

INFECÇÃO HUMANA POR EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A VACINAS ANTIBRUCÉLICAS - CEPAS B19 E RB51: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Data de aceite: 02/05/2024

Giovanni Brito Medeiros

Universidade Federal de Campina Grande-
UFCG. Campus Patos - Patos-PB

Pirajá Saraiva Bezerra Neto

Universidade Federal de Campina Grande-
UFCG. Campus Patos - Patos-PB

Clécio Henrique Limeira

Universidade Federal de Campina Grande-
UFCG. Campus Patos - Patos-PB

Denize Monteiro dos Anjos

Universidade Federal de Campina Grande-
UFCG. Campus Patos - Patos-PB

Maria Luana Cristiny Rodrigues Silva

Universidade Federal de Campina Grande-
UFCG. Campus Patos - Patos-PB

Inácio José Clementino

Universidade Federal Da Paraíba - UFPB
Centro de Ciências Agrárias - Campus II -
Areia-PB

Flábio Ribeiro de Araújo

Embrapa CNGC
Campo Grande, MS

Sérgio Santos de Azevedo

Universidade Federal de Campina Grande-
UFCG. Campus Patos - Patos-PB

Clebert José Alves

Universidade Federal de Campina Grande-
UFCG. Campus Patos - Patos-PB

RESUMO: **Introdução:** a brucelose é uma doença transmissível e de grande importância: tanto pelos seus aspectos socioeconômicos como de saúde pública, pois afeta significativamente o comércio internacional de animais e seus produtos. Entre as medidas oficiais para o controle da doença está a vacinação compulsória de fêmeas bovinas através de bacterinas vivas atenuadas – cepas B19 e RB51. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi realizar uma síntese qualitativa por meio de uma revisão sistemática da literatura sobre a ocorrência de infecção de humanos por vacinas antibrucélicas - cepas B19 e RB51, por serem estes os imunógenos mais comuns e licenciados para aplicação em bovinos na maioria dos países que adotam medidas de controle contra a brucelose bovina. **Material e Métodos:** A metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyse* (PRISMA) foi utilizada para a pesquisa primária da literatura científica nestas cinco bases de

dados eletrônicas: Pubmed, Science Direct, Scopus, Web of Science e Scielo. Em seguida, foi complementado com um processo de triagem e seleção dos artigos e, por fim, extração e análise dos dados. **Resultados:** os estudos publicados são raros; A maioria (06/10) dos textos selecionados é da modalidade “relato de caso”. Encontramos também um texto (01/10) abordando “relato de série de casos” e outros três artigos (03/10) do tipo estudo transversal. Essas publicações vêm de países de 04 continentes: América (Argentina, Brasil e Estados Unidos); Ásia (Turquia) e África (Sudão). **Discussão:** A vacinação é uma das ferramentas mais importantes a serem utilizadas na fase de controle da brucelose bovina. Contudo, sua utilização deve estar condicionada ao levantamento epidemiológico da doença no rebanho a ser imunizado, principalmente pela possibilidade de ocorrência de infecção humana - direta ou indiretamente - pelas cepas vacinais atualmente disponíveis.

PALAVRAS-CHAVE: Brucelose; vacinas B19 e RB51; exposição acidental, One Health

HUMAN INFECTION BY ACCIDENTAL EXPOSURE TO ANTI-BRUCELLA VACCINE - S19 AND RB51 STRAINS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: brucellosis is a communicable disease of great importance: both for its socioeconomic and public health aspects, since it significantly affects the international trade of animals and their products. Among the official measures for the disease's control is the compulsory vaccination of bovine females through live attenuated bacterins – S19 and RB51 strains. **Objective:** The aim of the present study was to perform a qualitative synthesis through a systematic literature review on the occurrence of infection of humans by anti-Brucella vaccine - S19 and RB51 strains, as these are the most common and licensed immunogens for application in cattle in most countries that adopt control measures against bovine brucellosis. **Material and Methods:** The *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)* methodology was used for the primary research of scientific literature in these five electronic databases: Pubmed, Science Direct, Scopus, Web of Science and Scielo. Then, it was complemented by a process of screening and selection of articles and, finally, data extraction and analysis. **Results:** published studies are rare; The majority (06/10) of the selected texts are of the “case report” modality. We also found a text (01/10) addressing “case series report” and three other articles (03/10) of the cross-sectional study type. These publications come from countries of 04 continents: America (Argentina, Brazil and the United States); Asia (Turkey) and Africa (Sudan). **Discussion:** Vaccination is one of the most important tools to be used in the control phase of bovine brucellosis. However, its use should be conditioned to the epidemiological survey of the disease in the herd to be immunized, mainly due to the possibility of the human infection occurrence - directly or indirectly - by the vaccine strains currently available.

