profissional	15/15	NR	NR	0/15
Reddy et al., 2010 [117]	Alto risco (29) Baixo risco (21)	Alto risco (20)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg (ou 450mg); 21 dias	NR	A sorologia de acompanhamento foi feita em 6 semanas e 6 meses	NR	NR	NR	0/20
Sam et al.; 2012[118]	Alto risco (27) Baixo risco (24)	Alto risco (12)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 (ou 450) mg; 21 dias	NR	O teste sorológico foi realizado usando o STAT. O teste foi realizado no início do estudo e, em seguida, 2, 4, 6	8/12	4/12	Efeitos colaterais gastrointestinais (3) e testes de função hepática anormais (1)	0/12

Estudo	Classificação da exposição de risco (n)	População que recebeu PEP	PEP antimicrobiana; duração do tratamento	Tempo da exposição a administração de PEP	Monitoramento Sorológico/ Sintomático	Número de pessoas com adesão medicamentosa/total de pessoas	Eventos adversos (n)	Eventos adversos relatados	Número de casos de brucelose/total de pessoas
					semanas e 8 meses após a exposição potencial				
Traxler et al., 2013 [119]	Alto risco (21) Baixo risco (14)	Alto risco (21)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg; 21 dias	NR	Diferentes procedimentos de monitoramento foram estabelecidos entre os casos	A adesão ao tratamento não foi estabelecida para todos os casos notificados.	NR	NR	1/21
Wong et al., 2018[272]	Alto risco (13) Baixo risco (9)	Alto risco (10)	Doxiciclina 100mg 2x d + Rifampicina 600 mg; 21 dias	2 dias	Automonitoramento diário de sintomas e relato de qualquer doença febril por um período de 6 meses. Três amostras de sorologia para *Brucella* foram oferecidas a todos os funcionários expostos; no início do estudo, entre as semanas 10 a 13 e na semana 24.	9/10	1/10	Desconforto gastrointestinal leve durante a terapia combinada. Um indivíduo era intolerante à rifampicina devido a efeitos colaterais gastrointestinais após 1 dia de tratamento e optou por continuar com 3 semanas de monoterapia com doxiciclina	0/10

Legenda: NR: Não relatado; CDC: *Centers for Disease Control*: mg: miligramas; 2xd: duas vezes por dia; STAT: *Standard Tube Agglutination Test*.

Nota: # Um indivíduo era intolerante à rifampicina devido a efeitos colaterais gastrointestinais após 1 dia de tratamento e optou por continuar com 3 semanas de monoterapia com doxiciclina.

A fim de sumarizar os dados sobre a eficácia da PEP, foi proposto um recorte para agrupar os estudos com a descrição sucinta da intervenção em indivíduos expostos nos laboratórios, sendo incluídos oito estudos[114–121]. A ocorrência de brucelose entre indivíduos expostos tratados com PEP foi observada em apenas um de um total de 97 indivíduos tratados (0,01; IC95% 0,00 a 0,07. Seis estudos relataram adesão à PEP; entre os 61 pacientes tratados, 50 relataram ter utilizado a PEP conforme prescrito, taxa de 86% (IC95% 0,58 a 0,96), sem detalhamento sobre o percentual de uso de medicamentos que foi considerado adesão satisfatória à PEP. Neste recorte, cinco estudos relataram eventos adversos ocorridos durante a PEP. Dos 46 pacientes que receberam PEP, 13 relataram algum evento adverso, incidência de 26% (IC95% 0,08 a 0,58). Nenhum estudo detalhou eventos adversos quanto à duração, intensidade, gravidade ou causalidade.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi conduzida de acordo com a Lista de Verificação de Avaliação Crítica de Estudos de Série de Casos e com a Lista de Verificação de Avaliação Crítica de Estudos Transversais do JBI (Instituto Joanna Briggs). Os resultados são apresentados nos **Quadro LL** e **Quadro MM**. Nos dez estudos avaliados pela ferramenta de série de casos, identificou-se que as pontuações obtidas variaram entre 5 e 7 pontos. Todos os estudos foram penalizados no domínio de apresentação dos dados demográficos dos participantes (domínio 6) e nove estudos foram penalizados no domínio de apresentação de informações clínicas (domínio 7). Estes estudos frequentemente careciam de detalhes abrangentes sobre os participantes, tais como idade, gênero e outras informações demográficas relevantes. Adicionalmente, observou-se a ausência de detalhes clínicos adequados, incluindo histórico médico dos participantes, sintomas clínicos e outros dados clínicos pertinentes.

Em sete estudos, o domínio de inclusão consecutiva (domínio 4) foi considerado não aplicável. Tal categorização decorreu da interpretação das revisões ao considerar que o desenho do estudo contemplava a exposição de todos os trabalhadores em uma amostra de casos de brucelose humana. Assim, todos os trabalhadores expostos foram incluídos no estudo, o que está em consonância com o domínio 5 (inclusão completa dos participantes). Ademais, identificaram-se limitações na apresentação das informações demográficas do local/clínica (domínio 9), com seis estudos sendo penalizados nesse domínio. Notou-se também que a maioria dos estudos não conduziu análises quantitativas ou comparações estatísticas, tornando seus resultados majoritariamente descritivos. Em consequência, o domínio de análise estatística foi considerado não aplicável para a maioria dos estudos.

Quadro LL. Descrição geral da qualidade dos estudos (série de casos)

Estudo/ano	Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição em todos os participantes incluídos na série de casos?	A série de casos teve inclusão consecutiva dos participantes?	A série de casos teve inclusão completa de todos os participantes?	Houve relato claro das características demográficas dos participantes no estudo?	Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	Os resultados ou acompanhamentos dos casos foram relatados de forma clara?	Houve relato claro das informações demográficas do(s) local(is) de apresentação/clínica?	A análise estatística foi adequada?
Ashford et al. 2004[122]	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NA
Carra et al, 2010[78]	SIM	SIM	SIM	NA	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NA
Castrodale et al, 2015 [79]	SIM	SIM	SIM	NA	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NA
Deyi et al, 2021[81]	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NA
Maley et al, 2006 [82]	SIM	SIM	SIM	NA	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NA
Nichols et al, 2010[121]	SIM	SIM	SIM	NA	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NA
Reddy et al., 2010 [83]	SIM	SIM	SIM	NA	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NA
Sam et al.; 2012 [84]	SIM	SIM	SIM	NA	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NA
Traxler et al., 2013 [85]	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NA
Wong et al., 2018[86]	SIM	SIM	SIM	NA	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NA

Quadro MM. Descrição geral da qualidade do estudo transversal

Estudo/ano	Os critérios para inclusão na amostra foram claramente definidos?	Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?	A exposição foi medida de uma maneira válida e confiável?	Foram usados critérios padrões e objetivos para a medição da condição?	Fatores de confusão foram identificados?	Foram declaradas estratégias para lidar com os fatores de confusão?	Os resultados foram medidos de uma maneira válida e confiável?	Foi usada uma análise estatística apropriada?
Kutlu et al.,2014	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM

Perfil das evidências:

A avaliação da certeza da evidência foi conduzida utilizando a ferramenta GRADE, considerando diversos fatores como risco de viés, inconsistência, imprecisão e evidência indireta (**Tabela M**).

Os desfechos avaliados nesta revisão foram: casos de brucelose humana, eventos adversos e adesão ao tratamento. Após uma análise criteriosa, a certeza da evidência para todos os desfechos foi classificada como "muito baixa". Esta classificação sugere que há uma confiança limitada nos efeitos estimados para os desfechos.

A decisão de rebaixar a certeza da evidência foi fundamentada em várias razões específicas relacionadas ao desenho dos estudos e à natureza dos dados disponíveis. Primeiramente, a principal fonte de informação que embasou a análise provém de séries de casos. Esse tipo de estudo, por sua natureza observacional impede de estabelecer relações causais. Além disso, a ausência de grupos comparadores nos estudos avaliados limita a capacidade de discernir a eficácia de uma intervenção em relação a outra.

