

Melioidose

*Pseudomormo,
Doença de Whitmore*

Última Atualização:
Janeiro de 2016



**INSTITUTO FEDERAL
Catarinense**

Concórdia - Santa Catarina - Brazil
labpatologia.concordia@ifc.edu.br
patologiaifc.wixsite.com/concordia



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Importância

A melioidose é uma doença bacteriana que afeta seres humanos e muitas espécies animais. Enquanto algumas infecções são subclínicas, outras resultam em doença aguda ou crônica localizada, ou ainda septicemia fatal. Como pode afetar quase todos os órgãos, os sinais clínicos são semelhantes a várias outras doenças, sendo às vezes chamado de "o grande imitador". As infecções também podem permanecer assintomáticas por meses ou anos e emergir para causar doenças mais tarde. Um erro de diagnóstico pode ser fatal. O organismo causador *Burkholderia pseudomallei* é susceptível a um número limitado de antibióticos.

Em áreas endêmicas a melioidose é uma causa importante de acometimento e morte de seres humanos e animais. Fora destas regiões pode ser uma preocupação para viajantes, imigrantes e animais importados. Em 1975, acredita-se que um panda possa ter introduzido a melioidose no Zoológico de Paris, onde causou um surto grave. A epidemia se espalhou para outros zoológicos de Paris e Mulhouse e para clubes equestres em toda a França. O surto dizimou algumas populações de zoológicos e causou pelo menos duas mortes humanas. Mais recentemente, a melioidose foi relatada em três iguanas de estimação nos Estados Unidos da América (EUA) e na República Checa, todas as quais tinham residido em uma região não endêmica por mais de um ano. A importância de considerar a melioidose entre as possibilidades diagnósticas é destacada por tais relatos, mesmo fora das áreas endêmicas conhecidas. Uma preocupação adicional sobre *B. pseudomallei* é que foi apontada como uma potencial arma biológica.

Etiologia

A melioidose resulta da infecção por *Burkholderia pseudomallei*, um bacilo Gram-negativo da família Burkholderiaceae. Anteriormente esse organismo era conhecido como *Pseudomonas pseudomallei*. O gênero *Burkholderia* contém numerosos organismos do solo, alguns dos quais estão intimamente relacionados com *B. pseudomallei*, incluindo *B. oklahomensis* sp. nov., que foi cultivada a partir do solo na América do Norte e foi responsável por dois casos humanos originalmente identificados como melioidose nos EUA. O *B. pseudomallei* é também um parente próximo de *B. mallei*, o agente do mormo.

Espécies Afetadas

Muitos mamíferos terrestres e aquáticos, bem como marsupiais, aves, répteis e peixes, podem ser afetados pela melioidose. Cabras, ovelhas e porcos são as espécies mais comumente infectadas na Austrália. Ovinos e caprinos parecem ser particularmente suscetíveis. Foram também notificados casos de melioidose em outras espécies, incluindo cães, gatos, bovinos, búfalos, camelos, alpacas, cavalos, mulas, bisões (*Bison bison*), zebras (*Equus burchelli*), cervos, cangurus, coalas, texugos (*Arctonyx collaris*), felinos grandes (guepardo, *Acinonyx jubatus* e gato de cabeça chata, *Prionailurus planiceps*), vários primatas não-humanos, mamíferos marinhos, crocodilos, cobras, iguanas e peixes tropicais. Esta doença tem sido relatada em algumas espécies de aves, incluindo psitacídeos, pinguins, coelhos e galinhas. Alguns relatos sugerem que aves não nativas de regiões endêmicas podem ter maior probabilidade de desenvolver melioidose. Roedores e coelhos podem ser infectados experimentalmente.

Potencial Zoonótico

Humanos são suscetíveis a *B. pseudomallei*. Esse organismo é normalmente adquirido de fontes ambientais, mas poucos casos têm sido descritos.

