

Febre Q

*Febre Query, Coxielose,
Febre de Abattoir*

Última atualização:
Novembro de 2017

Importância

A febre Q é uma doença zoonótica causada por uma bactéria intracelular, *Coxiella burnetii*. Embora atinja variados hospedeiros, em animais esse organismo é primariamente conhecido por causar perdas reprodutivas em ruminantes domésticos. Casos clínicos parecem ser mais significativos em ovinos e caprinos, com perdas esporádicas e surtos ocasionais que podem atingir entre 50 e 90% do rebanho. *C. burnetii* também é implicada em abortos e natimortos em alguns outros mamíferos, entretanto, ainda são dados preliminares de pesquisas. Animais infectados podem ser difíceis de serem reconhecidos; animais não gestantes não parecem ter algum sinal clínico evidente, e soropositividade não é sempre correlacionada com a excreção da bactéria.

Humanos infectados com *C. burnetii* às vezes soroconvertem sem sinais clínicos ou desenvolvem doença autolimitante leve semelhante a gripe. No entanto, este organismo pode causar síndromes mais graves, incluindo pneumonia e problemas reprodutivos. Algumas pessoas, geralmente aquelas com anormalidades pré-existent de valvas cardíacas ou vasos sanguíneos, desenvolvem sequelas que ameaçam a vida. Os humanos comumente adquirem *C. burnetii* de animais parturientes, especialmente ruminantes, que podem espalhar um grande número de bactérias nas membranas fetais. Os organismos aerossolizados desses animais são às vezes espalhados pelo vento, ocasionalmente viajando longas distâncias. Surtos aravés desses aerossóis podem afetar dezenas a centenas de pessoas que não têm exposição direta aos animais. Num incidente excepcional, mais de 4.000 casos clínicos foram reconhecidos nos Países Baixos entre 2007 e 2010. Os esforços para encerrar este surto resultaram em proibição temporária de reprodução destes animais, assim como abate sanitário de mais de 50.000 pequenos ruminantes. Alguns aspectos sobre as infecções em humanos e animais ainda são discutidos ou não bem compreendidos.

Etiologia

A febre Q, também conhecida como coxielose em animais, resulta da infecção por *Coxiella burnetii*. Este pequeno cocobacilo é um patógeno intracelular obrigatório da família Coxiellaceae, ordem Legionellales e subdivisão gama das Proteobacteria. *C. burnetii* tem um ciclo de vida bifásico, alternando entre uma variante celular grande (LCV), que é a forma replicativa intracelular, e uma variante celular pequena (SCV), a forma infecciosa não replicante. A SCV tem uma estrutura incomum, tipo esporo, com cromatina altamente condensada e é altamente resistente a condições ambientais. *C. burnetii* também possui duas fases antigênicas distintas, fase I e fase II, com base nas alterações que ocorrem no organismo durante a cultura in vitro. A significância primária destas duas fases é que os anticorpos para os antígenos da fase II são feitos durante os estágios iniciais da infecção, mas os anticorpos para os antígenos da fase I predominam se o organismo persistir por mais tempo. Essa opção é usada para distinguir infecções agudas de infecções crônicas em pessoas, embora não seja empregada atualmente em animais.

Outras espécies de *Coxiella* e seu impacto na epidemiologia da *C. burnetii*

No passado, acreditava-se que a *C. burnetii* era o único membro do gênero *Coxiella*. No entanto, várias espécies candidatas já foram reconhecidas em répteis (*C. cheraxi*), aves (*C. avium*) e humanos (*C. massiliensis*). As bactérias semelhantes à *Coxiella* também são comuns em carrapatos, e um desses organismos foi encontrado recentemente em equinos. Os recém-reconhecidos organismos de *C. burnetii* têm o potencial de alterar alguns aspectos de sua epidemiologia. Por exemplo, a *C. burnetii* costuma ocorrer em mais de 40 espécies de carrapatos; no entanto, os testes de PCR atuais também podem amplificar as bactérias parecidas com *Coxiella*. Portanto, se todos esses carrapatos foram realmente infectados com *C. burnetii* atualmente é duvidoso.



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine



INSTITUTO FEDERAL
Catarinense

Espécies Afetadas

C. burnetii afeta primariamente ovinos, caprinos e bovinos, mas tem sido implicado em perdas reprodutivas em gatos, cães, cavalos, búfalos, cervos e ungulados exóticos em cativeiro, incluindo kobus (*Kobus ellipsiprymnus*), antílopes de palapa (*Hippotragus niger*) e várias espécies de gazela. Também foi proposto que afeta camelos. Infecções ocorrem em muitas outras espécies que não são conhecidas por terem sinais clínicos. Evidência direta e/ou sorológica para *C. burnetii* tem sido relatada em roedores/pequenos mamíferos, porcos, javalis, vários lagomorfos (coelhos, lebres), raposas, coiotes (*Canis latrans*), guaxinins (*Procyon lotor*), gambás, texugos (*Taxidea taxus*), ursos negros (*Ursus americanus*), gatos silvestre europeus (*Felis silvestris*), onça-pintada (*Panthera onca*), mangustos egípcios em cativeiro (*Herpestes ichneumon*), mamíferos marinhos (incluindo focas, leões marinhos e lontras marinhas), vários marsupiais australianos e ungulados exóticos silvestres ou em cativeiro. Este organismo também foi detectado em aves assintomáticas, incluindo pombos, andorinhas, papagaios, corvos, gansos, abutres (*Gyps fulvus*), papagaios pretos (*Milvus migrans*) e outras espécies, bem como em cobras, tartarugas (*Kachuga sp.*) e lagarto de mangue (*Varanus indicus*). Algumas revisões mencionam que *C. burnetii* pode infectar peixes, embora não pareça haver nenhuma publicação sobre isso nos últimos 50 anos.

Ovelhas, cabras e bovinos parecem ser os principais hospedeiros reservatórios de *C. burnetii*, mas cervídeos vermelhos de criação também mantêm este organismo. Alguns animais silvestres são propostos como reservatórios, estes incluem cervos, roedores/pequenos mamíferos e coelhos, bem como preguiças de três dedos (*Bradypus tridactylus*) na Guiana Francesa e cangurus cinzentos ocidentais (*Macropus fuliginosus*) na Austrália.

Potencial zoonótico

C. burnetii é patogênica para humanos.

Distribuição Geográfica

C. burnetii tem sido encontrada na maioria dos países que realizaram vigilância. No entanto, alguns países ou áreas, como Nova Zelândia, Noruega, Islândia e Polinésia Francesa, relatam que não encontraram nenhuma evidência deste organismo em pesquisas até o momento.

Transmissão

Acredita-se que os animais sejam infectados durante o contato direto, através de vias como inalação e ingestão, ou por aerossóis. As partículas infecciosas transportadas pelo ar foram relatadas que viajaram mais de 11 milhas. *C. burnetii* é espalhada à grandes distâncias através das membranas fetais (placenta em especial). Organismos podem ser eliminados durante a gravidez normal, bem como após uma perda reprodutiva. *C. burnetii* também

ocorre nas secreções vaginais, no leite, nas fezes e na urina, e foi detectada no sêmen de algumas espécies (por exemplo, bovinos, gazela dorcas [*Gazella dorcas neglecta*], humanos e camundongos experimentalmente infectados). A transmissão sexual foi demonstrada em camundongos. Animais infectados não necessariamente espalham os organismos por todas as rotas em um determinado momento, e alguns estudos sugerem que diferentes rotas podem predominar em diferentes espécies. *C. burnetii* pode persistir em alguns tecidos, incluindo a glândula mamária, linfonodos supramamários e uterinos, e os ruminantes podem eliminá-lo no leite, na placenta e nas descargas reprodutivas durante mais de uma prenhez e lactação. A medula óssea e o tecido adiposo também foram propostos como possíveis locais de persistência.

C. burnetii pode ser transmitida por carrapatos e possivelmente por outros artrópodes. Ela tem sido encontrada em várias espécies de carrapatos e a transmissão transtadial e transovariana tem sido demonstrada em algumas espécies. A importância dos carrapatos pode variar de acordo com a situação e, em geral, acredita-se que sejam mais significativos na vida silvestre do que em rebanhos domésticos nos países desenvolvidos. *C. burnetii* também é capaz de infectar ácaros, pulgas (*Xenopsylla cheopis*, *Ctenocephalides felis* e *C. canis*), piolhos humanos, percevejos e moscas. Se a maioria desses artrópodes pode transmitir esse organismo não é claro; no entanto, piolhos e pulgas humanos não conseguiram infectar animais em alguns experimentos de laboratório. *C. burnetii* é capaz de crescer em amebas, mas se elas têm algum papel em mantê-la na natureza não é conhecido.