KEYWORDS: Brucellosis; vaccines S19 and RB51; accidental exposure, *One Health*

INTRODUÇÃO

A brucelose é uma doença zoonótica causada por diversas bactérias do gênero *Brucella*, a qual está presente em mais de 170 países e regiões ao redor do mundo (HOU; LIU; PENG, 2019); além disso, é contagiosa e com significativo impacto econômico na pecuária. A denominação do termo genérico brucelose é usada para as infecções animais e humanas causadas por várias espécies do gênero *Brucella*, principalmente *B. abortus*, *B. melitensis* e *B. suis*. Nos bovinos, esta infecção é predominantemente causada pela *B. abortus*, menos frequentemente por *B. melitensis* e, ocasionalmente, por *B. suis* (OIE, 2018). No Brasil, a brucelose bovina causada por *B. abortus* é endêmica por estar presente em todas as unidades federativas; entretanto, a *B. melitensis* é considerada exótica no país (DE ALENCAR MOTA et al., 2016).

A doença tem grande impacto na saúde pública, por se tratar de uma zoonose de forte associação ao caráter ocupacional, além de ser uma infecção debilitante crônica e com elevados custos de tratamento (PEREIRA et al., 2020). A incidência de infecção humana varia de acordo com o grau de prevalência da infecção animal, nível socioeconômico e hábitos alimentares (MUFINDA; BOINAS; NUNES, 2017). Em humanos, as causas mais comuns da infecção têm sido vinculadas às condições de trabalho e exposição de profissionais da pecuária e o consumo de produtos infectados: carne, leite e derivados (OSMAN et al., 2015).

Apesar de ser controlada em muitos países desenvolvidos, a doença permanece endêmica em muitas partes do mundo, incluindo a América Latina, o Oriente Médio, Espanha, partes da África e Ásia Ocidental (MEMISH; BALKHY, 2004). A prevenção da brucelose no homem depende, sobretudo, do controle ou erradicação da doença nos animais (LAWINSKY et al., 2010). A vacinação é uma medida eficaz para reduzir a prevalência da brucelose nos animais e tem contribuído enormemente para o sucesso de muitos programas de controle desta doença (DORNELES et al., 2015). Contudo, humanos, especialmente aqueles com ocupações especiais junto a animais (por exemplo, veterinários, técnicos veterinários e funcionários de fazendas) podem estar descuidadamente expostos a essas vacinas por meio de inoculação não intencional ou outras vias de exposição (XIE et al., 2018). Isso implica que os veterinários e seus auxiliares estão entre os grupos ocupacionais mais suscetíveis à brucelose humana, pois, além de lidarem diretamente com animais infectados, materiais ou bezerros abortados, também estão expostos à infecção por vacinas vivas atenuadas – antibrucélica.

Atualmente, as cepas vacinais de *B. abortus* – cepa B19 e RB51 - são os imunobiológicos com reconhecimento oficial no Brasil e o Programa oficial adota diferentes estratégias de imunização: a vacinação é obrigatória em bezerras jovens com idade entre 3 e 8 meses - com a cepa B19; e a demais fêmeas, incluindo as que não foram vacinadas nessa idade, utilizando a vacina RB51. São produtos eficazes e fundamentais no controle da brucelose bovina, mas patogênicas ao homem (PEREIRA et al., 2020a).

