

Melioidose

Guia Prático

ISBN: 978-65-992087-2-0

CDL



9 786599 208720



**Universidade
de Fortaleza**
Ensinando e Aprendendo

Autoria

Dionne Bezerra Rolim
Rachel Ximenes Ribeiro Lima

Colaboração

Henrique Luís do Carmo e Sá
Regizeuda Ponte Aguiar

Projeto Gráfico e Diagramação

Ivan Augusto Tavares Canhamello

Melioidose

Guia Prático

R748m Rolim, Dionne Bezerra.

Melioidose : guia prático / Dionne Bezerra Rolim, Rachel Ximenes Ribeiro Lima ; coordenação, Henrique Luís do Carmo Sá, Regizeuda Ponte Aguiar. - Fortaleza : Universidade de Fortaleza, 2020.
24 p.

ISBN N° 978-65-992087-2-0

1. Melioidose. 2. Epidemiologia. I. Lima, Rachel Ximenes Ribeiro.
II. Sá, Henrique Luís do Carmo. III. Aguiar, Regizeuda Ponte. IV. Título.

CDU 616-022.6



**Universidade
de Fortaleza**
Ensinando e Aprendendo

Fortaleza, 2020.



Sobre a doença

01

O que é Melioidose?

Melioidose é uma doença infecciosa causada por *Burkholderia pseudomallei*, bactéria Gram negativa encontrada em solo e água de regiões tropicais do mundo, especialmente no Sudeste da Ásia e Norte da Austrália. Embora considerada endêmica no Brasil, é ainda pouco conhecida no país.

Seu diagnóstico é dificultado por se apresentar de forma semelhante a diversas outras doenças infecciosas. Considerada uma grande imitadora, pode não ser detectada na rotina dos serviços de saúde. Pneumonia e sepse comunitárias são as apresentações clínicas mais comuns em regiões endêmicas.

Sua confirmação requer exame de cultura microbiológica. No entanto, a disponibilidade de laboratórios ainda é limitada em diversas regiões no Brasil. A atenção pelos microbiologistas é fundamental para sua identificação, daí a necessidade de sua inclusão na rotina dos serviços de saúde.

A letalidade da melioidose é extremamente elevada quando diagnosticada tardiamente, podendo ser superior a setenta por cento em algumas regiões. A *Burkholderia pseudomallei* é intrinsecamente resistente aos antibióticos comumente utiliza-

dos em infecções comunitárias. Dessa forma, suspeição clínica é essencial para a indicação de tratamento com antibióticos sensíveis.

O Ceará, atualmente, é o estado com maior atenção para vigilância e estudos sobre a doença. Apesar disso, a letalidade varia entre 50 a 65%, mesmo dezessete anos após os primeiros casos confirmados.

Diagnosticar melioidose precocemente e iniciar antibioticoterapia oportuna e adequadamente são habilidades exigidas para todos os profissionais de saúde envolvidos nos atendimentos de saúde. Este é o objetivo desse pequeno manual. Nas páginas seguintes, destacaremos os principais aspectos epidemiológicos e clínicos para o entendimento e manejo dessa emergente e negligenciada doença.

Pensem em melioidose!



**Sobre a
distribuição
geográfica**

02

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

NATURE (2016)

Estudo publicado na Nature em 2016, fez as seguintes estimativas:

1

CASOS E ÓBITOS

165.000 casos de melioidose devem ocorrer no mundo com 89.000 óbitos a cada ano.

2 HÁ SUBNOTIFICAÇÃO IMPORTANTE:

- Em 45 países é reconhecidamente endêmica mas subnotificada
- Em outros 34 países provavelmente endêmica, porém nunca foi relatada



3 BRASIL

O mapa desse estudo demonstra que o Brasil é caracterizado área definitiva da doença