Outro ponto crucial é a falta sistemática de dados nos estudos que possam auxiliar na decisão sobre a adoção ou não da profilaxia após exposição acidental à *Brucella sp*. Sem esses dados, torna-se desafiador fazer afirmações conclusivas sobre sua eficácia e a adesão dos profissionais a essa medida. Faz-se necessária a realização de pesquisas futuras que abordem essas lacunas para uma compreensão mais aprofundada e confiável dos desfechos avaliados.

Tabela M. Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE dos estudos que avaliaram a profilaxia na população exposta à *Brucella* sp

Avaliação da certeza da evidência							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Ris-co de viés	Inconsis-tência	Evidência indireta	Impre-cisão	Outras conside-rações	Antimicro-bianos	Qual-quer compa-rador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Casos de Brucelose												
11	10 séries de casos 1 transversal	Grave[a]	não grave	Muito grave[c]	grave[d]		2/150 (1,3%)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	Crítico
Eventos adversos												
6	Série de casos	grave[a]	grave[b]	Muito grave[c]	grave[d]		19/69 (27,5%)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	Crítico
Adesão ao tratamento												
7	Série de casos	grave[a]	grave[b]	muito gra-ve[c]	grave[d]		72/84 (85,7%)	-	-	-	⊕◯◯◯ Muito baixa	Importante

Explicações:

a. O risco de viés foi julgado como grave, considerando aplicação da ferramenta JBI. Todos os estudos foram penalizados pela ausência de características demográficas e clínicas dos participantes.

b. No desfecho de eventos adversos e adesão ao tratamento os estudos apresentam resultados divergentes.

c. Considerou-se muito grave, pela ausência de comparador uma vez que não é possível estimar se fazer profilaxia com antimicrobianos é melhor do que não fazer.

d. Evidência gerada a partir de poucos estudos, com tamanho amostral reduzido.

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table*- EtD):

Apresenta-se o processo de formulação de recomendações por meio de um painel de especialistas conduzido em dezembro de 2023. Nesse painel foram formuladas recomendações sobre o uso dos esquemas terapêuticos para o tratamento da brucelose humana em gestantes, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas e apoiado pela síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador.

A **Tabela N** apresenta o processo de tomada de decisão sobre profilaxia pós exposição para a exposição acidental à brucelose, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela N. Processo de tomada de decisão referente à recomendação da profilaxia pós exposição para a exposição acidental à brucelose

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis	Moderado	Revisão da literatura desenvolvida pelo NATS: Taxa de ocorrência de brucelose humana pós exposição com uso de profilaxia: 2/142 (1,4%) (acidentes em laboratório de diagnóstico e acidente vacinal) Votação painel: moderado (5) / grande (1) Os estudos não conseguem correlacionar informações importantes e em detalhes sobre via de exposição, carga bacteriana, características clínicas dos participantes, exposições anteriores.
Efeitos indesejáveis	Moderado	Efeito indesejável do tratamento Votação painel: Abstenção (1) / pequeno (2) / moderado (3) Exposição ocupacional repetida de profissionais (contato com animais, acidentes no laboratório) Dados da revisão: Taxa de eventos adversos: 37/94 (39.4%) (n=7)
Certeza da evidência:	Muito baixa	GRADE: certeza da evidência muito baixa (desfechos casos de brucelose; taxa de eventos adversos e taxa de adesão). Votação painel: unanimidade
Balanço de efeitos	Provavelmente favorece a intervenção	Considerando a sintomatologia inespecífica, morbidade e dificuldade diagnóstica da doença a PEP pode ser benéfica a despeito das reações adversas que foram consideradas de fácil manejo. Ademais, a taxa de adesão ao tratamento foi de 83,6%, indicando boa tolerabilidade. Dentre os estudos avaliados na RS, nenhum paciente de alto risco exposto à *Brucella* sp. que não realizou profilaxia desenvolveu a doença. **Comentários do painel:** Há diferentes considerações a depender do tipo de exposição (conforme comorbidades, características dos participantes)

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
		Não há literatura quer aponte que a exposição leva ao desenvolvimento da doença diferenças podem ser pontuadas para cada tipo de exposição. Votação painel: a favor (2) provavelmente a favor (4) Área técnica relatou número crescente de acidentes vacinais. Uso da vacina RB51 (vacina modificada, de cultura viva), que não induz anticorpos detectados por sorologia e cepa resistente à rifampicina.
Recursos necessários:	Grandes economias	Doxiciclina (200 mg/dia/21 dias) + rifampicina (600 mg/dia/21 dias) R$28,94 (compra MS) - R$ 132,95 (BPS) **Comentários do painel**: custos indiretos relacionados ao absenteísmo. Votação do painel: grande economia (6)
Equidade:	Aumento	Acesso a profilaxia pós exposição: Disponibilizar uma profilaxia representa resposta a uma demanda ocupacional. Rifampicina não é amplamente disponibilizada, compra centralizada pelo Ministério da Saúde, podendo ser esse contexto uma barreira ao acesso. Votação do painel: provavelmente aumenta (2) aumenta (4)
Aceitabilidade:	Provavelmente sim	PACIENTE Percentual de indivíduos de alto risco que não aceitaram fazer a profilaxia: 27/141 (19,15%) (9 estudos incluídos) Taxa de adesão ao tratamento: 72/84 (85,7%) (n=7) GESTOR E PROFISSIONAL Não requer grandes mudanças em termos organizacionais ou estruturais dos serviços de saúde. Requer capacitação dos profissionais quanto à identificação e classificação do risco de exposição e monitoramento do tratamento (toxicidade). Requer estabelecimento de redes de referência para garantir acesso ao tratamento em tempo oportuno. Considerações do painel: Há diferenças a depender do esquema terapêutico proposto. Votação do painel: sim (1) provavelmente sim (5). OBS: Intervenções para melhorar a aceitabilidade da PEP e monitoramento
Viabilidade de implementação:	Sim	O esquema já está disponível na RENAME e faz parte do CESAF. Votação do painel: sim (6)

Fonte: Autoria própria.

Recomendação:

Recomendação a favor e condicional a favor da PEP na exposição acidental, devido à baixa certeza da evidência. Os riscos inerentes a não fazer PEP, como adoecimento, geram custos diretos e indiretos. Ainda, o perfil de tolerância da PEP é aceitável.

Considerações para subgrupos: Foram discutidas a exposição em laboratório e a exposição vacinal RB51. Outras exposições não foram discutidas no painel. Considerar o contexto para definição da PEP:

- Cenário de exposição (ambientes e locais de exposição, cepa para qual ocorreu a exposição)
- Escolha do esquema

Considerações para implementação: Orientações diferenciadas conforme o tipo de exposição - definir cada uma das vias para melhor orientar os profissionais na classificação da exposição; Disponibilidade da intervenção de forma descentralizada (operacionalização), ações de monitoramento necessárias para a implementação da PEP.

Acompanhamento e avaliação: Acompanhamento clínico e laboratorial dos usuários (verificar sugestão do protocolo do PR); Monitoramento da intervenção em termos epidemiológicos (notificação, vigilância) com possibilidade de criar indicadores.

Prioridades em pesquisa: Estudos longitudinais para identificar a taxa de desenvolvimento da *Brucella* sp. após o uso do PEP e perfil de eventos adversos.

Referências

1. Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E. & Zinsstag, J. Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1865–e1865 (2012).

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

3. Corbel, M. J. *Brucellosis in Humans and Animals*. (World Health Organization, 2006).

4. Laine, C. G., Scott, H. M. & Arenas-Gamboa, A. M. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis* **16**, e0010404–e0010404 (2022).

