

# Brucelose em Pediatria

MIGUEL CUNHA, NATALINA MIGUEL, J. ARÊLO MANSO

Secção de Infecçiology Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria

## Brucellosis in Pediatrics

## II. Quadro Clínico

### I. Introdução

A brucelose, também conhecida como febre ondulante, febre mediterrânica, febre de Malta ou doença de Bang é causada por uma bactéria intracelular facultativa do género *Brucella*, transmitida ao Homem pelo gado caprino, ovino, bovino e suíno<sup>(1, 2)</sup>.

É uma zoonose com distribuição universal e várias vias de transmissão: contacto (maioria dos casos de doença profissional), inalação e ingestão de produtos lácteos não pasteurizados, nomeadamente leite e queijo fresco.

Reconhecem-se 6 espécies diferentes: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis* e *B. neotomae*, sendo as quatro primeiras responsáveis pela maioria dos casos de doença humana<sup>(1, 3)</sup>.

Os dados da DGS referentes ao período 1994-98, revelam declínio do número total de casos declarados (1243 em 1994, 817 em 1998); no entanto verificou-se um aumento do número de notificações da região interior norte, que poderá eventualmente relacionar-se com um aumento geográfico da incidência da doença.

Em 1998, 3 distritos (Bragança, Guarda e Vila Real), foram responsáveis por 47% dos casos declarados. 11% destes casos ocorreram em crianças até aos 14 anos; 2% tinham menos de quatro anos; dez eram lactentes<sup>(4)</sup>.

As primeiras manifestações clínicas surgem em média 2 a 8 semanas após a inoculação podendo contudo ser mais tardias, com um intervalo de vários meses<sup>(1, 3)</sup>.

A sintomatologia é regra geral inespecífica, pelo que uma história detalhada, incluindo local de residência, viagens, exposição e animais e hábitos alimentares<sup>(1, 3)</sup> é extremamente importante.

Febre, com ou sem arrepios, cefaleias, sudorese, anorexia, fadiga e perda de peso são os sinais e sintomas mais referidos<sup>(1, 3)</sup>. Nas crianças, a sintomatologia é, regra geral menos grave<sup>(5, 6, 7, 8)</sup>, sendo classicamente descrita a tríade: febre, artralgia/artrite e hepatosplenomegalia<sup>(5, 6)</sup>.

Em 30% dos casos, a doença manifesta-se de uma forma localizada<sup>(9)</sup>, sendo a artrite a mais frequente (10-40%)<sup>(1, 3)</sup>. Na criança o envolvimento das grandes articulações pode atingir 58% dos casos: coxo-femural, joelho e sacro-ilíacas. A espondilite é uma manifestação rara na criança<sup>(6, 7, 8, 10)</sup>. O atingimento neurológico ou neurobrucelose manifesta-se, na maioria das vezes, por um quadro meningoencefalítico subagudo<sup>(11, 12)</sup>, em regra provocado pela *B. melitensis*<sup>(3)</sup>. O envolvimento do sistema nervoso nas crianças é raro, correspondendo a menos de 1% das situações<sup>(13, 14)</sup>. Apesar da elevada frequência de bacteriemia, a endocardite é rara, sendo contudo a causa major da mortalidade da doença<sup>(1, 19, 20)</sup>.

A brucelose faz diagnóstico diferencial com a epididimo-orqueite aguda do jovem<sup>(1)</sup>.

## III. Exames Laboratoriais

### 1. Hemograma

A contagem de leucócitos está normal ou diminuída em 20-50% dos casos<sup>(22, 23, 24)</sup>, com linfocitose relativa em 65-90%, o que pode sugerir síndrome mononucleósica<sup>(1)</sup>. A anemia está presente em 25-75% das situações<sup>(18, 22, 23)</sup>. A trombocitopenia, geralmente discreta, afecta 10 a 40% das crianças<sup>(10, 18, 22)</sup>. Um terço dos doentes apresenta velocidade de sedimentação (VS) normal<sup>(1)</sup>.