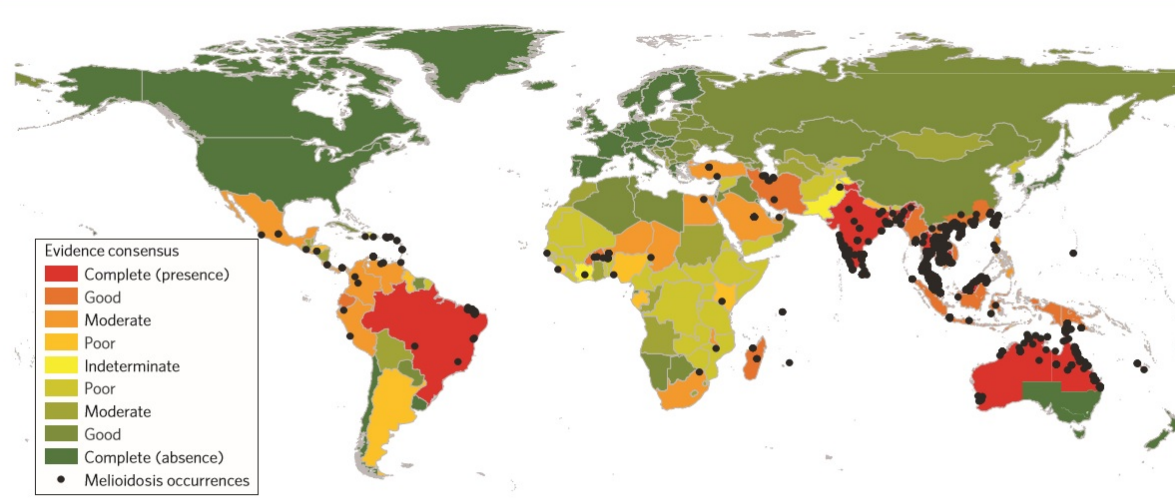


Figure 1 | Global evidence consensus and geographic locations of occurrence data from 1910 to 2014. Country colouring is based on evidence-based consensus, with green representing a complete consensus on absence of *B. pseudomallei* and red a complete consensus on presence of *B. pseudomallei*. Black dots represent geo-located records of melioidosis cases or presence of *B. pseudomallei*.

4 GLOBAL

A estimativa de distribuição ambiental de *Burkholderia pseudomallei* no globo:

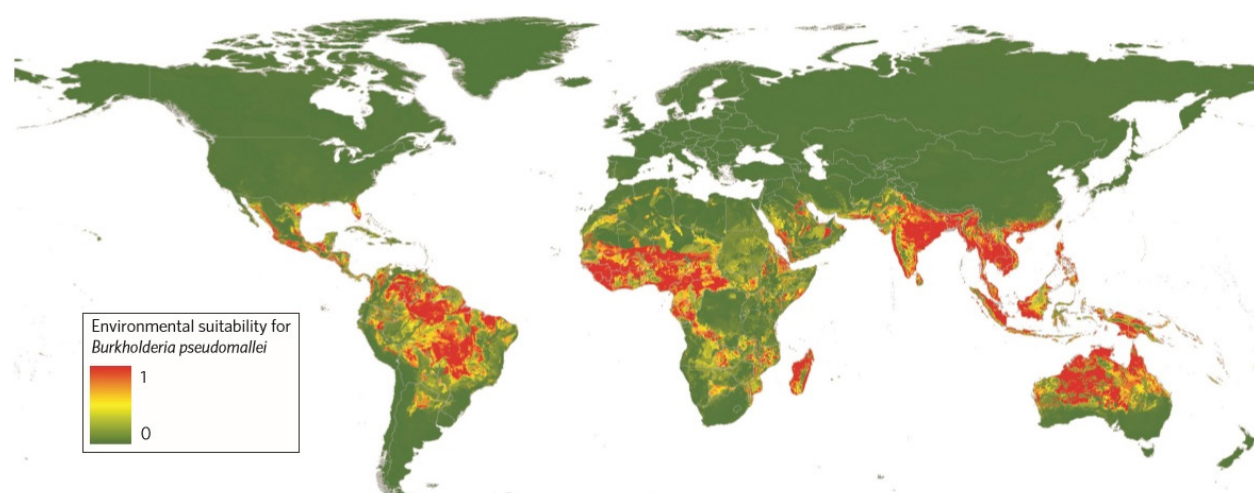


Figure 2 | Predicted environmental suitability for *B. pseudomallei* persistence at 5 × 5 km² spatial resolution. Areas of high environmental suitability are shown in red and areas of low suitability in green.