5. Bosilkovski, M., Edwards, M. S. & Calderwood, S. B. Brucellosis: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Uptodate, United States* (2019).

6. Laine, C. G., Johnson, V. E., Scott, H. M. & Arenas-Gamboa, A. M. Global estimate of human brucellosis incidence. *Emerg Infect Dis* **29**, 1789 (2023).

7. Bourdette, M. D. S. & Sano, E. Características Epidemiológicas da Brucelose Humana no Brasil no período 2014-2018. *Revista Cereus* **15**, 27–40 (2023).

8. Santa Catarina. Secretaria de Estado de Santa Catarina. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerência de Vigilância de Zoonoses, A. por A. P. e D. T. por V. Protocolo Estadual de Brucelose Humana - Manejo Clínico e Vigilância em Saúde . *https://dive.sc.gov.br/phocadownload/doencas-agravos/Brucelose/Publica%C3%A7%C3%B5es/1%20-%20Protocolo%20estadual%20de%20brucelose%20humana%20-%20Manejo%20Cl%C3%ADnico%20e%20Vigil%C3%A2ncia%20em%20Sa%C3%BAde.pdf* 1–38 Preprint at (2019).

9. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. Protocolo de manejo clínico e vigilância em saúde para brucelose humana no Estado do Paraná. – Curitiba: SESA/SVS/CEVA. *https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/protocolobrucelose2018.pdf* 1–96 Preprint at (2018).

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

11. Roraima. Comissão Intergestores Bipartite/RO. RESOLUÇÃO Nº 301/13 – CIB / RO. (2013).

12. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Coordenação de Zoonoses Vigilância de Fatores de Riscos Biológicos. Atualização nas orientações das ações da vigilância da brucelose humana. *http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/saude-do-trabalhador/* (2021).

13. Bernardi, F. *et al.* Epidemiological characterization of notified human brucellosis cases in Southern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **64**, e38 (2022).

14. Lemos, T. S. *et al.* Outbreak of human brucellosis in Southern Brazil and historical review of data from 2009 to 2018. *PLoS Negl Trop Dis* **12**, e0006770 (2018).

15. Corbel, M. J. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* **3**, 213 (1997).

16. Lilia Guzman-Hernandez, R., Contreras-Rodriguez, A., Daniel Avila-Calderon, E. & Rosario Morales-Garcia, M. Brucellosis: a zoonosis of importance in Mexico. *Revista Chilena de Infectologia* **33**, 656–662 (2016).

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

18. Dias, E. C. & Almeida, I. M. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil (2001).

19. Pereira, C. R. *et al.* Occupational exposure to Brucella spp.: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **14**, 1–19 (2020).

20. Yagupsky, P. Preventing laboratory-acquired brucellosis in the era of MALDI-TOF technology and molecular tests: A narrative review. *Zoonotic Diseases* **2**, 172–182 (2022).

21. Yagupsky, P. Neonatal brucellosis: rare and preventable. *Ann Trop Paediatr* **30**, 177–179 (2010).

22. Giannacopoulos, I., Eliopoulou, M. I., Ziambaras, T. & Papanastasiou, D. A. Transplacentally transmitted congenital brucellosis due to Brucella abortus. *J Infect* **45**, 209–210 (2002).

23. Kato, Y. *et al.* Brucellosis in a Returned Traveler and His Wife: Probable Person-To-Person Transmission of Brucella melitensis. *J Travel Med* **14**, 343–345 (2007).

24. Mantur, B. G., Mangalgi, S. & Mulimani, M. Brucella melitensis—a sexually transmissible agent? *The lancet* **347**, 1763 (1996).

25. Wood, E. E. Brucellosis as a hazard of blood transfusion. *Br Med J* **1**, 27 (1955).

26. Tikare, N. V, Mantur, B. G. & Bidari, L. H. Brucellar meningitis in an infant—evidence for human breast milk transmission. *J Trop Pediatr* **54**, 272–274 (2008).

27. Palanduz, A., Palanduz, S., Guler, K. & Guler, N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *International journal of infectious diseases* **4**, 55 (2000).

28. Lubani, M., Sharda, D. & Helin, I. Probable transmission of brucellosis from breast milk to a newborn. *Trop Geogr Med* **40**, 151–152 (1988).

29. Arenas-Gamboa, A. M. *et al.* Human brucellosis and adverse pregnancy outcomes. Curr Trop Med Rep 3: 164–172. Preprint at (2016).

30. Ali, S. *et al.* Brucellosis in pregnant women from Pakistan: an observational study. *BMC Infect Dis* **16**, 1–6 (2016).

31. Dean, A. S. *et al.* Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1929 (2012).

32. Mantur, B. G., Amarnath, S. K. & Shinde, R. S. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* **25**, 188–202 (2007).

33. Young, E. J. Brucellosis: current epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Clin Top Infect Dis* **15**, 115–128 (1995).

34. Bosilkovski, M. *et al.* Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region. *Pediatr Infect Dis J* **32**, 815–819 (2013).

35. Bosilkovski, M., Krteva, L., Caparoska, S. & Dimzova, M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J* (2004).

36. Araj, G. F. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* **36**, S12–S17 (2010).

37. Meechan, P. J. & Potts, J. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (2020).

38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Classificação de Risco Dos Agentes Biológicos, (Brasília, 2022).

39. Yagupsky, P., Morata, P. & Colmenero, J. D. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Rev* **33**, 10–1128 (2019).

40. Skalsky, K. *et al.* Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* **336**, 701–704 (2008).

41. Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hejri, S., Mehrani, M. & Sadeghipour, P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) doi:10.1002/14651858.CD007179.pub2.

42. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas*. (Brasília, 2016).

43. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924–926 (2008).

44. Liu, Z. *et al.* Different Clinical Manifestations of Human Brucellosis in Pregnant Women: A Systematic Scoping Review of 521 Cases from 10 Countries. *Infect Drug Resist* **13**, 1067–1079 (2020).

45. Khazaei, S. *et al.* Epidemiology of human brucellosis in Nahavand county, Hamadan Province, western Iran: an 8-year (2010–2017) registry-based analysis. *Asian Biomedicine* **14**, 151–158 (2020).

46. Al Shaalan, M. *et al.* Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. *International journal of infectious diseases* **6**, 182–186 (2002).

47. Mantur, B. G. *et al.* Childhood brucellosis—a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* **50**, 153–157 (2004).

48. Tanir, G., Tufekci, S. B. & Tuygun, N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatrics International* **51**, 114–119 (2009).

49. Al Hashan, G. M. *et al.* Pattern of childhood brucellosis in Najran, south Saudi Arabia in 2013–2017. *Electron Physician* **9**, 5902 (2017).

50. Parlak, M. *et al.* Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in V an, T urkey. *Pediatrics International* **57**, 586–589 (2015).

51. Dashti, A. S. & Karimi, A. Skeletal involvement of Brucella melitensis in children: a systematic review. *Iran J Med Sci* **38**, 286 (2013).

52. Galvão, E. L. *et al.* Treatment of Childhood Brucellosis: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J* 10–1097.

53. Niebyl, J. R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* **20**, 405–414 (2003).

54. Yefet, E. *et al.* The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* **125**, 1069–1076 (2018).

55. Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing, And Prevention. 1–40 Preprint at (2017).

56. Jiang, H., Feng, L. & Lu, J. Updated Guidelines for the Diagnosis of Human Brucellosis — China, 2019. *China CDC Wkly* **2**, 487–489 (2020).

57. Mousa, A. R. M., Elbag, K. M., Kbogali, M. & Marafie, A. A. The nature of human brucellosis in Kuwait: study of 379 cases. *Rev Infect Dis* **10**, 211–217 (1988).

