



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

***Coxiella burnetii* em Leite de Ruminantes: Um Potencial Problema de Saúde Pública?**

Rafaela Carvalho

Coimbra, julho 2022



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

***Coxiella burnetii* em Leite de Ruminantes: Um Potencial Problema de Saúde Pública?**

Coimbra, julho 2022

Rafaela Ferreira Carvalho

Aluna do Mestrado integrado em Medicina Veterinária

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professora Doutora Sofia Duarte

Arguente: Professor Doutor Gonçalo Frouco

Orientador: Professor Doutor Nuno Carolino

Orientador Interno

Professor Doutor Nuno Carolino

Coorientador Interno

Professora Doutora Sofia Anastácio

Mestre Elisabete Martins

Orientador (es) Externo (s)

Mestre Carlos Daniel Correia Cruz

(CruzVet – Medicina de Produção)

Mestre Mário Rui Amaro

(SerVet – Serviços veterinários)

Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudos Integrado
Conducente ao Grau de Mestre em Medicina Veterinária da EUVG

À minha mãe, pilar da minha existência, dedico este trabalho.

Agradecimentos

Serve este capítulo para expressar os meus mais sinceros agradecimentos pelo apoio incondicional de todos os envolvidos na realização desta dissertação. Nada teria sido possível sem a presença daqueles a quem agora me remeto.

Ao meu orientador, Professor Doutor Nuno Carolino, agradeço a sua disponibilidade, celeridade e toda a ajuda que me prestou ao longo da realização deste trabalho.

À Professora Elisabete Martins, para além de todo o auxílio prestado, agradeço a paciência e disponibilidade demonstradas desde cedo.

À Professora Doutora Sofia Anastácio, um enorme obrigada pelo entusiasmo demonstrado e por despendar sempre do seu precioso tempo para dialogar comigo e me indicar qual o caminho a seguir. Sem dúvida que fez jus ao verdadeiro significado de “orientadora”.

Aos meus orientadores externos, Professor Carlos Cruz e Doutor Mário Rui, agradeço por me terem recebido tão bem e por todos os conhecimentos transmitidos durante o estágio.

Agradeço no geral à minha família, por ter sido um pilar imprescindível durante todo este percurso académico. Sem eles a realização deste sonho jamais teria sido possível.

Ao meu pai, por ter sempre contribuído para a minha formação.

À minha avó Isabel, pela sua infindável bondade e disponibilidade, por acreditar mais em mim que eu própria e especialmente, por ter sempre prontas palavras que me aquecem o coração.

À minha avó Maria José, o meu muito obrigada por me facilitar sempre a vida em todos os sentidos, pelo seu carinho, sem nunca lhe faltar a paciência e pelos maravilhosos almoços que me preparava enquanto trabalhava.

À minha mãe, pela educação que me deu e pelo seu exemplo que fala tão alto. Agradeço ainda por ser a melhor pessoa que tenho na vida, por ser um exemplo de coragem e resiliência, por me apoiar e incentivar incondicionalmente e por todo o seu carinho. Não existem palavras que descrevam o quão grata lhe estou. A ela, dedico-lhe todo este percurso!

À Rita Coelho, que me acompanhou diariamente na realização desta dissertação, por ter lidado com todas as minhas instabilidades emocionais e pela enorme ajuda que me deu ao longo da realização da mesma. A ti, o meu eterno e sincero agradecimento!

À Mia, uma das melhores amigas que Coimbra me podia ter dado, agradeço-lhe pelo facto de mesmo longe estar sempre presente. Obrigada por permaneceres na minha vida!

Ao Sandro, Pedro, Vítor, João e Ricardo, obrigada por terem feito parte deste longo percurso e agradeço ainda todos os bons momentos que partilhámos.

À Bruna, Carolina e Patrícia, amigas de uma vida, agradeço-vos simplesmente por existirem e por me apoiarem incondicionalmente.

Ao Xico e à Gisela, meus segundos pais, o meu profundo agradecimento por terem aparecido na minha vida e por a terem tornado mais simples e bonita!

Ao Júnior, o meu maior companheiro de quatro patas, pela assiduidade com que marcava presença para me fazer companhia durante longas horas, ainda que a dormir.

Índice

Agradecimentos	v
Índice	vi
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Lista de Siglas e Acrónimos	viii
Página de Título	1
Resumo	2
<i>Abstract</i>	3
1. Introdução	4
2. <i>Coxiella burnetii</i> : o agente etiológico de Febre Q	5
3. Estratégia de infecção	7
4. Manifestações clínicas da infecção	8
4.1. No Homem	8
4.2. Em animais	8
4.2.1. Ruminantes	9
5. A epidemiologia de <i>Coxiella burnetii</i>	9
5.1. Hospedeiros recetivos	11
5.2. Vias de eliminação	11
5.3. Formas de transmissão	12
5.4. Vias de entrada	13
6. Febre Q: uma Zoonose	13
6.1. Os Ruminantes domésticos e a infecção no Homem	15
7. A importância do leite na disseminação de infecção	16
8. Considerações finais	18
Bibliografia	19

Índice de Figuras

Figura 1 - Ciclo de desenvolvimento intracelular de <i>Coxiella burnetii</i> em células eucariotas.....	6
Figura 2 - Taxa de notificação de casos de Febre Q em humanos em cinco países europeus entre 2010 e 2019.	9

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Prevalência de <i>Coxiella burnetii</i> em explorações de ruminantes de leite.	10
--	----

Lista de Siglas e Acrónimos

CCV – do inglês *Coxiella-Containing Vacuole*

CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês *Center for Disease Control and Prevention*)

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (do inglês *European Food Safety Authority*)

FAO – Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (do inglês *Food and Agriculture Organization*)

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (do inglês *European Centre for Disease Prevention and Control*)

LCV – do inglês *Large Cell Variant*

LPS – Lipopolissacáridos

ONU – Organização das Nações Unidas

rRNA – Ácido Ribonucleico ribossómico

SCV – do inglês *Small Cell Variant*

SDC – do inglês *Small Dense Cell*

TLR – Recetores do tipo Toll (do inglês *toll like receptor*)

CD47 – Proteína associada à integrina

CR3 – Recetor da fração 3 do complemento

°C – Graus Celsius

µm – Micrómetro

***Coxiella burnetii* em Leite de Ruminantes: Um Potencial Problema de Saúde Pública?**

Rafaela Carvalho^a, Sofia Anastácio^a, Elisabete Martins^a, Nuno Carolino^{a,b}

^a Departamento de Ciências Veterinárias, Escola Universitária Vasco da Gama e Centro de Investigação Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (rafa.887@hotmail.com; sofia.anastacio@euvq.pt; elisabete.martins@euvq.pt; nuno.carolino@euvq.pt)

^b Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P. Polo de Investigação da Fonte Boa. 2005-048 Vale de Santarém, Portugal. da instituição

Resumo

Coxiella burnetii é uma bactéria gram-negativa intracelular obrigatória, responsável pelo aparecimento da Febre Q em humanos e Coxielose nos animais. Os ruminantes domésticos são considerados reservatórios de infecção constituindo a principal fonte de infecção para humanos que ocorre predominantemente através da inalação de aerossóis contaminados.

Os animais infetados eliminam a bactéria para o ambiente através dos produtos do parto ou aborto, das fezes, urina e leite. Considerando que a bactéria apresenta elevada estabilidade, mesmo em condições ambientais adversas, a transmissão pode ocorrer não apenas por via direta, como também por via indireta ou mesmo vetorial.

Sendo o leite uma via de eliminação importante em ruminantes, e considerando que o leite não pasteurizado e os produtos derivados do mesmo, são consumidos em diferentes partes do mundo; a possibilidade de existir transmissão pela por via oral, nomeadamente através da ingestão de leite não pasteurizado, é possível, mas é ainda um assunto controverso para a comunidade científica.

Na Europa, por exemplo, vários tipos de queijo com elevada qualidade gastronómica são confeccionados com leite não pasteurizado. Isto gera algumas preocupações acerca do aparecimento de surtos de Febre Q entre a população humana derivado do consumo destes produtos. Apesar de a infecção por via oral em humanos por *C. burnetii* permanecer um aspeto que requer investigação adicional, vários estudos recentes comprovaram a presença e a viabilidade da bactéria em amostras de leite e queijo. Apesar da evidência não conclusiva da ocorrência de infecção resultante da ingestão de leite não pasteurizado e seus sub-produtos, deve ser dada particular atenção às atividades ocupacionais como a ordenha e outras associadas à manipulação de leite cru. É assim necessário incrementar a perceção da importância da pasteurização na segurança alimentar.

O presente trabalho pretende realizar uma reflexão relativamente à Febre Q, suas fontes de infecção e riscos associados à infecção.

Palavras-chave: Febre Q, zoonose ocupacional, leite cru, fontes de infecção

Abstract

Coxiella Burnetti is a Gram-negative obligate intracellular bacterium that is responsible for Q fever in humans and Coxiellosis in animals. Domesticated ruminants are considered reservoirs of infection, constituting in that way the main source of infection for humans, which occurs predominantly through inhalation of contaminated aerosols.

Infected animals shed the bacteria onto the environment via parturition and miscarriage as well as faeces, urine, and milk. Bearing in mind that this bacterium proves to be highly stable, even in adverse environmental conditions, transmission may occur directly, indirectly, or even vectorially.

Milk as a relevant route by which ruminants shed the bacteria and considering that unpasteurized milk and derived products are consumed in different parts of the world, the possibility of oral transmission, particularly through the ingestion of unpasteurized milk, is feasible but it still controversial within the scientific community.

In Europe for instance there are numerous varieties of cheese, of very high gastronomic quality, which are manufactured with unpasteurized milk. This raises some concerns with regards to the emergence Q Fever outbreaks in human population as consequence of ingesting these products. Despite the subject of *C. Burnetii* ability to cause human infection by means of ingestion requiring additional investigations, several recent studies corroborated the presence and viability of the bacteria in several milk and cheese samples. Regardless of inconclusive evidence of infection occurrence resulting from the ingestion of unpasteurized milk and its by-products, special attention should be paid to occupational activities such as milking and others associated with the handling of raw milk. It is therefore pertinent to raise awareness of the relevance of pasteurization in promoting/guaranteeing food safety.

The present work aims to reflect on Q fever, its infection sources, and associated risks.

Key-words: *Q fever, occupational zoonosis, raw milk, sources of infection*

1. Introdução

O século XXI é considerado a “era da globalização e urbanização”, pelo crescente aumento da população e do número de animais (Libera *et al.*, 2022). Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU) prevê-se que a população mundial, atualmente com 7.9 bilhões de pessoas (Mateti *et al.*, 2022), chegue aos 9,7 bilhões até 2050 (ONU, 2019). Segundo a Organização para a Alimentação e a Agricultura (FAO), a produção global terá de aumentar pelo menos em 50%, designadamente a produção animal, para que as necessidades alimentares ao nível mundial sejam supridas tanto na perspetiva nutricional como de segurança alimentar (García-Oliveira *et al.*, 2022). Nesta perspetiva, a necessidade de produção de ruminantes domésticos é global visando, sobretudo, a obtenção de produtos destinados ao consumo humano (Dominic & Meena, 2022).

A intensificação da produção animal poderá ter implicações quer ambientais, quer também na saúde animal e humana, estando, portanto, enquadradas no conceito One Health (Libera *et al.*, 2022). De facto, a intensificação da produção aumenta o risco de transmissão de agentes patogénicos, nomeadamente de agentes com carácter zoonótico (Stel *et al.*, 2022), constituindo uma ameaça crescente num contexto de Saúde Pública (Libera *et al.*, 2022).

Agentes bacterianos como *Leptospira* spp., *Salmonella* spp. ou *Yersinia* spp. são exemplo de agentes com potencial zoonótico associados a animais de produção (Etter *et al.*, 2019; Gruber *et al.*, 2021; Brown *et al.*, 2022; Libera *et al.*, 2022; Nichols *et al.*, 2022).

Entre 2007 e 2010, a Holanda, enfrentou o maior surto de Febre Q em humanos alguma vez reportado. Esta epidemia levou a que fossem reportados mais de 4000 casos de infeção, associados sobretudo à inalação de aerossóis contaminados, provenientes de explorações de caprinos (Brom & Vellema, 2009; Roest *et al.*, 2011; Bauer *et al.*, 2022;). Na sequência deste surto, foi elaborado um parecer científico pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), com vista à análise da situação epidemiológica da Febre Q nos vários países da Europa assim como um relatório tendo em vista a harmonização das metodologias a utilizar em estudos epidemiológicos por forma a permitir a comparação entre países (EFSA, 2010; Sidi-Boumedine *et al.*, 2010).

