

GUIA DE VIGILÂNCIA DA MELIOIDOSE

CEARÁ | 2017



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ
Secretaria da Saúde

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ

GUIA DE VIGILÂNCIA DA MELIOIDOSE

Fortaleza - Ceará
Versão 1 - 2017

Governador do Ceará

Camilo Sobreira de Santana

Vice-governadora

Maria Izolda Cella Arruda Coelho

Secretário da Saúde do Estado do Ceará

Henrique Jorge Javi de Sousa

Secretário Adjunto da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará

Marcos Antônio Gadelha Maia

Secretária Executiva da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará

Lilian Alves Amorim Beltrão

Coordenadora de Promoção e Proteção à Saúde

Daniele Rocha Queiroz Lemos

Supervisora do Núcleo de Vigilância Epidemiológica

Sheila Maria Santiago Borges

Responsável pelo Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde do Ceará

Maria Iracema de Aguiar Patrício

C387g

Ceará. Secretaria da Saúde do Estado.

Guia de Vigilância da Melioidose [recurso eletrônico] /

Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. –Fortaleza:

Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, 2017.

50 p., il.

ISBN: 978-85-98693-78-1

Endereço eletrônico: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/downloads/category/58-livros-revistas-e-folderes->

1. Melioidose – Doença. 2. Melioidose – Diagnóstico. 3. Melioidose – Tratamento. 4. Melioidose – Vigilância epidemiológica. 5. Melioidose – Prevenção. I. Título.

CDD: 616.9

Autores/ Colaboradores:

Daniele Rocha Queiroz Lemos - COPROM/ SESA

Ana Karoline da Costa Ribeiro - Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Anastácio de Queiroz Sousa - Universidade Federal do Ceará – UFC

Braulio Matias - Unichristus

Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia - UFC

Denise Nunes Oliveira - UNIFOR

Dina Cortez de Lima Feitosa Vilar - NUVEP/ SESA

Dionne Bezerra Rolim - CIEVS/ NUVEP/ SESA

Ediânia de Castro Albuquerque - CIEVS/ NUVEP/ SESA

Ingrid Nezu – RedSur – Tephinet

Iva Maria Lima Araújo Melo - NUVEP/ SESA

Jonas Lotufo Brant - RedSur - Tephinet

José Júlio Costa Sidrim - UFC

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante - CIEVS/ NUVEP/ SESA

Liana Perdigão Mello - Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN)

Luciano Monteiro Franco - Serviço de Verificação de Óbitos (SVO)

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti - UFC

Márcio Henrique de Oliveira Garcia - Ministério da Saúde (MS)

Maria Iracema de Aguiar Patrício - CIEVS/ NUVEP/ SESA

Patrícia Batista Rosa - Médica Infectologista do Hospital Regional Norte

Sara Ferraz - RedSur – Tephinet

Sheila Maria Santiago Borges - NUVEP/ SESA

Tânia Mara Silva Coelho - Médica Infectologista, Diretora Geral do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ)

Tatiana Cisne Souza - CIEVS/ NUVEP/ SESA

Tereza de Jesus Gomes Pinheiro Bandeira - Universidade Christus (UNICHRISTUS)

SUMÁRIO

1.	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DOENÇA	9
1.1	DESCRIÇÃO.....	9
1.2	SINONÍMIA	12
1.3	AGENTE ETIOLÓGICO.....	13
1.4	HABITAT E ECOLOGIA DA BACTÉRIA.....	13
1.5	MODO DE TRANSMISSÃO	14
1.6	PERÍODO DE INCUBAÇÃO	15
1.7	SUSCEPTIBILIDADE E IMUNIDADE.....	15
1.8	FATORES DE RISCO	15
	QUADRO 1. PRINCIPAIS GRUPOS DE RISCO PARA ADOECIMENTO E COMPLICAÇÕES POR MELIOIDOSE.....	16
1.9	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	16
	QUADRO 1. PRINCIPAIS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E SINTOMAS DA MELIOIDOSE	17
2.	DIAGNÓSTICO	19
2.1	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	20
2.1.1	DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO	20
2.1.2	FLUXO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	21
2.1.3	DIAGNÓSTICO <i>POST MORTEM</i>	21
2.1.4	ACONDICIONAMENTO E ENVIO DE AMOSTRAS	21
2.1.5	EXAMES COMPLEMENTARES.....	22
3.	TRATAMENTO	23
3.1	FASE AGUDA INICIAL -MELIOIDOSE NÃO COMPLICADA.....	23
3.2	PACIENTE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA OU BACTEREMIA PERSISTENTE OU COM NEUROMELIOIDOSE	24
3.3	FASE ORAL DE ERRADICAÇÃO	25

4.	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	26
4.1	OBJETIVOS	26
4.2	VIGILÂNCIA UNIVERSAL.....	26
4.2.1	DEFINIÇÃO DE CASO PARA A VIGILÂNCIA UNIVERSAL	26
4.2.1.1	CASO SUSPEITO.....	27
4.2.1.2	CASO CONFIRMADO	29
4.2.1.3	CASO PROVÁVEL	29
4.2.1.4	CASO DESCARTADO	29
4.3	VIGILÂNCIA SENTINELA	30
4.3.1	DEFINIÇÃO DE CASO PARA A VIGILÂNCIA SENTINELA	30
4.3.1.1	CASO SUSPEITO.....	30
4.3.1.2	CASO CONFIRMADO	30
4.3.1.3	CASO DESCARTADO	30
4.4	NOTIFICAÇÃO.....	31
4.5	INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA	32
4.6	ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO	33
4.6.1	IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE.....	33
4.6.2	ANÁLISE DE DADOS.....	34
4.6.3	ENCERRAMENTO DE CASO.....	35
4.6.4	RELATÓRIO FINAL DE INVESTIGAÇÃO	35
5.	MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE EM SITUAÇÃO ENDÊMICA	36
	QUADRO 4. RECOMENDAÇÕES DE MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA MELIOIDOSE	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
	ANEXO 1A - ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MELIOIDOSE EM VIGILÂNCIA UNIVERSAL	40
	ANEXO 1B - ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MELIOIDOSE EM UNIDADE SENTINELA.....	41

ANEXO 1C - ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL EM SITUAÇÃO <i>POST MORTEM</i>	42
ANEXO 2 - NORMAS DE PRECAUÇÃO-PADRÃO PRECONIZADAS NO ATENDIMENTO A CASO SUSPEITO DE MELIOIDOSE.....	43
ANEXO 3 - MANEJO CLÍNICO - CONDUTA FRENTE A CASO SUSPEITO OU CONFIRMADO DE MELIOIDOSE	44
ANEXO 5 – CONDUTAS FRENTE CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE MELIOIDOSE	46
ANEXO 6 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE CASOS DE MELIOIDOSE (VERSO)	48
ANEXO 7 – ORIENTAÇÕES RÁPIDAS PARA CLÍNICOS, MICROBIOLOGISTAS E EPIDEMIOLOGISTAS SOBRE MELIOIDOSE.....	49

MELIOIDOSE

CID.: A241 – Melioidose aguda e fulminante
A242 – Melioidose subaguda e crônica
A243 – Outras Melioidoses
A244 – Melioidose não-especificada

1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DOENÇA

1.1 DESCRIÇÃO

A melioidose é uma doença infecciosa, potencialmente letal, cujo agente etiológico é a bactéria *Burkholderia pseudomallei*, encontrada em solo e água contaminados.

A doença é pouco conhecida no Brasil e se manifesta de forma semelhante a muitas outras doenças infecciosas, o que dificulta seu diagnóstico. A doença possui uma alta taxa de letalidade e exige o diagnóstico precoce e início de tratamento imediato como redutores desse risco.

EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A melioidose, emergente também no Brasil, representa um excelente exemplo de doença emergente devido a dois aspectos: primeiro tem sido relatada por diversos países de forma endêmica e, segundo, está surgindo cada vez mais em países que não atinham descrito previamente.

No início do século XIX, a doença foi relatada por médicos e cientistas britânicos, franceses e holandeses que trabalham nas várias colônias destes países. Posteriormente, a doença foi identificada na Austrália, que, como parece agora, é onde provavelmente se originou. Durante os conflitos no Sudeste da Ásia, assumiu proeminência como um problema médico militar devido exposição em situações de guerra quando ficou conhecida como doença Bomba-Relógio. Atraiu, pela primeira vez, a atenção como uma potencial arma biológica.

A importação de animais infectados foi responsável por um surto em Paris, área não endêmica, no ano de 1975. Em 1980, a melioidose começou a se

configurar como um problema de saúde pública entre os habitantes do Sudeste da Ásia e Norte da Austrália, especialmente na Tailândia (Figura 1).

Em anos mais recentes, a disponibilidade simultânea de biologia molecular moderna associada à possibilidade do uso da *B. pseudomallei* como arma biológica por terroristas, tem impulsionado o interesse na compreensão dessa bactéria.

Apesar de ser pouco conhecida, sua letalidade é semelhante ao sarampo e superior ao dengue. É endêmica em pelo menos 45 países, existindo possibilidades de ser endêmica em mais de 34 países onde nunca foi reportada. Estima-se que cerca de 40% de todos os casos aconteçam no Leste da Ásia e na região do Pacífico, e 44% no Sul da Ásia. A *Burkholderia pseudomallei* pode ser facilmente encontrada no solo do Sudeste da Ásia e no Norte da Austrália, mas sua real distribuição ainda é pouco conhecida. Apenas a Austrália, o Brunei e a Singapura têm dados nacionais de vigilância para esta infecção.

O maior número de casos de melioidose é relatado na Tailândia, Malásia, Cingapura e Norte da Austrália. Fora do Sudeste Asiático e da Austrália, casos foram relatados no: Pacífico Sul (Nova Colômbia), México, El Salvador, Panamá, Equador, Peru, Guiana, Porto Rico, Martinica, Guadalupe, Brasil, Partes da África e do Oriente Médio.

Mundialmente, há estimativas que no ano de 2015 tenham ocorrido 165 mil casos (intervalo de confiança de 68 a 412 mil casos), com uma taxa de incidência de cinco casos para cada 100 mil habitantes de áreas de risco. Ainda em 2015, segundo a mesma estimativa, ocorreram 89 mil casos de óbitos por melioidose (intervalo de confiança de 36 mil a 227 mil óbitos).