Distribuição Geográfica

A distribuição exata da *B. pseudomallei* é incerta devido a fatores como suporte laboratorial limitado e suspeitas clínicas inadequadas em algumas áreas. Melioidose é relatada principalmente em algumas regiões da Ásia, como Sudeste Asiático, Sul da Ásia, China, Cingapura, Taiwan, e norte da Austrália. No entanto, casos indígenas em animais ou seres humanos ou animais silvestres foram relatados em muitas outras regiões, incluindo o Oriente Médio, América do Sul e Central, África e várias

ilhas como as Filipinas, Porto Rico, Caribe, Nova Caledônia, Madagascar e Maurício. Foram relatados casos raros de melioidose nos Estados Unidos e no México em pessoas que não viajaram para fora desta região. Até o momento, a amostragem ambiental não detectou *B. pseudomallei* na América do Norte e é possível que esses indivíduos tenham sido expostos a uma fonte desconhecida e importada do organismo. Casos em três iguanas nos Estados Unidos e na República Checa foram atribuídos a infecções crônicas em animais, provavelmente importados da América Latina. A amostragem do solo na França detectou *B. pseudomallei* em vários locais após um surto na década de 1970, mas se ainda existe, parece não estar claro.

Transmissão

Animais e seres humanos geralmente adquirem melioidose de organismos no ambiente. *B. pseudomallei* é uma bactéria saprófita que está no solo e na água em áreas endêmicas. Seus nichos ambientais ainda não são totalmente compreendidos. Embora este organismo seja particularmente comum em solos úmidos, também pode sobreviver por períodos prolongados em solos irrigados intermitentemente. É conhecida por ser comum em solos de jardins em algumas áreas. Há relatos ocasionais de seu isolamento em locais áridos após inundação, onde não havia evidência de sua presença antes desse evento.

B. pseudomallei pode entrar no corpo por ingestão, inalação ou através de feridas e abrasões. Tanto os animais como os seres humanos podem tornar-se cronicamente infectados, com ou sem sinais clínicos. Animais infectados podem eliminar a bactéria por várias vias, tais como exsudatos de feridas, secreções nasais, leite, fezes e urina. A transmissão transplacentária tem sido documentada em várias espécies (cabra, suíno e um macaco-aranha). A infecção hospitalar foi relatada em quatro gatos em um hospital veterinário, possivelmente através da contaminação de uma solução injetável. Não acredita-se que os insetos desempenhem qualquer papel significativo na transmissão, embora *B. pseudomallei* foi transmitida por mosquitos (*Aedes aegypti*) e pulgas de rato (*Xenopsylla cheopis*) em experimentos laboratoriais.

Existem alguns relatos de transmissão zoonótica, muitas vezes após lesões cutâneas que foram expostas a animais infectados, tecidos (incluindo carne) ou leite. No entanto, a maioria das pessoas se infectam diretamente do ambiente. Isso ocorre através de feridas na pele em muitos casos, mas os seres humanos também podem adquirir *B. pseudomallei* via ingestão (água contaminada, água não-clorada) ou inalação. A inalação pode ser particularmente importante durante períodos de fortes chuvas e ventos fortes ou durante a exposição a organismos do solo devido a turbulência artificial (ventos gerados por pás de helicóptero). A transmissão de pessoa para pessoa raramente foi descrita e geralmente ocorre em membros da família que estiveram contato próximo por meio de atividades como cuidador do paciente. A possível transmissão sexual foi sugerida em alguns casos. Algumas

crianças parecem ter sido infectadas pelo leite materno e a transmissão também pode ocorrer no útero, embora a transmissão vertical não tenha sido provada em pessoas.

B. pseudomallei pode sobreviver por meses ou anos em solo e água contaminados. Em um relatório, este organismo permaneceu viável em água triplamente destilada a 25° C por 16 anos. Outros grupos relataram que em condições laboratoriais, pode sobreviver em água a temperatura ambiente por até 8 semanas, água enlameada por até 7 meses, solo por até 30 meses e solo com um teor de água de até 10% por mais de 70 dias. *B. pseudomallei* é tolerante a ácidos e foi recuperada de fontes de água com pH entre 2 e 9 (com boa sobrevivência em laboratório a $\text{pH} \geq 4$). Também foi relatado que permaneceu viável por até um mês em água contendo concentrações de sal de até 0,4%, com pouca perda no número de células cultiváveis e persistiu por pelo menos 4 semanas em solução de sal a 4%, embora o número de organismos viáveis tenham diminuído significativamente nesta concentração. Quanto ao tempo que *B. pseudomallei* pode persistir em baixas temperaturas não está claro. Em duas experiências algumas estirpes sobreviveram durante 42 dias de 0 a 2 °C.

B. pseudomallei é capaz de persistir em um estado viável mas não cultivável no ambiente. Embora esses organismos não possam ser cultivados, eles ainda podem causar doenças. Esse fenômeno ocorre em pH ácido, bem como em outras condições. A morfologia dos organismos viáveis mas não cultiváveis, pode mudar. Em pH ácido, por exemplo, podem aparecer como organismos Gram-positivos, coccoides, que reverterem para bacilos Gram-negativos convencionais em pH neutro. *B. pseudomallei* também pode entrar nas células de alguns protozoários ou do fungo micorrízico *Gigaspora decipiens*, uma característica que pode ajudá-lo a sobreviver sob estresse ambiental.