58. Kitt, E. *et al.* A case report of pediatric brucellosis in an Algerian immigrant. in *Open forum infectious diseases* vol. 4 ofw263 (Oxford University Press US, 2017).

59. Al Shamahy, H. A. & Wright, S. G. A study of 235 cases of human brucellosis in Sana'a, Republic of Yemen. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 7 (1-2), 238-246, 2001* (2001).

60. Zheng, R. *et al.* A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *Biomed Res Int* **2018**, 5712920 (2018).

61. World Health Organization. Brucellosis. *https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis* (2020).

62. Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M. & Tsianos, E. Brucellosis. *New England Journal of Medicine* **352**, 2325–2336 (2005).

63. Roushan, M. R. H., Mohrez, M., Gangi, S. M. S., Amiri, M. J. S. & Hajiahmadi, M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect* **132**, 1109–1114 (2004).

64. Castano, M. J. & Solera, J. Chronic brucellosis and persistence of Brucella melitensis DNA. *J Clin Microbiol* **47**, 2084–2089 (2009).

65. Galinska, E. M. & Zagórski, J. Brucellosis in humans-etiology, diagnostics, clinical forms. *Annals of agricultural and environmental medicine* **20**, (2013).

66. Trujillo, I. Z., Zavala, A. N., Caceres, J. G. & Miranda, C. Q. Brucellosis Infect Dis Clin North Am, 8 (1994). *View PDF View article View in Scopus* 225–241.

67. Gray, B. M., Evans, A. & Brachman, P. Bacterial infections of humans: epidemiology and control. Preprint at (1991).

68. Doganay, M. & Aygen, B. Human brucellosis: an overview. *International Journal of Infectious Diseases* **7**, 173–182 (2003).

69. Bukhari, E. E. Pediatric brucellosis: an update review for the new millennium. *Saudi Med J* **39**, 336 (2018).

70. Bosilkovski, M., Krteva, L., Dimzova, M. & Kondova, I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *International journal of infectious diseases* **11**, 342–347 (2007).

71. Pappas, G. *et al.* Brucellosis and the respiratory system. *Clinical Infectious Diseases* **37**, e95–e99 (2003).

72. Espinosa, B. J. *et al.* Comparison of culture techniques at different stages of brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* **80**, 625–627 (2009).

73. Mangalgi, S. & Sajjan, A. Comparison of three blood culture techniques in the diagnosis of human brucellosis. *J Lab Physicians* **6**, 14–17 (2014).

74. Alsayed, Y. & Monem, F. Brucellosis laboratory tests in Syria: what are their diagnostic efficacies in different clinical manifestations? *The Journal of Infection in Developing Countries* **6**, 495–500 (2012).

75. Hajia, M. *et al.* Comparison of methods for diagnosing brucellosis. *Lab Med* **44**, 29–33 (2013).

76. Freire, M. L., Machado de Assis, T. S., Silva, S. N. & Cota, G. Diagnosis of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **18**, e0012030 (2024).

77. Landry, M. L. Immunoglobulin M for acute infection: true or false? *Clinical and Vaccine Immunology* **23**, 540–545 (2016).

78. Takahashi, H. *et al.* An unusual case of brucellosis in Japan: difficulties in the differential diagnosis from pulmonary tuberculosis. *Internal medicine* **35**, 310–314 (1996).

79. Ulu Kilic, A., Metan, G. & Alp, E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* **8**, 34–41 (2013).

80. Guler, S. *et al.* Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *The Journal of Infection in Developing Countries* **8**, 581–588 (2014).

81. Esmaeilnejad-Ganji, S. M. & Esmaeilnejad-Ganji, S. M. R. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review. *World J Orthop* **10**, 54 (2019).

82. Solís García del Pozo, J. & Solera, J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One* **7**, e32090 (2012).

83. Huang, S. *et al.* Better efficacy of triple antibiotics therapy for human brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **17**, e0011590 (2023).

84. Silva, S. N. *et al.* Efficacy and safety of therapeutic strategies for human brucellosis: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **18**, e0012010 (2024).

85. Majzoobi, M. M., Hashmi, S. H., Emami, K. & Soltanian, A. R. Combination of doxycycline, streptomycin and hydroxychloroquine for short-course treatment of brucellosis: a single-blind randomized clinical trial. *Infection* **50**, 1267–1271 (2022).

86. Majzoobi, M. M. *et al.* Effect of hydroxychloroquine on treatment and recurrence of acute brucellosis: a single-blind, randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **51**, 365–369 (2018).

87. de Jesus Lawinsky, M. L., Ohara, P. M., da Rosa Elkhoury, M., do Carmo Faria, N. & Cavalcante, K. R. L. J. Estado da arte da brucelose em humanos. *Rev Panamazonica Saude* **1**, 10 (2010).

88. Pappas, G., Siozopoulou, V., Akritidis, N. & Falagas, M. E. Doxycycline–rifampicin: Physicians' inferior choice in brucellosis or how convenience reigns over science. *Journal of Infection* **54**, 459–462 (2007).

89. Pappas, G. *et al.* Health literacy in the field of infectious diseases: the paradigm of brucellosis. *Journal of Infection* **54**, 40–45 (2007).

90. Sánchez, A. R., Rogers III, R. S. & Sheridan, P. J. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol* **43**, 709–715 (2004).

91. Inan, A. *et al.* Brucellosis in pregnancy: results of multicenter ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **38**, 1261–1268 (2019).

92. Roushan, M. R. H., Baiani, M., Asnafi, N. & Saedi, F. Outcomes of 19 pregnant women with brucellosis in Babol, northern Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **105**, 540–542 (2011).

93. Khan, M. Y., Mah, M. W. & Memish, Z. A. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* **32**, 1172–1177 (2001).

94. Yu, P. A. *et al.* Safety of antimicrobials during pregnancy: a systematic review of antimicrobials considered for treatment and postexposure prophylaxis of plague. *Clinical Infectious Diseases* **70**, S37–S50 (2020).

95. Brasil. Ministério da Saúde. MedSUS. *https://www.gov.br/pt-br/apps/medsus*.

96. Roushan, M. R. H. *et al.* Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases* **42**, 1075–1080 (2006).

97. Roushan, M. R. H. *et al.* Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* **65**, 1028–1035 (2010).

98. Bosilkovski, M., Krteva, L., Caparoska, S., Labacevski, N. & Petrovski, M. Childhood brucellosis: Review of 317 cases. *Asian Pac J Trop Med* **8**, 1027–1032 (2015).

99. El-Amin, E. O. *et al.* Brucellosis in children of Dhofar Region, Oman. *Saudi Med J* **22**, 610–615 (2001).

100. Zamani, A. *et al.* Epidemiological and clinical features of Brucella arthritis in 24 children. *Ann Saudi Med* **31**, 270–273 (2011).

101. Sánchez-Tamayo, T. *et al.* Failure of short-term antimicrobial therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* **16**, 323–324 (1997).

102. Brasil. Ministério da Saúde. Ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelose humana. *Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-*

br/midias/relatorios/2017/relatorio_doxiciclinaestreptomicinarifampicina_brucelose_final.pdf (2017).

103. Bac-Sulfitrin solução injetável. Anápolis: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A; 2. bula de medicamento. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico. (2021).

104. Memish, Z. A. & Mah, M. W. Brucellosis in laboratory workers at a Saudi Arabian hospital. *Am J Infect Control* **29**, 48–52 (2001).

105. Sophie, R., Michael, L., Marcel, B. & Earl, R. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clinical Infectious Diseases* **38**, e119–e122 (2004).

106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: potential exposures to attenuated vaccine strain Brucella abortus RB51 during a laboratory proficiency test--United States and Canada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **57**, 36–39 (2008).

107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assessing Laboratory Risk Level & PEP. *https://www.cdc.gov/brucellosis/laboratories/risk-level.html* (2018).

