

Tularemia

Febre dos coelhos,
Febre de Deerfly,
Doença do cortador de carne
Doença de Ohara,
Doença de Francis

Última Atualização:
Junho de 2017



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine



INSTITUTO FEDERAL
Catarinense

Importância

Tularemia é uma doença bacteriana zoonótica com uma grande variedade de hospedeiros. As infecções são mais prevalentes entre mamíferos selvagens e marsupiais, com períodos epizooticos em lagomorfos e roedores, mas casos clínicos também acontecem em ovelhas, gatos e outras espécies domésticas. Uma variedade de síndromes podem ser observadas, mas septicemia fatal é comum em algumas espécies. Em humanos, a tularemia varia de infecção localizada para fulminante, pneumonia potencialmente fatal ou septicemia.

Tularemia é principalmente vista no Hemisfério Norte, onde recentemente emergiu ou reemergiu em algumas áreas, incluindo partes da Europa e do Oriente Médio. Poucos casos clínicos endêmicos também foram reconhecidos em regiões onde imaginava-se não existir a doença, como na Austrália, Coreia do Sul e Sudão do Sul. Em alguns casos, a emergência pode ser devida ao aumento de conscientização, vigilância e/ou requerimentos com informações; em outros, está associada com o aumento dos hospedeiros reservatórios da população animal, ou com a revolução social das guerras, onde a sanitização é difícil e roedores infectados podem contaminar as fontes de comida e água. Ocasionalmente, essa doença pode ser importada para dentro de um país por animais. Em 2002, a tularemia entrou na República Checa em um carregamento de cães de pradaria doente dos EUA.

Etiologia

Tularemia é causada pela *Francisella tularensis* (antigamente conhecida como *Pasteurella tularensis*), um cocobacilo Gram-negativo da família Francisellaceae e da classe γ -Proteobacteria. Dependendo do autor, três ou quatro subespécies são atualmente conhecidas *F. tularensis* subsp. *tularensis* (também conhecida como tipo A) e *F. tularensis* subsp. *holarctica* (tipo B) que causa a maioria dos casos clínicos. Além disso, elas são subdivididas em subtipos (A1a, A1b e A2) ou biótipo (I, II e III/japonica), respectivamente. Essas duas espécies e seus subtipos/ biótipos podem diferir em fatores como distribuição geográfica, virulência e susceptibilidade a antibióticos. As outras duas subespécies *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* e *F. tularensis* subsp. *novicida*, foram reconhecidas em limitadas regiões geográficas, são raramente encontradas em pessoas, e parecem ser menos patogênicas. Alguns autores não reconhecem este último organismo como uma subespécie da *F. tularensis* e chamam-a de *F. novicida*. Até 2017, seu nome não foi oficialmente esclarecido.

Outras espécies de *Francisella*, como *F. hispaniense* e *F. philomiragia*, também foram associadas com a doença em humanos e animais. Existe relativamente pouca informação sobre esses organismos, mas eles parecem ser menos virulentos do que *F. tularensis*, e a maioria (embora nem todos) relatam casos clínicos que ocorrem em pessoas que tiveram doença concomitante ou eram imunocomprometidos.

Espécies Afetadas

Mais de 250 espécies de animais terrestres e aquáticos são conhecidas por serem susceptíveis a infecção por *F. tularensis* subsp. *tularensis* e/ou *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Os hospedeiros selvagens comuns incluem lagomorfos (coelhos de cauda de algodão [*Sylvilagus* spp.], várias espécies de lebres [*Lepus* sp.]), rato-almiscarado (*Ondatra zibethicus*), castores (*Castor canadensis*), e a variedade de roedores como ratazanas, ratos de campo, esquilos e lêmingues. Essas espécies também desenvolvem sinais em muitos casos. Numerosos outros mamíferos selvagens e marsupiais também podem ser infectados e podem ficar doentes. Na Austrália, *F. tularensis* subsp. *holarctica* foi identificado em gambás australianos (*Pseudocheirus peregrinus*). Entre os animais domésticos, a tularemia ocorre em ovinos, gatos, coelhos, cães, suínos, cavalos, martas, roedores domésticos e outras espécies. Surto também foram vistos em primatas não humanos de cativeiro. Bovinos parece ser relativamente resistente a doenças, embora poucos casos clínicos foram relatados. Infecções ocorrem ocasionalmente em pássaros, répteis, anfíbios, lagosta, moluscos e peixes; entretanto, alguns destes animais podem ser contaminados temporariamente por *F. tularensis* do seu ambiente (por exemplo, água).

Os hospedeiros reservatórios ainda são incertos. Roedores selvagens (por exemplo, ratazanas) e lagomorfos foram propostos como possíveis reservatórios para *F. tularensis* subsp. *tularensis* e *F. tularensis* subsp. *holarctica*, e podem manter esses organismos durante períodos interepidêmicos em algumas áreas. Embora, lagomorfos e roedores possam tornar-se severamente doentes, normalmente atuam como hospedeiros amplificadores para reservatórios desconhecidos.

Pouco se sabe sobre a susceptibilidade dos animais sobre as outras duas espécies. *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* foi detectada em lebres e Gerbillíneos (gerbilo e seus parentes). *F. tularensis* subsp. *novicida* não foi ainda identificada, até o momento, em animais infectados naturalmente, embora infecções experimentais foram estabelecidas em ratos, porquinhos-da-índia e coelhos, e alguns desses animais ficaram doentes.

Potencial zoonótico

Todas as quatro espécies de *F. tularensis* pode afetar humanos, embora as doenças causadas por *F. tularensis* subsp. *novicida* e *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* parecem ser incomuns.

Distribuição Geográfica

A Tularemia parece principalmente ocorrer no Hemisfério Norte, com a maioria dos relatos originados da América do Norte, Europa, Ásia, Oriente Médio e norte da África. Dentro de uma região endêmica, os casos clínicos são mais comuns em algumas áreas (por exemplo, estados do centro-sul dos Estados Unidos, países escandinavos) do que outros. Infecções também foram documentadas em animais e humanos na Austrália e um caso endêmico foi recentemente reportado em uma pessoa no sul do Sudão.

As quatro espécies de *F. tularensis* tem distribuições geográficas diferentes. *F. tularensis* subsp. *tularensis* ocorre quase que exclusivamente na América do Norte, com somente alguns relatos de sua detecção na Europa. Diferentes subtipos desse organismo predominam em diferentes partes da América do Norte. *F. tularensis* subsp. *holarctica* é amplamente distribuída na América do Norte e também ocorre na Austrália. *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* foi encontrada em uma área limitada da Ásia Central, e *F. tularensis* subsp. *novicida* foi reportada na América do Norte e Tailândia. Dois organismos isolados de humanos na Espanha e Austrália, que foram originalmente identificados como *F. tularensis* subsp. *novicida*, foram reclassificados como *F. hispaniensis*. Um organismo encontrado no Sudão foi identificado como *F. tularensis*, e sua subespécie não é conhecida.