A Febre Q é uma zoonose com ocorrência mundial, causada por *Coxiella burnetii*. Esta bactéria apresenta um largo espectro de hospedeiros e uma grande capacidade de resistência no meio ambiente (Bauer *et al.*, 2022). Entre os hospedeiros recetivos encontram-se os ruminantes domésticos. Estes são considerados hospedeiros reservatório, apresentando muitas vezes uma infeção assintomática e excretando elevada concentração de bactérias, sobretudo em épocas de parto (Vellema *et al.*, 2021).

Este trabalho visa apresentar uma revisão sobre a Febre Q enquanto infeção zoonótica focando o papel dos ruminantes domésticos na transmissão e abordando o potencial risco associado ao leite.

2. *Coxiella burnetii*: o agente etiológico de Febre Q

A Febre Q foi descrita pela primeira vez em 1935, por Edward Derrick, aquando da ocorrência de um surto de doença de origem desconhecida entre trabalhadores de um matadouro situado em Queensland, Austrália (Abeykoon *et al.*, 2021). Derrick começou por descrever detalhadamente a doença tendo sido designada de Febre Q, em 1937 (Maurin & Raoult, 1999).

O agente etiológico foi inicialmente classificado como pertencente à ordem Rickettsiales, família Rickettsiaceae e género *Rickettsia* (Maurin & Raoult, 1999). Porém, estudos filogenéticos posteriores, baseados na sequência 16S do rRNA, permitiram integrar o género *Coxiella* na classe Gama *Proteobacteria* visto que apresenta uma homologia genética superior em relação aos géneros *Legionella* e *Francisella* comparativamente ao género *Rickettsia* (Chakrabarty *et al.*, 2021). Atualmente, *C. burnetii* pertence à ordem Legionellales, família Coxiellaceae e género *Coxiella* (Gharban & Yousif, 2021). Durante alguns anos *C. burnetii* foi considerada a única espécie do género *Coxiella*. Porém, recentemente, foram identificadas outras espécies designadamente *Coxiella cheraxi*, identificada em lagostins (Davidovich *et al.*, 2022), *Coxiella avium* em aves (Ebani & Mancianti, 2022) e *Coxiella massiliensis*, identificada em ixodídeos e cujo potencial zoonótico não foi ainda confirmado (Vaca *et al.*, 2022).

C. burnetii é uma bactéria intracelular obrigatória, replicando-se no interior de células eucariotas (Basanisi *et al.*, 2022; Menadi *et al.*, 2022). Morfologicamente, *C. burnetii* é um pequeno bastonete pleomórfico (Ebani & Mancianti, 2022), com 0.2-0.4 µm de diâmetro e 0.1-1.0 µm de comprimento (Basanisi *et al.*, 2022) cuja parede celular apresenta características semelhantes à das bactérias de Gram negativo, apesar de apresentar uma fraca afinidade para os corantes utilizados na coloração de Gram (Menadi *et al.*, 2022).

Durante o seu ciclo de desenvolvimento celular (Figura 1), *C. burnetii* apresenta três formas morfolologicamente distintas: a “*Large-cell variant*” (LCV), a “*Small-Cell Variant*” (SCV) e a “*Small Dense Cell*” (SDC) (Espana *et al.*, 2020). A LCV é uma forma metabolicamente ativa e replicativa de *C. burnetii* encontrada no meio intracelular (Abeykoon *et al.*, 2021). A SCV é uma forma infetante para células alvo, resistente no meio extracelular sendo libertada aquando da lise das células infetadas (Basanisi *et al.*, 2022). A SDC, uma estrutura semelhante a um esporo, é também uma forma extracelular resistente, formada por um processo semelhante à esporulação, sendo também uma forma infetante (Espana *et al.*, 2020). A elevada estabilidade das formas extracelulares, SCV e SDC, permitem que esta bactéria mantenha a sua infecciosidade por períodos superiores a um ano no meio ambiente (Espana *et al.*, 2020; Dobos *et al.*, 2021).

No meio ambiente, *C. burnetii* tem elevada capacidade de resistir à dessecação, ao calor, à radiação ultravioleta e a múltiplos agentes com ação desinfetante tais como formalina a 0,5%, fenol a 1% e hipoclorito (Devaux *et al.*, 2020; Bauer *et al.*, 2022).

As principais células alvo de *C. burnetii* são macrófagos e monócitos (Kounatidis *et al.*, 2021). Após a entrada da forma infetante na célula alvo (Wittwer *et al.*, 2022), através de um processo de fagocitose (Espana *et al.*, 2020), inicia-se a formação de uma estrutura semelhante a um fagolisossoma,

denominado “*Coxiella-containing vacuole*” (CCV) (Steiner *et al.*, 2021; Clemente *et al.*, 2022). O CCV apresenta no seu interior um pH ácido (pH<5) e enzimas hidrolíticas, adquiridas através da fusão entre o mesmo com outras vesículas (Miller *et al.*, 2019). O pH ácido do meio ativa o metabolismo de *C. burnetii*, atuando como estímulo para a diferenciação da SCV em LCV, com conseqüente replicação do agente por fissão binária (Melgar *et al.*, 2017; Basanisi *et al.*, 2022).

A replicação das LCV leva ao aumento do tamanho do CCV que ocupa quase a totalidade do citoplasma. Nesta fase, ocorre a diferenciação de SCV e SDC que são libertadas para o meio extracelular durante a lise da célula (Arricau-Bouvery & Rodolakis, 2005; España *et al.*, 2020). Estas formas podem voltar a ser fagocitadas por células eucariotas reiniciando assim o ciclo de infecção celular (Espana *et al.*, 2020; Basanisi *et al.*, 2022).

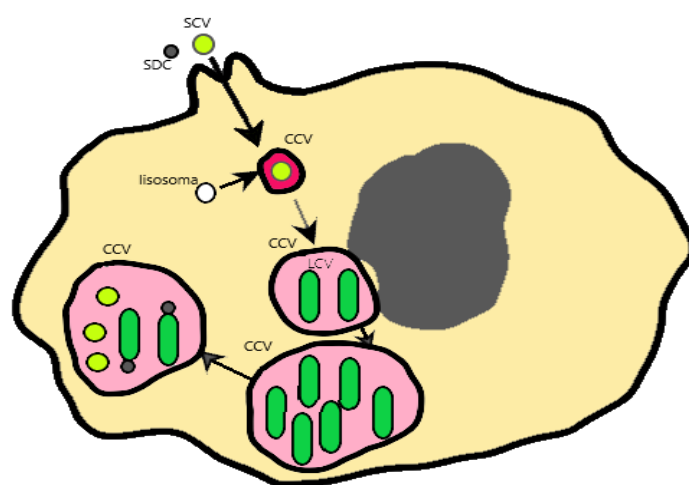


Figura 1 - Ciclo de desenvolvimento intracelular de *Coxiella burnetii* em células eucariotas.
(SDC – Small Dense Cell; SCV – Small Cell Variant; LCV – Large Cell Variant; CCV – Coxiella Containing Vacuole)

Antigenicamente *C. burnetii* apresenta duas fases, determinadas por alterações na composição dos lipopolissacáridos (LPS) da parede celular (Bauer *et al.*, 2022). A variação antigénica entre as duas fases tem origem numa mutação que origina uma modificação irreversível na estrutura dos LPS e que tem impacto na virulência da bactéria (Beare *et al.*, 2018). As bactérias em fase I apresentam os LPS com uma estrutura completa enquanto as bactérias em fase II possuem LPS com uma estrutura incompleta (Arricau-Bouvery & Rodolakis, 2005). As bactérias em fase I são consideradas formas virulentas enquanto as bactérias em fase II são consideradas não virulentas sendo normalmente descritas em condições *in vitro* (Bauer, Knittler, Prüfer, *et al.*, 2021). A virulência de *C. burnetii* está assim associada à composição dos LPS, que determina o mecanismo de entrada do agente nas células alvo assim como a sua sobrevivência no interior da célula (Zarza *et al.*, 2021).

O mecanismo de entrada de *C. burnetii* nas células alvo do hospedeiro é diferente consoante a fase antigénica (Raoult *et al.*, 2005; Eldin *et al.*, 2017). As bactérias em fase I, ligam-se aos recetores do tipo Toll (TLR) 4, a uma proteína associada à integrina (CD47) e aos recetores da integrina $\alpha\beta 3$. As bactérias em fase II, ligam-se aos recetores TLR 4 e TLR 2, ao recetor da fração 3 do complemento

(CR3) e aos recetores da integrina $\alpha\beta3$. Após a ligação do agente aos recetores, a entrada na célula ocorre por fagocitose e pinocitose (Dragan & Voth, 2020). A eficiência da fagocitose depende da ativação do recetor CR3 através da integrina $\alpha\beta3$ e da proteína associada à integrina (CD47) (Abnave *et al.*, 2017). *C. burnetii* em fase I estabelece uma ligação com a integrina $\alpha\beta3$ e com CD47 mas não com CR3, havendo uma menor eficácia da fagocitose. Por outro lado, *C. burnetii* a fase II liga-se a CR3 sendo fagocitada de forma mais eficaz (Maurin & Raoult, 1999).

A fase antigénica também interfere com fenómenos e processos intracelulares. As bactérias em fase I sobrevivem e replicam-se ao nível intracelular enquanto as bactérias em fase II são inativadas e eliminadas de forma eficiente (Abnave *et al.*, 2017).

C. burnetii apresenta-se como uma bactéria virulenta com uma baixa dose infetante. Em humanos, considera-se que a infeção pode ocorrer com apenas entre uma e dez bactérias (Mwololo *et al.*, 2022). Porém, apesar da sua baixa dose infetante, o sucesso e a severidade da infeção dependem da via de entrada (Miller *et al.*, 2021).

A elevada virulência, a baixa dose infetante e a elevada resistência no meio ambiente de *C. burnetii*, permitindo a ampla disseminação por via aérea, sustentam a sua classificação pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) como um agente de bioterrorismo pertencente à lista B (Patsatzis *et al.*, 2022).

A sequenciação completa do genoma de *C. burnetii* foi publicado em 2003 (Seshadri *et al.*, 2003) e, até à data, foram identificados 74 genótipos diferentes da bactéria (Fu *et al.*, 2022). A genotipagem de *C. burnetii* é útil na medida em que permite comparar as estirpes responsáveis pela infeção e estabelecer uma relação entre o genótipo, a virulência, a espécie animal e origem geográfica (Jodelko *et al.*, 2021; Kalaitzakis *et al.*, 2021). Desta forma, permite identificar as fontes de infeção e ajuda a estabelecer medidas de controlo, auxiliando na redução de casos durante um surto (Menadi *et al.*, 2022).

Os dados obtidos através da genotipagem e a sua comparação em bases de dados internacionais permite uma melhor compreensão da epidemiologia da Febre Q (Kalaitzakis *et al.*, 2021).

3. Estratégia de infeção

A infeção por *C. burnetii* ocorre sobretudo através da inalação de aerossóis contaminados (Ali *et al.*, 2022), sendo que os macrófagos alveolares são a primeira linha de defesa (Cordsmeier *et al.*, 2022). A capacidade dos macrófagos alveolares responderem de forma rápida e eficaz à infeção por *C. burnetii* é essencial numa fase inicial da infeção (Barry *et al.*, 2011). As infeções primárias muitas vezes são autolimitantes apesar de o agente não ser eliminado do organismo. A resposta mediada por células é essencial no controlo da infeção sendo que uma polarização do tipo M1 dos macrófagos é mais eficaz no controlo da infeção (Andoh *et al.*, 2007; Benoit *et al.*, 2008). A infeção pode evoluir para uma bacteriemia (Delaney *et al.*, 2021) e o agente atingir diversos órgãos tais como o fígado, baço e os pulmões (Maurin & Raoult, 1999) infetando e replicando-se em macrófagos (Stein *et al.*, 2005).

Em infeções durante gestação, ocorre uma replicação massiva da bactéria nos trofoblastos do alantocócion (Roest *et al.*, 2012). Assim, a infeção por *C. burnetii* durante a gestação resulta numa

infecção localizada com placentite necrosante e uma reação inflamatória neutrofílica (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021). Ainda, e em resultado de uma resposta imunitária, com síntese de anticorpos específicos, os imunocomplexos circulantes podem causar vasculite que, por sua vez, podem causar complicações obstétricas como morte fetal (Sánchez *et al.*, 2006). Verificou-se, no entanto, que a concentração de bactérias no organismo decresce de forma drástica após o parto (Roest *et al.*, 2012).