108. Pereira, C. R. *et al.* Accidental exposure to Brucella abortus vaccines and occupational brucellosis among veterinarians in Minas Gerais state, Brazil. *Transbound Emerg Dis* **68**, 1363–1376 (2021).

109. Pereira Santos, H. *et al.* Brucelose bovina e humana diagnosticada em matadouro municipal de São Luís-MA, Brasil. *Ciência Veterinária nos Trópicos* **10**, 86–94 (2007).

110. Ramos, T. R. R. *et al.* Epidemiological aspects of an infection by Brucella abortus in risk occupational groups in the microregion of Araguaina, Tocantins. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* **12**, 133–138 (2008).

111. Tuon, F. F., Cequinel, J. C., da Silva Nogueira, K. & Becker, G. N. Brucella Laboratory Exposures in Brazil: Rare or Unnoticed? *Am J Trop Med Hyg* **103**, 2528 (2020).

112. Rodrigues, A. L. C., Silva, S. K. L. da, Pinto, B. L. A., Silva, J. B. da & Tupinambás, U. Outbreak of laboratory-acquired Brucella abortus in Brazil: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* **46**, 791–794 (2013).

113. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired brucellosis--Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **57**, 39–42 (2008).

114. Castrodale, L. J. *et al.* A case-study of implementation of improved strategies for prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Saf Health Work* **6**, 353–356 (2015).

115. Miendje Deyi, V. Y. *et al.* Staggered enforcement of infection control and prevention measures following four consecutive potential laboratory exposures to imported Brucella melitensis. *Infection Prevention in Practice* **3**, (2021).

116. Maley, M. W., Kociuba, K. & Chan, R. C. Prevention of laboratory-acquired brucellosis: Significant side effects of prophylaxis [3]. *Clinical Infectious Diseases* **42**, 433–434 (2006).

117. Reddy, S. *et al.* Brucellosis in the UK: A risk to laboratory workers? Recommendations for prevention and management of laboratory exposure. *J Clin Pathol* **63**, 90–92 (2010).

118. Sam, I.-C. *et al.* A large exposure to Brucella melitensis in a diagnostic laboratory. *J Hosp Infect* **80**, 321–325 (2012).

119. Traxler, R. M. *et al.* Review of brucellosis cases from laboratory exposures in the United States in 2008 to 2011 and improved strategies for disease prevention. *J Clin Microbiol* **51**, 3132–3136 (2013).

120. Wong, C., Ng, S. Y. & Tan, S. H. An accidental laboratory exposure to Brucella melitensis: The prospective post-exposure management and a detailed investigation into the nature of the exposure. *J Med Microbiol* **67**, 1012–1016 (2018).

121. Nichols, M. *et al.* Brucella abortus Exposure during an Orthopedic Surgical Procedure in New Mexico, 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* **35**, 1072–1073 (2014).

122. Ashford, D. A. *et al.* Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine* **22**, 3435–3439 (2004).

123. Nascimento Silva, S. *et al.* Efficacy of antibiotic prophylaxis to preventing brucellosis in accidental exposure: A systematic review. *Tropical Medicine & International Health* **29**, 454–465 (2024).

124. Al Dahouk, S. & Nöckler, K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* **9**, 833–845 (2011).

125. Cossaboom, C. M. *et al.* Notes from the field: Brucella abortus vaccine strain RB51 infection and exposures associated with raw milk consumption—Wise County, Texas, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **67**, 286 (2018).

126. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.). Brucellosis reference guide : exposures, testing and prevention. Preprint at https://stacks.cdc.gov/view/cdc/46133 (2017).

127. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR). *https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf* Preprint at (2019).

128. Pauletti, R. B. susceptibilidade de isolados brasileiros de brucella abortus a agentes antimicrobianos utilizados no tratamento da brucelose humana. [Dissertação]. Belo Horizonte: Escola de veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais; 2010. 51 s. Mestrado em Ciência Animal.

129. De Rautlin de la Roy, Y. M. et al., Grignon, B., Grollier, G., Coindreau, M. F. & Becq-Giraudon, B. Rifampicin resistance in a strain of Brucella melitensis after treatment with doxycycline and rifampicin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 18, 648–649 (1986).

130. Al-Sibai, M. B. & Qadri, S. M. H. Development of ciprofloxacin resistance in Brucella melitensis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **25**, 302–303 (1990).

131. Memish, Z., Mah, M. W., Al Mahmoud, S., Al Shaalan, M. & Khan, M. Y. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *Journal of infection* **40**, 59–63 (2000).

132. Almuneef, M. *et al.* Brucella melitensis Bacteremia in Children: Review of 62 Cases. *Journal of Chemotherapy* **15**, 76–80 (2003).

133. Bannatyne, R. M., Rich, M. & Memish, Z. A. Co-trimoxazole resistant Brucella. *J Trop Pediatr* **47**, 60 (2001).

134. Baykam, N. *et al.* In vitro antimicrobial susceptibility of Brucella species. *Int J Antimicrob Agents* **23**, 405–407 (2004).

135. Dimitrov, T. S. *et al.* Incidence of bloodstream infections in a speciality hospital in Kuwait: 8-year experience. *Medical Principles and Practice* **14**, 417–421 (2005).

136. Liu, Z. *et al.* In vitro antimicrobial susceptibility testing of human Brucella melitensis isolates from Ulanqab of Inner Mongolia, China. *BMC Infect Dis* **18**, 1–6 (2018).

137. Moradkasani, S., Goodarzi, F., Beig, M., Tadi, D. A. & Sholeh, M. Prevalence of Brucella melitensis and Brucella abortus aminoglycoside-resistant isolates: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Microbiology* 1–11 (2024).

138. Abutarbush, S. M. Veterinary medicine—a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *The Canadian veterinary journal* **51**, 541 (2010).

139. Grilló, M. J. *et al.* Efficacy of several antibiotic combinations against Brucella melitensis Rev 1 experimental infection in BALB/c mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **58**, 622–626 (2006).

140. Schurig, G. G. *et al.* Biological properties of RB51; a stable rough strain of Brucella abortus. *Vet Microbiol* **28**, 171–188 (1991).

141. Barbosa Pauletti, R. *et al.* Reduced susceptibility to Rifampicin and resistance to multiple antimicrobial agents among Brucella abortus isolates from cattle in Brazil. *PLoS One* **10**, e0132532 (2015).

142. Le, T. A. *et al.* Aminoglycoside-Related Nephrotoxicity and Ototoxicity in Clinical Practice: A Review of Pathophysiological Mechanism and Treatment Options. *Adv Ther* **40**, 1357–1365 (2023).

143. Mendeley. Mendeley Reference Manager. Preprint at https://www.mendeley.com/reference-manager/library/all-references (2023).

144. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* **5**, 210 (2016).

145. Whiting, P. F. *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* **155**, 529–536 (2011).

146. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj* **366**, (2019).

147. Munn, Z. *et al.* Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth* **18**, 2127–2133 (2020).

148. Atkins, D. *et al.* Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* **4**, 38 (2004).

149. Moberg, J. *et al.* The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst* **16**, 45 (2018).

150. Schünemann, H. J. *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* (2017) doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009.

151. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery* **88**, 105906 (2021).

152. Abdoel, T. H. & Smits, H. L. Rapid latex agglutination test for the serodiagnosis of human brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* **57**, 123–128 (2007).

153. Akhvlediani, T. *et al.* Epidemiological and clinical features of brucellosis in the country of Georgia. *PLoS One* **12**, 1–12 (2017).

154. Al-Ajlan, H. H., Ibrahim, A. S. & Al-Salamah, A. A. Comparison of different PCR methods for detection of Brucella spp. in human blood samples. *Pol J Microbiol* **60**, 27–33 (2011).