Numa perspectiva voltada para a Saúde Única (*One Health*), buscou-se maior esclarecimento de estudos acerca da ocorrência da infecção acidental de pessoas, por manuseio dessas vacinas, a fim de possibilitar maior controle e adoção de medidas de biossegurança pelos órgãos do serviço veterinário oficial e produzir subsídios para estudos futuros sobre o assunto. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi realizar uma síntese qualitativa através de uma revisão sistemática de literatura acerca da ocorrência de humanos infectados por cepas vacinais antibrucélicas B19 e RB51, por serem esses os imunógenos mais comuns e licenciados para a aplicação em bovinos na maioria dos países que adotam medidas de controle contra brucelose bovina.

MATERIAL E MÉTODOS

Critérios de elegibilidade e estratégias de busca

Nesta etapa buscou-se identificar artigos que atendessem os critérios estabelecidos, independentemente de serem textos completos ou comunicados breves, desde que abordassem a infecção acidental de humanos por meio de vacinas antibrucélicas – cepas B19 e RB51. Durante o planejamento e desenvolvimento desta pesquisa foram observadas as recomendações da metodologia PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (MOHER *et al.*, 2009).

A pesquisa primária de literatura científica foi realizada em cinco bases eletrônicas de dados: Pubmed, Science Direct, Scopus, Web of Science e Scielo. Os termos (Brucellosis OR Brucella abortus) AND (Occupational exposure OR Zoonosis) AND (S19 Vaccine OR RB51 Vaccine) foram inseridos nos campos de busca de cada base de dados e todas as publicações encontradas foram exportadas em arquivo no formato “BibTex”. Não houve restrição quanto a idiomas ou ano de publicação, as pesquisas foram realizadas entre 25 a 27 de maio de 2022.

Processo de triagem e seleção dos artigos

Os arquivos “BibTex” foram abertos em um gerenciador de referências (Mendeley®) e os estudos em duplicidade foram excluídos usando-se uma ferramenta do gerenciador e durante a etapa de triagem. O processo de triagem dos estudos foi realizado por dois pesquisadores (GBM e CHL), de forma independente, inicialmente pela avaliação dos títulos e dos resumos das publicações, definindo-se como critérios de inclusão os seguintes parâmetros: 1) brucelose humana; 2) infecção acidental ou ocupacional através de vacinas antibrucélicas – cepas B19 e/ou RB51. As divergências entre os dois pesquisadores quanto à inclusão/exclusão foram resolvidas por consenso, e quando ainda continuava dúvidas um terceiro pesquisador foi consultado (CJA).

Os títulos e resumos pré-selecionados foram analisados e incluídos se estivessem de acordo com os critérios estabelecidos. Estudos abordando a contaminação acidental por vacinas antibrucélicas em humanos, mas contendo outras cepas (*B. melitensis*, *B. suis*, por exemplo). Após serem considerados adequados, apenas os artigos completos e as comunicações breves foram avaliados na íntegra pelos pesquisadores.

Extração e análise de dados

Após a leitura completa e confirmação da elegibilidade dos estudos, as informações mais importantes de cada pesquisa foram tabuladas em planilha eletrônica para análise descritiva dos resultados. As colunas da planilha incluíram referências das publicações (autor, ano), país, cepa vacinal, tipo de estudo, forma de diagnóstico, tipo de exposição, suscetíveis, síntese dos principais sintomas e tratamento efetuado.

RESULTADOS

Todo processo de busca e seleção dos estudos está demonstrado no fluxograma abaixo (Fig. 1).