## 2. Exames culturais

O «diagnóstico de certeza» da Brucelose implica o isolamento da bactéria do sangue, medula óssea ou outros tecidos <sup>(1, 3)</sup>. As hemoculturas são positivas em 6 a 85% dos casos, dependendo da estirpe, do quadro clínico (forma sistémica ou localizada), dos métodos culturais e da duração da incubação <sup>(1, 3, 5, 6, 8, 25-31)</sup>. Utilizam-se períodos de incubação de pelo menos 30 dias <sup>(1, 8, 32)</sup>. Recentemente novos sistemas para detecção rápida estão a começar a ser utilizados <sup>(32, 33)</sup>.

## 3. Provas serológicas

Na ausência de confirmação bacteriológica um diagnóstico de presunção pode ser feito pela titulação de anticorpos específicos no soro <sup>(34)</sup>.

Os testes serológicos que medem a fracção aglutinante destes anticorpos são o teste de seroaglutinação em tubo (SAT ou reacção de Wright) e o Rosa de Bengala <sup>(1)</sup>.

O SAT ou Reacção de Wright é o teste standard com o qual são comparados todos os outros testes <sup>(3)</sup>. Detecta anticorpos com reacção cruzada contra estirpes lisas (*B. abortus*, *B. melitensis* e *B. suis*), mas não detecta anticorpos contra estirpes rugosas como *B. canis* <sup>(3, 35)</sup>. Falsos negativos podem ocorrer devido ao fenómeno de prozona, ou mais raramente à presença dos chamados anticorpos bloqueantes <sup>(3)</sup>. A prozona pode ser evitada com a diluição rotineira do soro abaixo de 1:320, e os anticorpos bloqueantes podem ser detectados pelo teste de Coombs <sup>(3)</sup>.

O Rosa de Bengala é uma prova de aglutinação rápida em lâmina que permite detectar IgM e IgG e que demonstra boa correlação com a seroaglutinação <sup>(1)</sup>. Pode ser negativa no início da doença ou em situações muito arrasadas <sup>(1)</sup>.

A Prova de Coombs anti-*Brucella* detecta anticorpos não aglutinantes <sup>(1)</sup>.

O teste do 2-mercaptoetanol, que distingue as fracções aglutinantes IgG das IgM, o teste de Imunofluorescência Indirecta e a Radioimunoanálise tendem a ser progressivamente substituídos pelo ELISA, ainda não disponível na maioria dos centros do nosso país <sup>(36, 37)</sup>.

A PCR tem demonstrado ser uma técnica mais sensível que as hemoculturas e mais específica que os testes serológicos <sup>(39, 40)</sup>. Aguarda-se a sua generalização à prática clínica, não sendo ainda utilizada em Portugal.

## IV. Evolução serológica na brucelose humana

A brucelose humana é caracterizada pela produção inicial de anticorpos IgM e produção de IgG e IgA durante a 2.<sup>a</sup> semana de doença <sup>(1, 3, 34, 37)</sup>. Posteriormente, os títulos de IgM diminuem, mesmo na doença não tratada,

podendo no entanto manter títulos significativos durante muitos anos <sup>(1, 3)</sup>. Ao contrário da IgM, os títulos de IgG e em menor grau de IgA podem persistir elevados durante muito tempo (até 2-3 anos) <sup>(1, 37, 38)</sup>.

A cura afere-se pela diminuição progressiva das IgG; na recaída há aumento das IgG, sem alteração apreciável das IgM <sup>(34, 37)</sup>; na infecção localizada há persistência de altos títulos de IgG <sup>(1, 34, 37, 38)</sup>.

## V. Terapêutica

Sendo as *Brucella* microrganismos intracelulares, a penetração celular do antibiótico e a sua eficácia *in vitro* são pré-requisitos para o sucesso terapêutico <sup>(2, 3)</sup>. É recomendado o recurso a associações sinérgicas ou aditivas, pois com a monoterapia não há, em geral, uma erradicação satisfatória <sup>(2, 6, 27)</sup>.

Igualmente recomendado é uma duração da terapêutica mínima de 4 a 6 semanas, caso contrário, a taxa de recidiva será elevada <sup>(2, 5, 6, 41)</sup>. As infecções localizadas e as complicações da brucelose, como artrite, meningite e endocardite exigem, regra geral, terapêutica mais prolongada <sup>(1, 3, 6, 61)</sup>.