Transmissão

F. tularensis subsp. *tularensis* e *F. tularensis* subsp. *holarctica*

F. tularensis pode ser adquirida por ingestão, inalação ou contaminação das membranas mucosas e pele lesionada

ou de vetores artrópodes. Relativamente pouco é conhecido sobre a presença desse organismo em secreções ou excreções; entretanto, ela foi detectada na urina e/ou fezes de várias espécies de ratazanas experimentalmente infectadas. Os casos clínicos são na maioria das vezes relacionados ao contato com tecidos ou sangue de animais infectados. As pessoas e animais podem se infectar por ingestão de tecidos de animais não cozidos ou outras comidas que foram contaminadas pela carcaça infectada ou excreções. O canibalismo parece ser a primeira rota de transmissão durante um surto em cães de pradaria de cativeiro. Caçar ou esfolar animais, e outros contatos desprotegidos com tecidos (incluindo carne durante a preparação de comida e amostras de tecidos durante necropsia) são importantes rotas de exposição para pessoas. As pessoas também são infectadas quando elas manuseiam animais vivos ou foram lambidos, mordidas ou arranhadas por eles. Alguns desses animais não estavam doentes e suas bocas ou garras podem ter sido colonizadas temporariamente após o contato com um roedor infectado ou outro hospedeiro. Os animais aquáticos podem desenvolver tularemia após ser imerso em água contaminada, e alguns casos humanos foram relacionados a ingestão de água contaminada, incluindo água de poço, ou eventos de quase afogamento. Infecções respiratórias algumas vezes ocorrem em fazendeiros expostos através de atividade como empilhamento de feno. Casos similares também foram reportados após corte de grama, possivelmente por formação de aerossóis de organismos que estavam rodeando a carcaça do animal. A transmissão de pessoa para pessoa não foi descrita.

A transmissão do ambiente é facilitada pela sobrevivência prolongada da *F. tularensis*. Esse organismo foi descrito por permanecer viável de semanas a meses em algumas fontes, incluindo carcaça e peles de animais infectados, poeira de grãos, palha, água e solo. A bactéria viva foi encontrada após 3 anos em carne de coelhos conservadas a -15°C. Um estudo demonstrou que ambas *F. tularensis* subsp. *tularensis* e *F. tularensis* subsp. *holarctica* sobrevive mais em água salobra (2-3 semanas ou mais) do que em água fresca, onde a sobrevivência foi relativamente curta. Entretanto, o organismo em água fresca pode ser mantido por um período mais longo dentro de protozoários aquáticos.

Os vetores artrópodes também são importantes na transmissão. Várias espécies de carrapatos ixodídeos são conhecidos por serem vetores biológicos. Além de estarem vinculados a casos clínicos esporádicos, os carrapatos são considerados importantes por provocar surtos entre as ovelhas. A transmissão transestadial foi demonstrada em algumas espécies de carrapatos, mas a possibilidade de transmissão transovariana é controversa. Moscas picadoras da família Tabanidae (por exemplo mutucas: *Chrysops discalis*) e mosquitos podem atuar como vetores mecânicos. Moscas mostraram levar o organismo durante duas semanas. A transmissão transestadial pode ser demonstrada em mosquitos, que podem adquirir o organismo como larvas em ambientes aquáticos e permanecer infectados como adultos. *F.*

tularensis também foi encontrada em outros artrópodes, embora seu papel na transmissão seja frequentemente especulativo. *F. tularensis* subsp. *holarctica* foi isolada de ácaros (família Gamasidae) coletados de roedores na Europa. Ácaros podem transmitir esse organismo entre roedores em laboratórios. Ceratopogonidae (mosquito pólvora) e Simuliidae (borrachudo: *Simulium* sp.) também foram propostos como potenciais vetores. As pulgas podem permanecer infectadas por semanas, mas são consideradas de pouca importância, pois não transmitem o organismo facilmente entre os animais no laboratório. Moscas frutíferas (*Drosophila melanogaster*) foram infectadas em laboratório e percevejos foram descritos por abrigar o organismo durante 4,5 meses.

F. tularensis* subsp. *novicida* e *F. tularensis* subsp. *mediasiatica

Pouco é conhecido sobre como essas duas subespécies são transmitidas. *F. tularensis* subsp. *novicida* foi encontrada em água salgada ou salobra e solo. Algumas infecções humanas com esse organismo foram relacionadas com imersão em água e três casos em uma prisão associaram-se à ingestão de gelo contaminado.

Desinfecção

F. tularensis pode ser destruída por uma variedade de desinfetantes incluindo hipoclorito 1%, álcool 70%, glutaraldeído e formaldeído. Também pode ser inativado por calor úmido (121°C/250°F por no mínimo 15 min) e calor seco (160-170°C/320-338°F por no mínimo 1 hora).

Em água potável um estudo descreveu que a inativação de *F. tularensis* por concentrações de rotina de cloro livre disponível (0,5mg/l) dependia da temperatura e do pH da água. A inativação foi mais eficiente a 25°C, pH 7, com a concentração de algumas cepas diminuindo de 10.000 vezes em um minuto, e mais lento em 5°C, pH 8, onde esse nível de inativação levou 1,7 horas.

Infecções em Animais

Período de Incubação

O período de incubação em animais é estimado entre um a 10 dias.

Sinais Clínicos

O espectro completo de sinais clínicos ainda não é conhecido em animais, mas foram relatadas síndromes correspondentes a forma tifoidal, respiratória, úlcero-glandular e orofaríngea de humanos. Espécies com alta susceptibilidade, como coelhos e roedores, normalmente desenvolvem septicemia, mas infecções assintomáticas ou leves também ocorrem, especialmente em espécies resistentes como caninos e bovinos.

Em gatos, a tularemia normalmente inicia de forma aguda, com febre, linfadenopatia regional ou generalizada e sinais gerais de doença, como letargia e anorexia. Os

linfonodos submandibulares são normalmente afetados, provavelmente porque a maioria dos gatos são infectados pela presa. Linfonodos afetados podem supurar e drenar. Lesões orais incluindo manchas brancas ou úlceras também podem ser encontradas. Outros sinais reportados em alguns casos incluem icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, perda de peso, vômito, diarreia e sinais de pneumonia. Os sinais clínicos em gatos são normalmente severos e eles podem correr risco de vida se não tratados no início. Entretanto, síndromes médias são possíveis. Por exemplo, um gato teve lesão cutânea drenante crônica e aumento dos linfonodos mandibulares, mas nenhum sinal sistêmico, por cerca de um ano após a enfermidade ser diagnosticada.

Os cães parecem ser relativamente resistentes a doença e podem se recuperar espontaneamente. Os sinais clínicos que foram descritos nesta espécie incluem anorexia, depressão, febre leve, linfadenopatia (que pode ser leve), abscessos drenantes, vômito, dores abdominais evidentes e descarga ocular mucoide ou conjuntivite. Os cães infectados experimentalmente que foram alimentados com *F. tularensis* desenvolveram uma doença auto-limitante com febre e descarga mucopurulenta das narinas e dos olhos. Os cães inoculados de modo intradermal tiveram pústulas no local da inoculação e linfadenopatia regional.

Os surtos em ovelhas são usualmente caracterizados por abortos tardios, doença e morte entre cordeiros. Febre, percepção diminuída, linfadenopatia regional e diarreia podem ocorrer. Os sinais sistêmicos são possíveis, mas incomuns em ovelhas adultas. Embora evidência sorológicas sugere que as infecções podem ser bastante comuns em bovinos, a síndrome específica não foi descrita, e muitos casos podem ser assintomáticos. A doença foi diagnosticada raramente em bezerros doentes.

Primatas não humanos de cativeiro podem apresentar sinais gastrointestinais e/ou respiratórios inespecíficos similares às outras espécies. Alguns casos são graves e rapidamente fatais e animais podem morrer de forma aguda com poucos ou nenhum sinal clínico. Entretanto, doença febril média também foi reportada e alguns animais soroconverteram sem qualquer doença aparente.