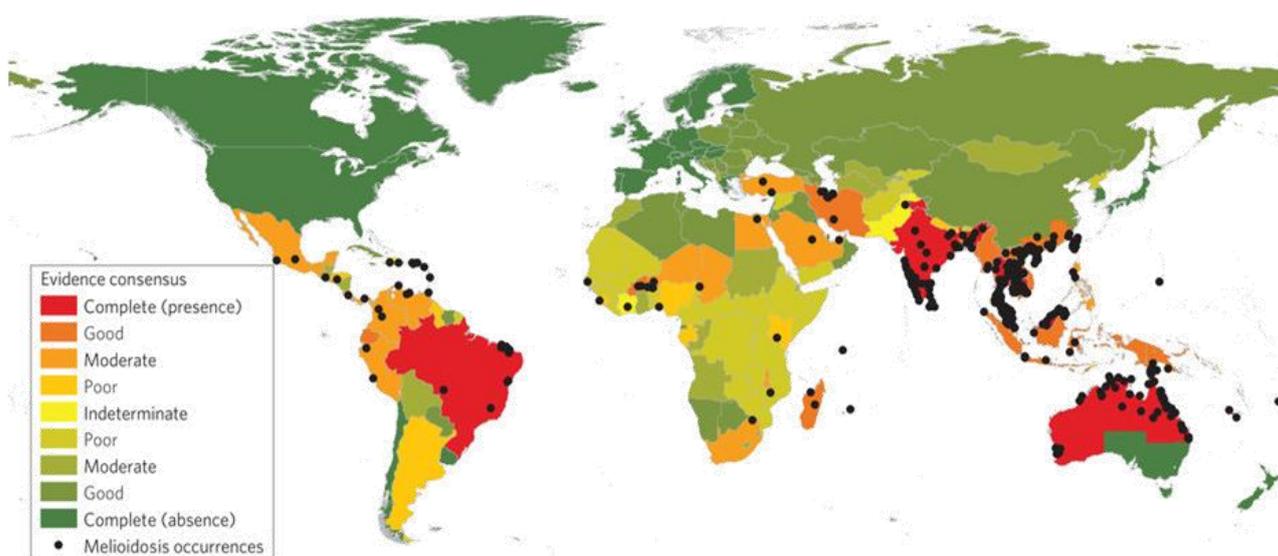
No Brasil, os primeiros casos foram identificados em março de 2003, no município de Tejuçuoca, estado do Ceará, quando um surto ocorreu com quatro crianças irmãs. Esse surto apresentou alta letalidade e três crianças evoluíram para óbito em consequência de sepse e pneumonia grave, num

intervalo de apenas sete dias. A investigação epidemiológica identificou o fato de que a provável infecção ocorreu por exposição à água durante banho numa barragem.

Desde então, novos casos da doença vêm sendo detectados no Ceará, onde, até junho de 2016, 29 casos foram confirmados em 17 diferentes municípios (Figura 2). Além do Ceará, há registro isolado da doença nos Estados de Mato Grosso e Alagoas.

Mesmo assim, a melioidose ainda é desconhecida no país e no Ceará ainda há pouca suspeição diagnóstica, fazendo com que a doença seja subnotificada. Estima-se que a ocorrência seja muito maior do que o número de casos captados pela vigilância epidemiológica. Diante de seu comportamento endêmico e de sua importância como um problema de saúde pública emergente, a Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA) alerta continuamente os profissionais de saúde para a sua vigilância contínua e detecção precoce de casos, que pode garantir maiores níveis de evolução para cura. A doença é de **notificação compulsória estadual** (Portaria estadual nº 1.786/ 2005).

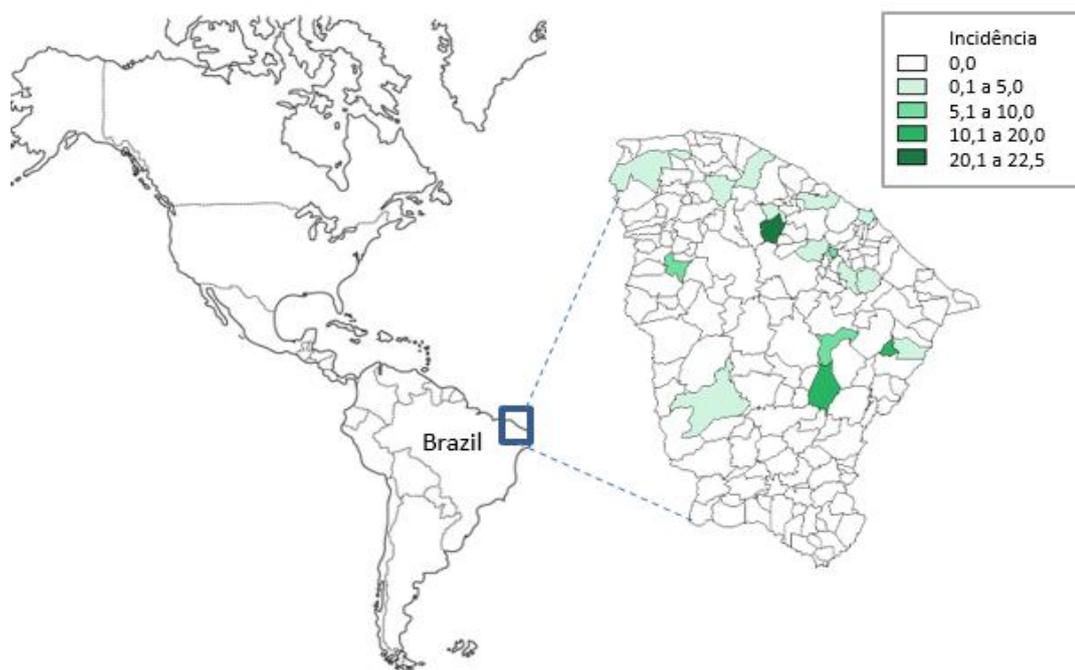
Figura 1. Evidência de consenso global e áreas de ocorrência da Melioidose, de 1910 a 2014.



Fonte: LIMMATHUROTSAKUL *et al.*, Nature Microbiology, 2016.

Os países foram coloridos baseados na evidência do consenso global. A cor verde representa áreas ausentes da bactéria e a vermelha, a presença completa da *B. pseudomallei*. Os pontos pretos representam o geoprocessamento dos casos registrados.

Figura 2. Incidência de Melioidose no Ceará por município de residência, 2003 a 2015.



1.2 SINONÍMIA

O termo "melioidose" é derivado da raiz grega "melis", que significa "a cinomose de jumentos" e "eidos", que significa "semelhança". Também conhecida como "Doença de Whitmore", sendo este termo uma alusão ao patologista britânico que identificou pela primeira vez o agente causador da doença.

1.3 AGENTE ETIOLÓGICO

A melioidose é causada por uma bactéria altamente patogênica, sendo essa, um bacilo Gram-negativo, móvel, anaeróbio facultativo e não fermentador de glicose, que não forma esporos, denominado *Burkholderia pseudomallei*.

A *B. pseudomallei* pertence à família *Pseudomonadaceae* e ao grupo II de RNA do gênero *Burkholderia*; mede 5µm de comprimento e 0,5 a 1,0 µm de largura. A bactéria é um dos mais metabolicamente versáteis membros do gênero *Burkholderia*, pois utiliza diversos componentes orgânicos como fontes de carbono e energia para seu crescimento. Possui uma estreita relação a outros patógenos do mesmo gênero, como a *Burkholderia mallei* e a *Burkholderia thailandensis*.

A bactéria foi descrita pela primeira vez por Whitmore e Krishnaswami em 1912, *Rangoon* durante a investigação de 38 casos fatais de pneumonia em e recebeu o nome de *Bacillus pseudomallei*. Este nome foi devido a semelhança com *Bacillus mallei* agora *Burkholderia mallei*.

A bactéria *B. pseudomallei* é intrinsecamente resistente aos agentes antimicrobianos comumente utilizados em infecções comunitárias. A letalidade da melioidose pode ser superior a 70% quando o tratamento não é específico e precoce.

A *B. pseudomallei* é um agente potencial de bioterrorismo motivo pelo qual houve um aumento importante no interesse e compreensão da biologia básica do microrganismo e investimento em pesquisas nas últimas décadas.

1.4 HABITAT E ECOLOGIA DA BACTÉRIA

O principal habitat da *B. pseudomallei* é o solo, mas também a água. A bactéria é um saprófita, principalmente do solo que apresenta ampla

capacidade de disseminação; um microrganismo facultativamente intracelular, com capacidade de infectar seres humanos e animais.

Além dos seres humanos, muitas espécies animais são suscetíveis à melioidose, incluindo: ovelhas, cabras, suínos, equinos, cães, gatos e bovinos. O transporte de animais pode representar risco de transmissão para áreas não endêmicas, principalmente pela apresentação clínica variável em diferentes animais, que dificulta o diagnóstico.

A melioidose apresenta importantes aspectos ambientais. Diversos fatores climáticos como temperatura, pH, chuvas, raios ultravioleta e composição física, biológica e química do solo influenciam a distribuição, proliferação e sobrevivência da *B. pseudomallei*, embora o conhecimento nessa área seja restrito. A bactéria é capaz de sobreviver de forma viável na ausência de nutrientes e persistir em água destilada por muitos anos. A relação da doença com chuvas é bem evidenciada. Um teor de água no solo inferior a 10% reduz a sobrevivência da bactéria a um prazo de 70 dias, enquanto um teor de água de 40% ou mais mantém a bactéria viva por até 726 dias. A temperatura ótima para sua sobrevivência é entre 24 e 32° C, e o pH de 5 a 8, mas em geral a bactéria prefere solos ácidos, isto é, com pH < 7.

1.5 MODO DE TRANSMISSÃO

Os seres humanos e os animais adquirem a infecção por inoculação por meio da pele ou mucosas, inalação de partículas aerolissadas do solo e água, ingestão de água ou alimentos contaminados com terra.

A inoculação em pele é a principal forma de contaminação nos trabalhadores rurais dos países em desenvolvimento, porém a inalação da bactéria durante fenômenos climáticos extremos também deve ser considerada.

A transmissão pessoa a pessoa é extremamente rara com poucos casos descritos (transmissão sexual e vertical). A transmissão ocupacional em laboratório, embora rara, também pode ocorrer.

1.6 PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período entre a exposição à bactéria que causa a doença e o surgimento de sintomas, ou seja, de incubação, pode ser de um dia até muitos anos após a exposição. Os sintomas aparecem duas a quatro semanas após a exposição (1 a 28 dias, com média de 9 dias).

Nos casos agudos o período de incubação costuma ser curto, podendo ser somente de 1 a 3 dias. A doença também pode permanecer latente por longos períodos e já foi descrita até 62 anos após exposição.

1.7 SUSCEPTIBILIDADE E IMUNIDADE

Além dos seres humanos, muitas espécies animais são suscetíveis à melioidose, incluindo os caprinos, suínos, equinos, felinos, caninos e bovinos. Não há evidências de que a infecção por *B. pseudomallei* garanta imunidade duradoura.

1.8 FATORES DE RISCO

Embora qualquer pessoa possa contrair melioidose, grupos com doenças preexistentes têm a maior possibilidade de adoecimento e complicação. São eles:

QUADRO 1. PRINCIPAIS GRUPOS DE RISCO PARA ADOECIMENTO E COMPLICAÇÕES POR MELIOIDOSE

GRUPOS DE RISCO

- ✓ Diabéticos;
- ✓ Hepatopatas;
- ✓ Nefropatas;
- ✓ Portadores de Talassemia;
- ✓ Portadores de Câncer;
- ✓ Pacientes em condição de supressão imunológica (doença ou drogas imunossupressoras) não relacionada à infecção pelo HIV;
- ✓ Alcoolistas;
- ✓ Tabagistas;
- ✓ Doenças Pulmonares Crônicas, tais como fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bronquiectasia.