América do Sul

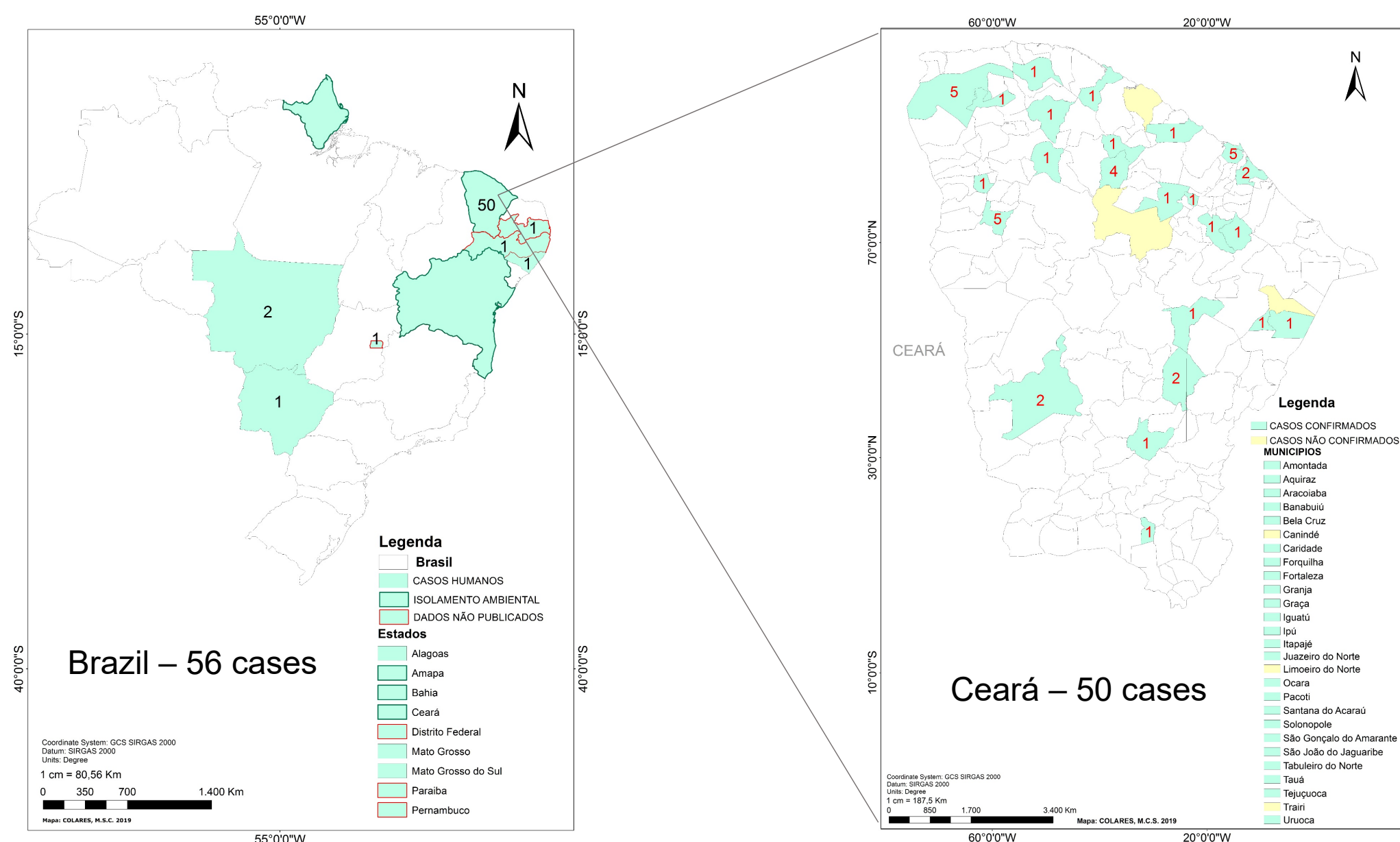
Brasil e Colômbia são países com maior número de casos na América do Sul



Figure 1. Melioidosis in South America.

No Brasil há descrição de casos confirmados nos seguintes estados: Ceara, Mato Grosso, Alagoas e Mato Grosso do Sul. Há casos em outros estados, porém, aguardando publicação científica.

No ambiente, a *Burkholderia pseudomallei* foi identificada nos estados do Ceará, Bahia e Amapá.