Os sinais de septicemia e mal-estar geral podem ser observados em alguns mamíferos selvagens, coelhos domesticados e roedores pets, mas muitos desses animais são encontrados mortos. Tanto as infecções agudas como as crônicas foram reportadas em lebre selvagem. Coelhos de cauda de algodão (*Sylvilagus* spp.) inoculados com *F. tularensis* subsp. *tularensis* desenvolveram uma doença febril fatal, disseminada e severa, mas a maioria dos inoculados com *F. tularensis* subsp. *holarctica* tiveram uma febre leve com ou sem letargia e recuperaram-se.

Lesões Post Mortem [Clique para ver imagens](#)

Os animais com tularemia aguda normalmente estão em boa condição corporal, mas podem também estar desidratados, magros ou emaciados. Lesões orais podem ser detectadas em alguns animais infectados pela ingestão. O

fígado, baço, e linfonodos são frequentemente aumentados e podem conter áreas de necrose caseosa. Congestão, edema, área de consolidação e pneumonia fibrinosa ou pleurite podem ser encontradas nos pulmões. Focos necróticos miliares, brancos acinzentados, brancos ou levemente amarelados são normalmente encontrados no fígado, baço, medula óssea, pulmões e/ou linfonodos. Alguns desses focos podem ser visíveis. Em coelhos, focos necróticos pálidos no fígado e baço escuros e congestos foram comparados à Via Láctea. Enterite ulcerativa, associada com necrose de placas de Peyer, também pode ser vista, e icterícia ocorre em alguns gatos. Enterite aguda necrotizante ou hepatite foram as lesões mais comuns em gambás australianos silvestres. Ocasionalmente, os animais silvestres infectados com *F. tularensis* (por exemplo, esquilos cinzas [*Sciurus griseus*] e fuinha [*Martes foina*]) não apresentaram nenhuma lesão característica de tularemia.

Espécies mais resistentes ou animais infectados com organismos menos virulentos, podem ter granulomas crônicos que parecem lesões de tuberculose, especialmente no baço, fígado, rins, pulmões e pericárdio.

Testes Diagnósticos

F. tularensis, seu ácido nucléico e antígenos podem ser encontrados em várias amostras clínicas incluindo exsudato, sangue e tecidos como fígado, baço, linfonodos aumentados, rins, pulmões e medula óssea. Impressões podem revelar pequenos cocobacilos Gram negativos no interior das células e dispersos entre os restos de tecidos. *F. tularensis* é bem pequena (0,2–0,7 µm) e de difícil observação, ela se cora fracamente como manchas convencionais, em coloração de Gram e isso pode parecer precipitações de corante. A imunofluorescência pode auxiliar a revelar o organismo em um *imprint*.

Ensaio da PCR podem detectar ácidos nucléicos de *F. tularensis* em amostras clínicas e os antígenos podem ser encontrado por imunomarcagem ou ELISAs. Alguns testes da PCR podem identificar as subespécies. Os casos também podem ser diagnosticados pelo isolamento de *F. tularensis*, mas a cultura requer laboratórios de biosegurança nível 3 (BSL-3), e há disponível um número limitado de laboratórios. *F. tularensis* subsp. *novicida* pode ser isolada em ágar padrão e ágar sangue. Entretanto, *F. tularensis* subsp. *tularensis* e *F. tularensis* subsp. *holarctica* são fastidiosos, requerem condições especiais que contenham compostos de tiol (por exemplo, cisteína), como o ágar coração de cisteína com 9% de sangue achocolatado (CHAB), extrato de levedura de carvão tamponado (BYCE), ágar McCoy e Chapin médio ou Thayer/Martin modificado. Um ágar suplementado com antibiótico CHAB médio (CHAB-A) pode auxiliar com amostras contaminadas. *F. tularensis* subsp. *tularensis* e *F. tularensis* subsp. *holarctica* em amostras de tecido podem formar colônias em ágar sangue de ovelha, mas eles não vão crescer bem nesse meio após a subcultura. As colônias podem ser identificadas com PCR, testes bioquímicos e ensaios de detecção de antígenos. A cultura e identificação dos organismos podem demorar de

2 dias até mais de 2 semanas. A inoculação em animais (ratos) também podem ser usados para isolamento, entretanto, é provável que isso seja feito somente em circunstâncias excepcionais.

Subtipos de *F. tularensis* podem ser diferenciados por alguns testes de PCR e outros métodos genéticos, bem como por certos ensaios bioquímicos (por exemplo, a habilidade de fermentar glicerol). Outras técnicas moleculares como polimorfismo ligado a fragmentos de restrição (RFLP) *Southern blot*, eletroforese em campo de gel pulsado (PFGE) e a técnica de análise em multilocus das repetições em *tandem* de número variável (MLVA), podem ser usados para identificar cepas com fins epidemiológicos.

Sorologia é ocasionalmente útil em animais. As espécies sensíveis a tularemia tipicamente morrem antes do desenvolvimento de anticorpos específicos; entretanto, títulos significativos podem ser encontrados em animais mais resistentes como ovinos, bovinos, suínos e caninos ou em animais infectados com cepas menos patogênicas. Os testes sorológicos incluem aglutinação em placa ou tubo, microaglutinação e ELISA. Um aumento nos títulos deve ser visto. As reações cruzadas podem ocorrer com outras bactérias como *Yersinia* spp., *Brucella* spp. e *Legionella* spp.

Tratamento

F. tularensis é susceptível a algumas classes de antibióticos como as tetraciclinas, fluorquinolonas e aminoglicosídeos. Terapia de suporte também pode ser necessária.

Controle

Notificação da Doença

Os veterinários que encontrarem ou suspeitarem de tularemia devem seguir as diretrizes nacionais e/ou locais para notificar a doença. Essa doença é relatável em alguns estados dos EUA. No Brasil ela é de notificação imediata em caso suspeito ou confirmado laboratorialmente. Segundo dados da OIE e no Ministério de Agricultura do Brasil, a enfermidade nunca ocorreu no país, sendo considerada exótica.

Prevenção

Abrigar os animais susceptíveis dentro de instalações é esperado que seja útil. A prevenção absoluta da tularemia é difícil em animais que tem contato com a rua, devido as inúmeras fontes de infecção. Programas de controle de artrópodes podem reduzir o risco de infecções transmitidas por vetores. As medidas para prevenir o contato com animais selvagens (por exemplo, infestações de roedores) e águas potencialmente contaminadas (por exemplo, lagos, córregos) reduzem os riscos. A alimentação dos animais deve ser protegida de roedores e outros animais silvestres. Os gatos e cães não devem caçar onde a tularemia é endêmica.

Morbidade e Mortalidade

A tularemia é relativamente comum e altamente fatal em algumas espécies de animais silvestres. Em particular,

epizootias ocorrem regularmente em lagomorfos e roedores. Epizootias também foram comuns ao mesmo tempo, entre ovinos em Idaho, Montana e Wyoming, e surtos ocasionais ainda podem ocorrer. Os casos em ovelhas podem seguir epizootias entre lagomorfos e roedores e as infecções parecem ser adquiridas através de carrapatos. As ovelhas adultas parecem apresentar principalmente sinais reprodutivos, com taxas de abortos que podem atingir 50%. Taxa de mortalidade tão elevadas quanto 10-15% podem ser vistas em cordeiros não tratados, mas ovelhas adultas usualmente não se tornam infectadas.

Casos clínicos também parecem ser relativamente comuns em gatos, que são provavelmente expostos quando caçam roedores. Os gatos doentes normalmente apresentam sinais clínicos severos e esses animais frequentemente morrem se eles não são tratados rapidamente. Entretanto, os casos leves são reportados ocasionalmente e alguns gatos com nenhuma história de doença são soropositivos. Os surtos também foram vistos em cães de pradaria de cativeiro, martas e primatas não humanos. Durante alguns surtos em primatas, casos clínicos ocorreram primeiramente em animais jovens. Alguns desses casos foram severos, mas outros individuais tiveram sinais relativamente leves e foram tratados com sucesso com antibióticos. Cães, coiotes, bovinos e algumas outras espécies parecem ser relativamente resistentes à tularemia e a maioria parece ter casos leves ou infecções subclínicas.