1.9 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A melioidose é uma infecção difícil de diagnosticar, porque tem manifestações clínicas muito diversificadas, sendo considerada uma “imitadora espetacular” de outras infecções já consagradas na literatura médica. A pneumonia é a forma de manifestação mais comum da melioidose e pode ocorrer em metade de todos os casos. No quadro abaixo, pode-se observar o amplo espectro clínico da doença.

QUADRO 1. PRINCIPAIS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E SINTOMAS DA MELIOIDOSE

PRINCIPAIS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS	PRINCIPAIS SINTOMAS	
Infecção assintomática	Sem sintomatologia	
Infecção localizada com infecção da pele e tecidos moles	Edema localizado	Febre
	Ulceração	Abscessos
Infecção pulmonar - infecção aguda leve a pneumonia grave	Febre alta	Cefaleia
	Tosse; dor torácica	Anorexia

INFECÇÃO AGUDA GRAVE - Pode evoluir rapidamente com dispneia e insuficiência respiratória.

INFECÇÃO PULMONAR CRÔNICA - Semelhante à tuberculose com febre prolongada, tosse e perda de peso.

INFECÇÃO SEPTICÊMICA - Os sintomas incluem geralmente febre alta, cefaleia agitação, desorientação, dispnéia e hipotensão.

INFECÇÃO CRÔNICA - Qualquer órgão ou sistema pode ser infectado e, assim, os sintomas costumam ser bastante variados. Podem ocorrer infecções nas articulações, gânglios linfáticos, abscessos em diversos locais como o fígado, baço, cérebro e próstata.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM TUBERCULOSE

A melioidose deve ter diagnóstico diferencial com todas as formas de tuberculose, principalmente quando não há resposta ao tratamento tuberculostático iniciado empiricamente ou em pacientes com culturas negativas para micobactéria, repetidas várias vezes e que continuam com a sintomatologia.

OUTRAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- ✓ Abscessos superficiais ou profundos em qualquer órgão (fígado, baço, pâncreas, rim);
- ✓ Linfadenite;
- ✓ Infecção osteoarticular (osteomielite, artrite séptica);
- ✓ Infecção geniturinária (prostatite, cistite, pielonefrite);
- ✓ Infecções do sistema nervoso (abscesso cerebral, meningoencefalite, encefalomielite);
- ✓ Infecção ocular (úlceras conjuntival, celulite orbitária);
- ✓ Aneurisma micótico.

A melioidose, por apresentar amplo espectro de apresentação clínica, não possui nenhuma classificação completamente satisfatória. A infecção pode ser aguda ou crônica e localizada ou disseminada, mas uma forma da doença pode progredir para a outra.

O acometimento pulmonar pode se apresentar desde um quadro indiferenciado de pneumonia com febre alta, cefaleia, mialgia generalizada, dor torácica, associada ou não à tosse seca, até pneumonia necrotizante fulminante e choque séptico. A presença de derrame pleural não é comum, embora efusão e empiema possam ocorrer, especialmente quando há comprometimento de lobos pulmonares inferiores.

Confusão, estupor, icterícia e diarreia podem também ocorrer (fatores proeminentes). A evolução costuma progredir rapidamente com acidose metabólica e respiração de Kussmaul (padrão respiratório profundo e rápido associado com acidose metabólica grave). Uma vez instalado o choque séptico, a letalidade é bastante elevada e os pacientes podem evoluir para óbito dentro de 48 horas após a hospitalização.

Outras formas mais raras de apresentação clínica já foram descritas como endoftalmite, aneurisma micótico de aorta, acometimento em medula espinhal e acometimento musculoesquelético. A doença também já foi descrita em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, poliartrite nodosa, doença granulomatosa crônica, além de fibrose cística.

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é laboratorial e realizado através do isolamento da *Burkholderia pseudomallei* por meio de cultura microbiológica obtida de sangue, escarro, urina, secreções de feridas ou abscessos, líquor, lavado brônquico ou outros espécimes clínicos disponíveis. Exames de biologia molecular como a Reação em Cadeia Polimerase (PCR) também são utilizados para confirmação diagnóstica. Ainda deverão ser realizados exames complementares para o acompanhamento clínico do paciente.

A suspeita de infecção por *B. pseudomallei* pode ser feita diante da cultura de um bacilo Gram-negativo nos espécimes investigados, com as seguintes características: teste de oxidase positivo, resistência à gentamicina e resistência à polimixina (colistina). Para o diagnóstico definitivo deve ser evidenciado um ou mais dos seguintes achados: PCR específico positivo para *B. pseudomallei* e sequência de DNA 16s positivo para *B. pseudomallei*; anticorpo aglutinante positivo para *B. pseudomallei*.

2.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

2.1.1 DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

Exames microbiológicos: Cultura dos diversos espécimes clínicos como sangue, escarro, urina e exsudato purulento das lesões de pele antes da antibioticoterapia ou ainda qualquer espécime clínico disponível como líquor, derrames cavitários ou tecidos *post mortem*.

- Biologia molecular: Reação em Cadeia de Polimerase Convencional (PCR) e Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR). Está disponível no LACEN/CE apenas a metodologia de PCR convencional.

- Sorologia: Embora muitos pesquisadores estejam estudando testes sorológicos para diagnóstico da melioidose, estes não estão disponíveis comercialmente. São utilizados como ferramenta epidemiológica, pois em muitas áreas endêmicas um teste sorológico positivo pode somente significar exposição prévia à *Burkholderia pseudomallei*, uma infecção assintomática. A sorologia somente é considerada positiva quando há aumento de titulação em até quatro vezes. Encontram-se disponíveis em países endêmicos. Os testes sorológicos utilizados são: Hemaglutinação Indireta, ELISA, Imunofluorescência, LFI – Imunoensaio de Fluxo Lateral, Aglutinação em látex (utilizando anticorpo monoclonal para antígenos Bps-L1).

OBSERVAÇÃO: Mesmo se o estudo microbiológico não esteja direcionado para a pesquisa de melioidose, diante do crescimento de colônias suspeitas, o laboratório deve notificar imediatamente ao **CIEVS/NUVEP/COPROM/SESA**, por meio dos e-mails **cievsceara@gmail.com** e/ou **melioidose.ce@gmail.com**, bem como para o corpo clínico que está prestando os cuidados ao paciente.

2.1.2 FLUXO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN/CE) disponibiliza o laboratório de microbiologia para processamento de amostras de casos suspeitos de melioidose.

O método utilizado é a cultura microbiológica, considerada "padrão ouro". Portanto, as amostras coletadas de casos suspeitos devem ser enviadas ao LACEN, caso o laboratório do hospital não consiga identificar o microrganismo.

Quando o laboratório (público ou privado) realiza a identificação, deve encaminhar a cepa ao LACEN para confirmação diagnóstica por biologia molecular (PCR convencional).

No Anexo 1 tem-se o fluxo para diagnóstico laboratorial da melioidose, considerando-se a estratégia de vigilância universal, sentinela ou em casos *post mortem*.

2.1.3 DIAGNÓSTICO POST MORTEM

Devem ser investigados para melioidose todos os óbitos por sepse, pneumonia comunitária ou suspeita de infecção sem etiologia definida e que tenha epidemiologia compatível.

Para tanto, o corpo deverá ser enviado para necropsia no Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), que dará seguimento ao protocolo de investigação para óbitos com suspeita de doença infecciosa como causa básica.

2.1.4 ACONDICIONAMENTO E ENVIO DE AMOSTRAS

Para a correta identificação no LACEN, as amostras deverão ser coletadas e enviadas imediatamente SEMPRE em temperatura ambiente. Na impossibilidade de envio imediato, a hemocultura poderá ser colocada na

estufa a 37°C até o envio para o LACEN, que deverá ser o mais breve possível, sempre em temperatura ambiente. Já os fragmentos de tecidos deverão ser colocados em frascos com solução salina estéril e enviados imediatamente ao LACEN em temperatura ambiente.

Para o envio das amostras ao LACEN, as condições ideais de acondicionamento devem ser garantidas, utilizando-se caixas isotérmicas recomendadas para o envio de amostras biológicas. O material deverá ser identificado com o nome do paciente e a data da coleta.

2.1.5 EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares deverão ser realizados na unidade em que o paciente está recebendo os cuidados de saúde. São eles: exames de imagem e laboratoriais (Quadro 2).

QUADRO 2. EXAMES COMPLEMENTARES PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM SUSPEITA OU CONFIRMADOS DE MELIOIDOSE

EXAMES DE IMAGEM	EXAMES LABORATORIAIS	
Radiografia de tórax em PA e perfil	Proteína C Reativa Quantitativa (PCR)	
Tomografia de tórax (pacientes graves)	Hemograma Completo	Glicemia
	Gasometria Arterial	Creatinina
Tomografia de abdome (pacientes graves)	Sumário de Urina	TAP
	Proteína Total e Fração	VHS
	Ureia	Transaminases

3. TRATAMENTO

Apesar de ser uma infecção adquirida na comunidade, a melioidose não responde aos antibióticos que são comumente utilizados nessas situações. Quando há suspeição diagnóstica ou diagnóstico microbiológico da doença, o paciente deve ser tratado com medicação específica.

O tipo de infecção e o curso do tratamento terão impacto sobre os resultados em longo prazo. O tratamento geralmente é iniciado por via intravenosa com terapia antimicrobiana durante 10-14 dias, seguido de 3 a 6 meses de terapia antimicrobiana oral na tentativa de prevenir recidiva.

O tratamento deve ser o mais precoce possível para reduzir a elevada letalidade da doença. Ressalta-se a importância da coleta de espécimes clínicos para a realização de exames microbiológicos antes da antibioticoterapia.

Para o tratamento de pacientes com suspeita de melioidose, devem-se utilizar as normas de precauções-padrão preconizadas no atendimento aos casos suspeitos (Anexo 2).

O manejo clínico do paciente está descrito no Anexo 3.

3.1 FASE AGUDA INICIAL -MELIOIDOSE NÃO COMPLICADA

CEFTAZIDIMA 50 mg/kg	
Dose máxima por aplicação 2 g	Intervalo: a cada 8 h
Via de administração: Endovenosa	Período: 10 a 14 dias

3.2 PACIENTE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA OU BACTEREMIA PERSISTENTE OU COM NEUROMELIOIDOSE

MEROPENEM 25 mg/kg

Dose máxima por aplicação 1 g	Intervalo: a cada 8 h
Via de administração: Endovenosa	Período: 10 a 14 dias a 2 semanas

OBSERVAÇÃO 1: Duração > 4 semanas de terapia endovenosa pode ser necessária em casos graves como choque séptico, abscessos em órgãos profundos, doença pulmonar extensa, osteomielite, artrite séptica ou melioidose neurológica.

OBSERVAÇÃO 2: Considerar a adição de Sulfametoxazol + Trimetoprima para pacientes com infecção grave que envolve o cérebro, próstata, osso e articulação. Nesta situação, continuar por toda a fase aguda. Utilizar a mesma dose indicada na fase de erradicação.