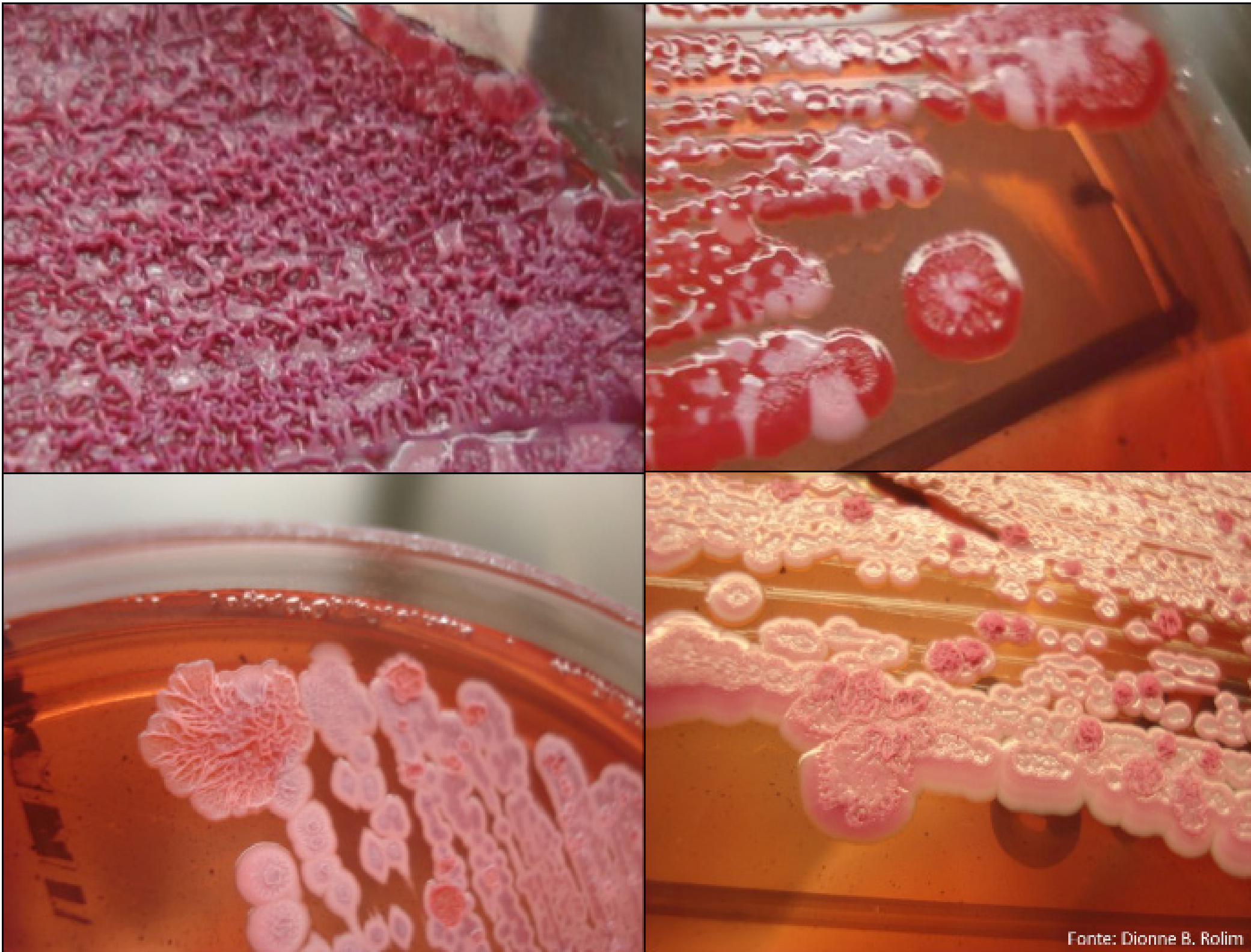
O estado do Ceará tem 50 casos confirmados distribuídos em 26 municípios de todas as regiões até o ano de 2019.



Sobre a bactéria

transmissão
e patogenicidade

03



A bactéria

Burkholderia é um gênero de bactérias associadas a plantas. Algumas poucas espécies podem causar doenças em humanos como é o caso da *Burkholderia pseudomallei*.

TRANSMISSÃO E PATOGENIDADE

A melioidose é considerada uma doença ambiental, cuja infecção se dá por exposição a solo ou água contaminados em atividades ocupacionais ou de lazer. Embora seja prevalente em humanos, também pode acometer variedade de animais, principalmente equinos, caprinos e bovinos.

As formas de transmissão são inoculação em pele, inalação de partículas e, menos frequentemente, por ingestão.

Outras formas raras de transmissão descritas são: ocupacional em laboratório, vertical e pelo leite materno.