4. Manifestações clínicas da infecção

A primeira descrição da infecção por *C. burnetii* ocorreu em humanos tendo sido designada de Febre Q (Maurin & Raoult, 1999).

4.1. No Homem

A manifestação clínica associada à infecção por *C. burnetii* no Homem é caracterizada por um elevado polimorfismo (Maurin & Raoult, 1999) que dificulta o diagnóstico e pode contribuir para um subdiagnóstico (Mwololo *et al.*, 2022). O polimorfismo clínico da Febre Q está associado à virulência da estirpe infetante, a fatores inerentes ao hospedeiro (Thanamayooran *et al.*, 2022), à via de entrada e à dose infetante (Angelakis & Raoult, 2010).

Conforme revisto por Menadi *et al.* (2022), a infecção por *C. burnetii* pode ser assintomática (60%), mas também pode apresentar um quadro clínico agudo (40%) sendo que uma pequena percentagem evolui para um quadro de doença crónica (1 a 5%). O quadro clínico agudo pode estar associado a sintomas semelhantes a uma síndrome gripal, muitas vezes autolimitante (Farooq *et al.*, 2022). De entre os sinais clínicos associados a um quadro agudo de Febre Q destacam-se febre, dor de cabeça, mialgia, tosse e dor no peito (Mwololo *et al.*, 2022). Em alguns casos pode ocorrer hepatite, pneumonia atípica, sinais neurológicos e também alterações cardíacas (Menadi *et al.*, 2022; Winter & Campe, 2022). O quadro crónico de Febre Q foi recentemente substituído pela expressão complicações persistentes (Sivabalan *et al.*, 2021) que incluem endocardite, infeções de aneurismas vasculares, artrite, osteomielite e hepatite apresentando uma ocorrência rara (Sivabalan *et al.*, 2021).

4.2. Em animais

Em animais, devido ao pleomorfismo clínico associado à infecção por *C. burnetii*, distinto da manifestação descrita em humanos, a utilização do termo “Coxielose” é mais apropriado. Normalmente, em animais, a infecção ocorre de forma assintomática (Menadi *et al.*, 2022; Winter & Campe, 2022), não sendo muitas vezes considerada em diagnósticos diferenciais associados a alterações reprodutivas, nomeadamente em ruminantes (Saegerman *et al.*, 2022).

4.2.1. Ruminantes

Em ruminantes domésticos, *C. burnetii* atinge principalmente o útero e a glândula mamária (Chakrabarty *et al.*, 2021; Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021). Desta forma, a infeção de fêmeas gestantes resulta muitas vezes em abortos no último terço de gestação, metrite, quebras na produção de leite e nascimento de crias com baixo peso (Abeykoon *et al.*, 2021; Jodelko *et al.*, 2021).

Em bovinos além de aborto, pode ocorrer infertilidade, retenção placentária, metrite e, eventualmente, mastite (López-Gatius *et al.*, 2012; Dobos *et al.*, 2020; Rabaza, Fraga, *et al.*, 2021; Menadi *et al.*, 2022;).

Em pequenos ruminantes, o aborto é uma consequência comum da infeção por *C. burnetii* (Bauer *et al.*, 2022). Em caprinos, além do aborto, está descrita a ocorrência de infertilidade, nascimento de nados mortos e aumento da taxa de mortalidade neonatal que conduzem a perdas económicas significativas (Oliveira *et al.*, 2018).

5. A epidemiologia de *Coxiella burnetii*

C. burnetii é um agente zoonótico com distribuição mundial à exceção da Nova Zelândia (Saegerman *et al.*, 2022).

De acordo com os dados publicados pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), na União Europeia, entre 2010 e 2019, a taxa de casos notificados na população humana variou entre 0,1 e 0,3 casos por 10⁵ habitantes, sendo que desde 2014 tem sido registada uma taxa de 0,2 casos por 10⁵ habitantes (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC], 2021a). Desta forma, observa-se que após a grande epidemia de Febre Q nos Países Baixos, o número de casos reportados em humanos tem-se mantido estável com algumas variações mais localizadas, como resume a Figura 2.

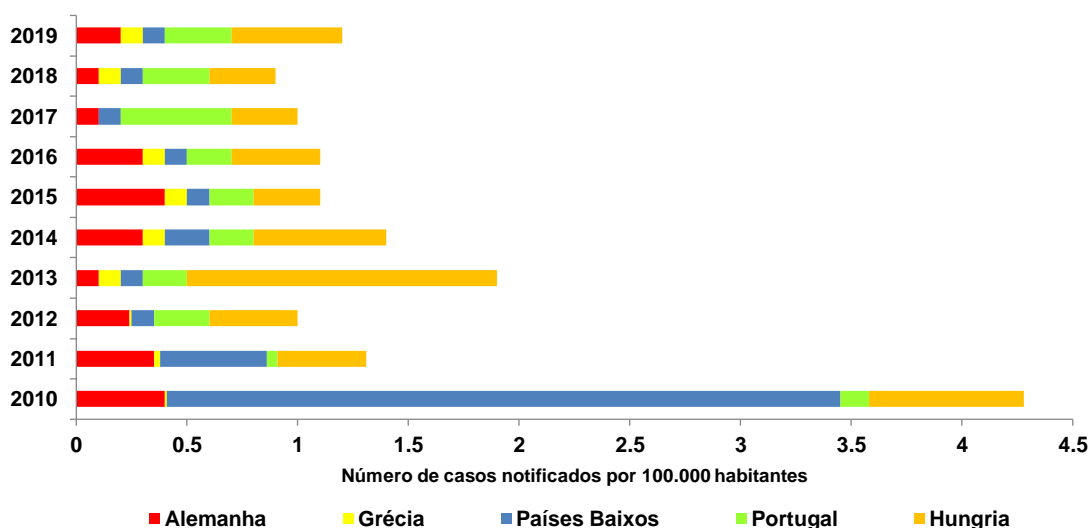


Figura 2 - Taxa de notificação de casos de Febre Q em humanos em cinco países europeus entre 2010 e 2019 (ECDC, 2021)

Os estudos de prevalência de infecção por *C. burnetii* são muito importantes para permitir monitorizar a infecção. Em 2010, a EFSA publicou um relatório científico com orientações para uma harmonização da metodologia na realização de estudos de prevalência serológica e molecular, por forma a permitir uma comparação dos resultados obtidos entre diferentes regiões e períodos de tempo (EFSA, 2010). Na tabela 1 encontra-se sistematizada informação relativa à prevalência de *C. burnetii* em amostras de leite de tanque de explorações de ruminantes de leite, em diferentes países.

Tabela 1 - Prevalência de *Coxiella burnetii* em explorações de ruminantes de leite.

País	Espécie	Método	Positividade (%)	Autor
Austrália	Caprinos	ELISA e PCR	10,0	Hou <i>et al.</i> , 2022
Argélia	Bovinos	PCR	9,0	Menadi <i>et al.</i> , 2022
Canadá	Bovinos	ELISA e PCR	47,3	Turcotte <i>et al.</i> , 2021
	Ovinos		69,6	
	Caprinos		66,7	
Colombia	Bovinos	PCR	45,5	Contreras <i>et al.</i> , 2015
Coreia do Sul	Bovinos	PCR	17,8	Seo <i>et al.</i> , 2018
Espanha	Ovinos	PCR	23,5	Álvarez-Alonso <i>et al.</i> , 2018
Estados Unidos da América	Bovinos	PCR	61,1	Bauer <i>et al.</i> , 2015
Grécia	Bovinos	PCR	33,8	Kalaitzakis <i>et al.</i> , 2021
Hungria	Bovinos	PCR	66,7	Gyuranecz <i>et al.</i> , 2012
Letónia	Bovinos	PCR	10,7	Boroduske <i>et al.</i> , 2017
Polónia	Bovinos	PCR	39,6	Szymańska-Czerwińska <i>et al.</i> , 2019
Portugal	Bovinos	PCR	20,0	Anastácio <i>et al.</i> , 2016

Em Portugal, a Febre Q é uma Doença de Declaração Obrigatória desde 1999, sendo que em humanos é reconhecido o seu subdiagnóstico, assim como a subnotificação da Febre Q. De acordo com os dados notificados apresenta uma taxa de incidência de 0,23 casos por 10⁵ habitantes entre 2010 e 2019, sendo mais frequente nas regiões centro e sul (ECDC, 2021; Monteiro *et al.*, 2021). Em animais, mais concretamente em ruminantes, na cidade de Barcelos, uma importante região na produção de leite no Norte de Portugal, a pesquisa de anticorpos em leite de tanque revelou uma taxa de prevalência de 61.1% em explorações de bovinos leiteiros (Pimenta *et al.*, 2015). Na região Centro, um estudo de seroprevalência em pequenos ruminantes revelou uma prevalência de 32.6% ao nível da exploração e 9,6% ao nível individual (Anastácio *et al.*, 2013). No distrito de Viseu, em 2015, foram pesquisados anticorpos em 78 amostras de leite de tanque de explorações distintas, tendo-se verificados que 10,2% apresentavam anticorpos anti-*C. burnetii*. As mesmas explorações foram testadas em 2016 e verificou-se um aumento de 15,4% das amostras positivas (Cruz *et al.*, 2018).

A ocorrência de infecção por *C. burnetii* pode apresentar uma variação sazonal. Esta sazonalidade está relacionada com o aumento da excreção bacteriana em animais no momento do parto (Espí *et al.*, 2021; Basanisi *et al.*, 2022). Assim, no hemisfério Norte esta variação sazonal relacionada com a época de

partos conduz ao aumento do número de novos casos de infeção na Primavera (Asamoah *et al.*, 2021; Espí *et al.*, 2021). Em 2018, na União Europeia, foi ainda observado um padrão sazonal que envolveu um aumento no número de casos durante os meses da primavera e verão, à semelhança do que ocorreu em anos anteriores (ECDC, 2021). Também nos Estados Unidos da América, os casos agudos de Febre Q atingem um pico entre março e maio (Asamoah *et al.*, 2021).

5.1. Hospedeiros recetivos

C. burnetii é um agente patogénico ubiqüitário capaz de infetar diversas espécies animais e também o Homem (Gharbi, 2021). Esta bactéria pode infetar não apenas ruminantes, domésticos e selvagens, como também suídeos, equídeos, leporídeos, canídeos, felídeos, aves, répteis, peixes e também artrópodes (Acharya *et al.*, 2022; Patsatzis *et al.*, 2022).

Na Austrália, um aumento do número de casos de Febre Q sem histórico de exposição ocupacional aos ruminantes domésticos, originou a pesquisa de outra potencial fonte de infeção, que poderiam ser os animais de companhia (Archer *et al.*, 2017). Entre os animais de companhia, os gatos parecem ser uma fonte de infeção humana mais relevante quando comparados com os cães (Abdel-Moein & Zaher, 2021).

A ocorrência de infeção por *C. burnetii* em aves encontra-se reportada desde a década de 1950 (Ebani & Mancianti, 2022). Vários estudos têm contribuído para o aumento do conhecimento sobre o papel das aves na epidemiologia desta bactéria (Stein & Raoult, 1999; Martinov, 2007; Astobiza *et al.*, 2011; Berthová *et al.*, 2016; Ebani *et al.*, 2019).

No que respeita aos artrópodes, nomeadamente ixodídeos, *C. burnetii* destaca-se pelo número de espécies às quais já foi associada, tendo sido identificada em mais de 40 espécies (Borawski *et al.*, 2020; Elsohaby *et al.*, 2021). Os ixodídeos são desta forma considerados um importante reservatório deste agente zoonótico (Elsohaby *et al.*, 2021). No entanto, estes vetores são sobretudo importantes na transmissão do agente entre animais domésticos e selvagens e na manutenção do ciclo de infeção silvestre (M. Sánchez *et al.*, 2021).

C. burnetii pode infetar um largo espectro de espécies animais, mas os ruminantes domésticos são os principais reservatórios representando uma importante fonte de infeção para o Homem (Basanisi *et al.*, 2022).

5.2. Vias de eliminação

Em animais infetados *C. burnetii* é excretada sobretudo através das membranas e dos fluídos fetais eliminados durante o parto ou aborto, secreções vaginais, sémen, leite, urina e fezes (Elsohaby *et al.*, 2021; Mangena *et al.*, 2021; Vellema *et al.*, 2021; Wittwer *et al.*, 2022). No momento do parto, verifica-se que o agente patogénico é eliminado em elevadas concentrações, contudo a carga bacteriana é muito superior quando ocorre aborto (Álvarez-Alonso *et al.*, 2020; Bauer *et al.*, 2022).