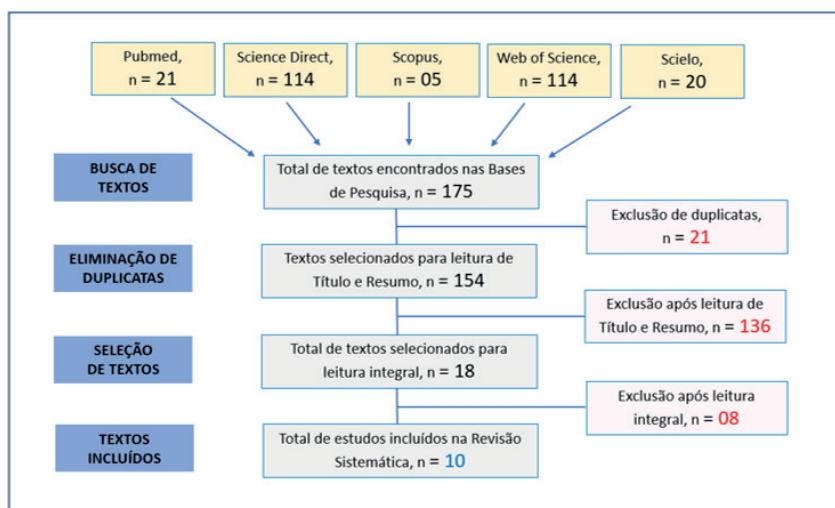


Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção de estudos sobre infecção humana pela exposição acidental a vacinas antibrucélicas, cepas B19 e RB 51.

São raros os estudos publicados, selecionou-se, pois, dez textos. A maioria (06/10) dos textos selecionados é da modalidade “relato de caso”. Além desse tipo de estudo com indivíduo único, também foram encontrados um texto (01/10) abordando “relato de série de casos” e outros três artigos (03/10) com estudos do tipo transversal. Essas publicações são oriundas de países de 04 continentes: América (Argentina, Brasil e Estados Unidos); Ásia (Turquia) e África (Sudão), conforme demonstrado na Tabela 01.

TIPO DE ESTUDO	AUTOR, ANO	PAÍS	CEPA VACINAL	TIPO DE EXPOSIÇÃO
Relato de casos	Hyeda et al, 2011	Brasil	B19	Perfuração por agulha
	Karakas et al, 2012	Turquia	B19	Perfuração por agulha
	Osman et al, 2015	Sudão	B19	<i>Sem confirmação</i>
	Cossaboom et al, 2017	USA	RB51	Consumo de leite cru obtido de animal vacinado
	Hatcher et al, 2017	USA	RB51	Perfuração por agulha
	Moura et al, 2021	Brasil	B19	Perfuração por agulha
Série de casos	Ashford et al, 2004	USA	RB 51	Perfuração por agulha Spray na conjuntiva Contaminação de ferimentos
Estudo Transversal	Wallach et al, 2008	Argentina	B19	Via percutânea Inalação Conjuntival
	Kutlu et al, 2014	Turquia	B19	Perfuração por agulha Splash/conjuntival Lesões de pele
	Pereira et al, 2021	Brasil	B19 e RB51	Perfuração por agulha Via percutânea Splash/conjuntival Mucosa oronasal Lesões de pele

Tabela 1 – Estudos sobre infecção humana por exposição accidental às vacinas antibrucélicas cepas B19 e RB 51.

Por ordem cronológica, o texto detectado como mais antigo foi publicado por Ashford (2004), nos Estados Unidos da América, descrevendo uma série de casos sobre a infecção humana pelo manuseio de vacinas antibrucélicas. A cepa estudada foi a RB51, por ser essa a vacina licenciada pelo governo norte-americano para imunização do gado bovino. Na Argentina, Wallach (2008), apresentou um estudo transversal pela infecção de com base na manifestação de sintomas, e posterior testagem, de trabalhadores que manipulavam vacinas B19 em uma planta de produção.

Em seguida, foram selecionados textos publicados no Brasil (Hyeda; Sbardello, 2011) e Turquia (Karakas et al., 2012), ambos como relato de caso. Na Turquia, Kutlu (2014), realizou um estudo transversal envolvendo médicos e técnicos veterinários enfatizando a brucelose ocupacional. Nos Estados Unidos da América mais um caso foi relatado por Hatcher (2018) através da vacina RB51. Recentemente, no Brasil, Moura (2021) descreveu um caso accidental, através de picada de agulha, envolvendo um médico veterinário.