155. Al-Attas, R. A., Al-Khalifa, M., Al-Qurashi, A. R., Badawy, M. & Al-Gualy, N. Evaluation of PCR, culture and serology for the diagnosis of acute human brucellosis. *Ann Saudi Med* **20**, 224–228 (2000).

156. Almashhadany, D. A., Zefenkey, Z. F. & Odhah, M. N. A. Epidemiological study of human brucellosis among febrile patients in Erbil-Kurdistan region, Iraq. *J Infect Dev Ctries* **16**, 1185–1190 (2022).

157. Al-Nakkas, A., Mustafa, A. S. & Wright, S. G. Large-scale evaluation of a single-tube nested PCR for the laboratory diagnosis of human brucellosis in Kuwait. *J Med Microbiol* **54**, 727–730 (2005).

158. Al-Shamahy, H. A. & Wright, S. G. Enzyme-linked immunosorbent assay for brucella antigen detection in human sera. *J Med Microbiol* **47**, 169–172 (1998).

159. Araj, G. F., Brown, G. M., Haj, M. M. & Madhvan, N. V. Assessment of Brucellosis Card test in screening patients for brucellosis. *Epidemiol Infect* **100**, 389–398 (1988).

160. Araj, G. F., Dhar, R., Lastimoza, J. L. & Haj, M. Indirect fluorescent antibody test versus enzyme-linked immunosorbent assay and agglutination tests in the serodiagnosis of patients with brucellosis. *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease* **4**, 1–8 (1990).

161. Aranís J., C. *et al.* Utilidad de la determinación de anticuerpos IgG e IgM por ELISA e inmunocaptura en una serie clínica de brucelosis humana. *Revista Chilena de Infectologia* **25**, 116–121 (2008).

162. Ayala, S. M. *et al.* Validation of a simple universal IELISA for the diagnosis of human brucellosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **33**, 1239–1246 (2014).

163. Clavijo, E. *et al.* Comparison of a dipstick assay for detection of Brucella-specific immunoglobulin M antibodies with other tests for serodiagnosis of human brucellosis. *Clin Diagn Lab Immunol* **10**, 612–615 (2003).

164. Dal, T. *et al.* Comparison of multiplex real-time polymerase chain reaction with serological tests and culture for diagnosing human brucellosis. *J Infect Public Health* **12**, 337–342 (2019).

165. Debeaumont, C., Falconnet, P. A. & Maurin, M. Real-time PCR for detection of Brucella spp. DNA in human serum samples. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **24**, 842–845 (2005).

166. Díaz, R., Casanova, A., Ariza, J. & Moriyón, I. The rose Bengal test in human brucellosis: A neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis* **5**, 1–8 (2011).

167. Ertek, M., Yazgi, H., Özkurt, Z., Ayyildiz, A. & Parlak, M. Comparison of the diagnostic value of the standard tube agglutination test and the ELISA IgG and IgM in patients with brucellosis. *Turk J Med Sci* **36**, 159–163 (2006).

168. Fadeel, M. A. *et al.* Rapid enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of human brucellosis in surveillance and clinical settings in Egypt. *Saudi Med J* **27**, 975–981 (2006).

169. Fadeel, M. A., Hoffmaster, A. R., Shi, J., Pimentel, G. & Stoddard, R. A. Comparison of four commercial IgM and IgG ELISA kits for diagnosing brucellosis. *J Med Microbiol* **60**, 1767–1773 (2011).

170. Concepción Gómez, M. *et al.* Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clinical and Vaccine Immunology* **15**, 1031–1033 (2008).

171. Hasibi, M. *et al.* Enzyme linked immunosorbent assay versus polymerase chain reaction for diagnosis of brucellosis. *Journal of Medical Sciences* **8**, 595–598 (2008).

172. Hasibi, M., Jafari, S., Mortazavi, H., Asadollahi, M. & Djavid, G. E. Determination of the accuracy and optimal cut-off point for ELISA test in diagnosis of human brucellosis in Iran. *Acta Med Iran* **51**, 687–692 (2013).

173. Kiel, F. W. & Yousuf Khan, M. Analysis of 506 consecutive positive serologic tests for brucellosis in Saudi Arabia. *J Clin Microbiol* **25**, 1384–1387 (1987).

174. Mantur, B. *et al.* ELISA versus conventional methods of diagnosing endemic brucellosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **83**, 314–318 (2010).

175. Marei, A. *et al.* Laboratory diagnosis of human brucellosis in Egypt and persistence of the pathogen following treatment. *J Infect Dev Ctries* **5**, 786–791 (2011).

176. Memish, Z. A., Almuneef, M., Mah, M. W., Qassem, L. A. & Osoba, A. O. Comparison of the Brucella Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* **44**, 129–132 (2002).

177. Mert, A. *et al.* The sensitivity and specificity of Brucella agglutination tests. *Diagn Microbiol Infect Dis* **46**, 241–243 (2003).

178. Mizanbayeva, S. *et al.* The evaluation of a user-friendly lateral flow assay for the serodiagnosis of human brucellosis in Kazakhstan. *Diagn Microbiol Infect Dis* **65**, 14–20 (2009).

179. Nicoletti, P. & Fadai-Ghotbi, M. M. A comparison of the tube agglutination and card tests for the diagnosis of Brucella melitensis infection in humans. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante'e Publique* 442–445 (1971).

180. Nimri, L. F. Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. *BMC Infect Dis* **3**, 1–7 (2003).

181. Osoba, A. O. *et al.* Diagnostic value of Brucella ELISA IgG and IgM in bacteremic and non-bacteremic patients with brucellosis. *Journal of Chemotherapy* **13**, 54–59 (2001).

182. Patra, S., Tellapragada, C., Vandana, K. E. & Mukhopadhyay, C. Diagnostic utility of in-house loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR targeting virB gene for direct detection of Brucella melitensis from clinical specimens. *J Appl Microbiol* **127**, 230–236 (2019).

183. Peeridogaheh, H., Golmohammadi, M. G. & Pourfarzi, F. Evaluation of ELISA and Brucellacapt tests for diagnosis of human Brucellosis. *Iran J Microbiol* **5**, 14–18 (2013).

184. Purwar, S., Metgud, S. C., Mutnal, M. B., Nagamoti, M. B. & Patil, C. S. Utility of serological tests in the era of molecular testing for diagnosis of human brucellosis in endemic area with limited resources. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* **10**, DC26–DC29 (2016).

185. Queipo-ortuño, M. I., Morata, P., Ocón, P., Manchado, P. & De Dios Colmenero, J. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *J Clin Microbiol* **35**, 2927–2930 (1997).

186. Saz, J. V. *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol* **6**, 71–74 (1987).

187. Vrioni, G. *et al.* Application of a polymerase chain reaction enzyme immunoassay in peripheral whole blood and serum specimens for diagnosis of acute human brucellosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **23**, 194–199 (2004).

188. Xu, N., Wang, W., Chen, F., Li, W. & Wang, G. ELISA is superior to bacterial culture and agglutination test in the diagnosis of brucellosis in an endemic area in China. *BMC Infect Dis* **20**, 1–7 (2020).

189. Zhao, C., Xu, W. & Gao, W. A real-time quantitative PCR based on molecular beacon for detecting Brucella infection. *Arq Bras Med Vet Zootec* **72**, 1039–1046 (2020).

190. Araj, G. F., Brown, G. M., Haj, M. M. & Madhvan, N. V. Assessment of brucellosis card test in screening patients for brucellosis. *Epidemiol Infect* **100**, 389–398 (1988).

191. Mizanbayeva, S. *et al.* The evaluation of a user-friendly lateral flow assay for the serodiagnosis of human brucellosis in Kazakhstan. *Diagn Microbiol Infect Dis* **65**, 14–20 (2009).