A dinâmica da excreção de *C. burnetii* difere entre ruminantes no que respeita à via, concentração, duração e frequência. Em bovinos, a bactéria é eliminada quase exclusivamente através do leite, nos caprinos é maioritariamente excretada no leite e nos ovinos, nas fezes, secreções vaginais e leite (Barlozzari *et al.*, 2020). De um modo geral, em ruminantes a eliminação de *C. burnetii* no leite ocorre durante vários meses, sendo mais prolongada em bovinos e caprinos do que em ovinos (Barandika *et al.*, 2019; Chakrabarty *et al.*, 2021; Basanisi *et al.*, 2022), sendo que em bovinos pode prolongar-se por dois períodos de lactação sucessivos. Em ovinos, a eliminação ocorre num período de tempo mais limitado, geralmente de 1 a 8 dias após o parto ou aborto (Barandika *et al.*, 2019; Chakrabarty *et al.*, 2021; Rabaza, Fraga, *et al.*, 2021; Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021).

A nível mundial, foi detetada a presença de animais excretadores de *C. burnetii* no leite em 51,4% e 94,3% das explorações estudadas (Barandika *et al.*, 2019).

Estudos realizados em bovinos revelaram que mesmo animais assintomáticos e/ou seronegativos podem eliminar *C. burnetii* no leite. A prevalência de *C. burnetii* em amostras de leite de tanque em bovinos é elevada (Tagesu, 2019; Rabaza, Fraga, *et al.*, 2021).

5.3. Formas de transmissão

Considerando as características do agente, a excreção do agente pelos animais infetados tem como consequência a contaminação do ambiente em que se encontram (Álvarez-Alonso *et al.*, 2020; Patsatzis *et al.*, 2022).

A transmissão de *C. burnetii* pode ocorrer de forma direta, indireta ou através de vetores (Ali *et al.*, 2022; Meletis *et al.*, 2022).

A transmissão direta ocorre através do contacto com secreções, excreções e/ou produtos do parto (Winter *et al.*, 2021) podendo ocorrer entre animais e/ou entre animais e Homem (e.g., contacto e/ou manuseamento de placentas contaminadas); sendo que a forma de transmissão direta mais frequente ocorre através da formação de aerossóis a partir de materiais contaminados (Álvarez-Alonso *et al.*, 2020; Farooq *et al.*, 2022; Patsatzis *et al.*, 2022; Winter & Campe, 2022). A transmissão venérea é possível, mas pouco frequente, estando relacionada com a presença do agente no sémen e/ou secreções vaginais (Jodelko *et al.*, 2019; Mangena *et al.*, 2021). No Homem, encontra-se ainda descrita a transmissão através de transfusões sanguíneas (Farooq *et al.*, 2022; Winter & Campe, 2022).

A estrutura celular de *C. burnetii*, designadamente a sua forma resistente SCV, permite a sobrevivência por longos períodos de tempo no meio ambiente, resistindo à dessecação e às variações de temperatura (Ebani & Mancianti, 2022). Estas propriedades, além de contribuírem para a sua elevada estabilidade, permitem também que seja disseminada por longas distâncias (Patsatzis *et al.*, 2022). Tanto no Homem como nos animais, a transmissão aérea representa a forma de transmissão mais importante (Mangena *et al.*, 2021; Meletis *et al.*, 2022). *C. burnetii* é assim facilmente disseminada pelo vento, associada a aerossóis ou poeiras, podendo infetar novos hospedeiros a uma distância entre 10 e 18 quilómetros (Winter *et al.*, 2021; Ali *et al.*, 2022; Vaca *et al.*, 2022). O vento contribui assim para a

transmissão do agente entre explorações e permite a dispersão de *C. burnetii* para outras populações relativamente próximas (Vourvidis *et al.*, 2021; Winter *et al.*, 2021).

Os ixodídeos assumem um papel importante na transmissão vetorial contribuindo para a disseminação e manutenção do ciclo silvestre de *C. burnetii* (Elsohaby *et al.*, 2021). No vetor, a bactéria localizando-se no intestino e na hemolinfa (Borawski *et al.*, 2020), sendo ativamente excretada através das fezes e saliva (Ebani & Mancianti, 2022). Assim durante a refeição no hospedeiro, o vetor pode transmitir *C. burnetii* através da mordedura, inoculando o agente juntamente com a saliva (Borawski *et al.*, 2020; Körner *et al.*, 2021). Porém, e uma vez que também ocorre excreção através das fezes, estas quando contaminadas podem constituir uma fonte de contaminação ambiental (Elsohaby *et al.*, 2021).

5.4. Vias de entrada

Das evidências epidemiológicas e experimentais existentes, a inalação de aerossóis contaminados é a principal via de entrada de *C. burnetii* em hospedeiros recetivos (Elsohaby *et al.*, 2021; Basanisi *et al.*, 2022). A entrada do agente por via oral (i.e., por ingestão) é também possível, mas parece ter menor importância (Roshan Priyantha, 2021), apesar da evidência de contaminação ambiental que contribui para a presença de *C. burnetii* em pastos, feno e palha (Pexara *et al.*, 2018; Winter & Campe, 2022).

6. Febre Q: uma Zoonose

Zoonoses são infecções transmitidas mutuamente entre animais e o Homem (Stel *et al.*, 2022). As epidemias de febre Q são um exemplo de doença que resulta da interação entre humanos e os animais de produção (Kalaizakis *et al.*, 2021).

A Febre Q é uma zoonose de ocorrência mundial, apresentando um impacto tanto na produção animal como na saúde pública. Os ruminantes domésticos são considerados o reservatório para a infecção humana (Ali *et al.*, 2022; Saegerman *et al.*, 2022). O impacto da infecção por *C. burnetii* em saúde pública assim como o seu impacto na produção animal contribuem para o reconhecimento da Febre Q com uma das zoonoses mais importantes (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021).

Algumas características inerentes às explorações e aos animais podem influenciar a dinâmica da transmissão de *C. burnetii* (Turcotte *et al.*, 2021). Tanto em bovinos como em pequenos ruminantes, existe uma correlação positiva entre o tamanho do rebanho e a prevalência de *C. burnetii*, tendo sido demonstrada uma associação entre o tamanho do rebanho, a densidade animal e o aumento do risco de infecção por *C. burnetii* (Rabaza, Fraga, *et al.*, 2021). Portanto, uma maior densidade animal está associada a uma maior seropositividade, por aumentar o número de fontes de contaminação e pela maior disseminação do agente através de poeiras e aerossóis (Elsohaby *et al.*, 2021; Vourvidis *et al.*, 2021).

Outros fatores como a localização da exploração e a proximidade das mesmas a outras explorações infetadas, em zonas com elevada densidade animal, ventos fortes, paisagem aberta, baixa humidade e com temperaturas altas aumentam o risco de infecção por *C. burnetii* (Turcotte *et al.*, 2021).

A Febre Q é considerada uma zoonose ocupacional uma vez que as ocupações que promovam um contacto com animais ou produtos de origem animal, podem aumentar a probabilidade de ocorrência de infeção (Acharya *et al.*, 2022; Boni *et al.*, 2022). O contacto, direto ou indireto, com ruminantes aumenta o risco de infeção devido ao contacto com materiais potencialmente contaminados (Groten *et al.*, 2020; Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021). Os trabalhadores em explorações pecuárias e os médicos veterinários são um grupo com risco, dado o contacto diário com animais potencialmente infetados, acrescendo esse risco durante as épocas de partos (Bauer *et al.*, 2022; Tan *et al.*, 2022). Vários estudos revelaram uma maior taxa de seropositividade em médicos veterinários, estudantes de medicina veterinária e trabalhadores de um laboratório de diagnóstico veterinário (Duplaix *et al.*, 2021; Rabaza, Giannitti, *et al.*, 2021). Foi demonstrado também, que trabalhadores em matadouros que contactaram com animais infetados contraíram Febre Q, apesar do uso de equipamentos de proteção individual (Vellema *et al.*, 2021).

Apesar do carácter ocupacional associado à infeção humana, verificou-se que numa população sem contacto com animais ou produtos de origem animal, pode também ocorrer infeção por *C. burnetii*. Esta ocorrência está relacionada com a elevada estabilidade da bactéria e com a possibilidade de ser veiculada através do vento por distâncias consideráveis (Vourvidis *et al.*, 2021; Acharya *et al.*, 2022). Além disso, as aves, nomeadamente aves silvestres, podem constituir uma fonte de contaminação ambiental e originar a ocorrência de surtos de infeção humana em áreas urbanas (Ebani & Mancianti, 2022).

Se por um lado as atividades ocupacionais aumentam a probabilidade de ocorrência de infeção (Acharya *et al.*, 2022), as atividades recreativas poderão constituir também um risco para a infeção por *C. burnetii* (Espí *et al.*, 2021). Em 2008, no decorrer de dois casos de doença associados à infeção por *C. burnetii*, um aborto e o nascimento de um nado morto em antílopes do jardim zoológico de Lisboa, confirmou-se a presença de *C. burnetii*. A deteção da bactéria no jardim zoológico, onde os visitantes estão em contacto com os animais, torna a sua transmissão para os seres humanos, através de aerossóis ou artrópodes, uma possibilidade que gera algumas preocupações (Clemente *et al.*, 2008). Também as quintas pedagógicas são muitas vezes o local de eleição para a realização de atividades de lazer por pessoas que vivem em zonas urbanas. Num estudo realizado em 2015, numa cidade francesa, verificou-se a ocorrência de um surto em humanos relacionado com a visita a uma quinta pedagógica onde se encontravam animais infetados por *C. burnetii* (Tissot-Dupont *et al.*, 2005). Também na Alemanha, uma ovelha infetada esteve na origem de um surto de Febre Q numa feira de agricultores. Como consequência deste surto foi recomendado não expor ovelhas ao público durante o último trimestre da gestação (Porten *et al.*, 2006).

A contaminação ambiental associada à excreção de *C. burnetii* pelos animais infetados e a sua persistência mesmo após descontaminação ambiental contribuem para a manutenção da infeção numa determinada área geográfica (Byeon *et al.*, 2022).

6.1. Os Ruminantes domésticos e a infecção no Homem

Os ruminantes domésticos destacam-se como os principais reservatórios de infecção para humanos (Saegerman *et al.*, 2022). Apesar de nestes animais a infecção ser muitas vezes assintomática (Bauer *et al.*, 2022), a manifestação clínica centra-se em alterações reprodutivas em ruminantes com eliminação do agente através de secreções e excreções em maior concentração no período do parto (Winter *et al.*, 2021). Os ruminantes domésticos têm sido associados a vários surtos de infecção em humanos, pelo que a deteção precoce de infecção em animais e o seu controlo é muito importante (Bauer *et al.*, 2022; Menadi *et al.*, 2022).

Entre 2007 e 2011, nos Países Baixos, ocorreu a maior epidemia de Febre Q alguma vez reportada com mais de 4000 casos notificados. Este surto teve origem na infecção de explorações de caprinos de leite (Vellema *et al.*, 2021; Bauer *et al.*, 2022). Estudos de genotipagem permitiram identificar um genótipo dominante nas diferentes explorações de ruminantes, concluindo que a transmissão entre explorações é/foi possível (Bauer, Knittler, Herms, *et al.*, 2021). Nos Países Baixos, a genotipagem das estirpes ali presentes, permitiu concluir que os caprinos seriam a fonte de infecção mais provável, dada a grande semelhança genotípica entre *C. burnetii* proveniente de caprinos e humanos (Tilburg *et al.*, 2012).

Em Zhuhai, no sul da China, entre 2018 e 2019, 138 pacientes foram diagnosticados com Febre Q, devido a um surto com origem num matadouro de caprinos e bovinos. Estudos filogenéticos permitiram concluir que as estirpes presentes nos humanos, bovinos e cabras durante o surto em Zhuhai eram semelhantes entre si e que o genótipo estava associado a caprinos, sugerindo que as estirpes de *C. burnetii* identificadas nos pacientes de Zhuhai tiveram origem em cabras infetadas (Huang *et al.*, 2021). Os ovinos também foram associados à infecção em humanos quando, em 2014, na Suíça, foi reportada a ocorrência de 14 casos de Febre Q cuja fonte de infecção foi um rebanho de 400 ovelhas (Bellini *et al.*, 2014). Na Alemanha, um estudo revelou que os pequenos ruminantes infetados por *C. burnetii*, são considerados o reservatório mais importante para a infecção humana (Winter & Campe, 2022). Na maioria dos surtos de Febre Q é reportado a associação aos pequenos ruminantes (Tagesu, 2019). Assim, de entre os ruminantes domésticos, os caprinos e os ovinos parecem ter um papel preponderante enquanto reservatórios de *C. burnetii*, principalmente durante a época de partos (Espí *et al.*, 2021; Gharbi, 2021). Recentemente, foram comparadas as diferentes vias de excreção entre as diferentes espécies de ruminantes domésticos e concluiu-se que estas podem explicar a maior associação entre os surtos humanos e os ovinos (Farooq *et al.*, 2022).