As tetraciclina são dos agentes antimicrobianos mais eficazes no tratamento da brucelose <sup>(1, 3, 42)</sup>. Pela longa semivida e menor toxicidade, a doxiciclina substituiu com vantagem a tetraciclina na terapêutica da brucelose <sup>(1, 3, 42, 43)</sup>.

A combinação de tetraciclina ou doxiciclina durante 45 dias, com estreptomicina nos primeiros 15 dias é o tratamento mais utilizado para a brucelose humana em adultos <sup>(1, 3, 41-48)</sup>. A doxiciclina durante 6 semanas com gentamicina ou netilmicina nos primeiros 5 a 7 dias é um esquema terapêutico com igual eficácia <sup>(49, 50)</sup>.

Em 1986 a OMS recomendou a combinação de doxiciclina (200mg/dia) e rifampicina (600 a 900mg/dia) durante 6 semanas como tratamento de eleição em adultos <sup>(1, 2, 3)</sup>.

Estudos comparativos entre terapêutica combinada doxiciclina / rifampicina durante 6 semanas e doxiciclina 6 semanas/estreptomicina 2 a 3 semanas demonstraram eficácia comparável, embora a segunda combinação pareça mais eficaz na terapêutica das complicações, nomeadamente a espondilite <sup>(41, 45)</sup>.

O cotrimoxazol (TMP/SMX) é bem tolerado pelas crianças pelo que, nos menores de 8 anos, alguns autores propõem a utilização de esquemas de terapêutica que incluem esta droga <sup>(2, 6, 19, 27, 43, 51, 52, 47, 53-57)</sup>. Salienta-se contudo o elevado grau de resistência ao cotrimoxazol nas estirpes isoladas em Portugal, pelo que estes esquemas só devem ser instituídos após comprovação da sensibilidade ao cotrimoxazol. Assim, em 13 estirpes de *brucella*

*melitensis* e *abortus* isoladas em hemoculturas, no INSA do Porto entre 1993 e 2000, 7 são resistentes ao cotrimoxazol. No Laboratório Nacional de Investigação Veterinária de Lisboa, todas as 3 estirpes de *Brucella melitensis* humanas isoladas são resistentes ao cotrimoxazol.

## 2. Doença focal/complicações

Pacientes com doença focal que não a endocardite ou neurobrucelose podem ser tratados com os regimes que se utilizam nas formas não localizadas desde que excluída a presença de abscesso<sup>(2)</sup>. Parece no entanto, mais prudente a utilização da associação doxiciclina/aminoglicosido, como atrás referimos<sup>(41, 46)</sup>. Nos casos mais graves de artrite da anca e joelho, com presença de abscesso, para além de eventual cirurgia, deverá usar-se terapêutica tripla doxiciclina/rifampicina/estreptomicina. A duração deverá ser individualizada podendo ir até aos 6 meses<sup>(2, 47)</sup>.

A doxiciclina atravessa bem a barreira hemato-encefálica e tem sido usada em combinação com rifampicina ou TMP/SMX e estreptomicina no tratamento da neurobrucelose<sup>(14, 16, 47, 62-64)</sup>. A duração da terapêutica antibiótica poderá ser superior a 9 meses<sup>(14, 63, 64)</sup>. Deve ponderar-se a associação de corticosteróides nos primeiros dias de doença<sup>(1, 14)</sup>.

Embora haja referências a casos de endocardite brucélica tratados apenas com antibióticos<sup>(65-67)</sup>, normalmente é necessária terapêutica cirúrgica de substituição valvular<sup>(3, 20)</sup>. O regime antibiótico mais utilizado é a associação doxiciclina/rifampicina ou TMP/SMX durante 9 a 12 semanas (ou mais) associados a gentamicina (5-7 dias) ou estreptomicina 2 a 3 semanas, no início da terapêutica<sup>(20, 47, 68, 69)</sup>.