OBSERVAÇÃO 3: Troca para Meropenem está indicada se a condição do paciente se agravar ao receber Ceftazidima, como por exemplo: falência de órgãos, desenvolvimento de um novo foco de infecção durante o tratamento ou quando culturas sanguíneas repetidas permanecerem positivas. Dependendo da gravidade da infecção, a dose para pacientes > 3 meses deve ser < 40mg/kg (não exceder 2 g/dose).

3.3 FASE ORAL DE ERRADICAÇÃO

SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	
Adulto com >60kg	Comprimido com apresentação de 800/160mg: 2 comprimidos a cada 12h.
Adulto entre 40-60kg	Comprimido com apresentação de 400/80mg: 3 comprimidos a cada 12h.
Adulto com <40kg	Comprimido com apresentação de 800/160mg: 1 comprimido a cada 12h.
	Comprimido com apresentação de 400/80mg: 2 comprimidos a cada 12h.
Crianças com <40Kg	8mg/kg dividido em 2 doses (dose máxima 1600/320mg a cada 12h).

OU

AMOXILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO (AMOXICILINA/CLAVULANATO)	
Adulto com >60kg	Comprimido com apresentação de 500mg/125mg: 3 comprimidos a cada 8h.
Adulto com <60kg	Comprimido com apresentação de 500mg/125mg: 2 comprimidos a cada 8h.
Crianças	20mg/5mg por kg a cada 8h (dose máxima de 1000mg/250mg a cada 8h).

OBSERVAÇÃO 1: A duração da terapia oral é no mínimo de 12 semanas (3 a 6 meses).

OBSERVAÇÃO 2: Sulfametoxazol + Trimetoprima é a droga de primeira escolha se o microrganismo for suscetível e o paciente não tiver história documentada de alergia.

OBSERVAÇÃO 3: Considerar o uso de Ácido Fólnico durante a terapia prolongada com Trimetoprima.

4. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

4.1 OBJETIVOS

Os objetivos da vigilância epidemiológica da melioidose são:

- Detectar precocemente os casos e surtos, visando promover assistência adequada e reduzir a morbidade e a letalidade da doença;
- Estudar as tendências da doença no tempo e no espaço;
- Propor e implantar medidas de prevenção e controle;
- Ampliar os conhecimentos sobre a história natural da doença e sua distribuição geográfica no Ceará;
- Identificar condições e situações ambientais de maior risco;
- Estudar características específicas do agente etiológico da doença.

4.2 VIGILÂNCIA UNIVERSAL

4.2.1 DEFINIÇÃO DE CASO PARA A VIGILÂNCIA UNIVERSAL

A melioidose é uma doença que apresenta amplo espectro clínico, podendo simular qualquer infecção. Não apresenta nenhum sintoma ou sinal patognomônico, o que dificulta sua detecção. O pulmão é o órgão mais frequentemente acometido e particular atenção deve ser dada aos pacientes com história de exposição ao solo e à água e que apresentam quadros agudos de pneumonia e sepse graves procedentes da comunidade. Não há, portanto, uma definição de caso suspeito tão sensível que consiga identificar grande parte dos casos de melioidose. As situações clínico-epidemiológicas descritas a seguir devem alertar para possível suspeita clínica da doença.

4.2.1.1 CASO SUSPEITO

Pacientes com história epidemiológica de exposição ambiental em qualquer região do Ceará, recente ou não, e que apresente uma das seguintes situações clínicas (agudas ou crônicas):

CASOS AGUDOS

Paciente com doença febril aguda acompanhada de sintomas respiratórios sugestivos de pneumonia comunitária, mas sem melhora ao tratamento antimicrobiano convencional.

OU

Paciente procedente da comunidade com doença febril aguda acompanhada de tosse e/ou dor torácica, e que evoluem com piora rápida (dispneia, hipotensão arterial, sinais de hipoperfusão periférica).

OU

Paciente procedente da comunidade com doença febril que evolui com síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse grave ou choque séptico.

EXPOSIÇÃO AMBIENTAL - qualquer história de contato com solo e/ou água, principalmente exposição às enchentes, lama ou coleções hídricas; atividades que envolvam risco ocupacional (trabalho em contato com solo ou água, atividades na agricultura, especialmente em áreas alagadas, atividades de pesca, trabalhadores da construção civil, atividades em terras remexidas, limpeza de córregos, manejo de animais, exposição a esgoto e fossas, dentre outras); além de atividades recreativas ou esportivas envolvendo contato com solo e/ou água.

CASOS CRÔNICOS

Paciente com febre prolongada de etiologia obscura ou quadro clínico insidioso semelhante à tuberculose e que não responde ao tratamento específico

OU

Paciente com infecção de tecidos moles (úlceras/abscessos cutâneos, celulites, fasciites) de evolução crônica (meses) sem resposta ao tratamento antimicrobiano convencional.

OU

Paciente com infecção supurativa crônica sem resposta ao tratamento antimicrobiano convencional.

ATENÇÃO!

Devem ser observados, com maior critério, os portadores de fatores de risco como: diabetes, pacientes com doença renal crônica e imunossuprimidos.

4.2.1.2 CASO CONFIRMADO

CRITÉRIO LABORATORIAL

Caso suspeito com os seguintes resultados de exames laboratoriais: isolamento de *Burkholderia pseudomallei* por cultura microbiológica ou exame de Reação em Cadeia Polimerase (PCR).

CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

Indivíduo que tenha exposição à mesma situação de risco dos pacientes confirmados laboratorialmente, apresentando, obrigatoriamente, manifestações clínicas compatíveis com a doença e sem outro diagnóstico definido.

4.2.1.3 CASO PROVÁVEL

Indivíduo que tenha história de exposição a solo e água, e quadro clínico compatível com melioidose, sem confirmação laboratorial, mas com resposta clínica ao tratamento específico e sem outro diagnóstico definido.

4.2.1.4 CASO DESCARTADO

Todo caso suspeito que tenha outro diagnóstico definido.

4.3 VIGILÂNCIA SENTINELA

4.3.1 DEFINIÇÃO DE CASO PARA A VIGILÂNCIA SENTINELA

Os sistemas de vigilância sentinela envolvem um número limitado de serviços selecionados para registro das informações. Esses sistemas podem ser úteis para doenças comuns, nas quais a contagem de todos os casos não é importante e as medidas de controle não são adotadas baseadas nas informações de casos individuais.

Unidades sentinelas de melioidose são aquelas Unidades ou Serviços de Saúde já implantados e cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da melioidose, que atuam na identificação, notificação, investigação e diagnóstico de casos suspeitos e confirmados.

4.3.1.1 CASO SUSPEITO

Mesma definição do caso suspeito na vigilância universal da melioidose.

4.3.1.2 CASO CONFIRMADO

Mesma definição do caso confirmado na vigilância universal da melioidose.

4.3.1.3 CASO DESCARTADO

Mesma definição do caso descartado na vigilância universal da melioidose.

4.4 NOTIFICAÇÃO

A melioidose não compõe a Lista de Notificação Compulsória do Brasil (Portaria federal nº 204, de 17 de fevereiro de 2016); porém, desde a publicação da Portaria estadual nº 1.786, de 17 de outubro de 2005, é uma doença de notificação compulsória e investigação obrigatória no estado do Ceará.

A notificação de caso suspeito de melioidose deverá consistir na comunicação da ocorrência de casos individuais, agregados de casos ou surtos, suspeitos ou confirmados, feita à Vigilância Epidemiológica das Secretarias Municipais de Saúde (SMS). Essa notificação se dará no horário comercial durante a semana e, nos finais de semana e feriados, ao Plantão da Epidemiologia do Núcleo de Vigilância da SESA. As SMS devem notificar imediatamente (em, no máximo, 24 horas após conhecimento do caso) à sua respectiva Coordenadoria Regional de Saúde (CRES) e esta, também imediatamente à SESA (Anexos 4 e 5).

A partir de 01 de setembro de 2017 todos os **casos confirmados** de melioidose devem ser **incluídos no Sinan estadual** (notificação - CID A24.4 - melioidose não especificada), e a **investigação deverá ser realizada manualmente por meio da ficha específica** no Anexo 6, a qual deverá ser encaminhada em até 7 dias ao e-mail: melioidose.ce@gmail.com.

A NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA é obrigatória a todos os profissionais de saúde: médicos, enfermeiros, odontólogos, médicos veterinários, biólogos, biomédicos, farmacêuticos e outros no exercício da profissão, bem como os responsáveis por organizações e estabelecimentos públicos e particulares de saúde e de ensino.

Por se tratar de agravo inusitado e emergente no Ceará, a suspeita de um caso de melioidose, obrigatoriamente, exige notificação imediata à vigilância epidemiológica, além de investigação *in loco*.

4.5 INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Após a notificação dos primeiros casos, deve-se realizar busca ativa para a identificação de outros casos semelhantes entre os familiares, locais que o paciente frequenta (trabalho e lazer) e na área de ocorrência. Sendo detectado pelo menos um caso, deve-se ter atenção na área de ocorrência.

É de extrema importância sensibilizar os profissionais de saúde para a detecção e identificação de casos suspeitos em humanos, priorizando infecções graves comunitárias.

Os familiares, contactantes e moradores da mesma região do caso de Melioidose, deverão ser orientados sobre o surgimento de sintomas sugestivos da doença, sendo encaminhados prontamente para o serviço de saúde ou hospital de referência, bem como devem ser orientados sobre as medidas de prevenção e controle.

A possível exposição deverá ser investigada; e em caso de surtos, deverá haver a tentativa de identificação da fonte a fim de agrupar os casos de uma mesma exposição.

Em casos de pacientes com história de infecção comunitária, sem diagnóstico fechado e relato de exposição a solo e água, que evoluíram para óbito, deve-se concentrar esforços para encaminhar os corpos para necropsia no Serviço de Verificação de Óbitos – SVO.

O guia de orientação rápida para clínicos, microbiologistas e epidemiologistas poderá ser analisado no Anexo 7.

4.6 ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO

4.6.1 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Preencher todos os campos relativos aos dados gerais, notificação individual e dados da residência do paciente. Coleta de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

- ✓ Ocupação e exposição de risco que antecederam os primeiros sintomas do paciente.
- ✓ Data e endereço do local provável de infecção, e se há ocorrência de casos anteriores de melioidose nesse local.
- ✓ Investigar: contato com água, solo, poeira, alimentos com possibilidade de contaminação pela *B. pseudomallei*, ocorrência de enchentes, atividades de lazer em áreas potencialmente contaminadas, entre outras.
- ✓ Em caso de surtos, realizar mapeamento de todos os casos para se conhecer a distribuição espacial da doença e possibilitar a identificação de possíveis áreas de risco.
- ✓ A utilização de índices de pluviometria e de algumas ferramentas, como o geoprocessamento, serão importantes para o direcionamento das possíveis áreas de risco a serem priorizadas pelo controle. As seguintes informações devem ser registradas:
 - Fatores ambientais - topografia, hidrografia, temperatura, umidade, precipitações pluviométricas, pontos críticos de enchente, pH do solo, condições de saneamento básico, áreas em que foi encontrada a bactéria em coleta ambiental (solo ou água – vigilância ambiental);
 - Fatores socioeconômicos e culturais – classes sociais predominantes, níveis de renda, aglomerações populacionais, condições de higiene e habitação, hábitos e costumes da população (banhos e exposição a água), proteção aos trabalhadores sob risco.