As pessoas geralmente parecem serem infectadas por aerossóis, muitas vezes quando são expostas a um animal que pariu. Os organismos também podem ser adquiridos oralmente a partir de leite não pasteurizado ou outro material contaminado. A importância das infecções transmitidas por carrapatos não é clara, embora a inoculação intradérmica tenha sido relatada como uma rota eficiente de transmissão em voluntários humanos. Os seres humanos são relatados por espalhar *C. burnetii* por rotas semelhantes aos animais, mas a propagação de pessoa para pessoa parece ser rara. Há alguns relatos de pessoas que se infectaram enquanto assistiam um parto ou realizaram autópsias. Uma gestante com sangramento vaginal periódico aparentemente transmitiu o organismo ao seu companheiro de quarto no hospital. A transmissão sexual foi sugerida em alguns casos, embora outras fontes também fossem possíveis. Transfusões de sangue e transplante de medula óssea têm sido implicados ocasionalmente, mas alguns estudos sugerem que o risco de transmissão no sangue pode ser baixo.

C. burnetii pode permanecer viável por períodos prolongados no ambiente. É relatado que sobrevive por até 30 dias em esterco seco; 120 dias em pó; 49 dias em urina seca de porquinhos-da-índia infectados; pelo menos

19 meses em fezes quando espessa; 42 meses no leite ou 12-16 meses na lã a 4-6° C (39-43° F); e 7-10 meses em lã a temperatura ambiente. No entanto, experimentos na Holanda sugerem que os surtos humanos transmitidos pelo vento parecem ocorrer principalmente quando os animais estão abortando, e novas infecções diminuem rapidamente após parar os abortos.

Desinfecção

C. burnetii é relativamente resistente a desinfetantes. A dose infectante também é relatada como baixa. Os agentes relatados como eficazes com um tempo de contato de 30 minutos incluem álcool 70% e alguns desinfetantes à base de amônia quaternária (por exemplo, MicroChem-Plus®, 5% Enviro-Chem®). Este organismo também pode ser inativado com peróxido de hidrogênio a 5%, ou por formaldeído gasoso, clorofórmio 5% ou gás etileno em uma câmara selada e umidificada. A suscetibilidade variável foi relatada para o hipoclorito, desinfetantes fenólicos e formalina. As diretrizes dos Centros de Controle de Doenças (CDC) dos EUA descrevem que o hipoclorito de sódio (1:100 de diluição de alvejante doméstico) ou 1% de Virkon S® resultam em uma redução de mais de 90% na infectividade. Embora seja relatado que 2% de formaldeído destrói *C. burnetii*, ela foi isolada de tecidos armazenados em formaldeído por vários meses. Pesquisas também diferem na efetividade de Lysol®, o qual tem mudado a sua formulação algumas vezes.

Inativação física também pode ser acompanhada por radiação gama ou calor alto, incluindo altas temperaturas de pasteurização do leite (ex. 161°F/ 72°C por 15 segundos).

Infecções em Animais

Período de Incubação

O período de incubação é variável, pois a falha reprodutiva é geralmente o único sinal da enfermidade em animais naturalmente infectados.

Sinais Clínicos

Em ruminantes, sinais clínicos significativos parecem ser limitados a animais gestantes, e são caracterizados por aborto, natimortos e nascimento de animais pequenos ou fracos. Perdas reprodutivas podem ocorrer como surtos em ovinos e caprinos, mas parecem ser esporádicas em bovinos. A maioria dos abortos são relatados perto do parto. Anorexia, depressão, agalaxia e retenção de membranas fetais são possíveis, mas parecem ser incomuns, e a maioria dos abortos não tem sinais premonitórios significativos. As gestações subsequentes podem às vezes serem afetadas. Conexão entre infecção por *C. burnetii* e endometrite/metríte ou infertilidade têm sido sugeridas em bovinos e ovinos, e uma possível ligação com mastite subclínica tem sido proposta em

bovinos. Pesquisas adicionais são necessárias para substanciar essas associações.

A *C. burnetii* também tem sido implicada como causa de perdas reprodutivas em equinos, felinos, caninos, bubalinos e cervídeos de criação (*Cervus elaphus*), bem como kobus de cativeiro (*Kobus ellipsiprymnus*), sable antílope (*Hippotragus niger*), dama gazela (*Nanger dama mhorr*) e outras espécies de gazelas. Em alguns casos, este organismo foi encontrado na placenta, feto e/ou secreções vaginais; entretanto, provar um papel causal é difícil, pois também pode ser encontrada durante partos normais. *C. burnetii* foi detectada em swabs uterinos de camelos com histórico de abortos e outros problemas reprodutivos, e é possível que afete essa espécie. Abortos e mortes perinatais foram demonstrados em camundongos gestantes infectados experimentalmente.

Animais naturalmente infectados que não estão prenhes, incluindo ruminantes domesticados, parecem ser infectados subclínicamente. No entanto, uma revisão recente menciona a possibilidade de distúrbios respiratórios e digestivos ao criar cabritos. Ovinos e bovinos experimentalmente infectados desenvolveram febre, anorexia e sinais respiratórios leves (por exemplo, tosse leve, rinite, aumento das taxas respiratórias) em algumas pesquisas iniciais. Equinos inoculados com uma dose baixa do organismo apresentaram somente febre, mas doses mais altas resultavam em sinais respiratórios, conjuntivite e sinais entéricos (gastrite aguda, enterite). Felinos experimentalmente infectados tiveram uma doença febril breve e autolimitante com sinais inespecíficos (letargia, anorexia), enquanto os primatas não humanos, inoculados por aerossol, desenvolveram uma doença febril não específica e sinais radiológicos de pneumonia. Alguns roedores experimentalmente infectados apresentaram hepatite, esplenomegalia e/ou sinais respiratórios.

Lesões Post Mortem

 [Clique para ver as imagens](#)

Os abortos por *C. burnetii* em ruminantes são caracterizados por placentite afetando principalmente as áreas intercotiledonárias. A placenta é tipicamente espessada e com aspecto de couro, e pode conter grandes quantidades de exsudato mucopurulento ou purulento, especialmente nas bordas dos cotilédones e nas áreas intercotiledonárias. Vasculite grave é incomum, mas trombos e algum grau de inflamação vascular podem ser observados. Fetos abortados tendem a ser frescos, embora ocasionalmente sejam autolisados. As lesões fetais são geralmente inespecíficas, embora pneumonia e evidência microscópica de necrose hepática ou inflamação granulomatosa tenham sido relatadas.

Testes Diagnósticos

Em casos clínicos, a *C. burnetii* ou os seus ácidos nucleicos podem ser encontrados nas descargas vaginais, placenta, fluidos do parto e fetos abortados (por exemplo,

baço, fígado, pulmão, conteúdo estomacal). A disseminação pelo leite e colostro pode ser intermitente. Sangue, urina, fezes e esfregaços vaginais são relatados como úteis na triagem de alguns animais, incluindo animais silvestres, para este organismo.

Na placenta, os organismos podem ser visualizados em exsudato ou áreas de inflamação com colorações modificadas de Ziehl-Neelsen, Gimenez, Stamp, Giemsa ou Koster, mas geralmente não são detectados pela coloração de Gram. *C. burnetii* é ácido-resistente, pleomórfico, pequeno e cocoide ou filamentosos. Deve-se ter cuidado para não confundí-lo visualmente com *Chlamydophila abortus* ou *Brucella* spp. Sua identidade pode ser confirmada por imunocoloração, assim como por outros métodos.

Os laboratórios de diagnóstico geralmente usam PCR para detectar *C. burnetii* em secreções, excreções e tecidos. Ensaios de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) também foram publicados. Os ácidos nucleicos de *C. burnetii* podem ocorrer na placenta após um parto normal ou concomitantemente com outros patógenos; assim, deve-se ter cautela ao atribuir um caso clínico a esse organismo. A histopatologia e a PCR quantitativa podem ser úteis para estabelecer um papel causal. Animais recentemente vacinados podem excretar cepas vacinais durante o primeiro mês.

O isolamento de *C. burnetii* é perigoso para os técnicos de laboratório, exigindo condições de BSL 3, e a cultura é raramente usada para o diagnóstico. Ovos de galinha embrionados não funcionam tão bem quanto as células e não são mais recomendados para o isolamento inicial. Animais de laboratório, como camundongos e cobaias, foram ocasionalmente empregados para isolar *C. burnetii*, principalmente no passado. Vários métodos de genotipagem, como análise de repetição em série de múltiplos locos em número variável (MLVA), tipagem de sequências multispacer (MST) e polimorfismos de nucleotídeo único pode ser útil para conectar os surtos a sua fonte.