Existe pouca informação sobre os efeitos da *F. tularensis* subsp. *novicida* em animais. Baseado em experimentos com roedores e coelhos, esse organismo parece causar uma doença mais leve do que *F. tularensis* subsp. *tularensis*, que em altas doses do agente pode resultar em uma doença fatal.

Infecções em Humanos

Período de Incubação

O período de incubação em humanos é estimado entre 2 e 20 dias; mais frequente, os sinais clínicos aparecem em aproximadamente 3 a 5 dias.

Sinais Clínicos

F. tularensis subsp. *tularensis* e *F. tularensis* subsp. *holarctica*

Seis formas de tularemia acometem os humanos: úlcero-glandular, glandular, óculo-glandular, orofaríngea, respiratória e tifoidea.

A tularemia úlcero-glandular, a forma mais comum, ocorre após a exposição via pele não íntegra ou membranas mucosas. Os sintomas iniciais são inespecíficos e parecem com uma gripe, com sinais como febre, calafrios, dores de cabeça, pelo corpo e mal-estar. Uma pápula inflamada usualmente aparece no corpo onde a bactéria entrou, que após torna-se uma pústula que ulcera. Em alguns casos, essa lesão pode curar até o momento do paciente procurar

cuidados médicos; e em outros, pode persistir. Os casos não usuais com uma erupção cutânea vesicular também foram documentados. Essas vesículas foram reportadas por conter fluido limpo que se torna túrbido com o tempo. As vesículas também podem ser encontradas em torno de uma escara ulcerada, os linfonodos regionais tornam-se aumentados e doloridos em tularemia úlcero-glandular, e podem supurar e drenar profusamente. Os casos ocasionais com aumento dos linfonodos, mas nenhum sinal sistêmico aparente da doença foi descrito. A tularemia glandular é idêntica a forma úlcero-glandular, mas não existe lesão que indique onde o organismo pode ter entrado no corpo.

A inoculação pela conjuntiva, normalmente ocorre por tocar os olhos com os dedos contaminados, resultando em tularemia óculo-glandular. A maioria dos casos é unilateral. A tularemia óculo-glandular é caracterizada por dor, conjuntivite purulenta com linfadenopatia pré-auricular e/ou cervical. Em alguns casos, pode existir edema periorbital e múltiplos pequenos nódulos ou ulcerações na conjuntiva. A perfuração da córnea e prolapso da íris são possíveis complicações. Uveíte (posterior) unilateral também foi relatada, embora raramente, em casos de tularemia.

A tularemia orofaríngea pode ser vista após a ingestão de *F. tularensis*. Além disso, os sinais como febre, mal-estar e linfadenopatia local, esses pacientes normalmente desenvolvem estomatite exsudativa e/ou faringite com pústulas e úlceras. Em muitos casos, os linfonodos estão visivelmente aumentados em apenas um lado do pescoço. Em alguns casos, as tonsilas também podem estar inflamadas. Os sinais gastrointestinais como dores abdominais da linfadenopatia mesentérica, bem como vômito, diarreia e sangramento gastrointestinal, também são reportados ocasionalmente após a ingestão.

A tularemia respiratória (pneumônica) ocorre após a inalação do organismo, ou disseminada via hematogênica de outro local. Os sintomas variam na severidade, mas são geralmente leves quando são causados por *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Algumas vezes, os únicos sinais são tosse, diminuição dos sons respiratórios e desconforto subesternal. Em outros casos, também pode apresentar febre alta, calafrios, mal estar, dores no peito e dispneia. Os pacientes afetados severamente podem estar fracos e em alguns casos delirantes. O envolvimento respiratório também foi reportado com sinais sistêmicos como febre (a qual pode ser intermitente em casos crônicos) e doença generalizada, mas sem sintomas sugestivos de doença respiratória. A menos que seja tratada rapidamente, os sinais respiratórios da tularemia são normalmente fatais.

A tularemia tifoide é o termo usado para as infecções sistêmicas sem uma rota óbvia de exposição. Esses casos são geralmente severos. A maioria é provavelmente o resultado da inalação, mas essa forma também pode ser desenvolvida após a inoculação na pele ou ingestão. Pode haver sinais não específicos como febre alta, prostração, dores de cabeça, náusea, vômito, diarreia e perda de peso, mas linfadenopatia é usualmente ausente. Alguns pacientes tornam-se

extremamente fracos e desenvolvem calafrios recorrentes e suores. Erupção cutânea inespecífica também pode ser vista. A pneumonia também ocorre frequentemente na forma tifoide e pode ser severa.

Diversas complicações, algumas das quais parecem ser muito raras, foram descritos em casos de tularemia. Incluem meningites, encefalites, endocardites, pericardites, aortite (em um aneurisma aórtico pré-existente), osteomielite, insuficiência renal, hepatite e coagulação intravascular disseminada. Aborto ou parto prematuro ocorre em algumas mulheres gestantes, embora o papel causador não está inteiramente claro. Alguma mulheres gestantes tratadas com antibióticos geraram bebês saudáveis. As pessoas que se recuperaram de tularemia podem desenvolver as pápulas localizadas sem lesões generalizadas, se eles são expostos posteriormente a grandes quantidades da bactéria.

F. tularensis subsp. *novicida*

Alguns casos causados por *F. tularensis* subsp. *novicida* foram descritos até o momento. Uma pessoa jovem e saudável apresentou a doença que pareceu a forma úlcero-glandular ou glandular, com linfadenopatia regional e nenhum outro sintoma. Outro caso, em jovem de 15 anos de idade, foi caracterizado como reativo a linfonodo, com histórico de inchaço em lados alternados do rosto e pescoço por 2-3 semanas, mas sem febre. Essa síndrome foi precedida 6 meses antes por uma doença semelhante a uma gripe, com mal estar intermitente, mialgia, dor abdominal difusa, náusea, vômito e diarreia, com efusão pleural e linfonodos mesentéricos proeminentes. Se esses sinais anteriores estavam relacionados com a linfadenopatia não ficou claro.

Os casos restantes ocorreram em pessoas que tiveram condições médicas concomitantes (por exemplo, diabetes) ou estavam imunodeprimidas. Um homem idoso em mau estado nutricional, com história de alcoolismo, desenvolveu uma doença febril que pareceu tularemia tifoide, com tontura, náusea, vômito e bacteremia. Em outro caso, *F. tularensis* subsp. *novicida* foi isolada de um paciente que desenvolveu uma febre logo após uma grave injúria no pescoço em um acidente de surfe. Outros casos foram descritos como uma peritonite bacteriana, piomiosite da coxa e bacteremia. *F. tularensis* subsp. *novicida* também foi detectada em uma mulher submetida a quimioterapia para neoplasia de ovário, ela desenvolveu febre e hemorragia intestinal com melena; entretanto, seus sinais clínicos podem também serem causados pela quimioterapia.

Testes Diagnósticos

Em humanos, a tularemia é normalmente diagnosticada por sorologia. Os testes sorológicos comumente utilizados incluem a aglutinação em tubo, microaglutinação e ELISAs. Um ensaio de imunofluorescência indireta (IFA) também foi empregado por alguns laboratórios. A triagem por ELISA, com confirmação por *immunoblot* é recomendado por alguns autores. Títulos significantes detectáveis usualmente aparecem 10-20 dias após a infecção. Um único título de anticorpos alto pode ser suficiente para iniciar o tratamento

como um caso presuntivo, com um segundo título coletado para confirmação definitiva durante a convalescença. Reação cruzada pode ocorrer com *Brucella* spp., *Legionella* sp., *Proteus* OX19, e *Yersinia* spp., normalmente com baixos títulos.