Nos pequenos ruminantes, os fluídos e membranas eliminadas durante o parto são a principal via de excreção de *C. burnetii*. Nos bovinos, a principal via de excreção é o leite (Rodolakis *et al.*, 2007; Barlozzari *et al.*, 2020; Rabaza, Fraga, *et al.*, 2021). Nestes, o úbere e os linfonodos retromamários podem permanecer infetados por 20 meses ocorrendo excreção de *C. burnetii* através do leite, que pode variar entre vários meses a anos ou podem ficar cronicamente infetados e excretar o agente durante duas gestações consecutivas (Tagesu, 2019).

De facto, existem diferenças em relação às vias de excreção e à concentração de *C. burnetii*, entre caprinos, ovinos e bovinos (Vellema *et al.*, 2021). Um estudo experimental mais recente reforçou as conclusões de Rodolakis *et al.* (2007) concluindo também que os bovinos e os caprinos excretam *C. burnetii* maioritariamente através do leite enquanto os ovinos excretam principalmente nas fezes e secreções vaginais (Farooq *et al.*, 2022). Dada a existência de animais capazes de eliminar *C. burnetii* nas fezes e aliado ao facto de o agente possuir elevada estabilidade ambiental (Dobos *et al.*, 2021), os estrumes utilizados como fertilizantes devem ser considerados um risco de infeção para a população humana devido ao papel que assumem na contaminação ambiental (Byeon *et al.*, 2022; Tan *et al.*, 2022). Como consequência, o contacto com ruminantes domésticos é considerado um dos riscos mais relevantes para a infeção humana por *C. burnetii* (Espí *et al.*, 2021).

7. A importância do leite na disseminação de infeção

A ocorrência de infeção por *C. burnetii* em humanos está sobretudo associada à inalação de aerossóis contaminados formados a partir de produtos do parto e/ou aborto. No entanto, sabe-se que o leite também é uma importante via da eliminação do agente (Bauer *et al.*, 2022).

Em bovinos, após a infeção inicial, *C. burnetii* permanece latente nos linfonodos e na glândula mamária, podendo haver excreção através do leite nas gestações e lactações seguintes (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021).

Considera-se leite cru, ou não pasteurizado, o leite que não foi submetido a tratamento térmico superior a 40°C ou a qualquer outro tratamento com efeito equivalente (Klerk & Robinson, 2022). Desta forma, entende-se por pasteurização o processo que visa a destruição de agentes patogénicos que possam estar presentes no leite, como é o exemplo de *C. burnetii* (Wittwer *et al.*, 2022). O consumo de leite não pasteurizado e/ou alimentos seus derivados podem expor a população humana a um maior risco de infeção por *C. burnetii* (Basanisi *et al.*, 2022).

A viabilidade de *C. burnetii* em leite não pasteurizado gera algumas preocupações relacionadas com a resistência do agente, nomeadamente ao calor. No entanto o processo de pasteurização parece ser eficaz na redução do número de *C. burnetii* viável no leite (Basanisi *et al.*, 2022). Estudos demonstraram que o tratamento do leite a 63°C durante 30 minutos ou a 72°C durante 15 segundos é suficiente para eliminar *C. burnetii* (Valkovska *et al.*, 2021).

Assim, teoricamente, a ingestão de leite não pasteurizado contaminado pode constituir uma via de entrada. Contudo, este é um tema que não reúne um consenso na comunidade científica internacional (Rabaza, Fraga, *et al.*, 2021; Basanisi *et al.*, 2022; Didkowska *et al.*, 2022; Menadi *et al.*, 2022; Wittwer *et al.*, 2022).

Um estudo realizado em ratos demonstrou que *C. burnetii* pode causar infeção por via oral, no entanto é menos eficiente que a infeção por via inalatória (Miller *et al.*, 2021). Em porquinhos-da-índia foi demonstrado que *C. burnetii* é capaz de provocar infeção por via oral, mantendo-se latente até se estabelecerem condições favoráveis para a sua replicação, como um quadro de imunossupressão (Jodelko *et al.*, 2019). Alguns estudos demonstraram também a ocorrência de seroconversão após

ingestão de leite não pasteurizado ou derivados contaminados (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021; Ali *et al.*, 2022) ainda que, a patogenia de *C. burnetii* após ingestão não esteja totalmente compreendida (Rabaza, Fraga, *et al.*, 2021).

Numa avaliação do risco de infeção associado à entrada por via oral foi considerado que, sendo *C. burnetii* uma bactéria intracelular obrigatória que depende exclusivamente das células do hospedeiro, esta bactéria não se replica no leite e seus derivados (Gale *et al.*, 2015). Contudo, devido à sua elevada resistência, deve ser considerada a sua capacidade para se manter viável por longos períodos de tempo no leite (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021).

A viabilidade de *C. burnetii* em queijo cru foi comprovada através da cultura em células Vero e posterior inoculação em ratos (Basanisi *et al.*, 2022). O potencial inativador de *C. burnetii* através do processo de maturação foi assim descartado pois *C. burnetii* foi detetada viável em amostras de queijos feitos com queijo cru após 8 meses de maturação (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021). De facto, sabe-se que *C. burnetii* pode permanecer viável em leite não pasteurizado, durante 90 a 273 dias a temperatura entre 4 e 6°C, e em derivados como o queijo e a manteiga por um período de 40 dias, a 20°C (Winter *et al.*, 2021).

O facto de *C. burnetii* ser excretada através do leite, e manter a sua viabilidade se este não sofrer um processo de pasteurização, sustenta a preocupação com a possibilidade de ocorrer infeção por ingestão. Na Europa, diferentes tipos de queijos com elevada qualidade gastronómica são confeccionados com leite não pasteurizado (Barandika *et al.*, 2019). Num estudo realizado em queijos artesanais produzidos com leite não pasteurizado de bovinos e com origem geográfica diversa, *C. burnetii* foi identificada após vários meses de maturação; justificando que o risco associado ao consumo destes produtos não deve ser negligenciado (Barandika *et al.*, 2019; Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021; Basanisi *et al.*, 2022). Adicionalmente, em Itália, foi também demonstrada a presença de *C. burnetii* em leite não pasteurizado e derivados do mesmo feitos com leite de ovinos e caprinos (Basanisi *et al.*, 2022).

Um estudo realizado em rebanhos de bovinos leiteiros, selecionados aleatoriamente, no noroeste de Portugal, demonstrou que 30,9% das amostras de leite provenientes dos rebanhos testaram positivo à presença de anticorpos contra *C. burnetii*. Estes resultados comprovam que a eliminação de *C. burnetii* pelo leite é importante, principalmente em bovinos, reforçando o potencial risco do leite como fonte de infeção (Anastácio *et al.*, 2016).

De facto, na Europa, alguns estudos, permitiram evidenciar a presença de *C. burnetii* viável em leite não pasteurizado e seus derivados como queijo (Barandika *et al.*, 2019; Valkovska *et al.*, 2021).

Nos Estados Unidos da América, o consumo de leite não pasteurizado tem sido associado a doenças transmitidas por alimentos (Lando *et al.*, 2022). Neste país, foram reportados casos de febre Q em que a ingestão de leite não pasteurizado ou seus derivados foi considerada a fonte de infeção mais provável (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021). Desde 2021, nos Estados Unidos da América, cerca de 23 estados interditaram a comercialização de leite de vaca não pasteurizado enquanto os restantes estados permitem esta comercialização sob leis e regulamentos individuais de higiene (Klerk & Robinson, 2022). Um inquérito sorológico realizado a trabalhadores de uma exploração caprina e a

peças com quem contactavam, durante um surto de Febre Q na região de Newfoundland (Canadá), revelou que o consumo de queijo produzido com leite de cabra pasteurizado foi identificado como um fator de risco (Hatchette *et al.*, 2001).

Um inquérito epidemiológico realizado na Grécia, durante dois anos em cerca de 1200 crianças hospitalizadas, permitiu constatar que a ingestão de queijo produzido com leite não pasteurizado aumenta o risco de ocorrência de Febre Q (Rabaza, Macías-Rioseco, *et al.*, 2021).

Contudo estes dados não permitem estabelecer uma relação de causalidade uma vez que outros fatores podem ter contribuído para a infeção, como o contacto direto ou indireto com animais e seus subprodutos (Valkovska *et al.*, 2021).

Em 2015, a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) emitiu um relatório referente aos riscos para a saúde pública associados ao consumo de leite cru. *C. burnetii* não consta como um perigo associado ao consumo de leite não pasteurizado na União Europeia (EFSA, 2015).

Constata-se assim, a ausência de um consenso relativamente ao papel do leite de ruminantes enquanto fonte de infeção associada à ingestão de *C. burnetii* (EFSA, 2015; Food and Drug Administration, 2011). Não existem evidências epidemiológicas conclusivas de que a infeção por *C. burnetii* ocorra via ingestão de alimentos ainda assim, *C. burnetii* deve desta forma ser considerada como um potencial perigo quando presente em leite cru ou derivados feitos do mesmo (Basanisi *et al.*, 2022). Apesar da opinião controversa sobre a ingestão de leite não pasteurizado como fonte de infeção (Basanisi *et al.*, 2022; Wittwer *et al.*, 2022), deve ser dada especial atenção às atividades que requerem contacto com o leite ou com produtos lácteos (Bauer *et al.*, 2022).

8. Considerações finais

Os ruminantes são o principal reservatório de infeção por *C. burnetii* para humanos. A infeção ocorre principalmente pela inalação de aerossóis ou poeiras contaminadas provenientes de materiais como produtos de parto e/ou aborto, leite, urina e fezes. A dinâmica da excreção bacteriana é variável com a espécie, sendo que o leite é uma via de excreção importante sobretudo em bovinos e caprinos. A infeção associada à ingestão encontra-se descrita, mas a eficácia desta via de entrada é controversa. Apesar de alguns estudos evidenciarem a viabilidade de *C. burnetii* em leite não pasteurizado e em produtos lácteos produzidos com leite cru, uma relação de causalidade entre esta via de entrada e a ocorrência de infeção não foi ainda estabelecida. Um relatório publicado pela EFSA não considerou o leite um perigo relativamente à Febre Q, na Europa. Nos Estados Unidos da América, desde 2021, foram implementadas medidas restritivas relativamente à comercialização de leite cru e seus derivados. A revisão realizada permitiu-nos verificar que apesar da ingestão de leite cru e dos seus derivados ser considerada uma fonte pouco comum de infeção para os humanos os riscos relacionados ao consumo de leite não pasteurizado não devem ser menosprezados. Além do risco de infeção por ingestão, não deve ser esquecido o risco associado à inalação de aerossóis contaminados em salas de ordenha. Desta forma, a monitorização das populações animais em relação à ocorrência de infeção é essencial para permitir a deteção precoce de um surto e a adoção de medidas de controlo eficazes.