Testes sorológicos incluindo imunofluorescência indireta (IFA), ELISAs, microaglutinação e fixação de complemento podem ser usados para ajudar a diagnosticar Febre Q. Entretanto, alguns animais não parecem soroconverter, e outros espalham organismos antes de desenvolverem anticorpos. Assim, a sorologia pode ser mais útil como teste de rebanho. Os animais podem permanecer soropositivos por vários anos após uma infecção aguda.

Tratamento

Alguns profissionais recomendam antibióticos (geralmente tetraciclínas) em rebanhos que estejam abortando por *C. burnetii*. Entretanto, não há atualmente nenhuma evidência clara de sua eficácia. Algumas fontes estão preocupadas com o fato de que os antibióticos podem promover resistência aos medicamentos,

possivelmente dificultando o tratamento de casos clínicos em pessoas.

Controle

Notificação às autoridades

Os veterinários que encontrarem ou suspeitarem de febre Q devem seguir suas diretrizes nacionais e/ou locais para notificação de doenças. Esta doença é relatada em muitos estados dos EUA, e os regulamentos estaduais devem ser consultados para informações mais específicas. No Brasil, a enfermidade deve ser comunicada às autoridades sanitárias de forma imediata em qualquer caso confirmado.

Prevenção

Minimizar a introdução de novos animais pode reduzir o risco de introduzir *C. burnetii* em uma fazenda não infectada; no entanto, este organismo é facilmente aerossolizado e também pode ser transportado para as instalações em um dia de vento ou por fômites contaminados. Em um rebanho infectado, espera-se que medidas padrão de controle de abortos, como o uso de áreas de parto segregadas, e a queima ou enterrar a placenta e membranas fetais, diminuam a transmissão entre os animais. O controle ambiental inclui limpeza e desinfecção regular, particularmente de áreas onde os animais descansam; bom manejo do adubo; e evitar atividades que possam gerar bactérias aerossolizadas, como espalhar adubo durante condições de vento. Um bom controle de carrapatos também é geralmente recomendado. As vacinas, dadas aos animais antes de sua primeira gestação, são usadas para proteger ruminantes de sinais clínicos em alguns países. Eles podem reduzir, mas não eliminam a disseminação do organismo. A vacinação pode ser necessária por vários anos para ser eficaz na redução da prevalência.

Morbidade e Mortalidade

As infecções parecem ser relativamente comuns entre os ruminantes domesticados, embora alguns estudos tenham descoberto que, em alguns casos, apenas uma pequena porcentagem dos animais em um rebanho é soropositivo. Uma revisão de pesquisas em bovinos, ovinos e caprinos relata que pelo menos 15-20% dos animais e rebanhos foram expostos a esse organismo em muitos países. Altas taxas de exposição também foram encontradas em algumas espécies não ruminantes, como camelos no Oriente Médio e macrópodes na Austrália. Um número limitado de pesquisas em cães relatam soroprevalência entre <10% a 66%.

Perdas reprodutivas em animais podem ocorrer esporadicamente ou como surtos. Os surtos foram relatados principalmente em pequenos ruminantes, embora possam ser incomuns mesmo nessas espécies, exceto quando *C. burnetii* é introduzida em uma fazenda. Durante um surto, foi relatado que as perdas reprodutivas afetam 5-50% de um rebanho de ovelhas e até 90% dos

animais em alguns rebanhos de cabras. Perdas reprodutivas esporádicas também ocorrem em bovinos, mas surtos significativos não foram relatados nesta espécie. Levantamentos na Alemanha entre 1993 e 1996 atribuíram 0,5-4% de todos os abortos em bovinos a *C. burnetii*. A morte da mãe é incomum em todas as espécies.

Infecção em Humanos

Período de Incubação

Em humanos, o período de incubação da febre Q aguda varia de 2 dias a 6 semanas, com a maioria dos pacientes ficando doentes dentro de 2 a 3 semanas após a exposição. A enfermidade crônica é relatada como se desenvolvendo meses a anos após a infecção, embora alguns casos possam resultar de um diagnóstico tardio. Estudos de surtos recentes na Holanda sugerem que a maioria dos casos de endocardite pode ser detectada dentro de alguns meses a um ano de infecção.

Sinais Clínicos

A febre Q aguda é geralmente uma doença semelhante à gripe de gravidade variável, com sintomas que podem incluir febre, calafrios, dor de cabeça, fadiga, mal-estar, mialgia, artralgia e tosse. A dor de cabeça é frequentemente retro-orbital e pode ser muito grave em alguns casos. Sinais gastrointestinais (por exemplo, vômitos, dor abdominal, náusea, diarreia) e erupção cutânea foram relatados, especialmente em crianças. Na maioria dos casos, a doença é leve. Algumas pessoas com febre Q desenvolvem pneumonia atípica, com sinais respiratórios e pneumonia à radiografia. Casos mais graves de pneumonia também são possíveis, especialmente em pacientes idosos ou debilitados. Outras síndromes podem incluir hepatite (geralmente sem icterícia) ou evidência clinicamente assintomática de disfunção hepática. A pneumonia atípica é relatada como mais comum em alguns países, enquanto a hepatite é a forma predominante em outros. Fatalidades são incomuns na febre Q aguda. Esta doença é muitas vezes autolimitante em pessoas saudáveis, que normalmente se recuperam dentro de uma a algumas semanas; no entanto, pacientes com pneumonia atípica podem ficar doentes por mais tempo.

Mulheres grávidas podem desenvolver complicações se forem infectadas com *C. burnetii*, especialmente durante o primeiro trimestre. Parto prematuro e/ou baixo peso fetal, abortos e natimortos foram relatados. Perdas reprodutivas também podem ser possíveis durante gravidez subsequentes, embora isso seja considerado incomum. Outras complicações são incomuns na febre Q aguda; no entanto, há relatos raros de envolvimento cardíaco (por exemplo, pericardite, endocardite valvar, miocardite), sinais neurológicos (meningite asséptica, encefalite, polineuropatia, mielite), neurite óptica e

outros sinais oculares, comprometimento da medula óssea, tireoidite, pancreatite, colecistite aguda e acalculosa, linfadenopatia que mimetiza linfoma e síndrome hemolítica-urêmica. Infecção sistêmica grave foi relatada em um paciente transplantado. Fadiga crônica, às vezes acompanhada por mialgia, artralgia e outros sinais vagos, tem sido relatada em algumas pessoas que se recuperaram da febre Q aguda. Em muitos casos, parece resolver dentro de 6 a 12 meses.

Um pequeno número de pessoas infectadas desenvolvem sinais clínicos relacionados a infecções localizadas e persistentes de valva cardíaca, vasos sanguíneos ou outros tecidos, meses ou anos após a infecção. Esse grupo de síndromes é tradicionalmente chamado de febre Q crônica, embora alguns autores defendam o uso de terminologia mais específica com base nos tecidos afetados. A febre Q crônica pode ser observada em pessoas que não se lembram de uma doença anterior, bem como naquelas que tiveram febre Q aguda. As duas síndromes mais comuns são infecções vasculares e endocardite. Eles geralmente ocorrem em pessoas que apresentam danos prévios aos vasos sanguíneos (por exemplo, aneurismas, enxertos vasculares) ou valvas cardíacas, respectivamente. Sinais inespecíficos como febre baixa, sudorese noturna e perda de peso podem ser indícios precoces em casos de endocardite. Sinais precoces similares, muitas vezes acompanhados de dor lombar ou abdominal, podem ser observados em doenças vasculares. No entanto, alguns pacientes com essas condições são assintomáticos até que complicações graves se desenvolvam. Lesões vasculares podem se espalhar para tecidos próximos, aneurismas podem romper e tromboembolismo a partir da endocardite pode causar sinais neurológicos ou outras complicações. Algumas outras síndromes que foram relatadas na febre Q crônica incluem osteoartrite, osteomielite, tenossinovite, espondilodiscite, abscessos paravertebrais, abscesso do músculo psoas e lesões pulmonares. Algumas complicações resultaram da extensão de uma lesão vascular; outros ocorreram de forma independente. Um paciente imunodeprimido idoso desenvolveu uma infecção disseminada afetando múltiplos órgãos. Perdas reprodutivas foram relatadas em mulheres grávidas com febre Q crônica não tratada.

Testes Diagnósticos

Em humanos, a febre Q geralmente é diagnosticada por sorologia e/ou PCR. Os ensaios de PCR podem detectar ácidos nucléicos de *C. burnetii* em uma ampla variedade de amostras, incluindo amostras de sangue, soro, swabs da garganta, líquido cefalorraquidiano, urina e tecido de locais afetados. Na febre Q aguda, a PCR é geralmente útil durante as primeiras 2 semanas da doença. É menos provável que seja útil como diagnóstico à medida que os títulos de anticorpos aumentam. PCR também é utilizada para detectar ácidos nucléicos no sangue de até 50% dos pacientes com febre Q crônica.