## VI. Evolução

Cerca de 1/3 dos doentes apresenta aumento da temperatura e da sintomatologia geral nas 1.<sup>as</sup> 24-48h de terapêutica, traduzindo uma rápida destruição bacteriana (Efeito Spink)<sup>(1, 58)</sup>. A apirexia surge em regra nos primeiros 7 dias de terapêutica<sup>(1, 6, 27, 45, 60, 70)</sup>.

A recidiva manifesta-se clinicamente pela recorrência dos sinais e sintomas da doença e laboratorialmente pelo aumento para o quádruplo dos títulos de seroaglutinação e/ou cultura positiva em líquidos orgânicos. O método Elisa parece ser o mais sensível para a detecção das recidivas<sup>(29, 37)</sup>. As recidivas ocorrem mais frequentemente nos primeiros 6 meses após a terapêutica, mas podem ocorrer até 2 anos depois de um tratamento aparentemente eficaz<sup>(2)</sup>. Com raras exceções a recidiva não se relaciona com a emergência de estirpes resistentes<sup>(3, 71, 72)</sup>, pelo que a terapêutica poderá ser feita com o mesmo esquema antibiótico<sup>(1, 42, 49)</sup>.

## Protocolo de diagnóstico e tratamento da Brucelose

### I. Exames complementares recomendados (2)

- Hemocultura ou cultura de tecido para *Brucella* (cultura durante trinta dias).
- Serologia (Wright ou Huddleson, Rosa de Bengala, Coombs anti-brucela).
- Hemograma e VS.
- Testes de função hepática e renal.
- Análise sumária de urina.
- Tomografia computadorizada ou ressonância magnética (se suspeita de osteomielite vertebral, sacroileíte ou artrite da anca).
- Ecocardiograma (endocardite).
- Exame do líquido (neurobrucelose) – contagem diferencial de leucócitos, proteínas, glicose, serologia, coloração de Gram e cultura bacteriana.

### II. Tratamento

#### 1 – Doença subclínica

Perante a criança com serologia positiva mas assintomática, há necessidade de avaliação clínica e laboratorial seriada. Intervenção terapêutica individualizada.

#### 2 – Doença clínica:

##### A – Criança com menos de 8 anos

**1. Rifampicina** (15-20 mg/kg/dia de 12/12 ou 24/24h) + **doxiciclina** (5 mg/kg/dia, máx. 200 mg de 12/12h), 6 semanas.

Nota: a doxiciclina, embora não isenta de efeitos colaterais tem a vantagem menor ligação ao cálcio o que acarreta menor descoloração da dentição.

**2. Cotrimoxazol** (TMP-SMX) (10 mg/kg/dia de TMP, máx. 480 mg e 50 mg/kg/dia de SMX máx. 2,4 g, de 12/12 horas) + **rifampicina** (15-20 mg/kg/dia de 12-12h), 6 semanas.

**3. Regime alternativo: gentamicina** (5-6 mg/kg/dia, máx. 300 mg, dose única diária I.M.) 7 dias + **cotrimoxazol** 6 semanas.

Nota: elevado grau de resistência ao cotrimoxazol nas estirpes isoladas em Portugal; os esquemas 2. e 3. só devem ser instituídos após comprovação da sensibilidade ao cotrimoxazol.

### B – Criança com mais de 8 anos

1. **Rifampicina** (15-20 mg/kg/dia, máx. 600-900 mg) + **doxiciclina** (5 mg/kg/dia, máx. 200 mg, de 12/12h) 6 semanas.

2. **Doxiciclina**, (5 mg/kg/dia, máx. 200 mg) de 12/12h) 6 semanas + **estreptomicina** (20-30 mg/kg/dia, máx. 1 g, I.M.) 14 dias ou **gentamicina** (5-6 mg/kg/dia, máx. 300 mg, dose única diária I.M.) 7 dias.

### Doença focal sem abscesso

A terapêutica é igual à do doente sem doença focal. Contudo a associação doxiciclina e estreptomicina parece ser a mais eficaz nos doentes com espondilite. A duração da terapêutica deverá ser individualizada em função da evolução clínica, serológica e imagiológica, mas nunca inferior a seis semanas.