192. Al-Shamahy, H. A. & Wright, S. G. Enzyme-linked immunosorbent assay for brucella antigen detection in human sera. *J Med Microbiol* **47**, 169–172 (1998).

193. Fadeel, M. A., Hoffmaster, A. R., Shi, J., Pimentel, G. & Stoddard, R. A. Comparison of four commercial IgM and IgG ELISA kits for diagnosing brucellosis. *J Med Microbiol* **60**, 1767–1773 (2011).

194. Abdoel, T. H. & Smits, H. L. Rapid latex agglutination test for the serodiagnosis of human brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* **57**, 123–128 (2007).

195. Clavijo, E. *et al.* Comparison of a dipstick assay for detection of Brucella-specific immunoglobulin M antibodies with other tests for serodiagnosis of human brucellosis. *Clinical and Vaccine Immunology* **10**, 612–615 (2003).

196. Marei, A. *et al.* Laboratory diagnosis of human brucellosis in Egypt and persistence of the pathogen following treatment. *The Journal of Infection in Developing Countries* **5**, 786–791 (2011).

197. Peeridogaheh, H., Golmohammadi, M. G. & Pourfarzi, F. Evaluation of ELISA and Brucellacapt tests for diagnosis of human Brucellosis. *Iran J Microbiol* **5**, 14 (2013).

198. Saz, J. V *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol* **6**, 71–74 (1987).

199. Aranís, C. *et al.* Utilidad de la determinación de anticuerpos IgG e IgM por ELISA e inmunocaptura en una serie clínica de brucelosis humana. *Revista chilena de infectología* **25**, 116–121 (2008).

200. Gómez, M. C. *et al.* Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clinical and Vaccine Immunology* **15**, 1031–1033 (2008).

201. Al-Ajlan, H. H., Ibrahim, A. S. & Al-Salamah, A. A. Comparison of different PCR methods for detection of Brucella spp. in human blood samples. *Pol J Microbiol* **60**, 27–33 (2011).

202. Hasibi, M. *et al.* Enzyme linked immunosorbent assay versus polymerase chain reaction for diagnosis of brucellosis. *Journal of Medical Sciences* **8**, 595–598 (2008).

203. Queipo-Ortuño, M. I., Morata, P., Ocón, P., Manchado, P. & Colmenero, J. de D. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *J Clin Microbiol* **35**, 2927–2930 (1997).

204. Patra, S., Tellapragada, C., Vandana, K. E. & Mukhopadhyay, C. Diagnostic utility of in-house loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR targeting virB gene for direct detection of Brucella melitensis from clinical specimens. *J Appl Microbiol* **127**, 230–236 (2019).

205. Debeaumont, C., Falconnet, P. A. & Maurin, M. Real-time PCR for detection of Brucella spp. DNA in human serum samples. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **24**, 842–845 (2005).

206. Whiting, P. F. *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* **155**, 529–536 (2011).

207. R: The R Project for Statistical Computing. Preprint at https://www.r-project.org/ (2023).

208. Feiz, J. M., Sabbaghian, H. & Sohrabi, F. A comparative study of therapeutic agents used for treatment of acute brucellosis. *Br J Clin Pract* **27**, 410–413 (1973).

209. Buzon, L., Bouza, E. & Rodriguez, M. Treatment of brucellosis with rifampicin+tetracycline vs TMP/SMZ. A prospective and randomized study. *Chemioterapia* **1**, No. 221-No. 221 (1982).

210. Ariza, J., Gudiol, F., Pallarés, R., Rufí, G. & Fernández-Viladrich, P. Comparative trial of co-trimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. *Journal of infectious diseases* **152**, 1358–1359 (1985).

211. Rodriguez Zapata, M., Gamo Herranz, A. & De La Morena Fernández, J. Comparative study of two regimens in the treatment of brucellosis. *Chemioterapia* **6**, 360–362 (1987).

212. Acocella, G. *et al.* Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis: a multicenter multinational study. *J Antimicrob Chemother* **23**, 433–439 (1989).

213. Colmenero Castillo, J. D. *et al.* Comparative trial of doxycycline plus streptomycin versus doxycycline plus rifampin for the therapy of human brucellosis. *Chemotherapy* **35**, 146–152 (1989).

214. Solera, J., Medrano, F., Rodriguez, M., Geijo, P. & Paulino, J. Multicentric study comparing rifampin and doxycycline with streptomycin and doxycycline in human brucellosis. *Med Clin (Barc)* **96**, 649–653 (1991).

215. Ariza, J. *et al.* Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* **117**, 25–30 (1992).

216. Akova, M. *et al.* Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* **37**, 1831–1834 (1993).

217. Montejo, J. M. *et al.* Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clinical infectious diseases* **16**, 671–676 (1993).

218. Colmenero, J. D. *et al.* Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* **38**, 2798–2802 (1994).

219. Solera, J. *et al.* Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to Brucella melitensis. *Antimicrob Agents Chemother* **39**, 2061–2067 (1995).

220. Kalo, T., Novi, S., Nushi, A. & Dedja, S. Ciprofloxacin plus doxycycline versus rifampicin plus doxycycline in the treatment of acute brucellosis. *Med Mal Infect* **26**, 587–589 (1996).

221. Agalar, C., Usubutun, S. & Turkyilmaz, R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* **18**, 535–538 (1999).

222. Saltoglu, N., Tasova, Y., Inal, A. S., Seki, T. & Aksu, H. S. Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. *Saudi Med J* **23**, 921–924 (2002).

223. Solera, J. *et al.* A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clinical infectious diseases* **39**, 1776–1782 (2004).

224. Karabay, O., Sencan, I., Kayas, D. & Sahin, I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial [ISRCTN11871179]. *BMC Infect Dis* **4**, 18–18 (2004).

225. Roushan, M. R. H., Gangi, S. M. E. & Ahmadi, S. A. A. Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis. *Swiss Med Wkly* **134**, 564–568 (2004).

226. Ersoy, Y., Sonmez, E., Tevfik, M. R. & But, A. D. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis. *Trop Doct* **35**, 210–212 (2005).

227. Roushan, M. R. H. *et al.* Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases* **42**, 1075–1080 (2006).

228. Alavi, S. M. & Rajabzadeh, A. R. Comparison of two chemotherapy regimen: doxycycline-rifampicin and doxycycline cotrimoxazol in the brucellosis patients Ahvaz, Iran, 2004-2006. *Pak J Med Sci* **23**, 889–892 (2007).

229. Ranjbar, M. *et al.* Comparison between doxycycline-rifampin-amikacin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis. *International Journal of Infectious Diseases* **11**, 152–156 (2007).

230. Keramat, F., Ranjbar, M., Mamani, M., Hashemi, S. H. & Zeraati, F. A comparative trial of three therapeutic regimens: ciprofloxacin-rifampin, ciprofloxacin-doxycycline and doxycycline-rifampin in the treatment of brucellosis. *Trop Doct* **39**, 207–210 (2009).

231. Sarmadian, H., Didgar, F., Sufian, M., Zarinfar, N. & Salehi, F. Comparison Between Efficacy of Cipofoxacin Doxycycline and Rifampin - Doxycycline Regimens in Treatment and Relapse of Brucellosis. *Tropical medicine & international health* **14**, 209–209 (2009).

232. Roushan, M. R. H. *et al.* Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* **65**, 1028–1035 (2010).

233. Hashemi, S. H. *et al.* Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *International journal of infectious diseases* **16**, e247-51 (2012).

234. Sofian, M. *et al.* Comparison of two durations of triple-drug therapy in patients with uncomplicated brucellosis: A randomized controlled trial. *Scand J Infect Dis* **46**, 573–577 (2014).

235. Hasanain, A., Mahdy, R., Mohamed, A. & Ali, M. A randomized, comparative study of dual therapy (doxycycline-rifampin) versus triple therapy (doxycycline-rifampin-levofloxacin) for treating acute/subacute brucellosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* **20**, 250–254 (2016).