Desinfecção

B. pseudomallei é suscetível a vários desinfetantes, incluindo hipoclorito de sódio a 1%, etanol a 70%, glutaraldeído e formaldeído. No entanto, experiências não publicadas sugerem que pode permanecer viável durante algum tempo em clorexidina a 0,3%. Um surto foi associado a um recipiente contaminado com detergente comercial para lavagem de mãos. Experimentos recentes documentaram sua susceptibilidade a um desinfetante comercial de ácido peracético e Virkon®. Os desinfetantes não podem eliminar completamente este organismo da água potável, particularmente quando é protegido dentro de protozoários ou em biofilmes. A cloração reduz o número de *B. pseudomallei* na água, mas um pequeno número de bactérias foram isoladas de água contendo até 1000 ppm de cloro livre. As estirpes podem diferir na sua sensibilidade a este agente.

B. pseudomallei também é relatado como suscetível à inativação pela luz solar. Pode ser eliminada por calor úmido de 121° C (249° F) durante pelo menos 15 minutos

ou calor seco de 160 a 170° C (320-338° F) durante pelo menos uma hora.

Infecções em Animais

Período de Incubação

O período de incubação varia de dias a meses, ou mesmo anos.

Sinais Clínicos

Infecções subclínicas são comuns em animais e abscessos assintomáticos podem ser encontrados no abate. Melioidose sintomática pode ser aguda, subaguda ou crônica e pode variar de leve à grave. Os pulmões, baço, fígado e linfonodos estão frequentemente acometidos, mas qualquer órgão pode ser afetado. Os efeitos variam de acordo com o local. Melioidose aguda, que é mais observada em animais jovens, muitas vezes ocorre na forma de septicemia. Podem também ser observados sinais respiratórios localizados, sinais gastrointestinais, artrite séptica, osteomielite, mastite, orquite, sinais neurológicos, aneurismas micóticos e outras síndromes. A septicemia ou envolvimento extenso dos órgãos vitais pode ser fatal.

Formas de melioidose registrada em mamíferos e aves

A melioidose pulmonar é comum em ovinos com sinais clínicos de febre, tosse acentuada, dificuldade respiratória e descarga ocular e nasal profusa, amarelada e mucopurulenta. Alguns ovinos apresentam artrite e claudicação; em outros o único sinal clínico pode ser febre e fraqueza generalizada. Sinais neurológicos também têm sido relatados. Orquites com evidênciação de nódulos testiculares podem ocorrer em carneiros. Em cabras, a doença respiratória parece ser menos severa que nas ovelhas e a tosse pode não ser um sinal clínico tão proeminente. Emagrecimento progressivo, claudicação, parestesia, aneurismas aórticos e abortos também podem ser comumente encontrados na síndrome em caprinos. A mastite parece ser uma síndrome comum em cabras.

Suínos em condições sanitárias e nutricionais ideais podem ser relativamente resistentes à melioidose. Os adultos tendem a desenvolver infecções crônicas com poucos sinais clínicos, no entanto, linfonodos aumentados (particularmente submandibulares) podem ser palpáveis. Já foi relatado emagrecimento progressivo, sinais neurológicos, incoordenação motora, múltiplas úlceras cutâneas e diarreia. Os jovens podem desenvolver septicemia aguda com febre, anorexia, tosse, secreção nasal e ocular. Abortos ocasionais ou mortes embrionárias foram vistos em fêmeas e orquites podem ocorrer em javalis. Em regiões endêmicas, abscessos esplênicos assintomáticos são frequentemente encontrados no abate.

Várias formas de melioidose foram relatadas em cavalos. Geralmente a doença dura cerca de algumas semanas à alguns meses, com sinais clínicos que podem incluir fraqueza, emagrecimento, edema e linfangite dos

membros, cólica leve, diarreia e sinais de pneumonia, incluindo tosse e secreção nasal. As infecções cutâneas podem inicialmente assemelhar-se ao eczema fúngico, mas depois tornam-se papulares. Foi também observada septicemia hiperaguda com febre alta, edema de membro, diarreia e morte rápida. Meningoencefalite aguda tem sido relatada em casos raros.