### Terapêutica da osteomielite, endocardite e neuro-brucelose

- Deve ser efectuada em regime Hospitalar.
- Deve ser uma terapêutica tripla associando obrigatoriamente doxiciclina, rifampicina e um aminoglicosido (estreptomicina ou gentamicina).
- A duração deverá ser individualizada e dependente da evolução clínica, serológica e imagiológica (ver texto).
- Algumas situações implicam actuação cirúrgica, como os abscessos associados à osteomielite, ou a substituição valvular de alguns casos de endocardite.
- Nos casos graves de neurobrucelose alguns autores advogam a administração de dexametasona (0,6 mg/kg/dia) durante os primeiros dois a três dias de tratamento.

### Agradecimentos

A secção de Infeciologia Pediátrica da SPP agradece às Sras. Dras. Maria Olinda Basílio (INSA-Porto), Isabel Travassos Dias e Teresa Albuquerque (Laboratório Nacional de Investigação Veterinária de Lisboa) as informações fornecidas sobre a sensibilidade aos antimicrobianos das estirpes humanas de *Brucella* isoladas em Portugal.

### Bibliografia

1. Brucellosis; J. Ariza Cardenal; Ferreras, Medicina Interna 13.<sup>a</sup> Edicion Harcourt Barc Esp; 2312-7.
2. Recognition and optimum treatment of Brucellosis; Solera J et al; Drugs; 1997; 53 (2): 245-56.
3. Brucellosis; Young EJ in Pediatric Infectious Diseases; Chap 133: 1417-23.
4. Brucelose; Direcção Geral de Saúde; [www.dgsaude.pt/html/sara/index.html](http://www.dgsaude.pt/html/sara/index.html).
5. Childhood Brucellosis in Israel; Gottesman G et al; *Ped Infect Dis J*; 1996; 15 (7): 610-5.
6. Childhood Brucellosis: a study of 102 cases; Al-Eissa et al; *Ped Infect Dis J*; 1990; 9 (2): 74-9.
7. Hepatosplenic abscesses due to *Brucella melitensis*: report of a case involving a child and review of the literature; Vallejo JG et al; *Clin Infect Dis*; 1996; 22 (3): 485-9.
8. Brucellosis in childhood; Luther Street MAJ et al; *Pediatrics*; 1975; 55 (3): 416-21.
9. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases; Colmenero JD et al; *Medicine (Baltimore)*; 1996; 75 (4): 195-211.
10. Brucellosis in children in south Jordan; Issa H et al; *East Mediterr Health Journal*; 2000; 5 (5): 895-92.
11. Meningitis as the first and only manifestation of Brucellosis; Gonzalez Garcia H et al; *An Esp Pediatr*; 2000; 53 (3): 280-2.
12. Meningoencephalitis in Brucellosis; Kochar DK et al; *Neurol India*; 2000; 48: 170-3.
13. Neurobrucellosis in childhood: six new cases and review of the literature; Omar FZ et al; *Dev Med Child Neurol*; 1997; 39 (11): 762-5.
14. Paediatric neurobrucellosis: case report and literature review; Habeeb YK et al; *J Infect*; 1998; 37 (1): 59-62.
15. Central nervous system Brucellosis; Presentation, diagnosis and treatment; Akdeniz H et al; *J Infect*; 36 (3): 297-301.
16. Neurobrucellosis in children; Lubani MM et al; *Ped Infect Dis J*; 1989; 8 (2): 79-82.
17. Brucellosis treated with Rifampicin; Llorens-Terol J et al; *Arch Dis Child*; 1980; 55 (6): 486-8.
18. Hematologic changes in Brucellosis; Crosby E et al; *J Infect Dis*; 1984; 150 (3): 782-3.
19. Brucellosis; Lisgaris MV et al; *Emedicine*; 2000. [www.emedicine.com/med/topic248.htm](http://www.emedicine.com/med/topic248.htm)
20. Prosthetic valve endocarditis caused by *Brucella melitensis*. A report of four cases successfully treated with Tetracycline, Streptomycin, Sulfamethoxazole and Trimethoprim plus valve replacement; Manuel L et al; *Arch Intern Med*; 1987; 147 (6): 1141-3.
21. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with Brucellosis: a report of four cases; Martin-Moreno S et al; *J Infect Dis*; 1983; 147 (3): 445-9.
22. Hematological manifestations in Brucellosis cases in Turkey Akdeniz H et al *Acta Med Okayama* 1998; 52 (1): 63-5.
23. Haematological manifestations of childhood Brucellosis; Al-Eissa Y et al; *Infection*; 1993; 21 (1): 23-6.
24. Haematologic manifestation of Brucellosis in children; Shalev H et al; *Ped Infect Dis J*; 1994; 13 (6): 543-5.
25. Changing trends in the epidemiology of human Brucellosis in California from 1973 to 1992: a shift toward a foodborne transmission; Chomel BB et al; *J Infect Dis*; 1994; 170 (5): 1216-23.
26. Diagnosis and treatment of 106 cases of human Brucellosis; Shehabi A et al; *J Infect*; 1990; 20 (1): 5-10.
27. A multicenter therapeutic study of 1100 children with Brucellosis; Lubani MM et al; 1989; *Ped Infect Dis J*; 8 (2): 75-78.
28. A study of Brucellosis in childhood; Sharda DC et al; *Clin Pediatr (Phila)*; 1986; 25 (10): 492-5.
29. Characteristics of and risk factors for relapse of Brucellosis in humans; Ariza J et al; *Clin Infect Dis*; 1995; 20 (5): 1241-9.