Como nos animais, o isolamento de *C. burnetii* é raramente utilizado.

IFA, ELISAs e fixação de complemento são frequentemente empregados para diagnóstico sorológico, mas outros testes também foram usados. Títulos ascendentes podem fornecer um diagnóstico definitivo (retrospectivo) na febre Q aguda. Os títulos de anticorpos residuais podem persistir por anos e os títulos de IgM podem permanecer altos por mais de um ano. Anticorpos para antígenos de fase I e fase II são usados para distinguir a febre Q aguda da febre Q crônica. Anticorpos para antígenos de fase II geralmente predominam na febre Q aguda, enquanto níveis altos e persistentes de anticorpos IgG para antígenos de fase I, combinados com títulos estáveis ou decrescentes para antígenos de fase II, são sugestivos de febre Q crônica. No entanto, o diagnóstico de febre Q por sorologia é complexo. A endocardite tem sido relatada em alguns pacientes com baixos títulos de fase I, enquanto temporariamente altos títulos de fase I têm sido relatados em casos de febre Q aguda. Há também relatos de pessoas com febre Q crônica que tinham títulos de IgG de fase II muito altos, até mesmo excedendo seus títulos de IgG de fase I.

Os ecocardiogramas são usados para ajudar a avaliar possíveis endocardites, mas as lesões são sutis. Antígenos de *C. burnetii* podem ser detectados em tecidos, como em valvas cardíacas excisadas, por coloração imunohistoquímica. No entanto, o organismo pode ser localizado em uma pequena área da válvula e o dano pode ser mínimo.

Tratamento

Os antibióticos podem encurtar o curso da febre Q aguda e reduzir sua gravidade. As tetraciclina são mais frequentemente recomendadas em pacientes não grávidas, mas outras drogas (por exemplo, certos macrolídeos ou quinolonas) são algumas vezes usadas. O trimetoprim/sulfametoxazol (“cotrimoxazol”) é frequentemente empregado em mulheres grávidas para evitar efeitos colaterais de outras drogas. A duração ideal do tratamento durante a gravidez foi debatida.

O tratamento da febre Q crônica é mais difícil. Antibióticos simples geralmente não são eficazes. As tetraciclina combinadas com a hidroxicloroquina são tradicionalmente empregadas, tipicamente por 18-24 meses, mas as tetraciclina combinadas com as quinolonas também têm sido usadas com sucesso. Às vezes, a substituição cirúrgica é necessária para valvas danificadas. A cirurgia parece ser importante no tratamento de enxertos vasculares ou aneurismas infectados.

Prevenção

A maioria dos casos humanos está associada à exposição direta ou indireta a ruminantes. No entanto, placentas de animais não ruminantes, incluindo

mamíferos marinhos, também podem conter grandes quantidades de *C. burnetii*. Os animais expostos em locais públicos devem ser escolhidos com cuidado, uma vez que algumas ruminantes prenhez infectaram um grande número de pessoas quando pariram.

Em geral, medidas devem ser tomadas para minimizar o contato humano com materiais infecciosos, particularmente membranas fetais, mas também fezes. A aerossolização deve ser evitada, por exemplo, não espalhando adubo durante condições de vento. Alguns métodos de eliminação e tratamento de estrume (por exemplo, cobertura e compostagem natural, compostagem fechada com CaO ou CaCN₂, pasteurização ou armazenamento prolongado coberto de estrume) podem reduzir o risco de exposição. Os métodos usados para diminuir a prevalência de *C. burnetii* em ruminantes, como vacinação e limpeza/desinfecção, devem ser úteis. Alguns países empregaram medidas adicionais para diminuir a exposição pública durante surtos em ruminantes. Eles incluíram proibições de reprodução temporária, abrigo de animais no momento do parto, abate de animais prenhes, despovoamento de fazendas infectadas, realocação de animais a uma distância segura de áreas urbanas e restrições de movimento. A maioria dessas medidas de emergência não é sustentável a longo prazo. Como a ingestão é uma rota potencial de exposição, o leite não pasteurizado e os produtos lácteos devem ser evitados.

Os manuais do CDC recomendam uma máscara facial e proteção para os olhos ou um protetor facial para obstetras no momento do parto de uma mulher infectada. Os materiais contaminados devem ser manuseados de forma a minimizar o risco ou a aerolização. Por exemplo, roupa contaminada não deve ser manuseada. Proteção pessoal mais rigorosa, incluindo um respirador, pode ser necessária durante procedimentos médicos em que a aerolização é um problema. Luvas e máscaras foram sugeridas para auxiliar no nascimento de filhotes de cães ou gatos. Recomendações para reduzir os riscos humanos (por exemplo, manuais do CDC) também foram publicadas para cenários específicos, como laboratórios que estudam pequenos ruminantes.

Alguns países oferecem ou recomendam a vacinação para pessoas em risco ocupacional de exposição, ou para aqueles com risco elevado de complicações (por exemplo, pessoas com valvas cardíacas anormais). As pessoas que já foram expostas a *C. burnetii* podem ter reações locais ou sistêmicas significativas às vacinas atuais, portanto a vacinação é sempre precedida por sorologia e teste cutâneo. Nenhuma vacina comercial está disponível nos EUA ou Brasil, embora uma vacina experimental estivesse disponível para os militares e alguns outros grupos de risco no passado, e novas vacinas estão sendo investigadas.

Alguns especialistas recomendam a triagem de *C. burnetii* e/ou tratamento profilático para certos grupos com alto risco de complicações. As opiniões diferem

atualmente sobre o valor desses programas, em comparação com medidas alternativas para minimizar o risco de complicações da febre Q.

Morbidade e Mortalidade

As taxas de soroprevalência variam amplamente entre as pesquisas, dependendo da população, do país amostrado e do teste utilizado, mas variam de <5% a aproximadamente 25% na maioria dos casos, com relatos esporádicos de maior soroprevalência. Aproximadamente 50-60% dessas infecções são consideradas assintomáticas. As estimativas da incidência de febre Q clínica em diferentes países varia de aproximadamente 1 até 30 casos por milhão. Casos clínicos podem ocorrer esporadicamente ou como surtos. Alguns grupos de risco ocupacional incluem fazendeiros, trabalhadores de abatedouro, pesquisadores, pessoal de laboratório, trabalhadores de laticínios e fornecedores de alimentos. Pequenos ruminantes parecem ser as fontes mais frequentes de exposição para seres humanos. Os bovinos são implicados menos frequentemente, e casos ocasionais foram associados a outros animais domesticados, como gatos ou cães, e animais silvestres (por exemplo, cangurus, preguiças, coelhos). Surtos podem ocorrer em pessoas sem exposição aos bovinos, por exemplo, quando as condições climáticas são favoráveis para os ventos dispersarem organismos de fazendas infectadas.

Alguns surtos em países europeus, como a Bulgária, afetaram centenas de pessoas, com os maiores surtos envolvendo mais de mil pessoas. Uma epidemia excepcionalmente grande ocorreu na Holanda entre 2007 e 2010. Ela afetou principalmente populações urbanas sem contato com bovinos, que aparentemente foram infectadas de fazendas próximas, de pequenos ruminantes, especialmente cabras. Aproximadamente 4.000 casos de febre Q foram relatados durante esta epidemia, e um estudo de acompanhamento sugeriu que esses casos podem ter representado apenas 10% de todas as infecções.

A taxa de mortalidade geral para febre Q é de 1-2% em casos não tratados e menor naqueles que são tratados. A maioria dos casos de febre Q aguda é leve. Estima-se que cerca de 2-5% dos adultos, especialmente aqueles com condições de saúde pré-existentes, desenvolvam doenças graves e necessitem de hospitalização. Taxas mais altas de hospitalização foram relatadas em alguns surtos, embora isso também possa refletir subnotificação de casos mais leves. Doenças graves parecem ser incomuns em crianças. Casos inesperadamente graves de pneumonia, afetando até pessoas saudáveis, têm sido vistos na Guiana Francesa desde a década de 1990. Se este é o resultado de uma estirpe virulenta incomum ou outros fatores, ainda não está claro. A maioria das complicações agudas da febre Q geralmente não é fatal; entretanto, a miocardite tem um prognóstico ruim, com uma taxa de 25% de casos fatais em um estudo. A frequência de complicações na gravidez em mulheres que desenvolvem

febre Q aguda é incerta. Alguns pesquisadores sugeriram que há um risco relativamente alto, mas relatos recentes de vários países europeus sugerem que as perdas reprodutivas não são comuns.