Bibliografia

- Abdel-Moein, K. A., & Zaher, H. M. (2021). Parturient Cat As a Potential Reservoir for *Coxiella burnetii*: A Hidden Threat to Pet Owners. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 21(4), 264–268. <https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2714>
- Abeykoon, A. M. H., Clark, N. J., Magalhaes, R. J., Vincent, G. A., Stevenson, M. A., Firestone, S. M., & Wiethoelter, A. K. (2021). *Coxiella burnetii* in the environment: A systematic review and critical appraisal of sampling methods. In *Zoonoses and Public Health* (Vol. 68, Issue 3, pp. 165–181). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/zph.12791>
- Abnave, P., Muracciole, X., & Ghigo, E. (2017). *Coxiella burnetii* Lipopolysaccharide: What Do We Know? *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2509. <https://doi.org/10.3390/ijms18122509>
- Acharya, D., Park, J.-H., Chun, J.-H., Kim, M. Y., Yoo, S.-J., Lewin, A., & Lee, K. (2022). Seroepidemiologic evidence of Q fever and associated factors among workers in veterinary service laboratory in South Korea. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010054>
- Ali, S., Saeed, U., Rizwan, M., El-Adawy, H., Mertens-Scholz, K., & Neubauer, H. (2022). Serological Prevalence of and Risk Factors for *Coxiella burnetii* Infection in Women of Punjab Province, Pakistan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph19084576>
- Álvarez-Alonso, R., Barandika, J. F., Ruiz-Fons, F., Ortega-Araiztegi, I., Jado, I., Hurtado, A., & García-Pérez, A. L. (2018). Stable levels of *Coxiella burnetii* prevalence in dairy sheep flocks but changes in genotype distribution after a 10-year period in northern Spain. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1). <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0429-x>
- Álvarez-Alonso, R., Zendoia, I. I., Barandika, J. F., Jado, I., Hurtado, A., López, C. M., & García-Pérez, A. L. (2020). Monitoring *Coxiella burnetii* Infection in Naturally Infected Dairy Sheep Flocks Throughout Four Lambing Seasons and Investigation of Viable Bacteria. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00352>
- Anastácio, S., Carolino, N., Sidi-Boumedine, K., & Silva, G. J. (2016). Q Fever Dairy Herd Status Determination Based on Serological and Molecular Analysis of Bulk Tank Milk. *Transboundary and Emerging Diseases*, 63(2). <https://doi.org/10.1111/tbed.12275>
- Anastácio, S., Tavares, N., Carolino, N., Sidi-Boumedine, K., & Silva, G. J. (2013). Serological evidence of exposure to *Coxiella burnetii* in sheep and goats in central Portugal. *Veterinary Microbiology*, 167(3–4). <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.08.004>
- Andoh, M., Zhang, G., Russell-Lodrigue, K. E., Shive, H. R., Weeks, B. R., & Samuel, J. E. (2007). T Cells Are Essential for Bacterial Clearance, and Gamma Interferon, Tumor Necrosis Factor Alpha, and B Cells Are Crucial for Disease Development in *Coxiella burnetii* Infection in Mice. *Infection and Immunity*, 75(7). <https://doi.org/10.1128/IAI.01767-06>

- Angelakis, E., & Raoult, D. (2010). Q fever. In *Veterinary Microbiology* (Vol. 140, Issues 3–4). <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.016>
- Archer, B. N., Hallahan, C., Stanley, P., Seward, K., Lesjak, M., Hope, K., & Brown, A. (2017). Atypical outbreak of Q fever Affecting low-risk residents of a remote rural town in new south wales. In *CDI* (Vol. 41).
- Arricau-Bouvery, N., & Rodolakis, A. (2005). Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? In *Veterinary Research* (Vol. 36, Issue 3). <https://doi.org/10.1051/vetres:2005010>
- Asamoah, J. K. K., Jin, Z., & Sun, G. Q. (2021). Non-seasonal and seasonal relapse model for Q fever disease with comprehensive cost-effectiveness analysis. *Results in Physics*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.rinp.2021.103889>
- Astobiza, I., Barral, M., Ruiz-Fons, F., Barandika, J. F., Gerrikagoitia, X., Hurtado, A., & García-Pérez, A. L. (2011). Molecular investigation of the occurrence of *Coxiella burnetii* in wildlife and ticks in an endemic area. *Veterinary Microbiology*, 147(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.05.046>
- Barandika, J. F., Alvarez-Alonso, R., Jado, I., Hurtado, A., & García-Pérez, A. L. (2019). Viable *Coxiella burnetii* in hard cheeses made with unpasteurized milk. *International Journal of Food Microbiology*, 303, 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2019.05.010>
- Barlozzari, G., Sala, M., Iacoponi, F., Volpi, C., Polinori, N., Rombolà, P., Vairo, F., Macrì, G., & Scarpulla, M. (2020). Cross-sectional serosurvey of *Coxiella burnetii* in healthy cattle and sheep from extensive grazing system in central Italy. *Epidemiology and Infection*, 148, e9. <https://doi.org/10.1017/S0950268819002115>
- Barry, A. O., Mege, J. L., & Ghigo, E. (2011). Hijacked phagosomes and leukocyte activation: an intimate relationship. *Journal of Leukocyte Biology*, 89(3), 373–382. <https://doi.org/10.1189/jlb.0510270>
- Basanisi, M. G., Bella, G., Nobili, G., Raele, D. A., Cafiero, M. A., Coppola, R., Damato, A. M., Fraccalvieri, R., Sottili, R., & la Salandra, G. (2022). Detection of *Coxiella burnetii* DNA in sheep and goat milk and dairy products by droplet digital PCR in south Italy. *International Journal of Food Microbiology*, 366. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109583>
- Bauer, A. E., Olivas, S., Cooper, M., Hornstra, H., Keim, P., Pearson, T., & Johnson, A. J. (2015). Estimated herd prevalence and sequence types of *Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples from commercial dairies in Indiana. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0517-3>
- Bauer, B., Schoneberg, C., Herms, T. L., Runge, M., & Ganter, M. (2022). Surveillance of *Coxiella burnetii* Shedding in Three Naturally Infected Dairy Goat Herds after Vaccination, Focusing on Bulk Tank Milk and Dust Swabs. *Veterinary Sciences*, 9(3), 102. <https://doi.org/10.3390/vetsci9030102>
- Bauer, B. U., Knittler, M. R., Herms, T. L., Frangoulidis, D., Matthiesen, S., Tappe, D., Runge, M., & Ganter, M. (2021). Multispecies q fever outbreak in a mixed dairy goat and cattle farm

- based on a new bovine-associated genotype of *coxiella burnetii*. *Veterinary Sciences*, 8(11).
<https://doi.org/10.3390/vetsci8110252>
- Bauer, B. U., Knittler, M. R., Prüfer, T. L., Wolf, A., Matthiesen, S., Runge, M., & Ganter, M. (2021). Humoral immune response to Q fever vaccination of three sheep flocks naturally pre-infected with *Coxiella burnetii*. *Vaccine*, 39(10), 1499–1507.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.062>
- Beare, P. A., Jeffrey, B. M., Long, C. M., Martens, C. M., & Heinzen, R. A. (2018). Genetic mechanisms of *Coxiella burnetii* lipopolysaccharide phase variation. *PLoS Pathogens*, 14(3).
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006922>
- Bellini, C., Magouras, I., Chapuis-Taillard, C., Clerc, O., Masserey, E., Peduto, G., Peter, O., Schaerrer, S., Schuepbach, G., & Greub, G. (2014). Q fever outbreak in the terraced vineyards of Lavaux, Switzerland. *New Microbes and New Infections*, 2(4), 93–99.
<https://doi.org/10.1002/nmi2.37>
- Benoit, M., Barbarat, B., Bernard, A., Olive, D., & Mege, J. L. (2008). *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, stimulates an atypical M2 activation program in human macrophages. *European Journal of Immunology*, 38(4), 1065–1070. <https://doi.org/10.1002/eji.200738067>
- Berthová, L., Slobodník, V., Slobodník, R., Olekšák, M., Sekeyová, Z., Svitálková, Z., Kazimírová, M., & Špitalská, E. (2016). The natural infection of birds and ticks feeding on birds with *Rickettsia* spp. and *Coxiella burnetii* in Slovakia. *Experimental and Applied Acarology*, 68(3), 299–314. <https://doi.org/10.1007/s10493-015-9975-3>
- Boni, L., Mall, S., Msimang, V., Voux, A., Rossouw, J., & Freaun, J. (2022). Exposure of South African Abattoir Workers to *Coxiella burnetii*. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(2), 28.
<https://doi.org/10.3390/tropicalmed7020028>
- Borawski, K., Dunaj, J., Czupryna, P., Pancewicz, S., Świerzbńska, R., Żebrowska, A., & Moniuszko-Malinowska, A. (2020). Assessment of *Coxiella burnetii* presence after tick bite in north-eastern Poland. *Infection*, 48(1), 85–90. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01355-w>
- Boroduske, A., Trofimova, J., Kibilds, J., Papule, U., Sergejeva, M., Rodze, I., & Grantina-levina, L. (2017). *Coxiella burnetii* (Q fever) infection in dairy cattle and associated risk factors in Latvia. *Epidemiology and Infection*, 145(10), 2011–2019.
<https://doi.org/10.1017/S0950268817000838>
- Brom, R., & Vellema, P. (2009). Q fever outbreaks in small ruminants and people in the Netherlands. *Small Ruminant Research*, 86(1–3), 74–79.
<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.09.022>
- Byeon, H. S., Nattan, S., Kim, J. H., Han, S. T., Chae, M. H., Han, M. N., Ahn, B., Kim, Y., Kim, H., & Jeong, H. W. (2022). Shedding and extensive and prolonged environmental contamination of goat farms of Q fever patients by *Coxiella burnetii*. *Veterinary Medicine and Science*.
<https://doi.org/10.1002/vms3.780>
- Chakrabartty, A., Nahar, N., Rahman, M. S., Rahman, A. K. M. A., Sarker, A. S., Hasan, M. M., Neubauer, H., & Henning, K. (2021). Sero-Molecular Investigation of *Coxiella Burnetii*

- Infection in Domestic Ruminants and Humans and Associated Risk Factors Based on “One Health” Perspectives in Bangladesh. *Journal of Veterinary Medical and One Health Research*, 3, Issue 1. [https://doi.org/10.36111/jvmohr.2021.3\(1\).0027](https://doi.org/10.36111/jvmohr.2021.3(1).0027)
- Clemente, L., Fernandes, T. L., Barahona, M. J., Bernardino, R., & Botelho, A. (2008). Confirmation by PCR of *Coxiella burnetii* infection in animals at a zoo in Lisbon, Portugal. *Veterinary Record*, 163(7), 221–222. <https://doi.org/10.1136/vr.163.7.221>
- Clemente, T., Ratnayake, R., Samanta, D., Augusto, L., Beare, P. A., Heinzen, R. A., & Gilk, S. D. (2022). *Coxiella burnetii* Sterol-Modifying Protein Stmp1 Regulates Cholesterol in the Intracellular Niche. *MBio*, 13(1). <https://doi.org/10.1128/mbio.03073-21>
- Contreras, V., Máttar, S., González, M., Álvarez, J., & Oteo, J. (2015). *Coxiella burnetii* in bulk tank milk and antibodies in farm workers at Montería, Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 28(2). <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v28n2a07>
- Cordsmeier, A., Rinkel, S., Jeninga, M., Schulze-Luehrmann, J., Ölke, M., Schmid, B., Hasler, D., Meister, G., Häcker, G., Petter, M., Beare, P. A., & Lührmann, A. (2022). The *Coxiella burnetii* T4SS effector protein AnkG hijacks the 7SK small nuclear ribonucleoprotein complex for reprogramming host cell transcription. *PLOS Pathogens*, 18(2), e1010266. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010266>
- Cruz, R., Esteves, F., Vasconcelos-Nóbrega, C., Santos, C., Ferreira, A. S., Mega, C., Coelho, A. C., Vala, H., & Mesquita, J. R. (2018). Outbreaks of abortions by *Coxiella burnetii* in small ruminant flocks and a longitudinal serological approach on archived bulk tank milk suggest Q fever emergence in Central Portugal. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65(4), 972–975. <https://doi.org/10.1111/tbed.12913>
- Davidovich, N., Fiocchi, E., Basso, A., Budai, J., Montesi, F., & Pretto, T. (2022). An outbreak of crayfish rickettsiosis caused by *Coxiella cheraxi* in redclaw crayfish (*Cherax quadricarinatus*) imported to Israel from Australia. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(2), 204–212. <https://doi.org/10.1111/tbed.14375>
- Delaney, M. A., Hartigh, A., Carpentier, S. J., Birkland, T. P., Knowles, D. P., Cookson, B. T., & Frevert, C. W. (2021). Avoidance of the NLRP3 Inflammasome by the Stealth Pathogen, *Coxiella burnetii*. *Veterinary Pathology*, 58(4), 624–642. <https://doi.org/10.1177/0300985820981369>
- Devaux, C. A., Osman, I. O., Million, M., & Raoult, D. (2020). *Coxiella burnetii* in Dromedary Camels (*Camelus dromedarius*): A Possible Threat for Humans and Livestock in North Africa and the Near and Middle East? *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.558481>
- Didkowska, A., Żmuda, P., Roman, M., Wódz, K., Kwieciński, P., & Anusz, K. (2022). Q fever as a potential cause of abortions in sheep (*Ovis aries*) in the Malopolskie Province – a preliminary study. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. <https://doi.org/10.26444/aaem/149385>

