

# Brucelose em pediatria

MIGUEL CUNHA, NATALINA MIGUEL, J. ARÊLO MANSO,  
SECÇÃO DE INFECCIOLOGIA PEDIÁTRICA DA SPP

## 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 seis 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 (1.243 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, três 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>.

## II. QUADRO CLÍNICO

As primeiras manifestações clínicas surgem em média duas a oito 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 a 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-femoral, joelho e sacro-iliacas. 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 meningoencefálico 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 endo-

cardite é rara, sendo, contudo, a causa *major* da mortalidade da doença<sup>1,19,20</sup>.

A brucelose faz diagnóstico diferencial com a epididimo-orquite 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 dez 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 seis 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 arrastadas<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 2ª 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 quatro a seis 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 seis semanas com gentamicina ou netilmicina nos primeiros cinco a sete 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 seis semanas como tratamento de eleição em adultos<sup>1,2,3</sup>.

Estudos comparativos entre terapêutica combinada doxiciclina/rifampicina durante seis semanas e doxiciclina seis semanas/estreptomicina duas a três 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 oito 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, sete são resistentes ao cotrimoxazol. No Laboratório Nacional de Investigação Veterinária de Lisboa, todas as três estirpes de *Brucella melitensis* humanas isoladas são resistentes ao cotrimoxazol.

#### 1. 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/es-

treptomicina. A duração deverá ser individualizada, podendo ir até aos seis 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 nove a 12 semanas (ou mais) associados a gentamicina (5-7 dias) ou estreptomicina duas a três 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 sete 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 seis meses após a terapêutica, mas podem ocorrer até dois 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<sup>2</sup>

- 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 oito anos

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

Nota: a doxiciclina, embora não isenta de efeitos colaterais, tem a vantagem de menor ligação ao cálcio, o que acarreta menor descolo-

ração da dentição.

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

3. Regime alternativo: gentamicina (5-6 mg/kg/dia, max. 300mg, 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 oito anos

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

2. Doxiciclina, (5mg/kg/dia, max. 200mg) de 12/12 h) 6 semanas + estreptomicina (20-30mg/Kg/dia, max. 1g, I.M) 14 dias ou gentamicina (5-6 mg/kg, max 300mg, 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 neurobrucelose

- 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 Infecçologia Pediátrica da SPP agradece às Sras. Dras. Maria Olinda Basilio (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.

