

Brucelose em Pediatria
Miguel Cunha, Natalina Miguel, J. Arêlo Manso
Secção de Infecçiology Pediátrica
Maio 2002

I. Introdução

A brucelose, também conhecida como febre ondu-lante, 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 ^(1, 2).

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 ^(1, 3).

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 ⁽⁴⁾.

II. Quadro Clínico

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 ^(1, 3).

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

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

Em 30% dos casos, a doença manifesta-se de uma forma localizada ⁽⁹⁾, sendo a artrite a mais frequente (10-40%) ^(1, 3). 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 ^(6, 7, 8, 10). O atingimento neurológico ou neurobrucelose manifesta-se, na maioria das vezes, por um quadro meningoencefálico subagudo ^(11, 12), em regra provocado pela *B. melitensis* ⁽³⁾. O envolvimento do sistema nervoso nas crianças é raro, correspondendo a menos de 1% das situações ^(13, 14). Apesar da elevada frequência de bacteriemia, a endocardite é rara, sendo contudo a causa major da mortalidade da doença ^(1, 19, 20).

A brucelose faz diagnóstico diferencial com a epididimo-orquite aguda do jovem ⁽¹⁾.

III. Exames Laboratoriais

1. Hemograma

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

2. Exames culturais

O «diagnóstico de certeza» da Brucelose implica o isolamento da bactéria do sangue, medula óssea ou outros tecidos ^(1, 3). 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 ^(1, 3, 5, 6, 8, 25-31). Utilizam-se períodos de incubação de pelo menos 30 dias ^(1, 8, 32). Recentemente novos sistemas para detecção rápida estão a começar a ser utilizados ^(32, 33).

3. Provas serológicas

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

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 ⁽¹⁾.

O SAT ou Reacção de Wright é o teste standard com o qual são comparados todos os outros testes ⁽³⁾. 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* ^(3, 35). Falsos negativos podem ocorrer devido ao fenómeno de prozona, ou mais raramente à presença dos chamados anticorpos bloqueantes ⁽³⁾. 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 ⁽³⁾.

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 ⁽¹⁾. Pode ser negativa no início da doença ou em situações muito arrastadas ⁽¹⁾.

A Prova de Coombs anti-Brucella detecta anticorpos não aglutinantes ⁽¹⁾.

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 ^(36, 37).

A PCR tem demonstrado ser uma técnica mais sensível que as hemoculturas e mais específica que os testes serológicos ^(39, 40). 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.^a semana de doença ^(1, 3, 34, 37). Posteriormente, os títulos de IgM diminuem, mesmo na doença não tratada, podendo no entanto manter títulos significativos durante muitos anos ^(1, 3). Ao contrário da IgM, os títulos de IgG e em menor grau de IgA podem persistir elevados durante muito tempo (até 2-3 anos) ^(1, 37, 38).

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

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 ^(2, 3). É recomendado o recurso a associações sinérgicas ou aditivas, pois com a monoterapia não há, em geral, uma erradicação satisfatória ^(2, 6, 27).

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

As tetraciclinas são dos agentes antimicrobianos mais eficazes no tratamento da brucelose ^(1, 3).

⁴²⁾ Pela longa semivida e menor toxicidade, a doxiciclina substituiu com vantagem a tetraciclina na terapêutica da brucelose ^(1, 3, 42, 43).

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

Em 1986 a OMS recomendou a combinação de doxi-ciclina (200mg/dia) e rifampicina (600 a 900mg/dia) durante 6 semanas como tratamento de eleição em adultos ^(1, 2, 3).

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 ^(41, 45).

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 ^(2, 6, 19, 27, 43, 51, 52, 47, 53-57). 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 ⁽²⁾. Parece no entanto, mais prudente a utilização da associação doxiciclina/aminoglicosido, como atrás referimos ^(41, 46). 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 ^(2, 47).

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 ^(14, 16, 47, 62-64). A duração da terapêutica antibiótica poderá ser superior a 9 meses ^(14, 63, 64). Deve ponderar-se a associação de corticosteróides nos primeiros dias de doença ^(1, 14).

Embora haja referências a casos de endocardite brucélica tratados apenas com antibióticos ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾, normalmente é necessária terapêutica cirúrgica de substituição valvular ^(3, 20). 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 ^(20, 47, 68, 69).

VI. Evolução

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

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 ^(29, 37). As recidivas ocorrem mais frequentemente nos primeiros 6 meses após a terapêutica, mas podem ocorrer até 2 anos depois de um tratamento aparentemente eficaz ⁽²⁾. Com raras exceções a recidiva não se relaciona com a emergência de estirpes resistentes ^(3, 71, 72), pelo que a terapêutica poderá ser feita com o mesmo esquema antibiótico ^(1, 42, 49).

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 l.d.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, l.d.m.) 14 dias, ou **gentamicina** (5-6 mg/kg/dia, máx. 300 mg, dose única diária l.d.m.), 7 dias.

Doença focal sem abscesso

A terapêutica é igual à do doente sem doença focal. Contudo a associação doxiciclina e estreptomina 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 (estreptomina 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 Infecçologia 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.^a 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.
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
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 brucelosis; 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 treat- ment of human Brucellosis due to Brucella Melitensis. The GECMEI Group; Solera J et al *Antimicrob Agents Chemother*; 1995; 39 (9): 1061-7.

47. Traitment antibi6tique 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, doxycycline 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 patients 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-Harhi 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.