Acredita-se que a febre Q crônica ocorra em <1% a 2% das infecções, com um estudo mais antigo estimando 5%. Não se sabe se essas complicações evoluem diretamente após os estágios iniciais da infecção, ou se o organismo pode se tornar latente e reativar. A febre Q crônica pode ser observada em pessoas sem história aparente de febre Q aguda, assim como naquelas que eram sintomáticas. Grupos com risco elevado incluem aqueles com anormalidades vasculares e em valvas cardíaca, bem como pessoas imunodeprimidas. As estimativas do risco de endocardite quando há uma anormalidade predisponente das valvas cardíacas variam de 39% a 100%. As estimativas da taxa de mortalidade na febre Q crônica tratada atualmente variam de <5% a 10% na endocardite e de 18% a 25% nas infecções vasculares. A mortalidade foi historicamente muito maior, com a endocardite por febre Q não tratada relatada como tendo uma taxa de letalidade superior a 50%. Existem poucos estudos sobre as consequências a longo prazo da febre Q crônica durante a gravidez, mas em um relato, 7 mulheres com febre Q crônica tratada tiveram gestações normais.

Situação no Brasil

No Brasil, a enfermidade é de notificação imediata quando há confirmação laboratorial. Na OIE, até 2015, a doença constava como suspeita de ocorrência sem confirmação, e limitada a uma ou mais zonas. A partir de 2016, há o registro da ocorrência confirmada no país.

Na literatura o primeiro foco da doença no Brasil foi relatado em 1953, com sorologia positiva em animais e humanos. Ainda, há vários trabalhos diagnosticando, na maioria das vezes por sorologia, a enfermidade na região Sudeste do Brasil e no estado da Bahia.

Recursos da internet

[HealthDirect, Australia. Febre Q](#) (link inclui informação sobre a vacina humana disponível na Austrália)

[Centro para o Controle e Prevenção de Doenças \(CDC\). Febre Q.](#)

[CDC. Diagnóstico e manejo de Febre Q – Estados Unidos, 2013: Recomendações do CDC e do Grupo de Trabalho da Febre Q.](#)

[Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças. Febre Q: Práticas essenciais, Retrospectivo, Patofisiologia.](#)

[Agência de Saúde Pública do Canadá. Fichas de dados seguros sobre patógenos](#)

[O Manual Merck da Veterinária](#)

[Organização Mundial da Saúde Animal \(OMSA, fundada como OIE\)](#)

[Manual de Testes de Diagnóstico e Vacinas para Animais Terrestres](#)<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária Dra. Anna Rovid Spickler, PhD, especialista veterinária do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento. Spickler, Anna Rovid. 2017. *Febre Q*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes RE e Gris A. 2019. Disponível em <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets-pt/>.

Referências

- Agerholm JS. *Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals--a critical review. *Acta Vet Scand.* 2013;55:13.
- Amara BA, Bechah Y, Mege J-L. Immune response and *Coxiella burnetii* invasion. *Adv Exp Med Biol.* 2012;984:287-98.
- Amit S, Shinar S, Halutz O, Atriya-Nasagi Y, Giladi M. Suspected person-to-person transmission of Q fever among hospitalized pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2014;58(11):e146-7.
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, Limonard G, Marrie TJ, Massung RF, McQuiston JH, Nicholson WL, Paddock CD, Sexton DJ. Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-03):1-30.
- Angelakis E, Edouard S, Lafranchi MA, Pham T, Lafforgue P, Raoult D. Emergence of Q fever arthritis in France. *J Clin Microbiol.* 2014;52(4):1064-7.
- Angelakis E, Mediannikov O, Jos SL, Berenger JM, Parola P, Raoult D. Candidatus *Coxiella massiliensis* Infection. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(2):285-8.
- Astobiza I, Barandika JF, Juste RA, Hurtado A, García-Pérez AL. Evaluation of the efficacy of oxytetracycline treatment followed by vaccination against Q fever in a highly infected sheep flock. *Vet J.* 2013;196(1):81-5.
- Astobiza I, Barral M, Ruiz-Fons F, Barandika JF, Gerrickagoitia X, Hurtado A, García-Pérez AL. Molecular investigation of the occurrence of *Coxiella burnetii* in wildlife and ticks in an endemic area. *Vet Microbiol.* 2011;147(1-2):190-4.
- Baca OG, Paretzky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. *Microbiol Rev.* 1983;47(2): 127-49.
- Banazis MJ, Bestall AS, Reid SA, Fenwick SG. A survey of western Australian sheep, cattle and kangaroos to determine the prevalence of *Coxiella burnetii*. *Vet Microbiol.* 2010;143(2-4):337-45.
- Bart IY, Schabos Y, van Hout RW, Leenders AC, de Vries E. Pediatric acute Q fever mimics other common childhood illnesses. *PLoS One.* 2014;9(2):e88677.
- Bennett MD, Woolford L, Banazis MJ, O'Hara AJ, Warren KS, Nicholls PK, Sims C, Fenwick SG. *Coxiella burnetii* in western barred bandicoots (*Perameles bougainville*) from Bernier and Dorre Islands in Western Australia. *Ecohealth.* 2011;8(4):519-24.
- Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, Raoult D. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 2002;162:693-700.
- Berri M, Crochet D, Santiago S, Rodolakis A. Spread of *Coxiella burnetii* infection in a flock of sheep after an episode of Q fever. *Vet Rec.* 2005;157:737-40.
- Berri M, Rousset E, Champion JL, Russo P, Rodolakis A. Goats may experience reproductive failures and shed *Coxiella burnetii* at two successive parturitions after a Q fever infection. *Res Vet Sci.* 2007;83(1): 47-52.
- Bewley KR. Animal models of Q fever (*Coxiella burnetii*). *Comp Med.* 2013;63(6):469-76.
- Bielawska-Drózd A, Cieślak P, Mirski T, Bartoszcze M, Knap JP, Gawel J, Żakowska D. Q fever--selected issues. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(2):222-32.
- Bjork A, Marsden-Haug N, Nett RJ, Kersh GJ, Nicholson W, Gibson D, Szymanski T, Emery M, Kohrs P, Woodhall D, Anderson AD. First reported multistate human Q fever outbreak in the United States, 2011. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(2):111-7.
- Boden K, Brueckmann A, Wagner-Wiening C, Hermann B, Henning K, Junghanss T, Seidel T, Baier M, Straube E, Theegarten D. Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks. *BMC Infect Dis.* 2012;12:359.
- Brandão H, Ribeiro do Valle LA, Christovão DA. Investigação sobre a febre Q em São Paulo. 1. Estudo sorológico em operários de um frigorífico. *Arq Fac Hig Saúde Publ Univ São Paulo.* 1953; 7(1):127-134.

- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n. 50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadedoencasanimaisde-notificacaoobrigatoria.pdf>. Acesso 5 Ago 2019.
- Breton G, Yahiaoui Y, Deforges L, Lebrun A, Michel M, Godeau B. Psoas abscess: An unusual manifestation of Q fever. *Eur J Intern Med*. 2007;18:66-8.
- Candela MG, Caballol A, Atance PM. Wide exposure to *Coxiella burnetii* in ruminant and feline species living in a natural environment: zoonoses in a human-livestock-wildlife interface. *Epidemiol Infect*. 2017;145(3):478-481.
- Carrascosa MF, Pascual Velasco F, Gómez Izquierdo R, Salcines-Caviedes JR, Gómez Amigo V, Canga-Villegas AM. Acute Q fever myocarditis: thinking about a life-threatening but potentially curable condition. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):e17-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Q fever--California, Georgia, Pennsylvania, and Tennessee, 2000-2001. *JAMA*. 2002;288:2398-400.
- Chaber AL, Lloyd C, O'Donovan D, McKeown S, Wernery U, Bailey T. A serologic survey for *Coxiella burnetii* in semi-wild ungulates in the Emirate of Dubai, United Arab Emirates. *J Wildl Dis*. 2012 ;48(1):220-2.
- Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanska S. Q fever outbreaks in Poland during 2005-2011. *Med Sci Monit*. 2013;19:1073-9.
- Clemente L, Fernandes TL, Barahona MJ, Bernardino R, Botelho A. Confirmation by PCR of *Coxiella burnetii* infection in animals at a zoo in Lisbon, Portugal. *Vet Rec* 2008;163:2212.
- Cooper A, Barnes T, Potter A, Ketheesan N, Govan B. Determination of *Coxiella burnetii* seroprevalence in macropods in Australia. *Vet Microbiol*. 2012;155(2-4):317-23.
- Cooper A, Hedlefs R, Ketheesan N, Govan B. Serological evidence of *Coxiella burnetii* infection in dogs in a regional centre. *Aust Vet J*. 2011;89(10):385-7.
- Cooper A, Stephens J, Ketheesan N, Govan B. Detection of *Coxiella burnetii* DNA in wildlife and ticks in northern Queensland, Australia. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013;13(1):12-6.
- Cumbassá A, Barahona MJ, Cunha MV, Azórin B, Fonseca C, Rosalino LM, Tilburg J, Hagen F, Santos AS, Botelho A. *Coxiella burnetii* DNA detected in domestic ruminants and wildlife from Portugal. *Vet Microbiol*. 2015;180(1-2):136-41.
- Damasceno IAM, Guerra RC. *Coxiella burnetii* e a febre A no Brasil, uma questão de saúde pública. *Cienc. SAude Colet*. 2018;23(12):4231-4239.
- Davoust B, Marié JL, Pommier de Santi V, Berenger JM, Edouard S, Raoult D. Three-toed sloth as putative reservoir of *Coxiella burnetii*, Cayenne, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(10):1760-1.
- de Alarcón A. Q fever endocarditis: does serology predict outcome? *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(4):350-8.
- De la Concha-Bermejillo A., Kasari EM, Russell KE, Cron LE, Browder EJ, Callicott R, Ermell RW. Q fever: an overview. *United States Animal Health Association*. Available at: <http://www.usaha.org/speeches/speech01/s01conch.html>. * Accessed 4 Dec 2002.
- Duncan C, Gill VA, Worman K, Burek-Huntington K, Pablonia KL, Johnson S, Fitzpatrick KA, Weller C, Kersh GJ. *Coxiella burnetii* exposure in northern sea otters *Enhydra lutris kenyoni*. *Dis Aquat Organ*. 2015;114(1):83-7.
- Duncan C, Kersh GJ, Spraker T, Patyk KA, Fitzpatrick KA, Massung RF, Gelatt T. *Coxiella burnetii* in northern fur seal (*Callorhinus ursinus*) placentas from St. Paul Island, Alaska. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12(3):192-5.
- Duron O, Sidi-Boumedine K, Rousset E, Moutailler S, Jourdain E. The importance of ticks in Q fever transmission: What has (and has not) been demonstrated? *Trends Parasitol*. 2015;31(11):536-52.
- Edouard S, Million M, Royer G, Giorgi R, Grisoli D, Raoult D. Reduction in incidence of Q fever endocarditis: 27 years of experience of a national reference center. *J Infect*. 2014;68(2):141-8.
- Egberink H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Frymus T, et al. Coxiellosis/Q fever in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*. 2013;15(7):573-5.
- Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(4):771-6.
- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege JL, Maurin M, Raoult D. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev*. 2017 ;30(1):115-90.
- Elsa J, Duron O, Séverine B, González-Acuña D, Sidi-Boumedine K. Molecular methods routinely used to detect *Coxiella burnetii* in ticks cross-react with *Coxiella*-like bacteria. *Infect Ecol Epidemiol*. 2015;5:29230.
- Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, et al. Q fever in French Guiana: Tip of the iceberg or epidemiological exception? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004598.
- European Food Safety Authority, Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Scientific opinion on Q fever. *EFSA J*. 2010;8(5):1595 [114 pp]. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1595>. Accessed 14 Nov 2017.

- Fernández-Aguilar X, Cabezón Ó, Colom-Cadena A, Lavín S, López-Olvera JR. Serological survey of *Coxiella burnetii* at the wildlife-livestock interface in the Eastern Pyrenees, Spain. *Acta Vet Scand*. 2016;58:26.
- Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1823-1834.
- Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):350-6.
- Fryer JL, Mauel MJ. The rickettsia: an emerging group of pathogens in fish. *Emerg Infect Dis*. 1997; 3(2): 137-44.
- Fujishiro MA, Scorza AV, Gookin JL, Lappin MR. Evaluation of associations among *Coxiella burnetii* and reproductive abnormalities in cats. *J Feline Med Surg*. 2016;18(4):344-7.
- García E, Espeso G, Fernández R, Gómez-Martín Á, Rodríguez-Linde JM, De la Fe C. *Coxiella burnetii* detected in three species of endangered North African gazelles that recently aborted. *Theriogenology*. 2017;88:131-3.
- García-Ispuerto I, Tutusaus J, López-Gatius F. Does *Coxiella burnetii* affect reproduction in cattle? A clinical update. *Reprod Domest Anim*. 2014;49(4):529-35.
- García-Seco T, Pérez-Sancho M, Martínez-Nevado E, Álvarez J, Santiago-Moreno J, Goyache J, Domínguez L, García N. Detection of *Coxiella burnetii* infection in a Saharawi Dorcas gazelle (*Gazella dorcas neglecta*). *J Zoo Wildl Med*. 2016;47(3):939-41.
- Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thiery R, Rodolakis A, Roest H, Stark K, Stegeman J, Vellema P, van der Hoek W, More S. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill*. 2013;18. pii: 20407.
- Gibbons, G. C., and P. J. White, 2012: Q fever in a veterinary hospital - an unusual epidemiology. *Proceedings of the Australasian Society for Infectious Diseases, Zoonoses Conference 2012*, p. 35. Sydney, NSW, Australia.
- González-Barrio D, Almería S, Caro MR, Salinas J, Ortiz JA, Gortázar C, Ruiz-Fons F. *Coxiella burnetii* shedding by farmed red deer (*Cervus elaphus*). *Transbound Emerg Dis*. 2015;62(5):572-4.
- González-Barrio D, Fernández-de-Mera IG, Ortiz JA, Queirós J, Ruiz-Fons F. Long-term dynamics of *Coxiella burnetii* in farmed red deer (*Cervus elaphus*). *Front Vet Sci*. 2015;2:74.
- González-Barrio D, Hagen F, Tilburg JJ, Ruiz-Fons F. *Coxiella burnetii* genotypes in Iberian wildlife. *Microb Ecol*. 2016;72(4):890-7.
- González-Barrio D, Maio E, Vieira-Pinto M, Ruiz-Fons F. European rabbits as reservoir for *Coxiella burnetii*. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(6):1055-8.
- González-Barrio D, Velasco Ávila AL, Boadella M, Beltrán-Beck B, Barasona JÁ, Santos JP, Queirós J, García-Pérez AL, Barral M, Ruiz-Fons F. Host and environmental factors modulate the exposure of free-ranging and farmed red deer (*Cervus elaphus*) to *Coxiella burnetii*. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(18):6223-31.
- Guatteo R, Beaudeau F, Berri M, Rodolakis A, Joly A, Seegers H. Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. *Vet Res*. 2006;37:827-33.
- Guatteo R, Seegers H, Taurel AF, Joly A, Beaudeau F. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review. *Vet Microbiol*. 2011;149(1-2):1-16.
- Hazlett MJ, McDowall R, DeLay J, Stalker M, McEwen B, van Dreumel T, Spinato M, Binnington B, Slavic D, Carman S, Cai HY. A prospective study of sheep and goat abortion using real-time polymerase chain reaction and cut point estimation shows *Coxiella burnetii* and *Chlamydophila abortus* infection concurrently with other major pathogens. *J Vet Diagn Invest*. 2013;25(3):359-68.
- Hechemy KE. History and prospects of *Coxiella burnetii* research. *Adv Exp Med Biol*. 2012;984:1-11.
- Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. *Trends Microbiol*. 1999; 7(4):149-154.
- Hermans MH, Huijsmans CR, Schellekens JJ, Savelkoul PH, Wever PC. *Coxiella burnetii* DNA in goat milk after vaccination with Coxevac(®) vaccine. 2011;29(15):2653-6.
- Hess IM, Massey PD, Durrheim DN, O'Connor S, Graves SR. Preventing Q fever endocarditis: a review of cardiac assessment in hospitalised Q fever patients. *Rural Remote Health*. 2011;11(4):1763.
- Hogema BM, Slot E, Molier M, Zaaier HL. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in the Netherlands. *Transfusion* 2012;52:144-50.
- Joulié A, Rousset E, Gasqui P, Lepetitcolin E, Leblond A, Sidi-Boumedine K, Jourdain E. *Coxiella burnetii* circulation in a naturally infected flock of sheep: Individual follow-up of antibodies in serum and milk. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83. pii: e00222-17.
- Kampen AH, Hopp P, Grøneng GM, Melkild I, Urdahl AM, Karlsson AC, Tharaldsen J. No indication of *Coxiella burnetii* infection in Norwegian farmed ruminants. *BMC Vet Res*. 2012;8:59.
- Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, Wegdam-Blans MC, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MG, Hoepelman AI, van Kasteren ME, Buijs J, Renders NH, Nabuurs-Franssen MH, Oosterheert JJ, Wever PC. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1637-43.