A melioidose raramente tem sido descrita em bovinos. A maioria dos casos em adulto têm sido crônica. Febre, dispneia, salivação profusa contínua e sinais neurológicos foram relatados em um animal. Em dois outros casos ocorreram abscessos ou artrite aguda localizada após a contaminação da ferida. Melioidose aguda foi relatada em um bezerro.

Os camelos podem desenvolver doenças respiratórias crônicas com tosse, secreção nasal purulenta e dispneia. Outros animais apresentam ataxia de membros posteriores e emagrecimento severo. Septicemia aguda tem sido observada em camelos e alpacas.

Melioidose aguda, subaguda ou crônica pode ocorrer em cães. Casos agudos nesta espécie são frequentemente caracterizados por septicemia. Os sinais podem incluir febre, diarreia grave e pneumonia. A doença subaguda pode começar como uma lesão cutânea com linfangite e linfadenite. Casos não tratados podem progredir para septicemia ao longo de uma semana a vários meses. Doença respiratória também pode ser a síndrome inicial. Além disso, a doença crônica pode ocorrer em qualquer órgão e pode ser acompanhada de anorexia, mialgia, edema dos membros e abscessos cutâneos.

Abscessos também foram relatados em vários órgãos em gatos. Em dois casos publicados, os sinais clínicos não eram fortemente sugestivos de uma doença infecciosa. Um gato apresentou icterícia e anemia e morreu logo após ser observado. Uma doença neurológica fatal foi relatada no segundo gato, possivelmente após a disseminação de uma ferida podal infectada.

Os sinais inespecíficos da doença são febre, linfadenopatia generalizada e sinais respiratórios e foram comuns em mamíferos e marsupiais de zoológicos afetados na Tailândia. A maioria dos casos em mamíferos marinhos de cativeiro tem sido caracterizada por septicemia aguda com febre, inapetência, anorexia e apatia seguida de morte. Ao contrário de outras espécies não foi relatada angústia respiratória. A doença entérica com diarreia e abscessos hepáticos têm sido observada em alguns golfinhos. Três casos em iguanas foram caracterizados por nódulos em órgãos internos e/ou abscessos externos. Alguns animais apresentaram formação de abscessos recorrentes ou repetidos.

Embora as aves possam ser relativamente resistentes à melioidose, foram relatados casos fatais cursando com letargia, anorexia e diarreia em várias espécies aviárias na Austrália. Galinhas infectadas experimentalmente permaneceram assintomáticas, no entanto, abscessos faciais foram relatados em um frango naturalmente infectado.

Lesões Post Mortem [Clique para ver imagens](#)

Na necropsia os principais achados são abscessos múltiplos contendo material espesso, caseoso, verde-amarelado ou esbranquiçado. Estes abscessos geralmente não são calcificados. Os linfonodos regionais, pulmões, baço, fígado e tecidos subcutâneos são mais frequentemente envolvidos, mas os abscessos podem ocorrer na maioria dos órgãos. Os abscessos esplênicos são relatados como sendo comuns em suínos assintomáticos no abate. Em animais com doença respiratória, broncopneumonia exsudativa, consolidação e abscessos podem ser encontrados nos pulmões. As lesões supurativas, incluindo nódulos e úlceras, podem também ser detectadas na mucosa nasal e no septo, bem como nos ossos do corneto. Estes nódulos podem se unir para formar placas irregulares. Meningoencefalite, enterite grave, poliartrite supurativa, aneurismas micóticos, mastite e outras síndromes também foram relatadas em animais. Os nódulos difusos localizados no fígado e baço são relatados como lesões comuns em aves.