DADOS CLÍNICOS

- ✓ Registrar o local e a data de atendimento, os sinais e sintomas apresentados pelo paciente desde o início do quadro clínico, os dados da hospitalização, data de início dos sintomas, evolução clínica e o desfecho – alta ou cura e tratamento realizado.

DADOS LABORATORIAIS

- ✓ Registrar os dados referentes à coleta e encaminhamento de amostra(s) para diagnóstico laboratorial, técnicas utilizadas, datas de coleta e resultados.

4.6.2 ANÁLISE DE DADOS

Tem como objetivo atualizar os conhecimentos sobre características epidemiológicas dos acometidos (pessoa, tempo e lugar), principalmente, a distribuição das incidências por áreas geográficas, a letalidade e as possíveis falhas na assistência ao paciente no diagnóstico e no tratamento dos casos. O conhecimento sobre as áreas de maior risco e a distribuição geográfica permitem formular estratégias para organização da assistência médica e planejamento das ações de vigilância e controle.

Consiste em uma etapa fundamental da investigação epidemiológica e corresponde à interpretação dos dados coletados em seu conjunto. Essa análise deverá ser orientada para algumas perguntas, tais como:

- Qual foi - ou quais foram - a(s) fonte(s) de infecção?
- Trata-se de caso(s) isolado(s) ou de um surto?
- Existem medidas de controle a serem executadas?

Isso significa que a investigação epidemiológica não se esgota no preenchimento da ficha de investigação de um caso. A análise rotineira dos dados registrados no Sistema de Informação é considerada atividade fundamental para que se alcance o objetivo final da Vigilância

Epidemiológica, que é a identificação oportuna, tratamento precoce, diagnóstico laboratorial e o conhecimento da ocorrência da doença.

4.6.3 ENCERRAMENTO DE CASO

O caso deve ser encerrado no Sinan oportunamente em até 60 dias da data da notificação. A classificação final do caso deve seguir os critérios descritos no item 4.3.1.

4.6.4 RELATÓRIO FINAL DE INVESTIGAÇÃO

Os dados da investigação em situações de surto ou aglomerado de casos ou óbitos de verão ser sumarizados em um relatório com informações sobre a distribuição dos casos por tempo, lugar e pessoa.

ATIVIDADES INERENTES À VIGILÂNCIA DA MELIOIDOSE

- ✓ Acompanhamento de casos de melioidose, por município de ocorrência, juntamente com investigação *in loco* para detectar surtos.
- ✓ Análise da situação epidemiológica da melioidose, utilizando-se os indicadores de morbimortalidade: incidência, mortalidade e letalidade por faixa etária, sazonalidade, entre outros.
- ✓ Análise de indicadores operacionais da vigilância: oportunidade de investigação e encerramento dos casos, percentual dos casos de melioidose confirmados por critério laboratorial, entre outros.

5. MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE EM SITUAÇÃO ENDÊMICA

Medidas de prevenção são recomendadas para minimizar o risco de exposição, especialmente para pessoas com fatores de risco para adquirir a doença. Incluem: tratamento da água; lavagem adequada de alimentos contaminados com terra; uso de equipamentos de proteção individual como botas e luvas, no caso de exposição ocupacional em agricultura ou outras atividades com exposição a solo e água; e a obediência às normas de biossegurança em laboratório. Ainda não existe vacina para prevenção da doença.

QUADRO 4. RECOMENDAÇÕES DE MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA MELIOIDOSE

RECOMENDAÇÕES DE MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE
Evitar contato ambiental direto com o solo ou água ou, se for necessário, usar equipamento de proteção individual, paramentando-se com luvas de borracha e botas. Após a exposição, deve-se lavar a pele com sabão e água limpa.
Lavar bem alimentos crus com utensílios limpos e água limpa, a fim de evitar o consumo de alimentos com sujidades (poeira ou terra).
Consumir preferencialmente água tratada ou fervida.
Evitar atividades recreativas e exposição a solo e água, principalmente nas primeiras três semanas após chuvas.
Caso possua ferimentos abertos, mantê-los cobertos para evitar o contato com o solo ou água.
Evitar aplicar remédios com ervas ou outras substâncias em ferimentos; e, caso haja contato ambiental da ferida com o solo ou a água, limpar com sabão e água imediatamente.
Evitar exposição à chuva forte; e, em caso de exposição à nuvem de poeira, cobrir a boca e o nariz.
Caso seja portador de outras doenças ou usuário de medicamentos que diminuem a imunidade, fumantes, pessoas que desenvolvem atividades laborais ou recreativas em contato com solo ou água represada, atentar para o maior risco de adoecer por melioidose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTH, A. L. *et al.* Cystic fibrosis patient with *Burkholderia pseudomallei* infection acquired in Brazil. **J Clin Microbiol**, v. 45, n. 12, p.4077-4080, Dec. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Plano de Contingência para Emergência em Saúde Pública por Agentes Químico, Biológico, Radiológico e Nuclear**/Ministério da Saúde,Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.48 p. :il. ISBN 978-85-334-2165-3.

CDC. **Melioidosis**. Atlanta: Center for Disease and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/melioidosis/index.html>.

CHENG, A.C.; CURRIE, B.J. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology and management. **Clin Microbiol Rev**, v.18, p. 383-416, 2005.

CHURUANGSUK, C.; CHUSRI, S.; HORTIWAKUL, T.; CHARERNMAK, B.; SILPAPOJAKUL, K. Characteristics, clinical outcomes and factors influencing mortality of patients with melioidosis in southern Thailand: A 10-year retrospective study. **Asian Pac J Trop Med**. 2016 Mar; 9(3): 256-60. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.01.034. Epub 2016 Jan 11.

CURRIE, B.J.; JACUPS, S. Intensity of Rainfall and Severity of Melioidosis, Australia. **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 9, p. 1538-1542, 2003.

CURRIE, B.J. Endemic melioidosis in tropical Northern Australia: a 10-year prospective study and review of the literature. **Clin Infect Dis**, v. 31, p. 981-986, 2000.

CURRIE, B. J.; WARD, L.; CHENG, A. C. The Epidemiology and Clinical Spectrum of Melioidosis: 540 Cases- from the 20 Year Darwin Prospective Study. **Plos Negl Trop Dis**. 2010; 4(11), 900.

DANCE, D.A.B. Melioidosis as an emerging global problem. **Acta Tropica**, v. 74, p. 115-119, 2000.

DANCE, D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. **International Journal of Antimicrobial Agents**. 2014; 43:310-18.

DANCE, D. A. B. **Melioidosis – A Century of Observation and Research**, Edited by N. Ketheesan. Section I. Historical Overview. Editorial overview.2012; 2–3.

DENIZ, C.I.; EMMA, L.; DEMPSTER, O. L.; CHAMPION, S. A. W.;OZGUR, E. A.; JOANN, L. P.;ORKUN, S. S.;JONATHAN M.; RICHARD, W. TITBALL. Mapping epigenetic changes to the host cell genome induced by *Burkholderia pseudomallei* reveals pathogen-specific and pathogen-generic signatures of infection Nature. **Scientific Reports** 6, Article number: 30861 (2016) doi: 10.1038/srep30861.

HOFFMASTER, A.R. *et al.* Melioidosis Diagnostic Workshop, 2013. **Emerging Infectious Diseases**. Vol. 21, Nº. 2, February 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141045>.

INGLIS, T.J.; ROLIM, D.B.; RODRIGUEZ, J.L. Clinical guideline for diagnosis and management of melioidosis. **Rev Inst Med Trop Sao Paul**, v. 48, n. 1, p. 1-4, Jan-Feb. 2006.

INGLIS, T.J.; ROLIM, D.B.; SOUSA, A.Q. Melioidosis in the Americas. **Am J Trop Med Hyg**, v. 75, n. 5, p. 947-954, Nov. 2006.

INGLIS, T.J.; MEE, B.; CHANG, B. The environmental microbiology of melioidosis. **Rev. Med. Microbiol**, v. 12, p. 13-20, 2001.

KELSER, E.A. **Melioidosis: a greater threat than previously suspected?** *Microbes and Infection* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2016.07.001>.

LIPSITZ, R. *et al.* Workshop on treatment of and post exposure prophylaxis for *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* infection, 2010. **Emerg. Infect. Dis.** 18, 2 (2012).

LIMMATHUROTSAKUL, D.; KANOKSIL, M.; WUTHIEKANUN, V.; KITPHATI, R.; DESTAVOLA, B. *et al.* Activities of Daily Living Associated with Acquisition of Melioidosis in Northeast Thailand: A Matched Case-Control Study. **Plos Negl Trop Dis**; 2013; 7(2): 2072.

LIMMATHUROTSAKUL D, WONGSUWAN G, AANENSEN D, NGAMWILAI S, SAIPROM N, RONGKARD P, Melioidosis caused by *Burkholderia pseudomallei* in drinking water, Thailand, 2012. **Emerg Infect Dis**. 2014; 20: 265–8.

LIMMATHUROTSAKUL D, NICK GOLDING, DAVID A. B. DANCE, JANE P. MESSINA, DAVID M. PIGOTT, CATHERINE L. MOYES, DIONNE B. ROLIM, ERIC BERTHERAT, NICHOLAS P. J. DAY, SHARON J. PEACOCK & SIMON I. HAY. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. **Nature Microbiology**. 2016; Article number: 15008. Doi:10.1038/microbiol.; 2015.

MACLAREN, G.; FRACP, F. C.; DAVID, C. M.; FAMS, F. R.; VERNON, J. M. Increasing Experience With Melioidosis and Critical Care: Medical and Military Implications. **Critical Care Medicine**: August 2016 - Volume 44 - Issue 8 - p 1608–1609. doi: 10.1097/CCM.0000000000001698.

MADI, D.; RAI, S.P.; VIDYALAKSHMI, K.; CHOWTA, K. N. Neurological melioidosis presenting as intracranial abscess. **Indian J Pathol Microbiol.**; 59:417-9; 2016.

ROLIM, D.B. *et al.* Melioidosis, northeastern Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 11, p. 1458-1460, 2005.

ROLIM, D.B. **Estudo epidemiológico do primeiro surto de melioidose no Brasil. 2004.** 82 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

ROLIM, D.B. **Burkholderia pseudomallei no estado do Ceará: caracterização de reservárias.** 2009. 157f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

ROLIM, D.B.; ROCHA, M.F.; BRILHANTE, R.S.; CORDEIRO, R.A.; LEITÃO, N.P. JR.; INGLIS, T.J.; SIDRIM, J.J. Environmental isolates of *Burkholderia pseudomallei* in Ceará State, northeastern Brazil. **Appl Environ Microbiol.** v. 75, n. 4, p. 1215-1218, Dec. 2008.