- Kampschreur LM, Wegdam-Blans MC, Wever PC, Renders NH, Delsing CE, Sprong T, van Kasteren ME, Bijlmer H, Notermans D, Oosterheert JJ, Stals FS, Nabuurs-Franssen MH, Bleeker-Rovers CP; Dutch Q Fever Consensus Group. Chronic Q fever diagnosis—consensus guideline versus expert opinion. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(7):1183-8.
- Karakousis PC, Trucksis M, Dumler JS. Chronic Q fever in the United States. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2283-7.
- Keijmel SP, Raijmakers RP, Schoffelen T, Salet MC, Bleeker-Rovers CP. A fatal case of disseminated chronic Q fever: a case report and brief review of the literature. *Infection.* 2016;44(5):677-82.
- Kersh GJ, Lambourn DM, Raverty SA, Fitzpatrick KA, Self JS, Akmajian AM, Jeffries SJ, Huggins J, Drew CP, Zaki SR, Massung RF. *Coxiella burnetii* infection of marine mammals in the Pacific Northwest, 1997-2010. *J Wildl Dis.* 2012;48(1):201-6.
- Khalafalla AI(1)(2), Al Eknah MM, Abdelaziz M, Ghoneim IM. A study on some reproductive disorders in dromedary camel herds in Saudi Arabia with special references to uterine infections and abortion. *Trop Anim Health Prod.* 2017;49(5):967-74.
- Kim SG, Kim EH, Lafferty CJ, Dubovi E. *Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples, United States. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:619-21.
- Kortepeter M, Christopher G, Cieslak T, Culpepper R, Darling R, Pavlin J, Rowe J, McKee K, Eitzen E, editors. Medical management of biological casualties handbook [online]. 4th ed. United States Department of Defense; 2001. Q fever. Available at: <http://www.vnh.org/BIOCASU/10.html>. * Accessed 2 Dec 2002.
- Kreizinger Z, Szeredi L, Bacsadi Á, Nemes C, Sugár L, Varga T, Sulyok KM, Szigeti A, Ács K, Tóbiás E, Borel N, Gyuranecz M. Occurrence of *Coxiella burnetii* and *Chlamydiales* species in abortions of domestic ruminants and in wild ruminants in Hungary, Central Europe. *J Vet Diagn Invest.* 2015;27(2):206-10.
- Kruszewska D1, Lembowicz K, Tylewska-Wierzbawska S. Possible sexual transmission of Q fever among humans. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1087-8.
- Kruszewska D1, Tylewska-Wierzbawska SK. *Coxiella burnetii* penetration into the reproductive system of male mice, promoting sexual transmission of infection. *Infect Immun.* 1993;61(10):4188-95.
- Landais C, Fenollar F, Constantin A, Cazorla C, Guilyardi C, Lepidi H, Stein A, Rolain JM, Raoult D. Q fever osteoarticular infection: four new cases and a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(5):341-7.
- Larsen CP, Bell JM, Ketel BL, Walker PD. Infection in renal transplantation: a case of acute Q fever. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:321-6.
- Leon A, Richard E, Fortier C, Laugier C, Fortier G, Pronost S. Molecular detection of *Coxiella burnetii* and *Neospora caninum* in equine aborted foetuses and neonates. *Prev Vet Med.* 2012;104(1-2):179-83.
- Lloyd C, Stidworthy MF, Ulrich W. *Coxiella burnetii* abortion in captive dama gazelle (*Gazella dama*) in the United Arab Emirates. *J Zoo Wildl Med.* 2010;41(1):83-9.
- Loftis AD, Reeves WK, Szumlas DE, Abbassy MM, Helmy IM, Moriarity JR, Dasch GA. Surveillance of Egyptian fleas for agents of public health significance: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Ehrlichia*, *Rickettsia*, and *Yersinia pestis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:41-8.
- Machado-Ferreira E, Vizzoni VF, Balsemão-Pires E, Moerbeck L, Gazeta GS, Piesman J, Voloch CM, Soares CA. *Coxiella* symbionts are widespread into hard ticks. *Parasitol Res.* 2016;115(12):4691-9.
- Maltezou HC, Kallergi C, Kavazarakis E, Stabouli S, Kafetzis DA. Hemolytic-uremic syndrome associated with *Coxiella burnetii* infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:811-3.
- Marenzoni ML, Stefanetti V, Papa P, Casagrande Proietti P, Bietta A, Coletti M, Passamonti F, Henning K. Is the horse a reservoir or an indicator of *Coxiella burnetii* infection? Systematic review and biomolecular investigation. *Vet Microbiol.* 2013;167(3-4):662-9.
- Marmion BP, Storm PA, Ayres JG, Semendric L, Mathews L, Winslow W, Turra M, Harris RJ. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever. *QJM.* 2005;14:7-20.
- Marrie TJ. Q fever - a review. *Can Vet J.* 1990; 31: 555-63.
- Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(1):27-41.
- Martin J, Innes P. Q fever [online]. Ontario Ministry of Agriculture and Food; 2002 Sept. Available at: http://www.gov.on.ca/OMAFRA/english/livestock/vet/facts/info_qfever.htm. *Accessed 4 Dec 2002.
- Meredith AL, Cleaveland SC, Denwood MJ, Brown JK, Shaw DJ. *Coxiella burnetii* (Q-fever) seroprevalence in prey and predators in the United Kingdom: Evaluation of infection in wild rodents, foxes and domestic cats using a modified ELISA. *Transbound Emerg Dis.* 2015;62(6):639-49.
- Merhej V, Tattevin P, Revest M, Le Touvet B, Raoult D. Q fever osteomyelitis: a case report and literature review. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2012;35(2):169-72.
- Million M, Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *J Infect.* 2015;71 Suppl 1:S2-9.
- Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, Raoult D. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q fever. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):256-60.

- Minor C, Kersh GJ, Gelatt T, Kondas AV, Pabilonia KL, Weller CB, Dickerson BR, Duncan CG. *Coxiella burnetii* in northern fur seals and Steller sea lions of Alaska. *J Wildl Dis.* 2013;49(2):441-6.
- Mohammed OB, Jarelnabi AA, Aljumaah RS, Alshaikh MA, Bakhiet AO, Omer SO, Alagaili AN, Hussein MF. *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in Saudi Arabia: molecular detection from camel and other domestic livestock. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(9):715-9.
- Mori M, Mertens K, Cutler SJ, Santos AS. Critical aspects for detection of *Coxiella burnetii*. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017 ;17(1):33-41.
- Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, Bleeker-Rovers CP. Fatigue following acute Q-fever: A systematic literature review. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155884.
- Morroy G, van der Hoek W, Albers J, Coutinho RA, Bleeker-Rovers CP, Schneeberger PM. Population screening for chronic Q-fever seven years after a major outbreak. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131777.
- Munster JM, Leenders AC, Hamilton CJ, Meekelenkamp JC, Schneeberger PM, van der Hoek W, Rietveld A, de Vries E, Stolk RP, Aarnoudse JG, Hak E. Routine screening for *Coxiella burnetii* infection during pregnancy: a clustered randomised controlled trial during an outbreak, the Netherlands, 2010. *Euro Surveill.* 2013;18(24). pii: 20504.
- Nelder MP, Lloyd JE, Loftis AD, Reeves WK. *Coxiella burnetii* in wild-caught filth flies. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(6):1002-4.
- Nielsen SY, Andersen AM, Mølbak K, Hjølund NH, Kantsø B, Kroghfelt KA, Henriksen TB. No excess risk of adverse pregnancy outcomes among women with serological markers of previous infection with *Coxiella burnetii*: evidence from the Danish National Birth Cohort. *BMC Infect Dis.* 2013;13:87.
- Nielsen SY, Mølbak K, Henriksen TB, Kroghfelt KA, Larsen CS, Villumsen S. Adverse pregnancy outcomes and *Coxiella burnetii* antibodies in pregnant women, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(6):925-31.
- O'Neill TJ, Sargeant JM, Poljak Z. A systematic review and meta-analysis of phase I inactivated vaccines to reduce shedding of *Coxiella burnetii* from sheep and goats from routes of public health importance. *Zoonoses Public Health.* 2014;61(8):519-33.
- O'Neill TJ, Sargeant JM, Poljak Z. The effectiveness of *Coxiella burnetii* vaccines in occupationally exposed populations: a systematic review and meta-analysis. *Zoonoses Public Health.* 2014;61(2):81-96.
- Pan L, Zhang L, Fan D, Zhang X, Liu H, Lu Q, Xu Q. Rapid, simple and sensitive detection of Q fever by loop-mediated isothermal amplification of the htpAB gene. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5):e2231.
- Pearson T, Cocking JH, Hornstra HM, Keim P. False detection of *Coxiella burnetii*-what is the risk? *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363. pii: fnw088.
- Perugini AG, Capuano F, Esposito A, Marianelli C, Martucciello A, Iovane G, Galiero G. Detection of *Coxiella burnetii* in buffaloes aborted fetuses by IS111 DNA amplification: a preliminary report. *Res Vet Sci.* 2009;87(2):189-91.
- Petty LA, Te HS, Pursell K. A case of Q fever after liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017;19.
- Plummer P.J. Overview of coxiellosis. In: Kahn CM, Line S, Aiello SE, editors. *The Merck veterinary manual* [online]. Merck and Co; 2017. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/generalized-conditions/coxiellosis/overview-of-coxiellosis>. Accessed 13 Nov 2017.
- Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S, Hopp W, Lunemann M, van Treeck U, Kimmig P, Brockmann SO, Wagner-Wiening C, Hellenbrand W, Buchholz U. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infect Dis.* 2006;6:147.
- Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, Horii Y, Misawa N, Saegerman C. Q fever in Japan: an update review. *Vet Microbiol.* 2011;149(3-4):298-306.
- Psaroulaki A, Chochlakis D, Ioannou I, Angelakis E, Tselentis Y. Presence of *Coxiella burnetii* in fleas in Cyprus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(9):685-7.
- Public Health Agency of Canada [PHAC]. Pathogen Safety Data Sheet – *Coxiella burnetii*. Pathogen Regulation Directorate, PHAC; 2010 Nov. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/coxiella-burnetii.html>. Accessed 13 Nov 2017.
- Reusken C, van der Plaats R, Opsteegh M, de Bruin A, Swart A. *Coxiella burnetii* (Q fever) in *Rattus norvegicus* and *Rattus rattus* at livestock farms and urban locations in the Netherlands; could *Rattus* spp. represent reservoirs for (re)introduction? *Prev Vet Med.* 2011;101(1-2):124-30.
- Roest HI, Bossers A, van Zijderveld FG, Rebel JM. Clinical microbiology of *Coxiella burnetii* and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. *Vet Q.* 2013;33(3):148-60.
- Roest HJ, van Gelderen B, Dinkla A, Frangoulidis D, van Zijderveld F, Rebel J, van Keulen L. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS One.* 2012;7(11):e48949.
- Roest HI, van Solt CB, Tilburg JJ, Klaassen CH, Hovius EK, Roest FT, Vellema P, van den Brom R, van Zijderveld FG. Search for possible additional reservoirs for human Q fever, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(5):834-5.