Testes Diagnósticos

A cultura *B. pseudomallei* é atualmente considerada como o teste padrão-ouro para a melioidose, tanto em animais como em pessoas. Este organismo pode ser encontrado em vários locais incluindo abscessos e exsudados de feridas, leite, fezes, esfregaços de garganta, sangue, urina e tecidos colhidos em necropsia. Ela irá crescer na maioria dos meios, incluindo ágar-sangue. Meios seletivos como o meio de Ashdown são frequentemente usados em regiões endêmicas. O meio de Ashdown seleciona a resistência à gentamicina, uma característica da maioria das *B. pseudomallei*. Entretanto, as cepas suscetíveis à gentamicina foram recentemente relatadas como sendo comuns em algumas áreas. As colônias de *B. pseudomallei* podem ser identificadas por bioquímica combinada com aspecto microscópico e de cultura. Ao exame microscópico, os organismos são classicamente descritos como bacilos Gram negativos com mobilidade, com coloração bipolar ou irregular. No entanto, a sua forma pode variar, por exemplo, em culturas mais antigas ou amostras clínicas. Os testes de PCR e de detecção de antígenos (aglutinação em látex, imunofluorescência) são também utilizados para identificação. Houveram vários relatos equívocos na identificação *B. pseudomallei* por sistemas automatizados de identificação, embora algumas fontes indiquem que esses sistemas podem identificar a maioria dos isolados. Também é possível confundir este organismo com *Pseudomonas* sp. ou um contaminante durante a cultura e identificação manual. A má identificação é uma preocupação particular em áreas não endêmicas, onde o isolamento de *B. pseudomallei* é inesperado. *B. pseudomallei* é um organismo de biossegurança de nível 3 e nem todos os laboratórios estão equipados para cultivar e identificar com segurança este organismo.

Outros testes que podem ser utilizados para identificar *B. pseudomallei* em amostras clínicas incluem ensaios de

detecção de antígenos tais como imunofluorescência direta, aglutinação em látex ou ELISAs e testes de PCR para detecção de ácidos nucleicos. Os testes específicos disponíveis podem variar entre regiões e PCR não parece ser amplamente utilizada atualmente. As técnicas genéticas que podem ser utilizadas para fins epidemiológicos incluem polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição de PCR, eletroforese em gel de campo pulsado, sequenciamento de rRNA 16S, número variável de polimorfismo de repetição tandem e tipagem de sequência multilocus (MLST). Esses testes podem estar disponíveis principalmente em laboratórios de pesquisa.

Sorologia é por vezes utilizada para diagnosticar melioidose em animais, mas não é considerado diagnóstico definitivo. Os animais em áreas endêmicas têm frequentemente títulos pré-existentstes deste organismo e pode haver reações cruzadas com espécies intimamente relacionadas tais como *B. mallei* ou *B. cepecia*. Também foram reportados falsos positivos de outras bactérias Gram negativas, incluindo *Legionella* spp. Alguns dos testes sorológicos disponíveis incluem hemaglutinação indireta, imunofluorescência e fixação do complemento.

As amostras ambientais são, por vezes, retiradas do solo e da água durante os surtos ou investigações de casos. Foram publicados métodos e protocolos de amostragem recomendados para a vigilância.

Tratamento

B. pseudomallei é suscetível a alguns antibióticos, contudo, este organismo é intrinsecamente resistente a muitas drogas, incluindo algumas que são comumente usadas para tratar infecções bacterianas. Como recidivas podem ocorrer quando o tratamento é interrompido, os animais que receberam antibióticos podem precisar ser monitorados posteriormente. Os regimes de tratamento semelhantes aos atuais em seres humanos, com terapêutica intravenosa seguida de uma fase de erradicação, podem ser eficazes em animais, no entanto, não existem protocolos publicados que avaliem a sua utilização.

Pelo fato do tratamento poder ser caro e prolongado e não conseguir eliminar o organismo, alguns animais são eutanasiados. O tratamento de animais infectados pode não ser permitido em alguns locais.

Controle

Notificação da doença

Os veterinários que suspeitam de melioidose devem seguir suas diretrizes nacionais e/ou locais para a notificação de doenças. No Brasil a enfermidade deve ser comunicada às autoridades competentes de vigilância animal. Nos Estados Unidos esta doença é relatável em animais em alguns estados. As autoridades estaduais ou federais devem ser consultadas sobre regulamentos e informações específicas.

Prevenção

Melioidose é geralmente adquirida a partir do ambiente, especialmente após o contato com o solo ou água. Para minimizar o contato com a sujeira, os animais podem ser criados em chãos de madeira, concreto ou pavimentos. Fornecer água potável (filtrada e clorada) também é importante em áreas endêmicas. Carnívoros e onívoros não devem ser autorizados a comer carcaças contaminadas. Vacinas licenciadas não estão disponíveis.