- Dobos, A., Fodor, I., Kiss, G., & Gyuranecz, M. (2021). Serological survey of *Coxiella burnetii* infections in dairy cattle, sheep, goats and zoo animals in Hungary - Short communication. In *Acta Veterinaria Hungarica* (Vol. 69, Issue 2, pp. 105–109). Akademiai Kiado ZRt. <https://doi.org/10.1556/004.2021.00016>
- Dobos, A., Gábor, G., Wehmann, E., Dénes, B., Póth-Szebenyi, B., Kovács, Á. B., & Gyuranecz, M. (2020). Serological screening for *Coxiella burnetii* in the context of early pregnancy loss in dairy cows. *Acta Veterinaria Hungarica*, 68(3), 305–309. <https://doi.org/10.1556/004.2020.00035>
- Dominic, D., & Meena, H. (2022). Leveraging Livestock Production Systems for Human Nutrition in Developing Countries. In *Animal Husbandry [Working Title]*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101399>
- Dragan, A. L., & Voth, D. E. (2020). *Coxiella burnetii*: international pathogen of mystery. In *Microbes and Infection* (Vol. 22, Issue 3, pp. 100–110). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.09.001>
- Duplaix, L., Turgeon, P., Lévesque, B., Rocheleau, J.-P., Leboeuf, A., Picard, I., Manguiat, K., Wood, H., & Arsenault, J. (2021). Seroprevalence and risk factors of antibodies against *Coxiella burnetii* among dog owners in southwestern Québec, Canada. *Epidemiology and Infection*, 149, e163. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001412>
- Ebani, V. V., & Mancianti, F. (2022). Potential Role of Birds in the Epidemiology of *Coxiella burnetii*, *Coxiella*-like Agents and Hepatozoon spp. In *Pathogens* (Vol. 11, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030298>
- Ebani, V. V., Nardoni, S., Giani, M., Rocchigiani, G., Archin, T., Altomonte, I., Poli, A., & Mancianti, F. (2019). Molecular survey on the occurrence of avian haemosporidia, *Coxiella burnetii* and *Francisella tularensis* in waterfowl from central Italy. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 10, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2019.07.008>
- EFSA. (2010). EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW); Scientific Opinion on Q Fever. *EFSA Journal*, 8(5), 1595. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2010.1595>
- EFSA. (2015). Scientific Opinion on the public health risks related to the consumption of raw drinking milk. *EFSA Journal*, 13(1), 3940. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3940>
- Eldin, C., Mélenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S., Mege, J. L., Maurin, M., & Raoult, D. (2017). From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 30, Issue 1, pp. 115–190). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-16>
- Elsohaby, I., Elmoslemany, A., El-Sharnouby, M., Alkafafy, M., Alorabi, M., El-Deeb, W. M., Al-Marri, T., Qasim, I., Alaql, F. A., & Fayez, M. (2021). Flock management risk factors associated with q fever infection in sheep in saudi arabia. *Animals*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/ani11071948>

- España, P. P., Uranga, A., Cillóniz, C., & Torres, A. (2020). Q Fever (*Coxiella Burnetii*). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 41(4), 509–521. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710594>
- Espí, A., Cerro, A., Oleaga, Á., Rodríguez-Pérez, M., López, C. M., Hurtado, A., Rodríguez-Martínez, L. D., Barandika, J. F., & García-Pérez, A. L. (2021). One health approach: An overview of q fever in livestock, wildlife and humans in asturias (northwestern spain). *Animals*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/ani11051395>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). *Q fever - Annual Epidemiological Report for 2019*. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/q-fever-annual-epidemiological-report-2019>
- Farooq, M., Khan, A. U., El-Adawy, H., Mertens-Scholz, K., Khan, I., Neubauer, H., & Ho, Y.-S. (2022). Research Trends and Hotspots of Q Fever Research: A Bibliometric Analysis 1990-2019. *BioMed Research International*, 2022, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2022/9324471>
- Food and Drug Administration. (2011, November 1). *Raw Milk Questions & Answers*.
- Fu, M., He, P., OuYang, X., Yu, Y., Wen, B., Zhou, D., Xiong, X., Yuan, Q., & Jiao, J. (2022). Novel genotypes of *Coxiella burnetii* circulating in rats in Yunnan Province, China. *BMC Veterinary Research*, 18(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03310-8>
- Gale, P., Kelly, L., Mearns, R., Duggan, J., & Snary, E. L. (2015). Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products - a risk profile and exposure assessment. *Journal of Applied Microbiology*, 118(5), 1083–1095. <https://doi.org/10.1111/jam.12778>
- García-Oliveira, P., Fraga-Corral, M., Pereira, A. G., Prieto, M. A., & Simal-Gandara, J. (2022). Solutions for the sustainability of the food production and consumption system. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 62, Issue 7, pp. 1765–1781). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1847028>
- Gharban, H. A. J., & Yousif, A. A. (2021). FIRST ISOLATION AND MOLECULAR PHYLOGENETIC ANALYSIS OF COXIELLA BURNETII IN LACTATING COWS, IRAQ. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 24(4), 508–519. <https://doi.org/10.15547/BJVM.2322>
- Gharbi, W. A. (2021). *Serological and Molecular Phylogenetic Confirmation of Coxiella burnetii in Milk of Awassi Sheep, Iraq* (Vol. 25). <http://annalsofrscb.ro>
- Groten, T., Kuenzer, K., Moog, U., Hermann, B., Maier, K., & Boden, K. (2020). Who is at risk of occupational Q fever: New insights from a multi-profession cross-sectional study. *BMJ Open*, 10(2). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030088>
- Gyuranecz, M., Dénes, B., Hornok, S., Kovács, P., Horváth, G., Jurkovich, V., Varga, T., Hajtós, I., Szabó, R., Magyar, T., Vass, N., Hofmann-Lehmann, R., Erdélyi, K., Bhide, M., & Dán, Á. (2012). Prevalence of *Coxiella burnetii* in Hungary: Screening of Dairy Cows, Sheep, Commercial Milk Samples, and Ticks. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12(8), 650–653. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0953>

- Hatchette, T. F., Hudson, R. C., Schleich, W. F., Campbell, N. A., Hatchette, J. E., Ratnam, S., Raoult, D., Donovan, C., & Marrie, T. J. (2001). Goat-Associated Q Fever: A New Disease in Newfoundland. *Emerging Infectious Diseases*, 7(3), 413–419. <https://doi.org/10.3201/eid0703.010308>
- Hou, K., Wiethoelter, A., Stevenson, M., Magalhaes, R., Lignereux, L., Caraguel, C., Stenos, J., Vincent, G., Aleri, J., & Firestone, S. (2022). A cross-sectional survey of risk factors for the presence of *Coxiella burnetii* in Australian commercial dairy goat farms. *Australian Veterinary Journal*. <https://doi.org/10.1111/avj.13163>
- Huang, M., Ma, J., Jiao, J., Li, C., Chen, L., Zhu, Z., Ruan, F., Xing, L., Zheng, X., Fu, M., Ma, B., Gan, C., Mao, Y., Zhang, C., Sun, P., Liu, X., Lin, Z., Chen, L., Lu, Z., ... Xia, J. (2021). The epidemic of Q fever in 2018 to 2019 in Zhuhai city of China determined by metagenomic next-generation sequencing. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(7), e0009520. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009520>
- Jodelko, A., Szymańska-Czerwińska, M., Kycko, A., & Niemczuk, K. (2019). Evaluation of the possibility of *C. burnetii* transmission by the alimentary route in a guinea pig model. *Journal of Veterinary Research*, 63(3), 311–315. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2019-0055>
- Jodelko, A., Szymańska-Czerwińska, M., Rola, J. G., & Niemczuk, K. (2021). Molecular detection of *Coxiella burnetii* in small ruminants and genotyping of specimens collected from goats in Poland. *BMC Veterinary Research*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03051-0>
- Kalaitzakis, E., Fancello, T., Simons, X., Chaligiannis, I., Tomaiuolo, S., Andreopoulou, M., Petrone, D., Papapostolou, A., Giadinis, N. D., Panousis, N., & Mori, M. (2021). *Coxiella burnetii* shedding in milk and molecular typing of strains infecting dairy cows in Greece. *Pathogens*, 10(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030287>
- Klerk, J. N., & Robinson, P. A. (2022). Drivers and hazards of consumption of unpasteurised bovine milk and milk products in high-income countries. *PeerJ*, 10, e13426. <https://doi.org/10.7717/peerj.13426>
- Körner, S., Makert, G. R., Ulbert, S., Pfeffer, M., & Mertens-Scholz, K. (2021). The Prevalence of *Coxiella burnetii* in Hard Ticks in Europe and Their Role in Q Fever Transmission Revisited—A Systematic Review. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.655715>
- Kounatidis, D., Skourtis, A., Grivakou, E., Vourlakou, C., Geladari, E., Jahaj, E., Panagopoulos, F., & Vadiaka, M. (2021). Multiple mononeuritis with peripheral blood eosinophilia in a patient with Q fever: An unusual presentation: Case report and review of the literature. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(9), 1357–1359. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.04.007>
- Lando, A., Bazaco, M., Parker, C. C., & Ferguson, M. (2022). Characteristics of U.S. Consumers Reporting Past Year Intake of Raw (Unpasteurized) Milk: Results from the 2016 Food Safety Survey and 2019 Food Safety and Nutrition Survey. *Journal of Food Protection*. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-407>

- Libera, K., Konieczny, K., Grabska, J., Szopka, W., Augustyniak, A., & Pomorska-Mól, M. (2022). Selected Livestock-Associated Zoonoses as a Growing Challenge for Public Health. In *Infectious Disease Reports* (Vol. 14, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/idr14010008>
- López-Gatius, F., Almeria, S., & Garcia-Ispuerto, I. (2012). Serological screening for *Coxiella burnetii* infection and related reproductive performance in high producing dairy cows. *Research in Veterinary Science*, *93*(1), 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.07.017>
- Mangena, M., Gcebe, N., Pierneef, R., Thompson, P. N., & Adesiyun, A. A. (2021). Q fever: Seroprevalence, risk factors in slaughter livestock and genotypes of *coxiella burnetii* in South Africa. *Pathogens*, *10*(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030258>
- Martinov, S. (2007). Contemporary State of the Problem Q Fever in Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, *21*(3), 353–361. <https://doi.org/10.1080/13102818.2007.10817473>
- Mateti, T., Laha, A., & Shenoy, P. (2022). Artificial Meat Industry: Production Methodology, Challenges, and Future. *JOM*. <https://doi.org/10.1007/s11837-022-05316-x>
- Maurin, M., & Raoult, D. (1999). *Q Fever* (Vol. 12, Issue 4). <http://cmr.asm.org/>
- Meletis, E., Keshavamurthy, R., Singh Dhaliwal, B. B., Aulakh, R. S., Dhand, N., & Kostoulas, P. (2022). Evaluation of the sensitivity and specificity of three diagnostic tests for *Coxiella burnetii* infection in cattle and buffaloes in Punjab (India) using Bayesian latent class analysis. *PLOS ONE*, *17*(5), e0254303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254303>
- Melgar, T., Bauler, T., & Lutwick, L. (2017). Q Fever in Man: A One Health Paradigm Disease. In J. C. C. Simões, S. Anastácio, & G. Silva (Eds.), *The Principles and Practice of Q Fever: The One Health Paradigm* (pp. 1–24). Nova Science Publishers, Inc.
- Menadi, S. E., Chisu, V., Santucci, C., Domenico, M., Curini, V., & Masala, G. (2022). Serological, Molecular Prevalence and Genotyping of *Coxiella burnetii* in Dairy Cattle Herds in Northeastern Algeria. *Veterinary Sciences*, *9*(2). <https://doi.org/10.3390/vetsci9020040>
- Miller, H. E., Hoyt, F. H., & Heinzen, R. A. (2019). Replication of *coxiella burnetii* in a lysosome-like vacuole does not require lysosomal hydrolases. *Infection and Immunity*, *87*(11). <https://doi.org/10.1128/IAI.00493-19>
- Miller, H. K., Priestley, R. A., & Kersh, G. J. (2021). Comparison of three *Coxiella burnetii* infectious routes in mice. *Virulence*, *12*(1), 2562–2570. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1980179>
- Monteiro, R., Nascimento, R., Diogo, J., Bernardino, R., & Nazário Leão, R. (2021). Q Fever: An Emerging Reality in Portugal. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.19018>
- Mwololo, D., Nthiwa, D., Kitala, P., Abuom, T., Wainaina, M., Kairu-Wanyoike, S., Lindahl, J. F., Ontiri, E., Bukachi, S., Njeru, I., Karanja, J., Sang, R., Grace, D., & Bett, B. (2022). Sero-epidemiological survey of *Coxiella burnetii* in livestock and humans in Tana River and Garissa counties in Kenya. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *16*(3), e0010214. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010214>