A tularemia também pode ser diagnosticada através da detecção de ácidos nucléicos de *F. tularensis* pela PCR, ou antígenos com testes para detecção de antígenos (por exemplo, imunohistoquímica) ou por isolamento do organismo do sangue, tecidos afetados e exsudatos como em animais. Exsudatos espontâneos, faringeos ou conjuntivais, amostras de úlceras cutâneas ou linfonodos, e lavagens gástricas estão entre os modelos que foram utilizados para o diagnóstico em seres humanos. A histopatologia também pode ser útil.

Tratamento

Tularemia é tratada com antibióticos efetivos a esse organismo. O tratamento precoce é mais efetivo e ajuda a evitar complicações como supuração dos linfonodos. Os linfonodos supurados podem ocasionalmente precisar ser removidos.

Prevenção

Os métodos para reduzir o risco de tularemia incluem evitar mordidas de artrópodes, alimentos e água contaminados, e contato direto com animais infectados ou seus tecidos. Roupas de proteção (por exemplo, calças longas, camiseta com mangas, redes de malhas), repelentes contra insetos e/ou outras medidas podem ajudar a prevenir mordidas de carrapatos, moscas tabanídeas e mosquitos. A eficácia das várias técnicas difere entre insetos. As picadas das moscas podem ser particularmente difíceis de controlar. Todos os carrapatos anexados devem ser removidos imediatamente.

Caçadores e outros que manipulam animais selvagens e suas carcaças devem usar luvas, proteger as membranas mucosas da contaminação (por exemplo, evitar tocar na boca ou olhos, ou em fluídos), e ter certeza que qualquer lesão na pele seja protegida. As mãos devem ser lavadas com sabão e água após manusear o animal e qualquer equipamento deve ser bem limpo. A carne de caça deve ser cozida completamente e outros alimentos devem ser protegidos da contaminação por outros roedores ou outros animais. Os veterinários e sua equipe, bem como os fazendeiros de ovelhas, devem usar equipamentos de proteção pessoal, como luvas e empregar boa higiene quando trabalhar com animais que podem estar infectados. O cuidado deve ser tomado para evitar mordidas e arranhões. Em áreas endêmicas, máscaras de poeira podem auxiliar durante as atividades como empilhar feno ou cortar o gramado, entretanto, sua eficácia contra *F. tularensis* não foi avaliada nessas situações. Para prevenir a formação de aerossóis, qualquer animal morto deve ser removido antes de cortar o gramado. A água deve ser filtrada ou tratada antes de beber. As precauções também foram publicadas para laboratoristas que trabalham com *F. tularensis*.

Alguns países, como a Rússia, produzem vacinas para tularemia para o uso em emergência durante surtos. Essas vacinas podem ter algumas complicações e não são empregadas para a vacinação de rotina. Nenhuma vacina licenciada está disponível na maioria dos países.

Morbidade e Mortalidade

Tularemia é uma doença de risco ocupacional para caçadores, açougueiros, fazendeiros, manipuladores de peles/lã, veterinários, laboratoristas e outros que podem ter contato com animais infectados ou seus tecidos. Em algumas áreas como Martha's Vineyard, Massachusetts, jardineiros parecem estar em risco de contrair a forma pneumônica. Na maioria dos países, os surtos de tularemia são intercalados com períodos durante os quais somente poucos casos esporádicos ocorrem. Alguns surtos em humanos foram relacionados com epizootias entre animais selvagens e domésticos (por exemplo, lêmings, lebres, ovelhas). Os casos clínicos podem ocorrer após o contato direto com animais infectados, mas acredita-se que roedores mortos tenham contaminado fontes de água durante alguns dos surtos. Epidemias humanas extensivas ocorreram durante ou após guerras, quando as populações de roedores podem aumentar e contaminar a comida humana. Fontes incomuns de organismos também foram reportadas, como um surto em pessoas expostas a lagostas de água doce contaminadas durante a pesca.

A severidade da doença tende a diferir com a subespécie e cepa da *F. tularensis*, bem como outros fatores como a saúde individual da pessoa. *F. tularensis* subsp. *tularensis* é mais virulenta do que *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Entretanto, subtipos menos patogênicos do *F. tularensis* subsp. *tularensis* ocorre em algumas partes da América do Norte, e infecções com esses organismos podem ser comparáveis com a *F. tularensis* subsp. *holarctica*. A tularemia úlcero-glandular e glandular com uma estimada taxa de letalidade de 5% (não tratados) são as formas mais comuns de doença causada por ambos *F. tularensis* subsp. *tularensis* e *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Acredita-se que essas duas formas incluem pelo menos 75-85% dos casos clínicos. A taxa de casos fatais para tularemia respiratória varia muito, dependendo do organismo responsável; entretanto, mais de 50% das pessoas que desenvolvem os sinais respiratórios graves podem morrer sem tratamento. A forma tifoide foi estimada em 5-15% dos casos. É mais frequentemente causada por *F. tularensis* subsp. *tularensis* e tem a taxa de fatalidade mais alta. Antes do uso de antibióticos a taxa global de mortalidade por todos os casos de tularemia causado por *F. tularensis* subsp. *tularensis* foi estimado em 5-15%, com algumas fontes sugerindo valores até 30%. Reduzido número de mortes foi causada por *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Os antibióticos têm reduzido a taxa geral de letalidade da tularemia para 1-3%.

F. tularensis subsp. *novicida* podem ser patógenos humanos incomuns. Menos de 20 casos clínicos foram descritos na literatura, até 2017, e a maioria ocorreu em pessoas que tinham doença concomitante (por exemplo,

diabete e alcoolismo), foram imunodeprimidos pela medicações e/ou ficaram seriamente doentes. Entretanto, continua sendo possível que a doença leve em pessoas saudáveis foram negligenciadas ou assumidas por serem causadas por outros subtipos de *F. tularensis*.

Fontes da Internet

[Centro de Controle e Prevenção de \(CDC\). Tularemia](#)

[Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças \(ECDC\). Tularemia](#)

[Agência de Saúde Pública do Canadá. Folhas de dados de segurança de patógenos](#)

[O Manual Merck](#)

[O Manual Merck da Veterinária](#)

[Associação de Saúde Animal dos Estados Unidos. Doença dos animais exóticos](#)

[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/>

[Código Sanitário para Animais Terrestres](#)

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária, Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista 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 de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia.

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

Referências

Aravena-Román M, Merritt A, Inglis TJ. First case of *Francisella* bacteraemia in Western Australia. *New Microbes New Infect.* 2015;8:75-7.