236. Majzoobi, M. M. *et al.* Effect of hydroxychloroquine on treatment and recurrence of acute brucellosis: a single-blind, randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **51**, 365–369 (2018).

237. Karami, A., Mobaien, A., Jozpanahi, M., Moghtader-Mojdehi, A. & Javaheri, M. Effect of 8-week and 12-week triple therapy (doxycycline, rifampicin, and gentamicin) on brucellosis: A comparative study. *Journal of Acute Disease* **9**, 161–165 (2020).

238. Majzoobi, M. M., Hashmi, S. H., Emami, K. & Soltanian, A. R. Combination of doxycycline, streptomycin and hydroxychloroquine for short-course treatment of brucellosis: a single-blind randomized clinical trial. *Infection* **50**, 1267–1271 (2022).

239. Sofian, M. *et al.* Comparison of two durations of triple-drug therapy in patients with uncomplicated brucellosis: A randomized controlled trial. *Scand J Infect Dis* **46**, 573–577 (2014).

240. Karami, A., Mobaien, A., Jozpanahi, M., Moghtader-Mojdehi, A. & Javaheri, M. Effect of 8-week and 12-week triple therapy (doxycycline, rifampicin, and gentamicin) on brucellosis: A comparative study. *Journal of Acute Disease* **9**, 161–165 (2020).

241. Roushan, M. R. H. *et al.* Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *Journal of antimicrobial chemotherapy* **65**, 1028–1035 (2010).

242. Galanakis, E., Bourantas, K. L., Leveidiotou, S. & Lapatsanis, P. D. Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* **155**, 1–6 (1996).

243. Sánchez-Tamayo, T. *et al.* Failure of short-term antimicrobial therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* **16**, 323–324 (1997).

244. Issa, H. & Jamal, M. Brucellosis in children in south Jordan. *East Mediterr Health J* **5**, 895–902 (1999).

245. El-Amin, E. O. *et al.* Brucellosis in children of Dhofar Region, Oman. *Saudi Med J* **22**, 610–615 (2001).

246. Makis, A. C. *et al.* Serum levels of soluble interleukin-2 receptor alpha (sIL-2Ralpha) as a predictor of outcome in brucellosis. *J Infect* **51**, 206–210 (2005).

247. Shen, M. W. Diagnostic and therapeutic challenges of childhood brucellosis in a nonendemic country. *Pediatrics* **121**, e1178–e1183 (2008).

248. Logan, L. K., Jacobs, N. M., McAuley, J. B., Weinstein, R. A. & Anderson, E. J. A multicenter retrospective study of childhood brucellosis in Chicago, Illinois from 1986 to 2008. *Int J Infect Dis* **15**, e812-7 (2011).

249. Zamani, A. *et al.* Epidemiological and clinical features of Brucella arthritis in 24 children. *Ann Saudi Med* **31**, 270–273 (2011).

250. Bosilkovski, M., Krteva, L., Caparoska, S., Labacevski, N. & Petrovski, M. Childhood brucellosis: Review of 317 cases. *Asian Pac J Trop Med* **8**, 1027–1032 (2015).

251. Çıraklı, S. *et al.* Evaluation of childhood brucellosis in the central Black Sea region. *Turk J Pediatr* **57**, 123–128 (2015).

252. Hasanjani Roushan, M. R., Zahedpasha, Y. & Soleimani Amiri, M. J. Clinical manifestations and laboratory test results on 173 children with brucellosis. *Eur J Pediatr* **175**, 1450–1450 (2016).

253. Logan, L. K., Jacobs, N. M., McAuley, J. B., Weinstein, R. A. & Anderson, E. J. A multicenter retrospective study of childhood brucellosis in Chicago, Illinois from 1986 to 2008. *Int J Infect Dis* **15**, e812-7 (2011).

254. Galanakis, E., Bourantas, K. L., Leveidiotou, S. & Lapatsanis, P. D. Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* **155**, 1–6 (1996).

255. Hasanjani Roushan, M. R., Zahedpasha, Y. & Soleimani Amiri, M. J. Clinical manifestations and laboratory test results on 173 children with brucellosis. *Eur J Pediatr* **175**, 1450 (2016).

256. Makis, A. C. *et al.* Serum levels of soluble interleukin-2 receptor alpha (sIL-2Ralpha) as a predictor of outcome in brucellosis. *J Infect* **51**, 206–210 (2005).

257. Issa, H. & Jamal, M. Brucellosis in children in south Jordan. *East Mediterr Health J* **5**, 895–902 (1999).

258. Çıraklı, S. *et al.* Evaluation of childhood brucellosis in the central Black Sea region. *Turk J Pediatr* **57**, 123–128 (2015).

259. Zamani, A. *et al.* Epidemiological and clinical features of Brucella arthritis in 24 children. *Ann Saudi Med* **31**, 270–273 (2011).

260. Shen, M. W. Diagnostic and therapeutic challenges of childhood brucellosis in a nonendemic country. *Pediatrics* **121**, e1178–e1183 (2008).

261. Mendeley. Mendeley Reference Manager. https://www.mendeley.com/reference-manager/library/all-references (2023).

262. Mourad Ouzzani, H. H., Zbys Fedorowicz, Ahmed Elmagarmid & Hossam Hammady. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 5–210 https://rayyan.ai/ (2016) doi:DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

263. Bosilkovski, M. *et al.* Brucellosis in pregnancy: case reports with different outcomes in an endemic region. *Acta Clin Croat* **59**, 338–343 (2020).

264. Seoud, M., Saade, G., Awar, G. & Uwaydah, M. Brucellosis in pregnancy. *J Reprod Med* **36**, 441–445 (1991).

265. Gulsun, S., Aslan, S., Satici, O. & Gul, T. Brucellosis in pregnancy. *Trop Doct* **41**, 82–84 (2011).

266. Inan, A. *et al.* Brucellosis in pregnancy: results of multicenter ID-IRI study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* **38**, 1261–1268 (2019).

267. Roushan, M. R. H., Baiani, M., Asnafi, N. & Saedi, F. Outcomes of 19 pregnant women with brucellosis in Babol, northern Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **105**, 540–542 (2011).

268. Khan, M. Y., Mah, M. W. & Memish, Z. A. Brucellosis in pregnant women. *Clinical infectious diseases* **32**, 1172–1177 (2001).

269. Carra, M. A. *et al.* Brucella melitensis exposure of healthcare workers (HCWS) in the clinical laboratory of a large acute care hospital. *Am J Infect Control* **38**, E46–E48 (2010).

270. Maley, M. W., Kociuba, K. & Chan, R. C. Prevention of Laboratory-Acquired Brucellosis: Significant Side Effects of Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases* **42**, 433–434 (2006).

271. Kutlu, M. *et al.* Risk factors for occupational brucellosis among veterinary personnel in Turkey. *Prev Vet Med* **117**, 52–58 (2014).

272. Wong, C., Ng, S. Y. & Tan, S. H. An accidental laboratory exposure to Brucella melitensis: The prospective post-exposure management and a detailed investigation into the nature of the exposure. *J Med Microbiol* **67**, 1012–1016 (2018).

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Portaria SECTICS/MS n° 22, de 12 de maio de 2025 [Relatório de Recomendação nº 985/2025]	Primeira versão do documento	Ampliação de uso dos medicamentos doxici-clina, estreptomicina e rifampicina para o tratamento da brucelo-se humana [Relatório de Recomendação nº 254/2017; Portaria SCTIE/MS nº 13/2017] Sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina para o tratamento da brucelose humana [Relatório de Recomendação nº 901/2024; Portaria SCTIE/MS nº 28/2024]	-

MINISTÉRIO DA
SAÚDE

DISQUE SAÚDE **136**