Sua gravidade varia com a porta de entrada da bactéria, a função imune do hospedeiro e do inóculo bacteriano.



Sobre a apresentação clínica

044

Apresentação clínica

As formas agudas ocorrem em cerca de oitenta e cinco por cento dos casos de melioidose. Pneumonia e sepse são as formas agudas mais prevalentes.

A doença ocorre também de forma crônica (tempo superior a dois meses) com uma diversidade de apresentação clínica. Destacam-se aqui a infecção pulmonar semelhante a tuberculose e abscessos em órgãos internos como fígado e baço.

O quadro a seguir apresenta a diversidade de apresentação clínica da melioidose:

Sistema respiratório	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Abscesso pulmonar • Pleurite
Infecção Cutânea e Tecidos Moles	<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera cutânea • Abscesso de tecidos moles
Sistema Genitourinário	<ul style="list-style-type: none"> • Pielonefrite • Abscesso de rim • Abscesso de próstata
Sistema Gastrintestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Abscesso de fígado • Abscesso de baço • Massa paraintestinal
Sistema Nervoso Central	<ul style="list-style-type: none"> • Meningite • Encefalomielite • Abscesso cerebral
Sistema Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteremia • Pericardite • Aneurisma micótico
Sistema Musculoesquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite séptica • Miosite • Osteomielite
Cabeça e pescoço	<ul style="list-style-type: none"> • Abscesso de parótida (30% em crianças na Tailândia) • Abscesso cervical • Linfadenite
Outros	<ul style="list-style-type: none"> • Mastite • Úlcera de córnea • Massa mediastinal • Epididimorquite

Uma vez que a melioidose pode simular diversas infecções, como suspeitar clinicamente?

CASO SUSPEITO:

Paciente com história de exposição ambiental a solo e água, recente ou não, e que apresente pelo menos um dos seguintes quadros clínicos:

- ▶ Paciente com pneumonia comunitária grave de rápida evolução.
- ▶ Paciente com suspeita de pneumonia comunitária, mas sem melhora ao tratamento antimicrobiano convencional
- ▶ Paciente procedente da comunidade com doença febril indeterminada que evolui com síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse grave ou choque séptico.
- ▶ Paciente com síndrome febril prolongada indeterminada ou quadro clínico insidioso semelhante a tuberculose e que não responde ao tratamento com drogas tuberculostáticas.
- ▶ Paciente com infecção supurativa crônica sem resposta ao tratamento antimicrobiano convencional.
- ▶ Paciente com infecção de tecidos moles (úlceras, abscessos cutâneos, celulites, fasciites) de evolução crônica (meses) sem resposta ao tratamento antimicrobiano convencional.

ATENÇÃO!

Fatores de risco são comuns em pessoas que adoecem por melioidose

Diabetes mellitus é mais importante fator de risco para melioidose, presente em mais de 50% dos pacientes em todo o mundo. A pandemia global de diabetes, pode aumentar a letalidade por melioidose, daí a atenção especial para pacientes que têm essa co-morbidade.

- Diabetes
- Exposição a solo ou água (especialmente durante as chuvas)
- Sexo masculino
- Idade superior 45 anos
- Consumo excessivo de álcool
- Doença pulmonar crônica
- Doença hepática
- Doença renal crônica
- Talassemia
- Uso prolongado de corticosteroides e imunossupressores

Note-se, porém, que mais de 80% de pacientes pediátricos e cerca de 20% dos pacientes adultos não têm fatores de risco reconhecidos. Nessas situações, geralmente ocorre exposição a elevado inóculo como se observa em casos de situações de exposição ambiental com aspiração de água.



Sobre o diagnóstico

05

Diagnóstico

A Cultura microbiológica permanece como o padrão ouro para diagnóstico de melioidose, apesar da baixa sensibilidade que é somente de 60%.

1

Se você tem laboratório disponível...

...o problema não é o crescimento de *B. pseudomallei*, mas seu reconhecimento, especialmente em áreas não endêmicas

2

A suspeita clínica é muito útil ao laboratório - **ALERTAR!**

3



- A investigação microbiológica pode ser realizada em qualquer espécime clínico. Recomenda-se, rotineiramente, coletar sangue, urina e swab nasal para todos os casos suspeitos de melioidose.
- Caso outro espécime clínico tenha indicação de coleta, é recomendado submeter a amostra para investigação microbiológica (liquor, lavado brônquico, líquidos cavitários, secreções de lesões, tecidos etc.)