- Ata N, Kılıç S, Övet G, Alataş N, Çelebi B. Tularemia during pregnancy. *Infection*. 2013;41(4):753-6.
- Avashia SB, Petersen JM, Lindley CM, Schriefer ME, Gage KL, et al. First reported prairie dog-to-human tularemia transmission, Texas, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(3):483-6.
- Bäckman S, Näslund J, Forsman M, Thelaus J. Transmission of tularemia from a water source by transstadial maintenance in a mosquito vector. *Sci Rep*. 2015;5:7793.
- Barbaz M, Piau C, Tadie JM, Pelloux I, Kayal S, Tattevin P, Le Tulzo Y, Revest M. Rhombencephalitis caused by *Francisella tularensis*. *Clin Microbiol*. 2013;51(10):3454-5.
- Bartlett K. Deer and horse flies [online]. University of Rhode Island; 1999. Available at: <http://www.uri.edu/ce/factsheets/sheets/deerhorseflies.html>. * Accessed 23 Sept 2009.
- Berman-Booty LD, Cui J, Horvath SJ, Premanandan C. Pathology in practice. Tularemia. *J Am Vet Med Assoc*. 2010;237(2):163-5.
- Berrada ZL, Telford Iii SR. Survival of *Francisella tularensis* Type A in brackish-water. *Arch Microbiol*. 2011;193(3):223-6.
- Biberstein EL, Holzworth J. Bacterial diseases. Tularemia. In: Holzworth J, editor. *Diseases of the cat*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1987. p. 296.
- Birdsell DN, Stewart T, Vogler AJ, Lawaczeck E, Diggs A, Sylvester TL, Buchhagen JL, Auerbach RK, Keim P, Wagner DM. *Francisella tularensis* subsp. *novicida* isolated from a human in Arizona. *BMC Res Notes*. 2009;2:223.
- Birkbeck TH, Feist SW, Verner-Jeffreys DW. *Francisella* infections in fish and shellfish. *J Fish Dis*. 2011;34(3):173-87.
- Boisset S, Caspar Y, Sutera V, Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Mar 28;4:40.
- Brasil. Instrução normativa Nº 50 de 24 de setembro de 2013. MAPA. 2013.
- Brasil. Situação sanitária das doenças de animais terrestres – BRASIL. MAPA. 2017
- Brett ME, Respicio-Kingry LB, Yendell S, Ratard R, Hand J, Balsamo G, Scott-Waldron C, O'Neal C, Kidwell D, Yockey B, Singh P, Carpenter J, Hill V, Petersen JM, Mead P. Outbreak of *Francisella novicida* bacteremia among inmates at a Louisiana correctional facility. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):826-33.
- Briere M, Kaladji A, Douane F, Breux JP, Touroult-Jupin P, Boisset S, Edouard S, Biron C, Boutoille D. *Francisella tularensis* aortitis. *Infection*. 2016;44(2):263-5.
- Brown VR, Adney DR, Bielefeldt-Ohmann H, Gordy PW, Felix TA, Olea-Popelka FJ, Bowen RA. Pathogenesis and immune responses of *Francisella tularensis* strains in wild-caught cottontail rabbits (*Sylvilagus* spp.). *J Wildl Dis*. 2015;51(3):564-75.
- Byington CL, Bender JM, Ampofo K, Pavia AT, Korgenski K, Daly J, Christenson JC, Adderson E. Tularemia with vesicular skin lesions may be mistaken for infection with herpesviruses. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):e4-6.
- Capellan J, Fong IW. Tularemia from a cat bite: case report and review of feline-associated tularemia. *Clin Infect Dis*. 1993;16(4):472-5.
- Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2014;37(2):85-96.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia associated with a hamster bite--Colorado, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;53(51):1202-3.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia. Prevention [online]. CDC; 2015 Oct. Available at: <https://www.cdc.gov/tularemia/prevention/index.html>. Accessed 29 Jun 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia - United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(47):963-6.
- Champion MD, Zeng Q, Nix EB, Nano FE, Keim P, et al. Comparative genomic characterization of *Francisella tularensis* strains belonging to low and high virulence subspecies. *PLoS Pathog*. 2009;5(5):e1000459.
- Chaudhuri RR1, Ren CP, Desmond L, Vincent GA, Silman NJ, Brehm JK, Elmore MJ, Hudson MJ, Forsman M, Isherwood KE, Gurycová D, Minton NP, Titball RW, Pallen MJ, Vipond R. Genome sequencing shows that European isolates of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis* are almost identical to US laboratory strain Schu S4. *PLoS One*. 2007;2(4):e352.
- Chomel BB, Morton JA, Kasten RW, Chang CC. First pediatric case of tularemia after a coyote bite. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:8095138.
- Clarridge JE 3rd, Raich TJ, Sjösted A, Sandström G, Darouiche RO, Shawar RM, Georghiou PR, Osting C, Vo L. Characterization of two unusual clinically significant *Francisella* strains. *J Clin Microbiol*. 1996;34(8):1995-2000.
- Cleveland KO. Tularemia [online]. eMedicine; 2016 Feb. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/230923-overview>. Accessed 24 Jun 2017.
- Collins FM.. *Pasteurella*, *Yersinia*, and *Francisella*. In: Baron S., editor. *Medical microbiology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch029.htm>. * Accessed 20 Nov 2002.
- Contentin L, Soret J, Zamfir O, Gontier O, Lherm T, Hamrouni M, Ouchenir A, Monchamps G, Kalfon P. *Francisella tularensis* meningitis. *Med Mal Infect*. 2011;41(10):556-8.
- Dentan C, Pavese P, Pelloux I, Boisset S, Brion JP, Stahl JP, Maurin M. Treatment of tularemia in pregnant woman, France. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(6):996-8.
- Duncan C, Krafsur G, Podell B, Baeten LA, LeVan I, Charles B, Ehrhart EJ. Leptospirosis and tularaemia in raccoons (*Procyon lotor*) of Larimer County, Colorado. *Zoonoses Public Health*. 2012;59(1):29-34.
- Duncan DD, Vogler AJ, Wolcott MJ, Li F, Sarovich DS, et al. Identification and typing of *Francisella tularensis* with a highly automated genotyping assay. *Lett Appl Microbiol*. 2013;56(2):128-34.
- Eden JS, Rose K, Ng J, Shi M, Wang Q, Sintchenko V, Holmes EC. *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* in ringtail possums, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1198-1201.
- Elkins KL, Kurtz SL, De Pascalis R. Progress, challenges, and opportunities in *Francisella* vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(9):1183-96.