### Referências bibliográficas

1. Cardenal JA. Brucellosis. In: Farreras, ed. Medicina Interna. 13ªed. Harcourt Barc: 2312-7.
2. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and Optimum Treatment of Brucellosis. *Drugs* 1997; 53: 245-56.
3. Young EJ. Brucellosis. In: Feigin, ed. *Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. W.B. Saunders Company. p. 1417-23.
4. Direcção Geral de Saude. Brucelose em Portugal (1994-1998). In URL: <http://www.dgsaude.pt/html/sara/index.html>.
5. Gottesman G, Vanunu D, Maayan MC, Lang R, Uziel Y, Sagi H, Wolach B. Childhood Brucellosis in Israel. *Ped Infect Dis J* 1996; 15: 610-5.
6. Al-Eissa YA, Kambal AM, Al-Nasser MN, Al-Habib SA, Al-Fawaz IM, Al-Zamil FA. Childhood Brucellosis: a Study of 102 Cases. *Ped Infect Dis J* 1990; 12: 74-9.
7. Vallejo JG, Stevens AM, Dutton RV, Kaplan SH. Hepatosplenic Abscesses due to *Brucella melitensis*: Report of a Case Involving a Child and Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 485-9.
8. Luther Street MAJ, Grant WW, Alva JD. Brucellosis in Childhood. *Pediatrics* 1975; 55: 416-21.
9. Complications Associated with *Brucella melitensis* Infection: a Study of 530 Cases. *Medicine* 1996; 75: 195-211.
10. Issa H, Jamal M. Brucellosis in Children in South Jordan. *East Mediterr Health J* 2000; 5: 895-902.
11. Garcia H, Fernandez JE, Garcia M, Sanchez C, Gervás B. Meningitis as the First and Only Manifestation of Brucellosis. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 280-2.
12. Kochar DK, Kumawat DL, Agarwal N, Shubhakaran, Aseri S, Sharma BV, Rastogi A. ningoencephalitis in Brucellosis. *Neurol Índia* 2000; 48: 170-3.
13. Omar FZ, Zuberi S, Minns RA. Neurobrucellosis in Childhood: Six New Cases and a Review of Literature. *DevMed Child Neurol* 1997; 39: 762-5.
14. Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA, Al-Onaizi E. Paediatric Neurobrucellosis: Case Report and Literature Review. *J Infect* 1998; 37: 59-62.
15. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central Nervous System Brucellosis: Presentation, Diagnosis and Treatment. *J Infect* 1998; 36: 297-301.
16. Lubani MM, Dudin KI, Araj GF, Manandhar DS, Rashid FY Neurobrucellosis in Children. *Ped Infect Dis J* 1989; 8: 79-82.
17. Llorens-Terol J, Busquets RM. Brucellosis Treated with Rifampicin. *Arch Dis Child* 1980; 55: 486-8.
18. Crosby E, Llosa L, Miro Quesada M, Carrillo PC, Gotuzzo E. Hematologic Changes in Brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150: 419-24.
19. Lisgaris MV, Salata RA. Brucellosis. *Emedicine* 2000. In URL: <http://www.emedicine.com/med/topic248.htm>.
20. Fernandez-Guerrero ML, Martinell J, Aguado JM, Ponte MC, Fraile J, Rábago G. Prosthetic Valve Endocarditis caused by *Brucella melitensis*: A Report of Four Cases Successfully Treated With Tetracycline, Streptomycin and Sulfamethoxazole and Trimethoprim Plus Valve Replacement. *Arch Int Med* 1987; 147: 1141-3.
21. Martín-Moreno S, Soto-Guzman O, Bernaldo-de-Quiros J, Reverte-Cejudo D, Bascones-Casas C. Pancytopenia due to Hemophagocytosis in Patients With Brucellosis: a Report of Four Cases. *J Infect Dis* 1983; 147: 445-9.
22. Akdeniz H, Irmak H, Seckinli T, Buzgan T, Demiroz AP. Hematological Manifestations in Brucellosis Cases in Turkey. *Acta Med Okayama* 1998; 52: 63-5.
23. Al-Eissa Y, Al-Nasser. Haematological Manifestations of Childhood Brucellosis. *Infection* 1993; 21: 23-6.
24. Shalev H, Abramson O, Levy J. Haematologic Manifestations of Brucellosis in Children. *Ped Infect Dis J* 1994; 13: 543-5.
25. Chomel BB, DeBess EE, Mangiamele DM, Reilly KF, Farver TB, Sun RK, Barret LR. Changing Trends in the Epidemiology of Human Brucellosis in California from 1973 to 1992: A Shift toward Foodborne Transmission. *J Infect Dis* 1994; 170: 1216-23.
26. Shehabi A, Shakir K, El-Khateeb M, Qubain H, Fararjeh N, Shamat AR. Diagnosis and Treatment of 106 Cases of Human Brucellosis. *J Infect* 1990; 20: 5-10.
27. Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, Mana Ndhari DS, Araj GF, Hafez HA. A Multicenter Therapeutic Study of 1100 Children with Brucellosis. *Ped Infect Dis J* 1989; 8: 75-8.
28. Sharda DC, Lubani M. A Study of Brucellosis in Childhood. *Clin Pediatr* 1986; 25: 492-5.
29. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, Gudiol F. Characteristics of and Risk Factors for Relapse of Brucellosis in Humans. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1241-9.
30. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An Evaluation of Diagnostic Methods for Brucellosis - The Value of Bone Marrow Culture. *J Infect Dis* 1986; 153: 122-5.
31. Martín S, Esquerdo L, Gonzalez P, Orden R, Carbajosa S, Calvo del Olmo T, Cejudo D. Diagnostic of Brucellosis in an Endemic Area: Evaluation of Routine Diagnostic Tests. *Med Clin* 1992; 98: 481-5.
32. Yagupsky P, Peled N, Press J, Abu-Rashid M, Abramson O. Rapid Detection of *Brucella melitensis* from Blood Cultures by a Commercial System. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 605-7.
33. Ruiz J, Lorente I, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L. Diagnosis of Brucellosis by Using Blood Cultures. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2417-8.
34. Pellicer T, Ariza J, Foz A, Pallares R, Gudiol F. Specific Antibodies Detected