Não há necessidade de condições especiais de laboratório. A *Burkholderia pseudomallei* cresce em meios de cultura convencionais utilizados de rotina como Ágar sangue, Ágar chocolate e MacConkey.

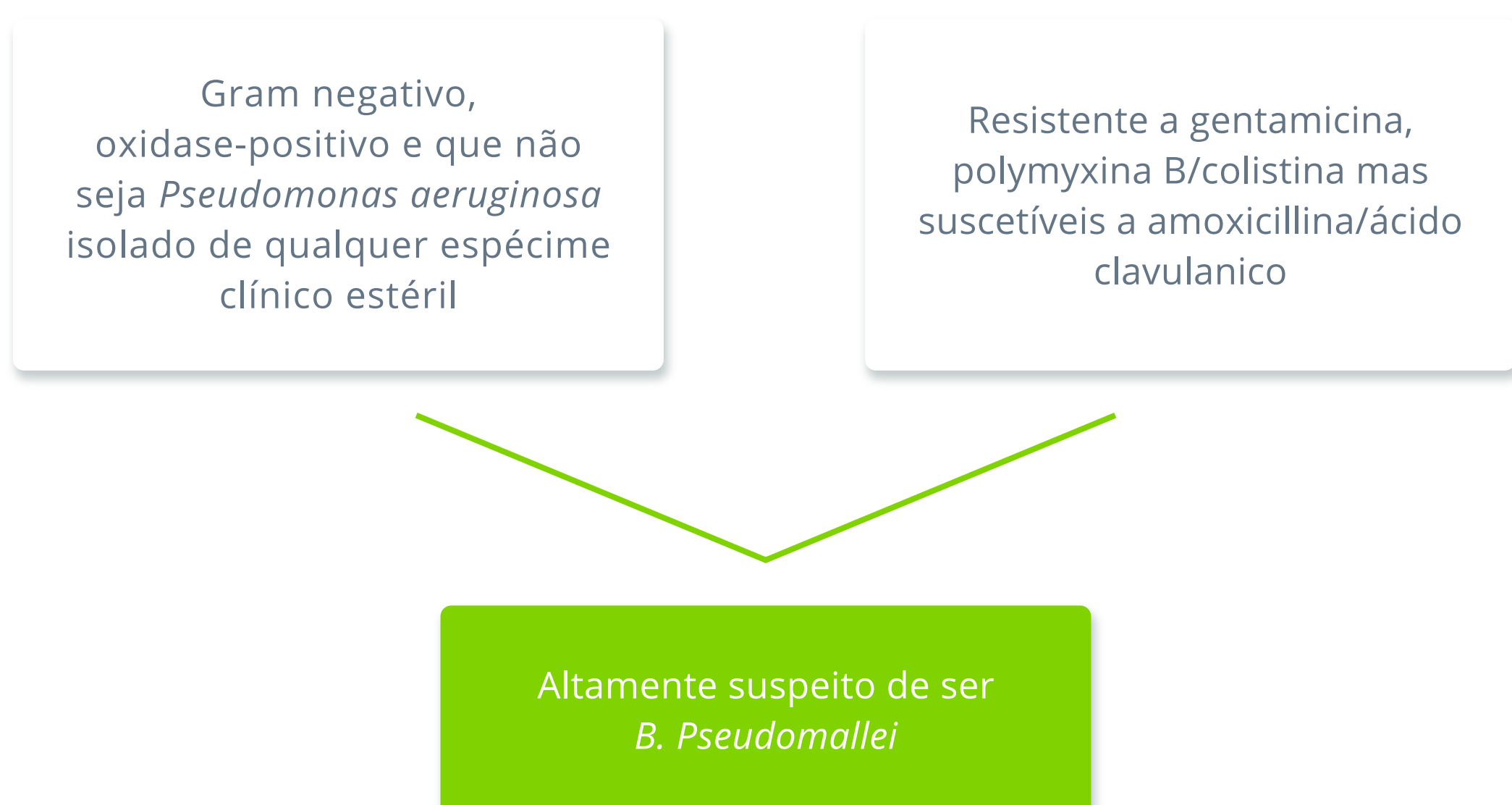
Existem, porém, meios de cultura seletivos para a bactéria como o ágar Ashdown e o *B. pseudomallei* Selective (BPSA). Ela também cresce no meio pronto utilizada para cultura de *Burkholderia cepacea*, o ágar pseudomonas cepacia (PC). Espécimes coletados em

sítios não estéreis podem se beneficiar com o uso de meios seletivos.