- Feldman KA. Tularemia. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222(6):725-30.
- Ferrecchia CE, Colgin LM, Andrews KR, Lewis AD. An outbreak of tularemia in a colony of outdoor-housed rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med.* 2012;62(4):316-21.
- Foley JE. Overview of tularemia. In: Kahn CM, Line S, Aiello SE, editors. *The Merck veterinary manual* [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2014. Available at: <http://www.msdvetmanual.com/generalized-conditions/tularemia/overview-of-tularemia>. Accessed 26 Jun 2017.
- Foley JE., Nieto NC. Tularemia. *Vet Microbiol.* 2010 Jan 27;140(3-4):332-8.
- Friedl A, Heinzer I, Fankhauser H. Tularemia after a dormouse bite in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(5):352-4.
- Fritsch J, Splettstoesser WD. Septic pneumonic tularaemia caused by *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* biovar II. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 9):1123-5.
- Gabriele-Rivet V, Ogden N, Massé A, Antonation K, Corbett C, Dibernardo A, Lindsay LR, Leighton PA, Arsenault J. Eco-epizootiologic study of *Francisella tularensis*, the agent of tularemia, in Quebec wildlife. *J Wildl Dis.* 2016;52(2):217-29.
- Gaci R, Alauzet C, Selton-Suty C, Lozniewski A, Pulcini C, May T, Goehringer F. *Francisella tularensis* endocarditis: two case reports and a literature review. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(2):128-31.
- Gehring H, Schacht E, Maylaender N, Zeman E, Kaysser P, Oehme R, Pluta S, Splettstoesser WD. Presence of an emerging subclone of *Francisella tularensis holarctica* in *Ixodes ricinus* ticks from south-western Germany. *Ticks Tick Borne Dis.* 2013;4(1-2):93-100.
- Gliatto JM, Rae JF, McDonough PL, Dasbach JJ. Feline tularemia on Nantucket Island, Massachusetts. *J Vet Diagn Invest.* 1994;6(1):102-5.
- Glynn AR, Alves DA, Frick O, Erwin-Cohen R, Porter A, Norris S, Waag D, Nalca A. Comparison of experimental respiratory tularemia in three nonhuman primate species. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2015;39:13-24.
- Gunnell MK, Lovelace CD, Satterfield BA, Moore EA, O'Neill KL, Robison RA. A multiplex real-time PCR assay for the detection and differentiation of *Francisella tularensis* subspecies. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 11):1525-31.
- Gurycova D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur. J. Epidemiol.* 1998;14:797-802.
- Gyuranecz M, Dénes B, Dán A, Rigó K, Földvári G, Szeredi L, Fodor L, Alexandra S, Jánosi K, Erdélyi K, Krisztalovics K, Makrai L. Susceptibility of the common hamster (*Cricetus cricetus*) to *Francisella tularensis* and its effect on the epizootiology of tularemia in an area where both are endemic. *J Wildl Dis.* 2010;46(4):1316-20.
- Gyuranecz M, Fodor L, Makrai L, Szoke I, Jánosi K, Krisztalovics K, Erdélyi K. Generalized tularemia in a vervet monkey (*Chlorocebus aethiops*) and a patas monkey (*Erythrocebus patas*) in a zoo. *J Vet Diagn Invest.* 2009;21(3):384-7.
- Gyuranecz M, Reiczigel J, Krisztalovics K, Monse L, Szabóné GK, Szilágyi A, Szépe B, Makrai L, Magyar T, Bhidé M, Erdélyi K. Factors influencing emergence of tularemia, Hungary, 1984-2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(8):1379-81.
- Gyuranecz M, Rigó K, Dán A, Földvári G, Makrai L, Dénes B, Fodor L, Majoros G, Tirják L, Erdélyi K. Investigation of the ecology of *Francisella tularensis* during an inter-epizootic period. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(8):1031-5.
- Hanke CA, Otten JE, Berner R, Serr A, Splettstoesser W, von Schnakenburg C. Ulceroglandular tularemia in a toddler in Germany after a mosquito bite. *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):937-40.
- Harkness JE, Wagner JE, editors. *The biology and medicine of rabbits and rodents*, 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1977. Tularemia; p. 179-80.
- Hartman FW. Tularemic encephalitis: pathology of acute tularemia with brain involvement and coexisting tuberculosis. *Am J Pathol.* 1932;8:57-62.
- Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson R, Yon L, Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect.* 2015;143(10):2137-60.
- Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, Davis LE. Tularemic meningitis in the United States. *Arch Neurol.* 2009;66(4):523-7.
- Hollis DG, Weaver RE, Steigerwalt AG, Wenger JD, Moss CW, Brenner DJ. *Francisella philomiragia* comb. nov. (formerly *Yersinia omiragia*) and *Francisella tularensis* biogroup *novicida* (formerly *Francis novicida*) associated with human disease. *J Clin Microbiol.* 1989;27:1601-8.
- Huber B, Escudero R, Busse HJ, Seibold E, Scholz HC, Anda P, Kämpfer P, Splettstoesser WD. Description of *Francisella hispaniensis* sp. nov., isolated from human blood, reclassification of *Francisella novicida* (Larson et al. 1955) Olsufiev et al. 1959 as *Francisella tularensis* subsp. *novicida* comb. nov. and emended description of the genus *Francisella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010;60(Pt 8):1887-96.
- Jackson J, McGregor A, Cooley L, Ng J, Brown M, Ong CW, Darcy C, Sintchenko V. *Francisella tularensis* subspecies *holarctica*, Tasmania, Australia, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1484-6.
- Johansson A, Celli J, Conlan W, Elkins KL, Forsman M, Keim PS, Larsson P, Manoil C, Nano FE, Petersen JM, Sjöstedt A. Objections to the transfer of *Francisella novicida* to the subspecies rank of *Francisella tularensis*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010;60:1717-8.
- Johansson A, Lärkeryd A, Widerström M, Mörtberg S, Myrtännäs K, Ohrman C, Birdsell D, Keim P, Wagner DM, Forsman M, Larsson P. An outbreak of respiratory tularemia caused by diverse clones of *Francisella tularensis*. *Clin Infect Dis.* 2014;59(11):1546-53.
- Keim P, Johansson A, Wagner DM. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1105:30-66.
- Ketz-Riley CJ, Kennedy GA, Carpenter JW, Zeidner NS, Petersen JM. Tularemia type A in captive Bornean orangutans (*Pongo pygmaeus pygmaeus*). *J Zoo Wildl Med.* 2009;40(2):257-62.
- Kingry LC, Petersen JM. Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:35.
- Komitova R, Nenova R, Padeshki P, Ivanov I, Popov V, Petrov P. Tularemia in Bulgaria 2003-2004. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(11):689-94.