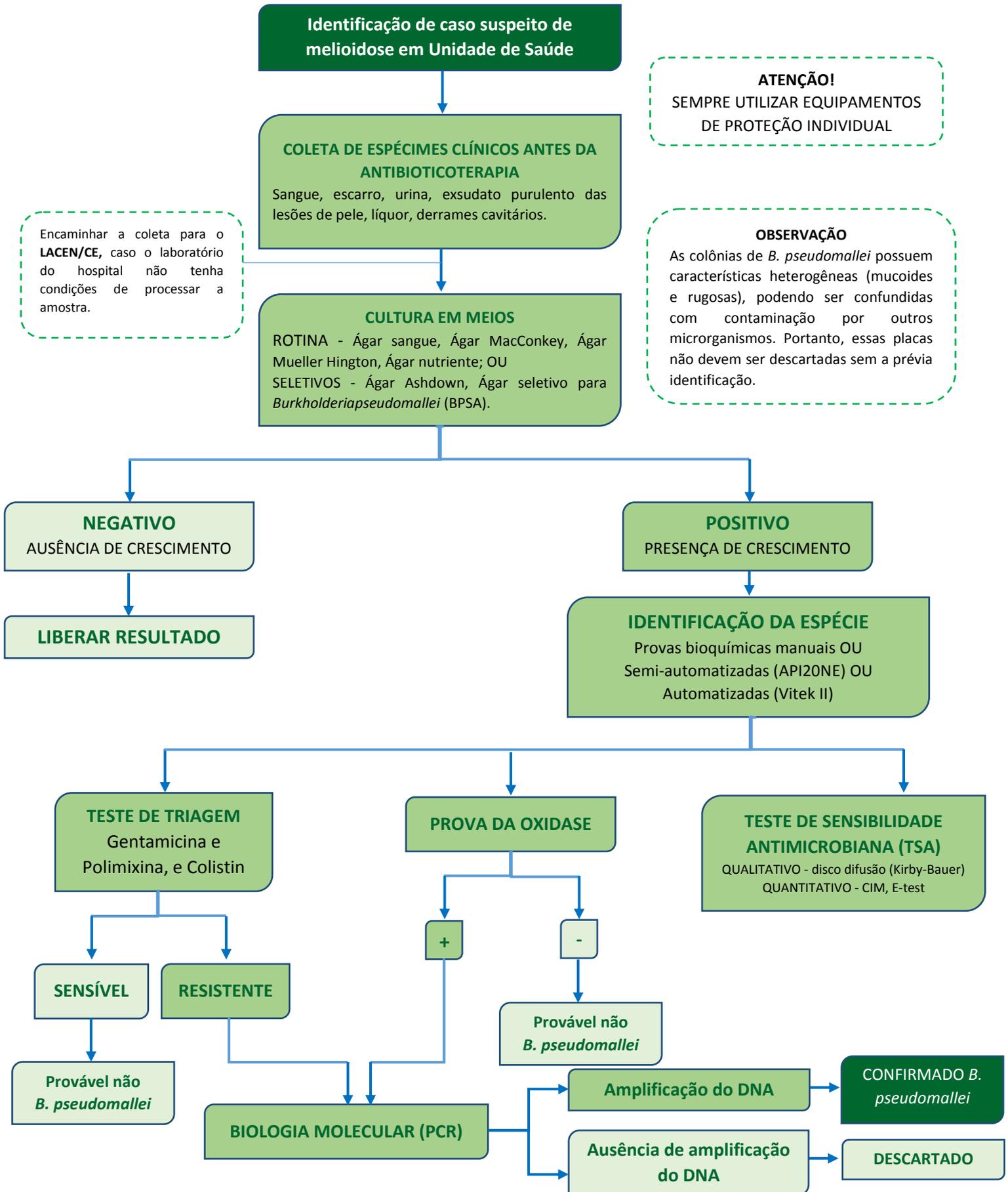
García-Ramos, S.E. **Actualización en el tratamiento de melioidosis. A propósito de un caso update in the treatment of melioidosis.** Acasoestudy.Documentode <http://www.elsevier.es> el 21/08/2016.

SHAW, T.; TELLAPRAGADA, C.; ESHWARA, V. K.; BHAT, H. V.; MUKHOPADHYAY, C. The antibiotics of choice for the treatment of melioidosis in Indian set up. **Indian Journal of medical microbiology.** Volume: 34, Page: 353-354; 2016.

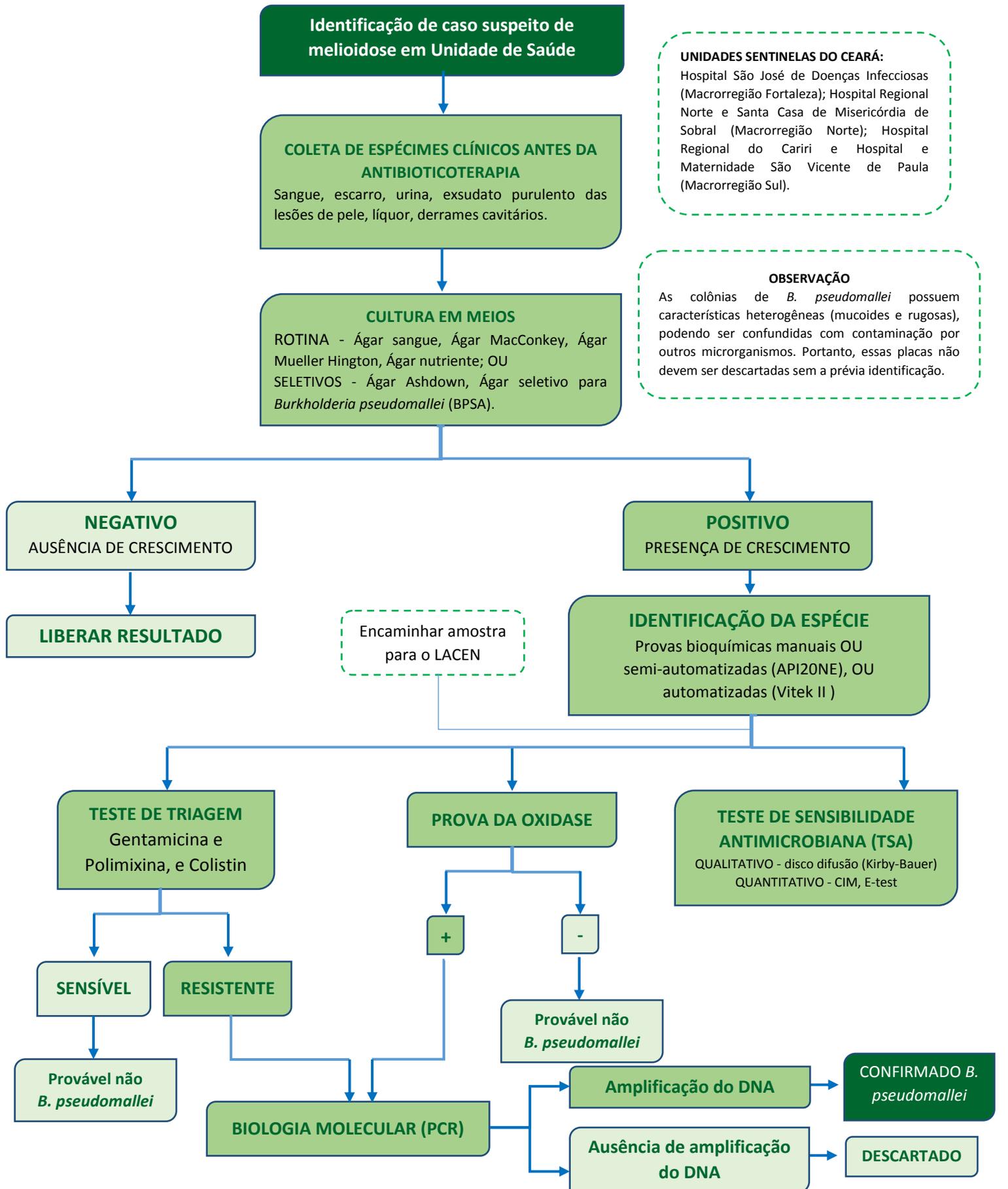
WIERSINGA, W.J.; CURRIE, B.J.; PEACOCK, S.J. MELIOIDOSIS. **N Engl J Med.** 2012; 367: 1035-44.

WHITE, N. J. *et al.* Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. **Lancet** 2, 697–701 (1989).

ANEXO 1A - ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MELIOIDOSE EM VIGILÂNCIA UNIVERSAL



ANEXO 1B - ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MELIOIDOSE EM UNIDADE SENTINELA



UNIDADES SENTINELAS DO CEARÁ:

Hospital São José de Doenças Infecciosas (Macrorregião Fortaleza); Hospital Regional Norte e Santa Casa de Misericórdia de Sobral (Macrorregião Norte); Hospital Regional do Cariri e Hospital e Maternidade São Vicente de Paula (Macrorregião Sul).

OBSERVAÇÃO

As colônias de *B. pseudomallei* possuem características heterogêneas (mucoídes e rugosas), podendo ser confundidas com contaminação por outros microrganismos. Portanto, essas placas não devem ser descartadas sem a prévia identificação.

ANEXO 1C - ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL EM SITUAÇÃO *POST MORTEM*

Investigar para melioidose todos os óbitos por sepse, pneumonia comunitária ou suspeita de infecção sem etiologia definida e que tenha epidemiologia compatível

Enviar corpo para o SVO

ATENÇÃO!
SEMPRE UTILIZAR
EQUIPAMENTOS DE
PROTEÇÃO INDIVIDUAL

COLETA DE ESPÉCIMES CLÍNICOS E TECIDOS

Líquor, derrames cavitários, fragmentos de: pulmão, fígado, baço, pele, coleções de abscessos.

Devem ser enviados um fragmento de 1 cm³ de cada amostra, *in natura*.

GARANTIR CONDIÇÕES IDEAIS DE ACONDICIONAMENTO E ENVIO DAS AMOSTRAS

- Transferir para frasco estéril, resistente a temperatura, com tampa de rosca.
- Identificar o material e rotular o frasco com o nome do paciente e data da coleta.
- Enviar a amostra coletada imediatamente para o LACEN, utilizando normas de biossegurança (caixas isotérmicas recomendadas para o transporte de amostras biológicas).

ANEXO 2 - NORMAS DE PRECAUÇÃO-PADRÃO PRECONIZADAS NO ATENDIMENTO A CASO SUSPEITO DE MELIOIDOSE

Precaução Padrão

Devem ser seguidas para **TODOS OS PACIENTES**, independente da suspeita ou não de infecções.



Higienização das mãos



Luvas e Avental



Óculos e Máscara



Caixa pérfuro-cortante

- Lave com água e sabonete ou fricção as mãos com álcool 70% (se as mãos não estiverem visivelmente sujas) antes e após o contato com qualquer paciente, após a remoção das luvas e após o contato com sangue ou secreções.
- Use luvas apenas quando houver risco de contato com sangue, secreções ou membranas mucosas. Calce-as imediatamente antes do contato com o paciente e retire-as logo após o uso, higienizando as mãos em seguida.

- Use óculos, máscara e/ou avental quando houver risco de contato de sangue ou secreções, para proteção da mucosa de olhos, boca, nariz, roupa e superfícies corporais.
- Descarte, em recipientes apropriados, seringas e agulhas, sem desconectá-las ou reencapá-las.