Dessa forma, recomenda-se utilizar meios seletivos quando a amostra coletada não for proveniente de sítio estéril.

Cultura

Algumas condições podem alertar para possibilidade de detecção de *Burkholderia pseudomallei*:



IDENTIFICAÇÃO

Ressalte-se que o isolamento de colônia de *B. pseudomallei* em qualquer sítio é considerada diagnóstico de melioidose, uma vez que ela não faz parte da flora humana normal.

A identificação microbiológica pode ser realizada por:

▶ Testes bioquímicos manuais

As seguintes características estão presentes: provas de oxidase positivo, catalase positiva, indol negativo, arginina positiva, mobilidade, resistência a polymyxina B, colistina e gentamicina e susceptibilidade a amoxicilina/clavulanato.

▶ Sistemas de Identificação Comerciais:

- Sistema semiautomatizado
- VITEK 2® (bioMérieux)
- API20NE® (bioMérieux)
- Phoenix® (Becton Dickinson)

O Vitek 2 é o sistema de identificação mais utilizado para detecção da bactéria.

Os resultados da culturas podem ser confirmados por testes de biologia molecular através de Reação em Cadeia Polimerase (PCR) em tempo real. Estão disponíveis, geralmente, em laboratórios de pesquisa ou de referência.

Ressalte-se que os testes de PCR são realizados para confirmação de cepas após crescimento em culturas microbiológicas. Não há ainda testes de PCR validados para culturas diretas de espécimes clínicos.

Não há testes sorológicos disponíveis comercialmente e nem são usados para diagnóstico. Teste ELISA e teste de hemaglutinação indireta (IHA) são realizados em áreas endêmicas como ferramentas epidemiológicas, pois as pessoas podem ter infecção assintomática resultante de exposição ambiental nessas regiões.

Existem ainda testes que detectam antígenos como teste de aglutinação em látex e teste rápido de imunocromatografia de fluxo lateral. Não são disponíveis comercialmente. O teste rápido, atualmente, está em avaliação.



Sobre o tratamento

06

O tratamento

A terapia para melioidose compreende duas fases:

► Terapia inicial intensiva

A terapia inicial intensiva* deve ser feita por período mínimo de 14 dias da seguinte forma:

- **Pacientes internados EM ENFERMARIA:**

Ceftazidime 2 g a cada 6h (50 mg/kg até 2 g em crianças < 15 anos de idade)

OU

- **Pacientes internados EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA (UTI):**

Meropenem 1 g a cada 8 horas (25 mg/kg até 1 g em crianças)

Considerações importantes sobre dosagem e duração que devem ser ajustados em infecções específicas:

- Meropenem é preferível para infecções graves.

- Meropenem é preferível também em infecções neurológicas.

- A duração deve ser prolongada (≥ 4 a 8 semanas) de terapia endovenosa para alguns tipos de infecções: pneumonia complicada, infecções profundas (incluindo abscesso prostático), melioidose neurológica, osteomielite e artrite séptica.

- Considerar a associação de sulfametoxazol+trimetoprim para infecções cuja penetração tissular seja reduzida (por exemplo, infecção neurológica, osteomielite e outras).

- Estudo australiano recente recomenda duração mínima de 3 semanas de antibióticos EV para pacientes com bacteremia e pneumonia concomitantes envolvendo apenas um lobo e para aqueles com pneumonias multilobares bilaterais e unilaterais que não têm bacteremia. A duração mínima de 4 semanas de terapia intravenosa é recomendada para pacientes com bacteremia concomitante e pneumonia multilobar bilateral ou unilateral.

* Terapia consistente com as recomendações mais atualizadas da Sociedade Internacional de Melioidose (www.melioidosis.info)

► Terapia inicial intensiva

A terapia de erradicação deve ser prolongada, com mínimo ≥ 3 meses após o término da terapia intensiva inicial

- Sulfametoxazol + trimetropim (30+ 6 mg/ kg até 1.200 mg + 240 mg em crianças)

Adultos 40 a 60 Kg – 1.200 mg + 240 mg a cada 12 horas

Adultos > 60 Kg – 1.600 mg + 320mg a cada 12 horas

+

Ácido fólico - 5mg diariamente (0,1 mg/Kg até 5 mg em crianças)

IMPORTANTE: Terapia de erradicação prolongada (≥ 6 meses) é recomendada para melioidose neurológica e osteomielite.