- 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. Tularemia. Available at: <http://www.vnh.org/BIOCASU/11.html>. * Accessed 19 Nov 2002.
- Kugeler KJ, Mead PS, Janusz AM, Staples JE, Kubota KA, Chalcraft LG, Petersen JM. Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;48(7):863-70.
- Larssen KW, Bergh K, Heier BT, Vold L, Afset JE. All-time high tularaemia incidence in Norway in 2011: report from the national surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1919-26.
- Leelaporn A, Yongyod S, Limsrivanichakorn S, Yungyuen T, Kiratisin P. *Francisella novicida* bacteremia, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(12):1935-7.
- Lundström JO, Andersson AC, Bäckman S, Schäfer ML, Forsman M, Thelaus J. Transstadial transmission of *Francisella tularensis holarctica* in mosquitoes, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):794-9.
- Magnarelli L, Levy S, Koski R. Detection of antibodies to *Francisella tularensis* in cats. *Res Vet Sci*. 2007;82(1):22-6.
- Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1838-47.
- Mani RJ, Metcalf JA, Clinkenbeard KD. *Amblyomma americanum* as a bridging vector for human infection with *Francisella tularensis*. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130513.
- Mani RJ, Morton RJ, Clinkenbeard KD. Ecology of Tularemia in Central US endemic region. *Curr Trop Med Rep*. 2016;3:75-79.
- Maraha B, Hajer G, Sjödin A, Forsman M, Paaau A, Roeselers G, Verspui E, Frenay I, Notermans D, de Vries M, Reubsaet F. Indigenous infection with *Francisella tularensis holarctica* in the Netherlands. *Case Rep Infect Dis*. 2013;2013:916985.
- Mätz-Rensing K, Floto A, Schrod A, Becker T, Finke EJ, Seibold E, Spletstoesser WD, Kaup FJ. Epizootic of tularemia in an outdoor housed group of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Vet Pathol*. 2007;44(3):327-34.
- Maurin M, Pelloux I, Brion JP, Del Banõ JN, Picard A. Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):e133-41.
- Meinkoth KR, Morton RJ, Meinkoth JH. Naturally occurring tularemia in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;225(4):545-7, 538.
- Mohamed SE, Mubarak AI, Alfaroq LO. *Francisella tularensis* bacteremia: A case report from Sudan. *Case Rep Infect Dis*. 2012;2012:405737.
- Molins CR, Delorey MJ, Yockey BM, Young JW, Sheldon SW, Reese SM, Schriefer ME, Petersen JM. Virulence differences among *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* clades in mice. *PLoS One*. 2010;5(4):e10205.
- Mörner T, Mattsson R. Tularemia in a rough-legged buzzard (*Buteo lagopus*) and a ural owl (*Strix uralensis*). *J Wildl Dis*. 1983;19(4):360-1.
- Nelson DD, Haldorson GJ, Stanton JB, Noh SM, Bradway DS, Mansfield KG, Baszler TV. *Francisella tularensis* infection without lesions in gray tree squirrels (*Sciurus griseus*): a diagnostic challenge. *J Vet Diagn Invest*. 2014;26(2):312-5.
- Nordstoga A, Handeland K, Johansen TB, Iversen L, Gavier-Widén D, Mattsson R, Wik-Larssen K, Afset JE, Næverdal R, Lund A. Tularaemia in Norwegian dogs. *Vet Microbiol*. 2014;173(3-4):318-22.
- O'Connell HA, Rose LJ, Shams AM, Arduino MJ, Rice EW. Chlorine disinfection of *Francisella tularensis*. *Lett Appl Microbiol*. 2011;52(1):84-6.
- Origi FC, Wu N, Pilo P. *Francisella tularensis* infection in a stone marten (*Martes foina*) without classic pathological lesions consistent with tularemia. *J Vet Diagn Invest*. 2013;25(4):519-21.
- O'Toole D, Williams ES, Woods LW, Mills K, Boerger-Fields A, Montgomery DL, Jaeger P, Edwards WH, Christensen D, Marlatt W. Tularemia in range sheep: an overlooked syndrome? *J Vet Diagn Invest*. 2008;20(4):508-13.
- Otto P, Chaignat V, Klimpel D, Diller R, Melzer F, Müller W, Tomaso H. Serological investigation of wild boars (*Sus scrofa*) and red foxes (*Vulpes vulpes*) as indicator animals for circulation of *Francisella tularensis* in Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(1):46-51.
- Padeshki PI, Ivanov IN, Popov B, Kantardjiev TV. The role of birds in dissemination of *Francisella tularensis*: first direct molecular evidence for bird-to-human transmission. *Epidemiol Infect*. 2009;138(3):376-9.
- Parte AC. List of procaryotic names with standing in nomenclature (founded by Euzeky JP). Available at: <http://www.bacterio.net/index.html>. Accessed 26 Jun 2017.
- Passioug N, Heining U. Ulceroglandular tularemia following contact with a boar. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(4):453-5.
- Pearson A. Tularaemia. In: Palmer SR, Soulsby EJJ, Simpson DIH, editors. *Zoonoses*. New York: Oxford University Press; 1998.p. 267-79.
- Petersen JM, Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. *Vet Res*. 2005;36(3):455-67.
- Petersen JM, Schriefer ME, Carter LG, Zhou Y, Sealy T, et al. Laboratory analysis of tularemia in wild-trapped, commercially traded prairie dogs, Texas, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(3):419-25.
- Portero A, Careño E, Real LA, Villarón S, Herreras JM. Infectious nontuberculous serpiginous choroiditis. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1207-8.
- Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – *Francisella tularensis*. Office of Laboratory Security; May 2001. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds68e-eng.php>. Accessed 22 Jun 2017.
- Rhyan JC, Gahagan T, Fales WH. Tularemia in a cat. *J Vet Diagn Invest*. 1990;2(3):239-41.
- Rossow H, Forbes KM, Tarkka E, Kinnunen PM, Hemmilä H, Huitu O, Nikkari S, Henttonen H, Kipar A, Vapalahti O. Experimental infection of voles with *Francisella tularensis* indicates their amplification role in tularemia outbreaks. *PLoS One*. 2014;9(10):e108864.
- Rossow H, Sissonen S, Koskela KA, Kinnunen PM, Hemmilä H, Niemimaa J, Huitu O, Kuusi M, Vapalahti O, Henttonen H, Nikkari S. Detection of *Francisella tularensis* in voles in Finland. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(3):193-8.

- Sammak RL, Rejmanek DD, Roth TM, Christe KL, Chomel BB, Foley JE. Investigation of tularemia outbreak after natural infection of outdoor-housed rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with *Francisella tularensis*. *Comp Med*. 2013;63(2):183-90.
- Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Uda A, Fujita O, Mizoguchi T, Shindo J, Park CH, Kudo N, Hatai H, Oyamada T, Yamada A, Morikawa S, Tanabayashi K. Serosurveillance for *Francisella tularensis* among wild animals in Japan using a newly developed competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(4):234-9.
- Shaw SE, Birtles RJ, Day MJ. Arthropod-transmitted infectious diseases of cats. *J Feline Med Surg*. 2001;3(4):193-209.
- Sjödin A, Svensson K, Ohrman C, Ahlinder J, Lindgren P, Duodu S, Johansson A, Colquhoun DJ, Larsson P, Forsman M. Genome characterisation of the genus *Francisella* reveals insight into similar evolutionary paths in pathogens of mammals and fish. *BMC Genomics*. 2012;13:268.
- Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:1-29.
- Steinrücken J, Graber P. Oropharyngeal tularemia. *CMAJ*. 2014;186(1):E62.
- Su TY, Shie SS, Chia JH, Huang CT. Case report of low virulence *Francisella tularensis* presented as severe bacteremic pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3390.
- Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:378-404.
- Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(5):350-5.
- Terrada C, Azza S, Bodaghi B, Le Hoang P, Drancourt M. Rabbit hunter uveitis: case report of tularemia uveitis. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):157.
- Thomas LD, Schaffner W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(1):43-55.
- Triebenbach AN, Vogl SJ, Lotspeich-Cole L, Sikes DS, Happ GM, Hueffer K. Detection of *Francisella tularensis* in Alaskan mosquitoes (*Diptera: Culicidae*) and assessment of a laboratory model for transmission. *J Med Entomol*. 2010;47(4):639-48.
- Valentine BA, DeBey BM, Sonn RJ, Stauffer LR, Pielstick LG. Localized cutaneous infection with *Francisella tularensis* resembling ulceroglandular tularemia in a cat. *J Vet Diagn Invest*. 2004;16(1):83-5.
- Väyrynen SA, Saarela E, Henry J, Lahti S, Harju T, Kauma H. Pneumonic tularaemia: experience of 58 cases from 2000 to 2012 in Northern Finland. *Infect Dis (Lond)*. 2017:1-7.
- Whipp MJ, Davis JM, Lum G, de Boer J, Zhou Y, Bearden SW, Petersen JM, Chu MC, Hogg G. Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *J Med Microbiol*. 2003;52(Pt 9):839-42.
- Willke A, Meric M, Grunow R, Sayan M, Finke EJ, Spletstösser W, Seibold E, Erdogan S, Ergonul O, Yumuk Z, Gedikoglu S. An outbreak of oropharyngeal tularaemia linked to natural spring water. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 1):112-6.
- Wobeser G, Campbell GD, Dallaire A, McBurney S. Tularemia, plague, yersiniosis, and Tyzzer's disease in wild rodents and lagomorphs in Canada: a review. *Can Vet J*. 2009;50(12):1251-6.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2017. Tularemia. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.22_TULAREMIA.pdf. Accessed 26 Jun 2017.
- Yaqub S, Bjørnholt JV, Enger AE. [Tularemia from a cat bite] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124(24):3197-8.
- Yeom JS, Rhie K, Park JS, Seo JH, Park ES, Lim JY, Park CH, Woo HO, Youn HS. The first pediatric case of tularemia in Korea: manifested with pneumonia and possible infective endocarditis. *Korean J Pediatr*. 2015;58(10):398-401.
- Zargar A, Maurin M, Mostafavi E. Tularemia, a re-emerging infectious disease in Iran and neighboring countries. *Epidemiol Health*. 2015;37:e2015011.

*Links extintos até 2017.