Precaução de Contato



Higienização das mãos



Avental



Luvas

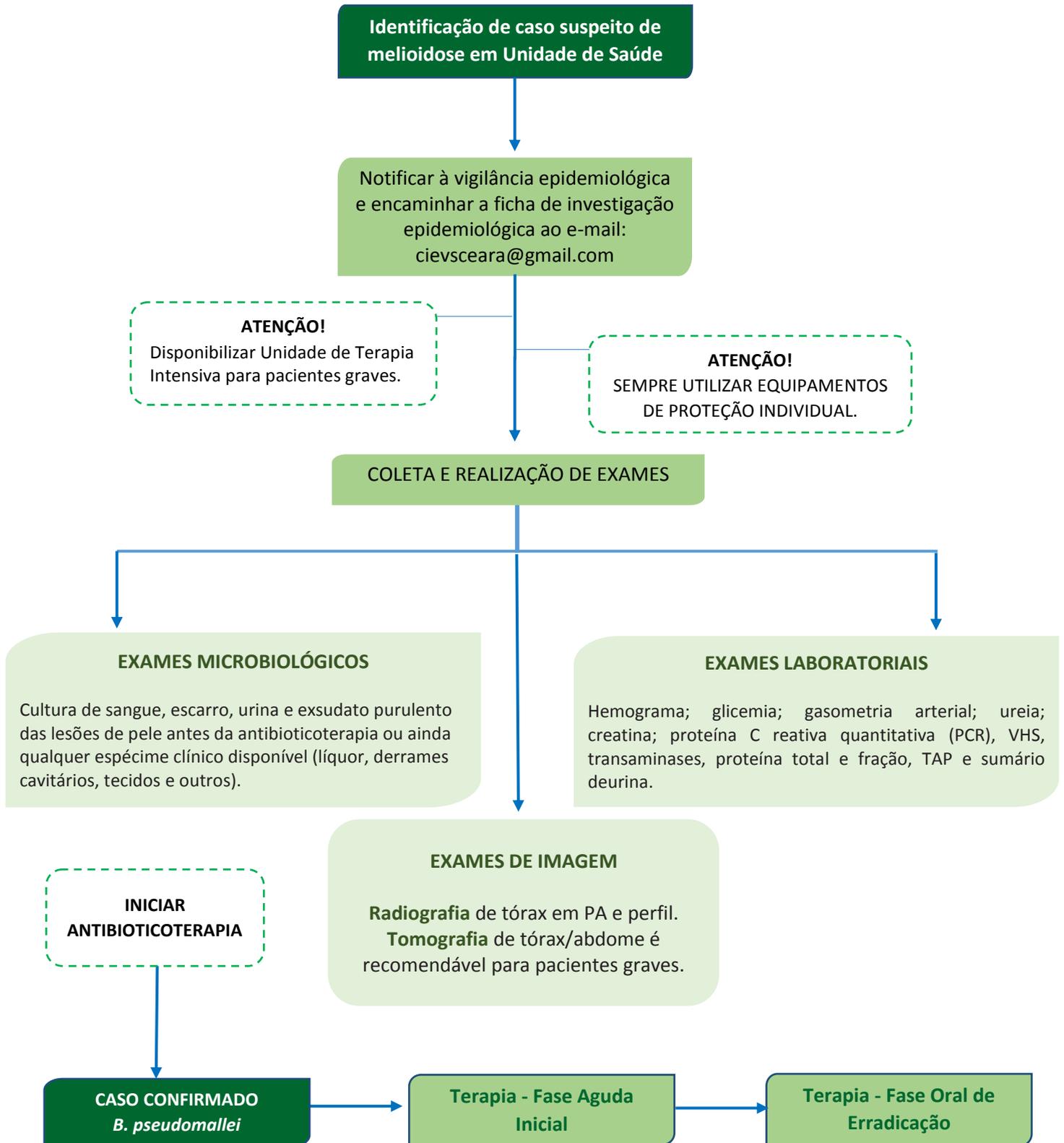


Quarto privativo

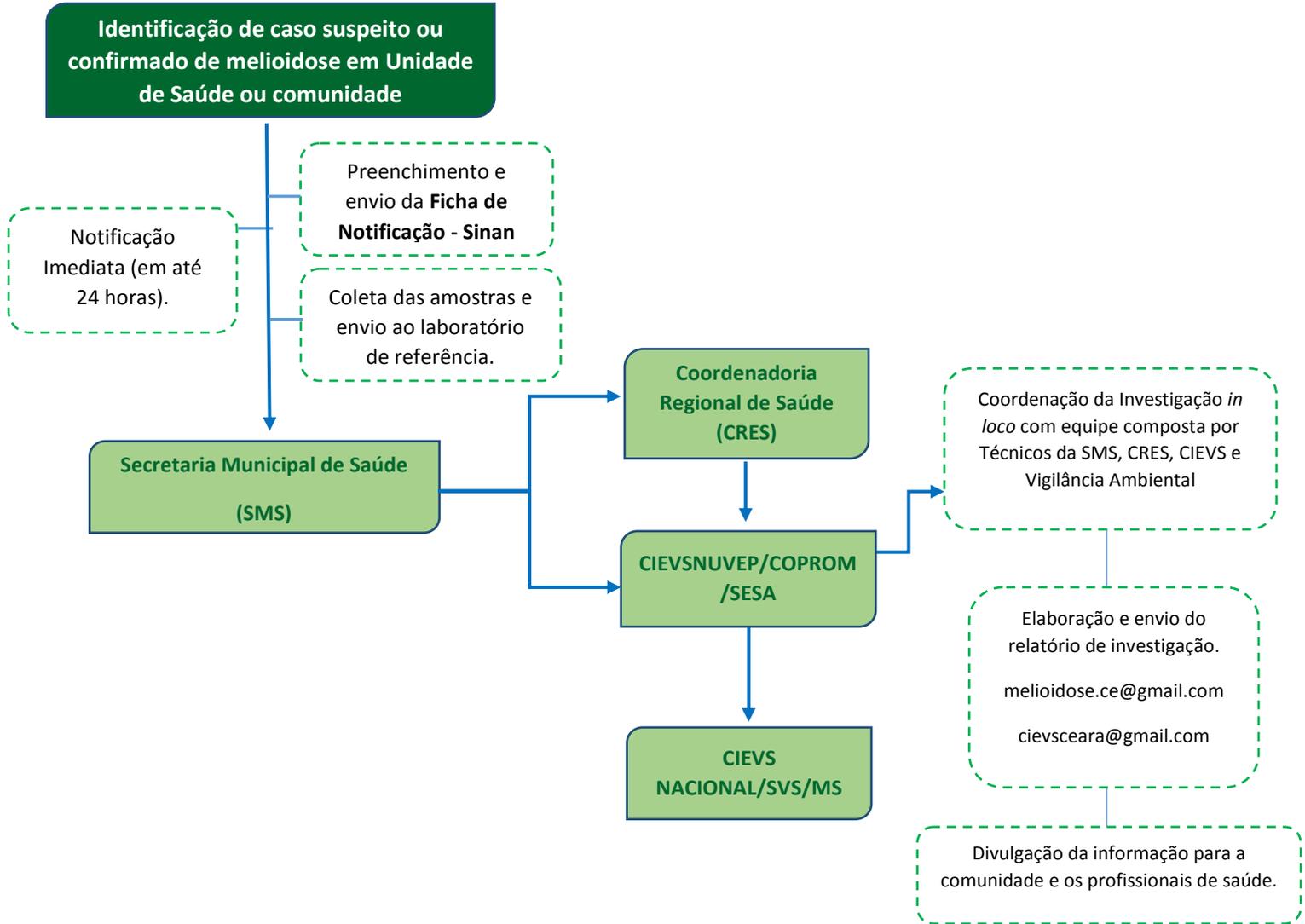
- Higienize as mãos antes e após o contato com o paciente; use óculos, máscara cirúrgica e avental quando houver risco de contato com sangue ou secreções; e descarte adequadamente os pérfuro-cortantes.
- Use luvas e avental em toda manipulação do paciente, de cateteres e de sondas, do circuito e do equipamento ventilatório e de outras superfícies próximas ao leito. Coloque-os imediatamente antes do conta-

- to com o paciente ou com as superfícies e retire-os logo após o uso, higienizando as mãos em seguida.
- Quando não houver disponibilidade de quarto privativo, a distância mínima entre dois leitos deve ser de um metro.
- Equipamentos como termômetro, esfigmomanômetro e estetoscópio devem ser de uso exclusivo do paciente.

ANEXO 3 - MANEJO CLÍNICO - CONDOTA FRENTE A CASO SUSPEITO OU CONFIRMADO DE MELIOIDOSE



ANEXO 4 – FLUXO DE NOTIFICAÇÃO DE CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE MELIOIDOSE

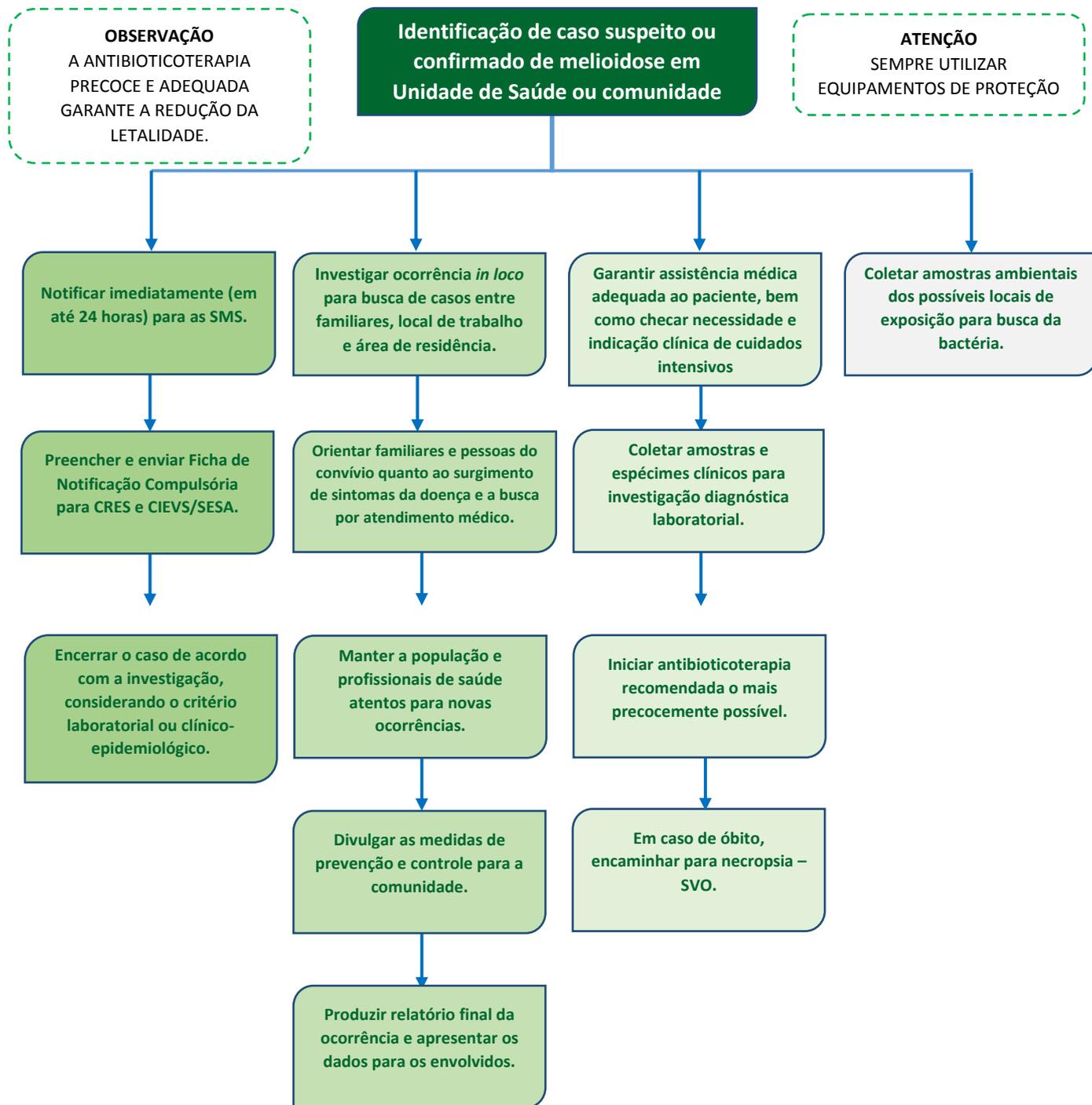


OBS: O contato do plantão CIEVS está direcionado aos profissionais de saúde.