30. An evaluation of diagnostic methods for Brucellosis – the value of bone marrow culture; Gotuzzo E et al; *J Infect Dis*; 1986; 153 (1): 122-5.
31. Diagnosis of Brucellosis in na endemic area. Evaluation of routine diagnostic tests; Martin Moreno S et al; *Med Clin (Barc)*; 98 (13): 481-5.
32. Rapid detection of Brucella Melitensis from blood cultures by a commercial system; Yagupsky P et al; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 1997; 16 (8): 605-7.
33. Diagnosis of Brucellosis by using blood cultures; Ruiz J et al; *J Clin Microbiol*; 1997; 35 (9) 2417-8.
34. Specific antibodies detected during relapse of human Brucellosis; Pellicer T et al; *J Infect Dis*; 1988; 158 (3): 918-24.
35. Human Brucellosis caused by Brucella Canis: clinical features and immune response; Polt SS et al; *Ann Int Med*; 1982; 97 (5): 717-9.
36. Evaluation of ELISA in the diagnosis of acute and chronic Brucellosis in human beings; Araj GF et al; *J Hyg (Lond)*; 1986; 97 (3): 457-69.
37. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in Brucellosis overtime: importance for diagnosis and follow up; Gazapo E et al; *J Infect Dis*; 1989; 159 (2): 219-25.
38. Specific antibody profile in human Brucellosis; Ariza J et al; *Clin Infect Dis*; 1992; 14 (1): 131-40.
39. PCR assay for diagnosis of human brucellosis; Navarro E et al; *J Clin Microbiol*; 1999; 37 (5): 1654-5.
40. Posttreatment follow-up of Brucellosis by PCR assay; Morata P et al; *J Clin Microbiol*; 1999; 37 (12): 4163-6.
41. Treatment of human Brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycyclin plus streptomycin. A randomized double-blind study; Ariza J et al; *Ann Int Med*; 1992; 117 (1): 25-30.
42. Modern chemotherapy for brucellosis in humans; Hall W H; *Rev Infect Dis*; 1990; 12 (6): 1060-99.
43. Open randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human Brucellosis; Montejo Jm et al; *Clin Infect Dis*; 1993; 16 (5): 671-6.
44. Comparative trial of Rifampin-Doxycycline versus Tetracycline-Streptomycine therapy of human Brucellosis; Ariza J et al; *Antimicrob Agents Chemother*; 1985; 28 (4): 548-51.
45. Multicenter prospective study of treatment of Brucella Melitensis Brucellosis with Doxycycline for 6 weeks plus Streptomycin for 2 weeks; Cisneros JM et al; *Antimicrob Agents Chemother*; 1990; 34 (5): 881-3.
46. Doxycycline-Rifampin versus Doxycycline-Streptomycin in treatment of human Brucellosis due to Brucella Melitensis. The GECMEI Group; Solera J et al *Antimicrob Agents Chemother*; 1995; 39 (9): 1061-7.
47. Traitment antibiétique de la Brucellose; Bertrand A; *Presse Med*; 1994; 23 (24); 1128-31.
48. Meta-analysis of the efficacy of the combination of rifampicin and doxycycline in the treatment of human brucellosis; Solera J et al; *Med Clin (Barc)*; 1994; 102 (19): 731-8.