Estudo recente na Tailândia (2020) recomenda 12 semanas para terapia de erradicação.



**Sobre
prevenção
e controle**

07

Prevenção e controle

Não há nenhuma vacina disponível no momento.

O primeiro guidelines baseado em evidência para prevenção de melioidose foi organizado na Tailândia com recomendações adequadas para pessoas de áreas endêmicas, viajantes e militares.

As recomendações em áreas endêmicas para a população geral, e, principalmente para pessoas de alto risco são:

- Durante a estação chuvosa, evitar atividades recreativas e exposição a solo e água, principalmente nas primeiras semanas após as chuvas.
- Usar equipamentos de proteção (botas e luvas) em contato direto com o solo ou água.
- Beber água engarrafada ou fervida.
- Em ambiente ao ar livre, evitar exposição a chuvas fortes ou nuvens de poeira.
- Encorajar a parar o tabagismo.

Síntese manejo melioidose

NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA E INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Por tratar-se de agravo inusitado e emergente no país, a suspeita de um caso de melioidose, obrigatoriamente exige notificação e investigação imediatas à Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA) (utilizar a ficha de investigação epidemiológica)

PENSAR EM MELIOIDOSE!

1

- infecções comunitárias agudas graves
- infecções comunitárias que não respondem a terapia antimicrobiana convencional
- infecções crônicas semelhante a tuberculose e infecções supurativas que não respondem a terapia antimicrobiana convencional

2

A presença de co-morbidades e uso abusivo de álcool aumenta o risco de melioidose. Diabetes é o principal fator de risco!

3

Lembrar que a exposição ambiental não precisa ser recente e não necessariamente associada a atividades de lazer ou ocupacional bem definidas.

4

Sempre coletar sangue, urina e swab nasal em todos casos suspeitos, além de qualquer espécime disponível.

5

Iniciar precocemente antibiótico adequado.

6

Alertar o laboratório de microbiologia diante da suspeita clínica de melioidose.

Atenção para o microbiologista

- **Triagem laboratorial**

- Gram negativo, oxidase-positivo e que não seja *Pseudomonas aeruginosa*
- Resistente a gentamicina, polymyxina B/colistina, mas suscetível a amoxicilina/ácido clavulânico

- **Característica das colônias**

- Enrugadas ou lisas
- Cheiro
- Não descartar como contaminantes

1

CONSELHOS!

Sistemas automatizados – Insistir!

2

Encaminhar para confirmação em laboratório de referência (Laboratório Central (LACEN) e o Laboratório de Patógenos Emergentes da Universidade Federal do Ceará).

3

Notificação compulsória imediata em casos de detecção de *Burkholderia pseudomallei*.

Referências bibliográficas

1. Benoit, T.; Blaney, D.D.; Doker, T.J.; Gee, J.E.; Mindy, G.; Elrod, M.; Rolim, D.B.; Inglis, T.J.J.; Hoffmaster, A.R.; Bower, A.W.; et al. Review article: A review of melioidosis cases in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015, 93, 1134–1139.

2. Currie BJ, Dance D. Melioidosis and Glanders. *BMJ Best Practice.* 2018.

3. Currie BJ, Anstey NM. Treatment and prognosis of melioidosis. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com>

4. Currie BJ. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015; 36(1):111–25. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398389> PMID: 25643275

5. Limmathurotsakul D, Golding N, Dance DA, Messina JP, Pigott DM, Moyes CL, et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nature microbiology.* 2016; 1:15008.

6. Rolim DB, Lima RXR, Ribeiro AKC, Colares RM, Lima LDQ, Rodríguez-Morales AJ, Montúfar FE, Dance DAB. Melioidosis in South America. *Trop Med Infect Dis.* 2018 Jun 5;3(2):60.

7. Sullivan RP, Marshall CS, Anstey NM, Ward L, Currie BJ. 2020 Review and revision of the 2015 Darwin melioidosis treatment guideline; paradigm drift not shift. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Sep 28;14(9):e0008659.

8. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, Currie BJ, Peacock SJ, Dance DAB, et al. Melioidosis. *Nature reviews Disease primers.* 2018; 4:17107.

9. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *N Engl J Med.* 2012; 367(11):1035–44.