During Relapse of Human Brucellosis. *J Infect Dis* 1988; 157: 918-24.

35. Polt SS, Dismukes WE, Flint A, Schaefer J. Human Brucellosis caused by *Brucella canis*: Clinical Features and Immune Response. *Ann Intern Med* 1982; 97: 717-9.

36. Araj GF, Lulu AR, Mustafa MY, Khateeb. Evaluation of ELISA in the Diagnosis of Acute and Chronic Brucellosis in Human Beings. *J Hyg* 1986; 97: 457-69.

37. Gazapo E, Lahoz JG, Subiza JL, Baquero M, Gil J, de la Concha EG. Changes in IgM and IgG Antibody Concentrations in Brucellosis Over Time: Importance for Diagnosis and Follow-Up. *J Infect Dis* 1989; 159: 219-25.

38. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific Antibody Profile in Human Brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 131-40.

39. Navarro E, Fernandez JA, Escribano J, Solera J. PCR Assay for Diagnosis of Human Brucellosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1654-5.

40. Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, García-Ordoñez MA, Pichardo C, Colmenero JD. Posttreatment Follow-Up of Brucellosis by PCR Assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4163-6.

41. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira J, Miravittles MR. Treatment of Human Brucellosis with Doxycycline plus Rifampin or Doxycycline plus Streptomycin: A Randomized Double-Blind Study. *Ann Int Med* 1992; 117: 25-30.

42. Hall WH. Modern Chemotherapy for Brucellosis in Humans. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1060-99.

43. Montejo JM, Iberola I, Glez-Zarate P, Alvarez A, Alonso J, Canovas A, Aguirre C. Open Randomized Therapeutic Trial of Six Antimicrobial Regimens in the Treatment of Human Brucellosis. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 671-6.

44. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P. Comparative Trial of Rifampin-Doxycycline Versus Tetracycline-Streptomycin in the Therapy of Human Brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 548-51.

45. Cisneros JM, Viciano P, Colmenero J, Pachon J, Martinez C, Alarcon A. Multi-center Prospective Study of Treatment of *Brucella melitensis* Brucellosis with Doxycycline for 6 Weeks plus Streptomycin for 2 Weeks. *Antimicrob Agents Chemother*

1990; 34: 881-3.

46. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Gueijo P, Largo J, Paulino J, Saéz L, Martínez-Alfaro E, Sanchez L, Sepulveda MA, Ruiz-Ribo MD and the GECMEI Group. Doxycycline-Rifampin versus Doxycycline-Streptomycin in Treatment of Human Brucellosis Due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2061-7.

47. Bertrand A. Traitement Antibiotique de la Brucellose. *Presse Med* 1994; 23: 1128-31.

48. Solera J, Martínez-Alfaro E, Saez L. Meta-Analysis of the Efficacy of the Combination of Rifampin and Doxycycline in the Treatment of Human Brucellosis. *Med Clin* 1994; 102: 731-8.

49. Solera J, Espinosa A, Martínez-Alfaro E, Sánchez L, Geijo P, Navarro E, Escribano J, Fernández A. Treatment of Human Brucellosis with Doxycycline and Gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 80-4.

50. Abramson O, Abu-Rashid M, Gorodischer R, Yagupsky P. Failure of Short Antimicrobial Treatments for Human Brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1621-2.