Classificadas como de ocorrência accidental, porém não relacionadas ao manuseio dessas vacinas foram encontradas duas publicações: no Sudão e Estados Unidos da América, respectivamente. Na África, Osman (2015) estudaram infecções causadas por brucelas clássicas em um grupo de 100 ordenhadores de vacas e cabras e conseguiram isolar a cepa vacinal B19 de 01 indivíduo; todavia, eles não conseguiram concluir qual a via da infecção envolvida no caso estudado. Na América, Cossaboom (2018) publicou um raríssimo

caso humano de brucelose associado ao consumo de leite cru bovino (não pasteurizado) em Paradise, Texas. Esse diagnóstico foi confirmado pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) como sendo causado pela vacina contra *Brucella abortus*, cepa RB51

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática sobre humanos contaminados acidentalmente com vacinas antibrucélicas à base das cepas B19 e RB51, evidencia-se que o tema não tem motivado os pesquisadores a investigarem mais sobre o assunto, ratificado pelo baixíssimo número de artigos encontrados nas bases de pesquisa consultadas acerca desse tema. Uma perspectiva a ser considerada pode estar relacionada ao nível de gravidade dos efeitos adversos (EAs) em decorrência de estes produtos serem reputados como leve ou moderada em humanos e não haver, até o momento, relatos de fatalidade ou dano permanente associado a essas vacinas (XIE et al., 2018).

As reações à infecção acidental por vacinas antibrucélicas descritas nos estudos incluem sintomas sistêmicos, principalmente dores nas articulações, febre, dores musculares, astenia (fadiga), calafrios, sudorese e cefaleia, e também reações locais (eritema, rigidez e dores no local da inoculação). Outros sintomas menos comuns observados foram dor testicular, tosse, pneumonia, diarreia e perda de peso (Tabela 1). Em relação à sintomatologia, a literatura caracteriza a brucelose humana como uma doença clínica diversificada; entre os sintomas observados estão febre contínua, astenia, fadiga, cefaleia, sudorese profusa, perda de peso e outros. Contudo, devido a inespecificidade dos sintomas, é necessário o diagnóstico laboratorial para a confirmação da doença (SOARES et al., 2015).

Ainda de acordo com os resultados dispostos na tabela 1, as categorias profissionais mais susceptíveis aos acidentes com vacinas antibrucélicas observados nos relatos e série de casos foram médicos veterinários, técnicos em veterinária e estudantes do curso de veterinária, além de funcionários de fazendas, como ordenhadores e tratadores de animais.

No Brasil, por exemplo, o programa oficial de controle da brucelose foi implementado em 2001 e adota a vacinação como uma estratégia de controle da brucelose animal. Em conformidade com o mais recente Diagnóstico Situacional deste Programa (BRASIL, 2020) em todo o país a vacinação envolve a participação de um total de 47.444 profissionais; sendo 22.923 médicos veterinários da iniciativa privada que atuam na vacinação contra brucelose, e 24.521 vacinadores auxiliares que executam suas atividades sob a supervisão de médico veterinário cadastrado (MVC). Segundo pesquisa realizada em Minas Gerais-Brasil, quase um terço dos profissionais entrevistados já havia sido acidentalmente exposto às vacinas S19 e RB51. Extrapolando-se os dados publicados nessa pesquisa para todo o território nacional, infere-se um número assustador: aproximadamente 16.000 profissionais podem estar infectados por essas bacterinas, conforme resultados publicados por (PEREIRA et al., 2020b). Sob a perspectiva de Saúde Única (*One Health*), a necessidade do uso prolongado

de antibióticos e/ou suas combinações por períodos prolongados e o impacto no número de anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years* - DALY) são os principais motivos que justificam a importância desses tipos de incidentes. A conjuntura é preocupante e merece aprofundamento científico e mais rigoroso sobre essa situação. Nos estudos transversais, além de médicos veterinários e técnicos, também foram observadas infecções em empregados de uma planta de produção de vacina cepa B19.

No contexto geral, as principais vias de exposição observadas foram picadas por agulha, contaminação conjuntival (splash) e de mucosa oro-nasal e contato com a pele (lesionada ou íntegra). Além disso, também foi observado que o leite cru é uma via de eliminação de brucelas vivas de origem vacinal, o que põe em risco consumidores e ordenhadores. De acordo com Dadar (2021) uma estratégia com base em “One Health”, incluindo o desenvolvimento de capacidades e serviços veterinários, bem como a expansão de programas educacionais voltados para populações de risco (veterinários, técnicos e empregados de fazendas) e a adoção de medidas de higiene, têm provado ser eficazes no controle da brucelose e pode ser uma abordagem eficiente para prevenção de acidentes com as vacinas antibrucélicas.