COMO NOTIFICAR

Telefones (2ª a 6ª feira, das 8h às 17h) E- mail: cievsceara@gmail.com
 (85) 3101-4860 • (85) 3101-5214 cievsce@saude.ce.gov.br
 (85) 3101-5212 • (85) 3101-5215 nuvep.ce@gmail.com

ANEXO 5 – CONDUTAS FRENTE CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE MELIOIDOSE



A NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA é obrigatória a todos os profissionais de saúde: médicos, enfermeiros, odontólogos, médicos veterinários, biólogos, biomédicos, farmacêuticos e outros no exercício da profissão, bem como os responsáveis por organizações e estabelecimentos públicos e particulares de saúde e de ensino.

ANEXO 6 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE CASOS DE MELIOIDOSE (FRENTE)

GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ Secretaria da Saúde		FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DA MELIOIDOSE		Nº	
CASO CONFIRMADO: Pessoa com história epidemiológica de exposição a solo e/ou águas em qualquer região do Ceará, seja ocupacional ou recreativa, recente ou não, que apresenta doença febril aguda acompanhada de sintomas sugestivos de pneumonia e sepses comunitárias graves, pneumonias comunitárias comuns e infecções supurativas crônicas que não responde à terapia antimicrobiana convencional, além de quadro clínico sugestivo de tuberculose que não responde ao tratamento tuberculostático, com isolamento da bactéria <i>Burkholderia pseudomallei</i> por cultura microbiológica e confirmação por Reação em Cadeia Polimerase (PCR).					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual			
	2 Agravado/doença	MELIOIDOSE		3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (CID 10)	Código (IBGE)	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento			
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor	
Dados de Residência	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS			
	16 Nome da mãe	17 UF			
	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito		
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	22 Código		
	23 Número	24 Complemento (apto., casa, ...)	25 Geo campo 1		
	26 Geo campo 2	27 Ponto de Referência	28 CEP		
	29 (DDD) Telefone	30 Zona	31 País (se residente fora do Brasil)		
Dados Complementares de Caso	32 Data da Investigação	33 Ocupação	34 Antecedentes Epidemiológicos		
	35 Sinais e Sintomas	36 Antecedentes Epidemiológicos	37 Doenças Preexistentes		
	38 Uso	39 Casos semelhantes conhecidos	40 História de exposição ambiental		
	41 Exposição específica (<30 Dias)	42 Água (últimos 30 Dias)	43 Contato superior a 30 dias		
	44 Contato com chuvas recentes (últimos 30 dias)	44 Deslocamentos ou viagens	44 Deslocamentos ou viagens		
	Tipo de Solo		Atividades praticadas		
	Tipo de Solo		Atividades praticadas		
	Atividades praticadas (atividades de trabalho)		Atividades praticadas (atividades de trabalho)		
	Atividades praticadas (atividades de trabalho)		Atividades praticadas (atividades de trabalho)		

ANEXO 6 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE CASOS DE MELIOIDOSE (VERSO)

Hospitalização	45 Ocorreu Hospitalização <input type="checkbox"/> Município do Hospital: _____ Código IBGE: _____ Data da Internação: ____/____/____ 1 - SIM 2 - NÃO 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Nome do Hospital: _____ Código IBGE: _____ Data da Alta: ____/____/____																																																										
Dados do Laboratório	46 Isolamento de <i>Burkholderia pseudomallei</i> <input type="checkbox"/> Sorologias: 1 - () Reagente, 2 - () Não reagente, 3 - () Inconclusivo, 4 - () Não realizado. IgM Títulos S1: _____, S2: _____; IgG Títulos: _____. 1 - SIM 2 - NÃO 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Sorologias Data da Coleta S1: ____/____/____, S2: ____/____/____. Data da Coleta: ____/____/____. PCR Espécime Data da Coleta: ____/____/____. Cultura: _____ Espécime: [] Sangue, [] Urina, [] Escarro, [] Lavado brônquico, [] Secreção purulenta, [] Lquor, [] Líquido cavitário, [] Outros: _____ Colheu Amostras de Sangue para: 1 - SIM 2 - NÃO 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Hemograma: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Dia</th> <th>Hemograma</th> <th>Dia</th> <th>Gasometria</th> <th>Resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Hb (mg/dl)</td> <td></td> <td>PH</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Ht (%)</td> <td></td> <td>PO₂</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Leucócitos(mg/dil)</td> <td></td> <td>PCO₂</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Diferencial (%)</td> <td></td> <td>O₂ sat</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Plaquetas(mm³)</td> <td></td> <td>HCO₃</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>BE</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> Bioquímica: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Dia</th> <th>Bioquímica</th> <th>Resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Uréia</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Creatina</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>TGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>TGP</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Proteína C Reativa</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Glicemia</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> Realizou Radiografia do Tórax: 1 - SIM 2 - NÃO 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Infiltrado Pulmonar Difuso: <input type="checkbox"/> Infiltrado Pulmonar Localizado: <input type="checkbox"/> Derrame Pleural: <input type="checkbox"/> Realizou outro exame de imagem: 1 - SIM 2 - NÃO 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Qual? _____ Resultado: _____			Dia	Hemograma	Dia	Gasometria	Resultado		Hb (mg/dl)		PH			Ht (%)		PO ₂			Leucócitos(mg/dil)		PCO ₂			Diferencial (%)		O ₂ sat			Plaquetas(mm ³)		HCO ₃					BE		Dia	Bioquímica	Resultado		Uréia			Creatina			TGO			TGP			Proteína C Reativa			Glicemia	
Dia	Hemograma	Dia	Gasometria	Resultado																																																							
	Hb (mg/dl)		PH																																																								
	Ht (%)		PO ₂																																																								
	Leucócitos(mg/dil)		PCO ₂																																																								
	Diferencial (%)		O ₂ sat																																																								
	Plaquetas(mm ³)		HCO ₃																																																								
			BE																																																								
Dia	Bioquímica	Resultado																																																									
	Uréia																																																										
	Creatina																																																										
	TGO																																																										
	TGP																																																										
	Proteína C Reativa																																																										
	Glicemia																																																										
Tratamento	47 Doenças relacionadas ao trabalho 1 - SIM 2 - NÃO 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> 48 Uso de Antibióticos: [] Meropenem Data de início: ____/____/____ Dose: _____ Intervalo: _____ Duração: _____ [] Ceftazidima Data de início: ____/____/____ Dose: _____ Intervalo: _____ Duração: _____ [] SMX + TMP Data de início: ____/____/____ Dose: _____ Intervalo: _____ Duração: _____ [] Outros - qual? _____ Assistência Ventilatória: <input type="checkbox"/> Drogas Vasoativas (dopamina, dobutamina ou similares) <input type="checkbox"/> Outro Tipo de Tratamento <input type="checkbox"/>																																																										
Conclusão	49 Classificação Final <input type="checkbox"/> 1 - Confirmado 2 - Descartado 3 - Caso Provável 50 Critério de Diagnóstico <input type="checkbox"/> 1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico 51 Tipo de Melioidose <input type="checkbox"/> 1 - Aguda e Fulminante 2 - Subaguda e Crônica 3 - Outras 4 - Melioidose não-especificada 52 Zona Provável de Infecção <input type="checkbox"/> 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado 53 Tipo de Ambiente onde Provavelmente Ocorreu a Infecção <input type="checkbox"/> 1 - Domiciliar 2 - Trabalho 3 - Lazer 9 - Ignorado 4 - Outro: _____ 54 Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1 - Cura/ Tratamento 2 - Óbito por Melioidose 3 - Óbito por outras causas 9- Ignorado 55 Data do Óbito: ____/____/____ 56 Se Óbito, realizou autopsia <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado 57 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado 58 Data do Encerramento: ____/____/____ 59 Informações Complementares e Observações Adicionais: _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____																																																										
Investigador	60 Município/Unidade de Saúde _____ Código da Unidade de Saúde: _____ Nome: _____ Função: _____ Assinatura: _____																																																										



ANEXO 7 – ORIENTAÇÕES RÁPIDAS PARA CLÍNICOS, MICROBIÓLOGISTAS E EPIDEMIOLOGISTAS SOBRE MELIOIDOSE

Quando suspeitar de MELIOIDOSE?

Quando o paciente tem sepse aguda, pneumonia adquirida na comunidade, ou infecção crônica: em residentes ou pacientes com história de viagem à área de risco para melioidose; principalmente em pessoas com fatores de risco como diabetes, insuficiência renal e imunossuprimidos, que não respondem a terapia empírica.

Que amostras clínicas devem ser investigadas?

- Espécimes clínicos: sangue, urina, amostra de *swab* de orofaringe.
- Escarro, secreção purulenta (se presente).
- Notificar ao laboratório a suspeita de melioidose.
- Realizar exame de imagem para definir a extensão da infecção.

Como as amostras devem ser processadas?

- Sítios estéreis – utilizar meio de cultura de rotina para processar os espécimes clínicos.
- Sítios contaminados – *swab* de orofaringe, escarro, pus, etc) - utilizar meios de cultura seletivos – Ágar Ashdown, Ágar seletivo *B. pseudomallei* (BPSA).

Identificação de culturas positivas

- Bacilos Gram-negativos, oxidase positiva e que não é *P. aeruginosa*.
- Colônias mucoides e rugosas após 96 horas de incubação.
- Teste de sensibilidade.
- Detecção de antígenos (aglutinação em látex, imunoenensaio de fluxo lateral).
- Sistema de identificação bioquímica (manual, strips API20NE).
- Sistema de identificação automatizada (Vitek II).
- Sequenciamento do 16S.
- PCR.

Características da *B. pseudomallei* e testes de baixa complexidade.

Métodos adicionais de identificação (se disponíveis).