- Oliveira, J. M. B., Rozental, T., Lemos, E. R. S., Forneas, D., Ortega-Mora, L. M., Porto, W. J. N., da Fonseca Oliveira, A. A., & Mota, R. A. (2018). Coxiella burnetii in dairy goats with a history of reproductive disorders in Brazil. *Acta Tropica*, 183, 19–22. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.04.010>
- ONU. (2019). *World Population Prospects 2019: Highlights*.
- Patsatzis, D. G., Bee, S., Wheelhouse, N., & Tingas, E. (2022). Modelling the Transmission of Coxiella Burnetii within a UK Dairy Herd: Investigating the Interconnected Relationship between the Parturition Cycle and Environment Contamination. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4085406>
- Pexara, A., Solomakos, N., & Govaris, A. (2018). Q fever and seroprevalence of Coxiella burnetii in domestic ruminants. In *Veterinaria italiana* (Vol. 54, Issue 4, pp. 265–279). NLM (Medline). <https://doi.org/10.12834/VetIt.1113.6046.3>
- Pimenta, L., Alegria, N., Anastácio, S., Sidi-Boumedine, K., Silva, G., Rabiço, Â., & Simões, J. (2015). Prevalence of Coxiella burnetii antibodies in Portuguese dairy cattle herds. *Tropical Animal Health and Production*, 47(1). <https://doi.org/10.1007/s11250-014-0679-1>
- Porten, K., Rissland, J., Tigges, A., Broll, S., Hopp, W., Lunemann, M., van Treeck, U., Kimmig, P., Brockmann, S. O., Wagner-Wiening, C., Hellenbrand, W., & Buchholz, U. (2006). A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infectious Diseases*, 6(1), 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-147>
- Priyantha, M. A. (2021). Overview: Q Fever and Potential Emerging Infection in Ruminants and Risk of Zoonotic Transmission. In *Asian Journal of Research in Animal and Veterinary Sciences* (Vol. 8, Issue 2).
- Rabaza, A., Fraga, M., Corbellini, L. G., Turner, K. M. E., Riet-Correa, F., & Eisler, M. C. (2021). Molecular prevalence of Coxiella burnetii in bulk-tank milk from bovine dairy herds: Systematic review and meta-analysis. *One Health*, 12. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100208>
- Rabaza, A., Giannitti, F., Fraga, M., Macías-Rioseco, M., Corbellini, L. G., Riet-Correa, F., Hirigoyen, D., Turner, K. M. E., & Eisler, M. C. (2021). Serological Evidence of Human Infection with Coxiella burnetii after Occupational Exposure to Aborting Cattle. *Veterinary Sciences*, 8(9), 196. <https://doi.org/10.3390/vetsci8090196>
- Rabaza, A., Macías-Rioseco, M., Fraga, M., Uzal, F. A., Eisler, M. C., Riet-Correa, F., & Giannitti, F. (2021). Coxiella burnetii abortion in a dairy farm selling artisanal cheese directly to consumers and review of Q fever as a bovine abortifacient in South America and a human milk-borne disease. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(4), 2511–2520. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00593-1>
- Raoult, D., Marrie, T., & Mege, J. (2005). Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(4), 219–226. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70052-9)
- Rodolakis, A., Berri, M., Héchar, C., Caudron, C., Souriau, A., Bodier, C. C., Blanchard, B., Camuset, P., Devillechaise, P., Natorp, J. C., Vadet, J. P., & Arricau-Bouvery, N. (2007).

- Comparison of *Coxiella burnetii* shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds. *Journal of Dairy Science*, 90(12), 5352–5360. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-815>
- Roest, H., Gelderen, B., Dinkla, A., Frangoulidis, D., Zijderveld, F., Rebel, J., & van Keulen, L. (2012). Q Fever in Pregnant Goats: Pathogenesis and Excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS ONE*, 7(11), e48949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048949>
- Roest, H. I. J., Tilburg, J. J. H. C., Hoek, W., Vellema, P., Zijderveld, F. G., Klaassen, C. H. W., & Raoult, D. (2011). The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiology and Infection*, 139(1), 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0950268810002268>
- Saegerman, C., Grégoire, F., & Delooz, L. (2022). Diagnosis of *Coxiella burnetii* Cattle Abortion: A One-Year Observational Study. *Pathogens*, 11(4), 429. <https://doi.org/10.3390/pathogens11040429>
- Sánchez, J., Souriau, A., Buendía, A. J., Arricau-Bouvery, N., Martínez, C. M., Salinas, J., Rodolakis, A., & Navarro, J. A. (2006). Experimental *Coxiella burnetii* Infection in Pregnant Goats: a Histopathological and Immunohistochemical Study. *Journal of Comparative Pathology*, 135(2–3), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2006.06.003>
- Sánchez, M., Valcárcel, F., González, J., González, M. G., Martín-Hernández, R., Tercero, J. M., González-Jara, P., & Olmeda, A. S. (2021). Seasonality of *Coxiella burnetii* among Wild Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) and the *Hyalomma lusitanicum* (Acari: Ixodidae) in a Meso-Mediterranean Ecosystem. *Pathogens*, 11(1), 36. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010036>
- Sejian, V., Bagath, M., Krishnan, G., Rashamol, V. P., Pragna, P., Devaraj, C., & Bhatta, R. (2019). Genes for resilience to heat stress in small ruminants: A review. In *Small Ruminant Research* (Vol. 173, pp. 42–53). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2019.02.009>
- Seo, M.-G., Ouh, I.-O., & Kwak, D. (2018). Herd prevalence and genotypes of *Coxiella burnetii* in dairy cattle bulk tank milk in Gyeongsang provinces of South Korea. *Tropical Animal Health and Production*, 50(6), 1399–1404. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1564-0>
- Seshadri, R., Paulsen, I. T., Eisen, J. A., Read, T. D., Nelson, K. E., Nelson, W. C., Ward, N. L., Tettelin, H., Davidsen, T. M., Beanan, M. J., Deboy, R. T., Daugherty, S. C., Brinkac, L. M., Madupu, R., Dodson, R. J., Khouri, H. M., Lee, K. H., Carty, H. A., Scanlan, D., ... Heidelberg, J. F. (2003). Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(9), 5455–5460. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931379100>
- Sidi-Boumedine, K., Rousset, E., Henning, K., Ziller, M., & Niemczuck, K. (2010). *Development of harmonised schemes for the monitoring and reporting of Q-fever in animals in the European Union*.
- Sivabalan, P., Visvalingam, R., Grey, V., Blazak, J., Henderson, A., & Norton, R. (2021). Utility of positron emission tomography imaging in the diagnosis of chronic Q fever: A Systematic

- Review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 65(6), 694–709. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13244>
- Stein, A., Louveau, C., Lepidi, H., Ricci, F., Baylac, P., Davoust, B., & Raoult, D. (2005). Q Fever Pneumonia: Virulence of *Coxiella burnetii* Pathovars in a Murine Model of Aerosol Infection. *Infection and Immunity*, 73(4), 2469–2477. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.2469-2477.2005>
- Stein, A., & Raoult, D. (1999). Pigeon Pneumonia in Provence: A Bird-Borne Q Fever Outbreak. *Clinical Infectious Diseases*, 29(3), 617–620. <https://doi.org/10.1086/598643>
- Steiner, S., Meir, A., & Roy, C. R. (2021). *Coxiella burnetii* encodes an LvgA-related protein important for intracellular replication. *Cellular Microbiology*, 23(6). <https://doi.org/10.1111/cmi.13331>
- Stel, M., Eggers, J., & Nagelmann, S. (2022). Accuracy of Risk Perception of Zoonoses Due to Intensive Animal Farming and People's Willingness to Change Their Animal Product Consumption. *Sustainability (Switzerland)*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/su14020589>
- Szymańska-Czerwińska, M., Jodełko, A., & Niemczuk, K. (2019). Occurrence of *Coxiella burnetii* in Polish dairy cattle herds based on serological and PCR tests. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 67, 101377. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101377>
- Tagesu, T. (2019). Q Fever in Small Ruminants and its Public Health Importance. *Journal of Dairy & Veterinary Sciences*, 9(1). <https://doi.org/10.19080/JDVS.2019.09.555752>
- Tan, T. S., Hernandez-Jover, M., Hayes, L. M., Wiethoelter, A. K., Firestone, S. M., Stevenson, M. A., & Heller, J. (2022). Identifying scenarios and risk factors for Q fever outbreaks using qualitative analysis of expert opinion. *Zoonoses and Public Health*, 69(4), 344–358. <https://doi.org/10.1111/zph.12923>
- Thanamayooran, A., Tennankore, K., Geldenhuys, L., Murphy, E., & More, K. (2022). Q-uestioning the Diagnosis: An Educational Case Report. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 9, 205435812210977. <https://doi.org/10.1177/20543581221097749>
- Tilburg, J. J. H. C., Rossen, J. W. A., Hannen, E. J., Melchers, W. J. G., Hermans, M. H. A., Bovenkamp, J., Roest, H. J. I. J., Bruin, A., Nabuurs-Franssen, M. H., Horrevorts, A. M., & Klaassen, C. H. W. (2012). Genotypic diversity of *Coxiella burnetii* in the 2007-2010 Q fever outbreak episodes in The Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(3), 1076–1078. <https://doi.org/10.1128/JCM.05497-11>
- Tissot-Dupont, H., Amadei, M.-A., Nezri, M., & Raoult, D. (2005). A Pedagogical Farm as a Source of Q Fever in a French City. *European Journal of Epidemiology*, 20(11), 957–961. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-2336-5>
- Turcotte, M. È., Buczinski, S., Leboeuf, A., Harel, J., Bélanger, D., Tremblay, D., Gagnon, C. A., & Arsenault, J. (2021). Epidemiological study of *Coxiella burnetii* in dairy cattle and small ruminants in Québec, Canada. *Preventive Veterinary Medicine*, 191. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105365>

- Vaca, D. J., Dobler, G., Fischer, S. F., Keller, C., Konrad, M., Loewenich, F. D., Orenga, S., Sapre, S. U., Belkum, A., & Kempf, V. A. J. (2022). Contemporary diagnostics for medically relevant fastidious microorganisms belonging to the genera *Anaplasma*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Orientia* and *Rickettsia*. *FEMS Microbiology Reviews*. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuac013>
- Valkovska, L., Mališevs, A., Kovaļenko, K., Bērziņš, A., & Grantiņa-Ieviņa, L. (2021). *Coxiella burnetii* DNA in milk, milk products, and fermented dairy products. *Journal of Veterinary Research*, 65(4), 441–447. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2021-0055>
- Vellema, P., Santman-Berends, I., Dijkstra, F., Engelen, E., Aalberts, M., Bogt-Kappert, C., & Brom, R. (2021). Dairy sheep played a minor role in the 2005–2010 human Q fever outbreak in the Netherlands compared to dairy goats. *Pathogens*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/pathogens10121579>
- Vourvidis, D., Kyrma, A., Linou, M., Edouard, S., & Angelakis, E. (2021). Sero-epidemiology investigation of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants throughout most Greek regions. *Veterinary Medicine and Science*, 7(1), 99–104. <https://doi.org/10.1002/vms3.337>
- Winter, F., & Campe, A. (2022). Q fever expertise among human and veterinary health professionals in Germany – A stakeholder analysis of knowledge gaps. *PLOS ONE*, 17(3), e0264629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264629>
- Winter, F., Schoneberg, C., Wolf, A., Bauer, B. U., Prüfer, T. L., Fischer, S. F., Gerdes, U., Runge, M., Ganter, M., & Campe, A. (2021). Concept of an Active Surveillance System for Q Fever in German Small Ruminants—Conflicts Between Best Practices and Feasibility. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.623786>
- Wittwer, M., Hammer, P., Runge, M., Valentin-Weigand, P., Neubauer, H., Henning, K., & Mertens-Scholz, K. (2022). Inactivation Kinetics of *Coxiella burnetii* During High-Temperature Short-Time Pasteurization of Milk. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.753871>
- Zarza, S. M., Mezouar, S., & Mege, J. L. (2021). From *Coxiella burnetii* infection to pregnancy complications: Key role of the immune response of placental cells. In *Pathogens* (Vol. 10, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050627>