A ocorrência da infecção ocupacional em auxiliares veterinários, registrados sob a responsabilidade de veterinários credenciados, é tema que necessita maior aprofundamento por meio de estudos epidemiológicos investigativos. De acordo com Pereira (2020), a maioria dos médicos veterinários de Minas Gerais relatou que seus auxiliares não usavam equipamentos de proteção individuais (EPIs), como máscaras, jalecos ou óculos durante as atividades ocupacionais, embora também afirmem ter treinado esses seus auxiliares para lidar com as vacinas antibrucélicas. No entanto, o registro de acidentes com a vacina B19 entre esses profissionais auxiliares foi aproximadamente três vezes menor do que foi relatado ocorrer com os médicos veterinários.

Portanto, a possibilidade de infecção humana por acidentes com vacinas antibrucélicas é real e os dados encontrados apontam para uma situação preocupante e que deveria exigir mais atenção dos sistemas de saúde pública, bem como dos gestores de programas oficiais que são os responsáveis pelas estratégias de controle da doença nos animais.

Do ponto de vista econômico e epidemiológico, a vacinação de fêmeas bovinas tem se apresentado como uma ferramenta de controle eficiente e economicamente viável. Recentemente Ferreira (2023) publicou estudos referentes ao estado de Rondônia - Brasil, evidenciando resultados pecuniários altamente vantajosos associados à redução da prevalência de rebanhos e de animais reativos. Em um primeiro estudo epidemiológico, ano 2004, a prevalência de rebanhos infectados era de 35,2%, e 6,22% para fêmeas soropositivas. Dez anos após, em 2014, após um bem-sucedido programa de vacinação de fêmeas jovens com a cepa 19 (B19), um segundo inquérito epidemiológico detectou significativa redução nos índices de prevalência de rebanhos e de fêmeas infectados -

12,3% e 1,9%, respectivamente. Certamente esses resultados deverão estimular o prosseguimento do programa de imunização de fêmeas bovinas naquele estado, inclusive inserindo o uso da vacina cepa RB51 à B19, objetivando-se redução da prevalência a baixo custo. No entanto, não há registros sobre a ocorrência de contaminação acidental do pessoal envolvido no processo de imunização dos rebanhos.

Há esforços no desenvolvimento de vacinas melhores e mais seguras, que resultem na eliminação ou redução dos efeitos colaterais demonstrados em animais e humanos por essas bacterinas vivas. Resultados promissores têm sido observados em modelos com camundongos, principalmente com vacinas elaboradas por subunidades, decorrente de avanços tecnológicos na aplicação de DNA recombinante e bioinformática. A produção de novas vacinas, a partir de cepas lisas e rugosas, têm potencial para ser o futuro do controle da brucelose, mas são necessários estudos adicionais em termos de segurança, eficácia e outras características desejáveis. No entanto, elas têm apresentado desvantagens óbvias: a necessidade de múltiplos reforços, combinação ótima de antígenos com adjuvantes, e baixa indução de resposta imune celular, sendo que o desenvolvimento de melhores vacinas tem um longo caminho a percorrer (HOU; LIU; PENG, 2019).

Além disso, há estudo publicado no Brasil sobre a excreção intermitente da cepa vacinal B19 no leite e urina de vacas durante todo o ciclo reprodutivo (PACHECO *et al.*, 2012). No Texas, confirmou-se um caso de brucelose humana através do consumo de leite cru não pasteurizado (COSSABOOM *et al.*, 2018). Intrinsecamente, esses são achados muito relevantes em relação à saúde pública e passa a ser um fator preocupante, pois existe a possibilidade de pessoas estarem sendo indiretamente contaminadas por cepa vacinal cuja eliminação se dá por animais vacinados. E isso deveria ser melhor investigado, pois sugere a possibilidade de infecção também de carnívoros, domésticos e silvestres, ao manterem contato com materiais oriundos de animais vacinados, principalmente aqueles relacionados a tecidos e líquidos fetais.