51. Khuri-Bulos NA, Daoud AH, Azab SM. Treatment of Childhood Brucellosis: Results of a Prospective Trial on 113 Children. *Ped Infect Dis J* 1993; 12: 377-81.

52. Shamo'on H, Izzat M. Congenital Brucellosis. *Ped Infect Dis J* 1999; 18: 1110.

53. Hassan A, Erian MM, Farid Z, Hathout SD, Sorensen K. Trimethoprim-Sulphamethoxazole in Acute Brucellosis. *BMJ* 1971; 3: 159-60.

54. Daikos GK, Papapolyzos N, Marketos N, Mochlas S, Kastanakis S, Papasteriadi E. Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Brucellosis. *J Infect Dis* 1973; 128: 731-3.

55. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P. Comparative Trial of Co-Trimoxazole Versus Tetracycline-Streptomycin in Treating Human Brucellosis. *J Infect Dis* 1985; 152: 1358-9.

56. Vargas V, Pedreira JD, Clotet B, Juste C, Guardia J, Bacardi R. Treatment of Acute Brucellosis with Cotrimoxazole, Doxycycline and Streptomycin. A Comparative Study. *Med Clin* 1980; 75: 418-20.

57. Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF. Human Brucellosis in Kuwait: A Prospective study of 400 Cases. *Q J Med* 1988; 249: 39-54.

58. Garriguet J, El Azzi J, Sancho V, Barrios F. Brucellosis y Gestacion; Gynecología y Obstetricia 2000; 27: 91-6.

59. Coelho T, Baltazar J, Ferreira L, Braga J, Sequeira M. Brucelose e Gravidez. A Propósito de um Caso Clínico. *Arquivos de Medicina* 1998; 12: 224-5.

60. Janbon F. Current Aspects of Brucellosis. *Rev Med Int* 1993; 14: 307-12.

61. Solera J, Lozano E, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML. Brucellar Spondylitis: Review of 35 Cases and Literature Survey. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1440-9.

62. Estevão MH, Barosa LM, Matos LM, Barroso AA, Mota HC. Neurobrucellosis in Children. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 120-2.

63. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis; Clinical and Therapeutic Features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-90.

64. Pera M, Pera M, Moreno A. Chronic Sub-Dural Empyema; A New Presentation of Neurobrucellosis; *Clin Infect Dis* 1996; 23: 400-1.

65. Cohen N, Golik A, Alon I, Zaidenstein R, Dishy V, Karpuch J, Zyssman I, Modai D. Conservative Treatment for Brucella Endocarditis. *Clin Cardiol* 1997; 20: 291-4.

66. Flugelman MY, Galun E, Ben-Cherit E, Caraco J, Rubinow A. Brucellosis in Patients With Heart Disease; When Should Endocarditis be Diagnosed? *Cardiology* 1990; 77: 313-7.

67. Cisneros JM, Pachon J, Cuello A, Martinez A. Brucella Endocarditis Cured by Medical Treatment. 1989 160: 907.

68. Al-Harthi SS. The Morbidity and Mortality Pattern of Brucella Endocarditis. *Int J Cardiol* 1989; 25: 321-4.

69. Jacobs F, Abramowicz D, Vereers-traeten P, Le Clerc JL, Zech F, Thys JP. Brucella Endocarditis: The Role of Combined Medical and Surgical Treatment. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 740-4.

70. Mert A, Dumankar A, Tabak F, Tunc R, Hondur N, Aktuglu Y. Brucellosis: Evaluation of 38 Cases. *Cerrahpasa J Med* 1996; 27: 204-11.

71. Al-Eissa YA. Brucellosis in Saudi Arabia: Past, Present and Future. *Ann Saudi Med* 1999; 19: 403-4.

72. Ariza J, Bosch J, Gudiol F, Linares J, Fernandez-Viladrich P, Martin R. Relevance of In Vitro Antimicrobial Susceptibility of *Brucella melitensis* to Relapse Rate in Human Brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 958-60.