- Rossiter-Thornton L, Rossiter-Thornton M, Azar D. Q fever-associated HLAB27 anterior uveitis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(8):797-8.
- Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(2):286-90.
- Schneeberger PM, Wintenberger C, van der Hoek W, Stahl JP. Q fever in the Netherlands - 2007-2010: what we learned from the largest outbreak ever. *Med Mal Infect*. 2014;44(8):339-53.
- Schoffelen T, Herremans T, Sprong T, Nabuurs-Franssen M, van der Meer JW, Joosten LA, Netea MG, Bijlmer HA, van Deuren M. Immunogenicity of the Q fever skin test. *J Infect*. 2014;69(2):161-4.
- Seo MG, Lee SH, VanBik D, Ouh IO, Yun SH, Choi E, Park YS, Lee SE, Kim JW, Cho GJ, Kwon OD, Kwak D. Detection and genotyping of *Coxiella burnetii* and *Coxiella*-like bacteria in horses in South Korea. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156710.
- Slot E, Hogema BM, Molier M, Zaaijer HL. Screening of blood donors for chronic *Coxiella burnetii* infection after large Q fever outbreaks. *Transfusion*. 2014;54(11):2867-70.
- Stevenson S, Gowardman J, Tozer S, Woods M. Life-threatening Q fever infection following exposure to kangaroos and wallabies. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. pii: bcr2015210808.
- Thompson M, Mykytczuk N, Gooderham K, Schulte-Hostedde A. Prevalence of the bacterium *Coxiella burnetii* in wild rodents from a Canadian natural environment park. *Zoonoses Public Health*. 2012;59(8):553-60.
- Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1264-9.
- Tylewska-Wierzbanowska S1, Rumin W, Lewkowicz H, Sikorski S. Epidemic of Q fever in Leszno district in Poland. *Eur J Epidemiol*. 1991;7(3):307-9.
- Udaondo P, Garcia-Delpech S, Salom D, Garcia-Pous M, Diaz-Llopis M. Q fever: a new ocular manifestation. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1273-5.
- Van den Brom R, van Engelen E, Roest HI, van der Hoek W, Vellema P. *Coxiella burnetii* infections in sheep or goats: an opinionated review. *Vet Microbiol*. 2015;181(1-2):119-29.
- van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Leenders AC, Wijers N, Notermans DW, Hukkelhoven CW. Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2011;11:44.
- van der Hoek W, Morroy G, Renders NHM, Wever PC, Hermans MHA, Leenders ACAP, Schneeberger PM. Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. *Adv Exp Med Biol*. 2012;984:329-64.
- Van der Lugt J, van der Lugt B, Lane E. An approach to the diagnosis of bovine abortion. In: Mini-congress of the Mpumalanga branch of the South African Veterinary Association proceedings; 2000 March 11. Available at: <http://vetpath.vetspecialists.co.za/large1.htm>. *Accessed 2 Dec 2002.
- van Kraaij MG, Slot E, Hogema BM, Zaaijer HL. Lookback procedures after postdonation notifications during a Q fever outbreak in the Netherlands. *Transfusion*. 2013;53:716-21.
- van Roeden SE, Bleeker-Rovers CP, de Regt MJA, Kampschreur LM, Hoepelman AIM, Wever PC, Oosterheert JJ. Treatment of chronic Q fever: clinical efficacy and toxicity of antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 10 [Epub ahead of print].
- van Wijk MJ, Maas DW, Renders NH, Hermans MH, Zaaijer HL, Hogema BM. Screening of post-mortem tissue donors for *Coxiella burnetii* infection after large outbreaks of Q fever in The Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2014;14:6.
- Vincent GA, Graves SR, Robson JM, Nguyen C, Hussain-Yusuf H, Islam A, Fenwick SG, Stenos J. Isolation of *Coxiella burnetii* from serum of patients with acute Q fever. *J Microbiol Methods*. 2015;119:74-8.
- Walker DH. Rickettsiae. In: Baron S, editor. *Medical microbiology* [online]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch038.htm>. *Accessed 3 Dec 2002.
- Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren ME, Notermans DW, Renders NH, Bijlmer HA, Lestrade PJ, Koopmans MP, Nabuurs-Franssen MH, Oosterheert JJ; Dutch Q fever Consensus Group. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect*. 2012;64(3):247-59.
- Wegdam-Blans MC, Tjhie HT, Korbeek JM, Nabuurs-Franssen MN, Kampschreur LM, Sprong T, Teijink JA, Koopmans MP. Serology in chronic Q fever is still surrounded by question marks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1089-94.
- Wegdam-Blans MC, Wienders CC, Meekelenkamp J, Korbeek JM, Herremans T, Tjhie HT, Bijlmer HA, Koopmans MP, Schneeberger PM. Evaluation of commonly used serological tests for detection of *Coxiella burnetii* antibodies in well-defined acute and follow-up sera. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(7):1110-5.
- Widmer CE, Azevedo FC, Almeida AP, Ferreira F, Labruna MB. Tick-borne bacteria in free-living jaguars (*Panthera onca*) in Pantanal, Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(8):1001-5.

- Wielders CC, Morroy G, Wever PC, Coutinho RA, Schneeberger PM, van der Hoek W. Strategies for early detection of chronic Q-fever: a systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(6):616-39.
- Wielders CC, van Loenhout JA, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, Renders NH, Leenders AC, van der Hoek W, Schneeberger PM. Long-term serological follow-up of acute Q-fever patients after a large epidemic. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131848.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2017. Q fever. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.16_Q_FEVER.pdf. Accessed 1 Nov 2017.
- World Organization for Animal Health [OIE]. World Animal Health Information Database (WAHIS) Interface [database online]. OIE; 2017. Available at: http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home. Accessed 27 Nov 2017.
- Yadav MP, Sethi MS. A study on the reservoir status of Q-fever in avifauna, wild mammals and poikilotherms in Uttar Pradesh (India). *Int J Zoonoses.* 1980;7:85-9.
- Yadav MP, Sethi MS. Poikilotherms as reservoirs of Q-fever (*Coxiella burnetii*) in Uttar Pradesh. *J Wildl Dis.* 1979;15(1):15-7.
- Zhong J. Coxiella-like endosymbionts. *Adv Exp Med Biol.* 2012;984:365-79.

*Link extinto em 2012