Por fim, consideramos ser fundamental que todas as áreas de ocorrência da doença evoluam para a fase de erradicação, onde não se faz necessário o uso da vacinação das fêmeas bovinas. No Brasil há exemplo de êxito no estado de Santa Catarina, cuja prevalência de focos e qualidade da execução das ações permitiram os serviços veterinários atestarem a condição de risco desprezível para a brucelose bovina e, portanto, como área livre de vacinação. No entanto, além de um serviço veterinário capacitado e eficiente na execução e fiscalização das ações, a disseminação de informações educativas sobre a prevenção de acidentes com vacinas vivas atenuadas cepas B19 e RB1 é uma medida essencial para ratificar a importância desses imunógenos nos programas de controle de regiões endêmicas (FRANC *et al.*, 2018), porém sem colocar em risco a integridade física das pessoas envolvidas nas atividades diárias com os animais.

CONCLUSÕES

A vacinação é uma das ferramentas mais importantes a ser utilizada na fase de controle da brucelose bovina. No entanto, o seu uso deveria estar condicionado ao levantamento epidemiológico da doença no rebanho a ser imunizado, principalmente em virtude da possibilidade da ocorrência de infecção humana direta ou indiretamente pelas cepas vacinais disponíveis atualmente.

REFERÊNCIAS

- ASHFORD, D. A.; DI PIETRA, J.; LINGAPPA, J.; WOODS, C.; NOLL, H.; NEVILLE, B.; WEYANT, R.; BRAGG, S. L.; SPIEGEL, R. A.; TAPPERO, J.; PERKINS, B. A. Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. **Vaccine**, v. 22, n. 25–26, p. 3435–3439, 2004.
- BRASIL. **Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal - PNCEBT**. Brasília-DF: Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, 2020. 108 p.
- COSSABOOM, C. M.; KHAROD, G. A.; SALZER, J. S.; TILLER, R. V.; CAMPBELL, P.; WU, K.; NEGRÓN, M. E.; AYALA, N.; EVERT, N.; RADOWICZ, J. Brucella abortus Vaccine Strain RB51 Infection and Exposures Associated with Raw Milk Consumption - Wise County, Texas - 2017. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 9, p. 286, 26 fev. 2018.
- DADAR, M.; TIWARI, R.; SHARUN, K.; DHAMA, K. Importance of brucellosis control programs of livestock on the improvement of one health. **Veterinary Quarterly**, v. 41, n. 1, p. 137–151, 2021.
- DE ALENCAR MOTA, A. L. A.; FERREIRA, F.; FERREIRA NETO, J. S.; DIAS, R. A.; AMAKU, M.; HILDEBRAND GRISI-FILHO, J. H.; TELLES, E. O.; PICÃO GONÇALVES, V. S. Large-scale study of herd-level risk factors for bovine brucellosis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 164, p. 226–232, dez. 2016.
- DORNELES, E. M. S.; LIMA, G. K.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; ARAÚJO, M. S. S.; MARTINS-FILHO, O. A.; SRIRANGANATHAN, N.; AL QUBLAN, H.; HEINEMANN, M. B.; LAGE, A. P. Immune Response of Calves Vaccinated with Brucella abortus S19 or RB51 and Revaccinated with RB51. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0136696, 9 set. 2015.
- FERREIRA, B. F. S.; BARROS, M. L.; FERREIRA, F.; ROCHA, A.; DIAS, R. A.; FILHO, J. H. H. G.; HEINEMANN, M. B.; TELLES, E. O.; ALEVATE, G. C.; NETO, J. S. F. Economic analysis of bovine brucellosis control in the Rondônia state, Brazil. *Tropical animal health and production*, v. 55, n. 3, p. 225, 25 maio 2023.
- FRANC, K. A.; KRECEK, R. C.; HÄSLER, B. N.; ARENAS-GAMBOA, A. M. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: A call for interdisciplinary action. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2018.
- HATCHER, S. M.; SHIH, D.; HOLDERMAN, J.; COSSABOOM, C.; LEMAN, R.; DEBESS, E. Field Adverse Event Associated with Unintentional Exposure to the Brucella abortus RB51 Vaccine - Oregon, December 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 26, p. 747, 2018.
- HOU, H.; LIU, X.; PENG, Q. The advances in brucellosis vaccines. **Vaccine**, v. 37, n. 30, p. 3981–3988, jul. 2019.
- HYEDA, A.; SBARDELLOTTO, Fides. Exposição acidental à vacina da brucelose. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v. 9, n. 2, p. 63–68, 2011.