49. Treatment of human Brucellosis with Doxycycline and Gentamicin; Solera J et al; *Antimicrob Agents Chemother*; 1997; 41 (1): 80-4.
50. Failure of short antimicrobial treatments for human Brucellosis; Abramson O et al; *Antimicrob Agents Chemother*; 1997; 41 (7): 1621-2.
51. Treatment of childhood Brucellosis. Results of a prospective trial on 113 children; Khuri-Bulos NA et al; *Ped Infect Dis J*; 1993; 12 (5): 377-81.
52. Congenital Brucellosis; Shamo'on H et al; *Ped Infect Dis J*; 1999; 18 (12): 1110-1.
53. Trimethoprim-Sulphamethoxazole in acute Brucellosis; Hassan A et al; *BMJ*; 1971; 3: 159-60.
54. Trimethoprim-sulfamethoxazole in Brucellosis; Daikos GK et al; *J Infect Dis*; 1973; 128 (Suppl): 731-3.
55. Comparative trial of co-trimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human Brucellosis; Ariza J et al; *J Infect Dis*; 1985; 152 (6): 1358-9.
56. Treatment of acute Brucellosis with cotrimoxazole, doxycyclin and streptomycin. A comparative study; Vargas V et al; *Med Clin (Barc)*; 1980; 75 (10): 418-20.
57. Human Brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases; Lulu Ar et al; *Q J Med*; 1988; 249: 39-54.
58. Brucelosis y gestacion; Garriguet J et al; *Gynecologia y Obstetricia*; 2000; 27 (3): 91-6.
59. Brucelose e gravidez. A propósito de um caso clínico; Coelho T et al; *Arquivos de Medicina*; 1998; 12 (4): 224-5.
60. Current aspects of Brucellosis; Janbon F; *Rev Med Interne*; 1993; 14 (5): 307-12.
61. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey; Solera J et al; *Clin Infect Dis*; 1999; 29 (6): 1440-9.
62. Neurobrucellosis in children; Estevão MH et al; *Eur J Pediatr*; 1995; 154 (2): 120-2.
63. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features; Mc Lean Dr et al; *Clin Infect Dis*; 1992; 15 (4): 582-90.
64. Chronic subdural empyema: a new presentation of Neurobrucellosis. Shoshan Y et al; *Clin Infect Dis*; 1996; 23 (2): 400-1.
65. Conservative treatment for Brucella endocarditis; Cohen N et al; *Clin Cardiol*; 20 (3): 291-4.
66. (105). Brucellosis in paients with heart disease: when should endocarditis be diagnosed? Flugelman MY et al; *Cardiology*; 1990; 77 (4): 313-7.
67. Brucella endocarditis cured by medical treatment; Cisneros JM et al; *J Infect Dis*; 1989; 160 (5): 907.
68. Morbidity and mortality pattern of Brucella endocarditis; Al-Harthi SS; *Int J Cardiol*; 1989; 25 (3): 321-4.
69. Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment; Jacobs F; *Rev Infect Dis*; 1990; 12 (5): 740-4.
70. Brucellosis: Evaluation of 38 cases; Mert A et al; *Cerrahpasa J Med*; 1996; 27: 204-11.
71. Brucellosis in Saudi Arabia: past, present and future; Al Eissa YA; *Ann Saudi Med*; 1999; 19 (5): 403-5.
72. Relevance of in vitro antimicrobial susceptibility of Brucella melitensis to relapse rate in human brucellosis; Ariza J et al; *Antimicrob Agents Chemother*; 1986; 30 (6): 958-60.