KARAKAS, A.; MERT, G.; COSKUN, O.; ALGA, O. H.; BESIRBELLIOGLU, B. A.; EYIGUN, C. P. A Case of Human Brucellosis Associated with Unintentional Inoculation of the Animal Vaccine S19. **Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology**, v. 69, n. 1, p. 37–40, 2012.

KUTLU, M.; ERGONUL, O.; SAYIN-KUTLU, S.; GUVEN, T.; USTUN, C.; ALP-CAVUS, S.; OZTURK, S. B.; ACICBE, O.; AKALIN, S.; TEKIN, R.; BOSNAK, V.; KAZAK, E. Risk factors for occupational brucellosis among veterinary personnel in Turkey. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 117, n. 1, p. 52–58, 2014.

LAWINSKY, M. L. de J.; OHARA, P. M.; ELKHOURY, M. da R.; FARIA, N. do C.; CAVALCANTE, K. R. L. J. Estado da arte da brucelose em humanos. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 4, p. 75–84, dez. 2010.

MEMISH, Z. A.; BALKHY, H. H. Brucellosis and international travel. **Journal of travel medicine**, v. 11, n. 1, p. 49–55, jan. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769288/>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

MOURA, A. S.; MENEZES, L. M.; MATOS, M. A. de; COSTA, C. M.; BORGES, B. Arantes. Occupational infection to *Brucella abortus* B19 vaccine despite antimicrobial prophylaxis. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 54, n. 1, p. e168000, 16 jul. 2021.

MUFINDA, F. C.; BOINAS, F., & NUNES, C. (2017). Prevalence and factors associated with human brucellosis in livestock professionals. **Revista de Saúde Pública**, 51, 57. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006051>

OIE. Brucellosis (Infeccion with *B. abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*). Em: **OIE Terrestrial Manual, Chapter 3.1.4**. Geneva, Switzerland.: OIE, 2018. p. 355–398

OSMAN, A. E. F.; HASSAN, A. N.; ALI, A. E.; ABDOEL, T. H.; SMITS, H. L. *Brucella melitensis* Biovar 1 and *Brucella abortus* S19 Vaccine Strain Infections in Milkers Working at Cattle Farms in the Khartoum Area, Sudan. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0123374, 2015.

PACHECO, W. A.; GENOVEZ, M. E.; POZZI, C. R.; SILVA, L. M. P.; AZEVEDO, S. S.; DID, C. C.; PIATTI, R. M.; PINHEIRO, E. S.; CASTRO, V.; MIYASHIRO, S.; GAMBARINI, M. L. Excretion of *Brucella abortus* vaccine B19 strain during a reproductive cycle in dairy cows. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 2, p. 594–601, jun. 2012.

PEREIRA, C. R.; COTRIM DE ALMEIDA, J. V. F.; CARDOSO DE OLIVEIRA, I. R.; FARIA DE OLIVEIRA, L.; PEREIRA, L. J.; ZANGERÔNIMO, M. G.; LAGE, A. P.; DORNELES, E. M. S. Occupational exposure to *Brucella* spp.: A systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 5, p. e0008164, 11 maio 2020.

SOARES, C. de P. O. C.; TELES, J. A. A.; DOS SANTOS, A. F.; SILVA, S. O. F.; CRUZ, M. V. R. A.; DA SILVA-JÚNIOR, F. F. Prevalence of *Brucella* spp in humans. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 23, n. 5, p. 919–926, 1 set. 2015.

WALLACH, J. C.; FERRERO, M. C.; VICTORIA DELPINO, M.; FOSSATI, C. A.; BALDI, P. C. Occupational infection due to *Brucella abortus* S19 among workers involved in vaccine production in Argentina. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, n. 8, p. 805–807, ago. 2008.

XIE, J.; WANG, J.; LI, Z.; WANG, W.; PANG, Y.; HE, Y. Ontology-Based Meta-Analysis of Animal and Human Adverse Events Associated With Licensed Brucellosis Vaccines. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. MAY, 15 maio 2018.