A eutanásia de animais infectados é frequentemente recomendada mesmo em áreas endêmicas porque a melioidose é difícil de tratar e pode ser zoonótica. Após o abate dos animais infectados as instalações devem ser desinfetadas. Desinfetar alguns ambientes pode ser difícil. O solo de uma exposição em um jardim zoológico tailandês foi descontaminado com uma mistura de cal viva (óxido de cálcio) e deixado por aproximadamente um ano, sendo que após as culturas de repetição realizadas não se encontrou evidência de *B. pseudomallei*. Se os animais infectados não forem sacrificados, devem ser tomadas precauções para proteger as pessoas e outros animais. A higiene rigorosa é necessária para evitar a transmissão de cavalos infectados em estábulos. As fezes devem ser removidas várias vezes ao dia e as instalações, os cascos e mesmo membros dos animais devem ser desinfetados regularmente. Alimentos e água devem ser fornecidos assepticamente quando possível. A água parada deve ser permitida apenas em quantidades limitadas ou desinfetada imediatamente.

Morbidade e Mortalidade

A suscetibilidade à melioidose pode variar entre espécies e animais individualmente. A imunodepressão pode predispor gatos e cães à doença. Suínos geralmente parecem ser mais resistentes aos sinais clínicos do que os ovinos e caprinos e as infecções em bovinos são raras. Um relatório indicou que entre os animais de zoológico, os orangotangos (*Pongo pygmaeus*) parecem ser inusitadamente suscetíveis, com os casos geralmente se tornando septicêmicos e terminando em morte dentro de uma semana. Embora a melioidose não pareça ser um problema em mamíferos marinhos na natureza, um surto ocorreu em um oceanário de Hong Kong, onde o solo foi lixiviado para dentro da água dos animais, após as chuvas volumosas de verão. A taxa de mortalidade varia com o local das lesões, mas, pode ser elevada em ovinos. Abscessos extensos e envolvimento dos órgãos vitais podem ser fatais. Septicemia tem uma alta taxa de letalidade, mas parece ser menos comum em animais do que em seres humanos. A maioria dos casos de septicemia são observados em animais jovens.

Situação no Brasil

No Brasil, a enfermidade é de notificação obrigatória mensal em qualquer caso confirmado. Na OIE, a enfermidade fazia parte da Lista C, não havendo registro da sua ocorrência na base de dados da organização ([HandiSTATUS](#)) entre os anos de 1996 e 2004. Depois

disso, a *WAHIS Interface* não incluiu a melioidose como doença de notificação obrigatória, não havendo dados portanto. Entrando, na literatura científica, o primeiro relato da enfermidade em humanos no Brasil ocorreu em 2003 no estado do Ceará, sendo publicado em 2004 e 2005.

Infecção em Humanos

Período de Incubação

O período de incubação em seres humanos varia de um dia (após uma exposição muito elevada) até vários meses ou anos. Em um estudo a maioria dos casos agudos tornou-se aparente dentro de 21 dias após a exposição, com uma média de 9 dias. Alguns casos permaneceram subclínicos por até 29 anos e uma infecção se tornou sintomática após 62 anos.

Sinais Clínicos

B. pseudomallei pode causar uma variedade de sinais clínicos em pessoas. Enquanto muitas infecções parecem ser inaparentes, algumas resultam em doença pulmonar aguda, septicemia, infecções supurativas crônicas ou agudas localizadas. A frequência das várias síndromes pode diferir entre regiões. Por exemplo, os abscessos parotídeos são comuns em crianças na Tailândia, mas raros na Austrália. Uma síndrome pode se transformar em outra se os organismos se espalham para outros locais.

As infecções agudas localizadas ocorrem às vezes no local da inoculação. Na Austrália, doença cutânea localizada foi relatada como sendo uma forma comum de melioidose em crianças. As lesões na pele normalmente aparecem como nódulos firmes de coloração cinza ou branca e úlceras que muitas vezes são, mas nem sempre, únicas. Os nódulos podem ser caseosos e são muitas vezes circundados por inflamação. Eles podem ser acompanhados por linfadenopatia regional e linfangite. Outras formas da doença localizada aguda incluem abscessos de parótida ou inflamação supurativa da parótida, úlceras corneais destrutivas vistas após trauma de córnea e celulite ou infecções que se assemelham a fasciíte necrosante.

As infecções genitourinárias manifestam-se frequentemente como abscessos prostáticos. Infecções localizadas podem se disseminar, mas as infecções sistêmicas nem sempre são precedidas por sinais localizados. Infecções cutâneas e subcutâneas também podem resultar da disseminação hematogênica de organismos de outros locais.

A doença pulmonar é uma síndrome comum em humanos. Pode ocorrer como síndrome primária ou como componente de septicemia e pode se desenvolver de forma súbita ou gradativa após uma doença prodrômica inespecífica. A melioidose pulmonar varia na gravidade da pneumonia: aguda ou subaguda, de discreta à angústia respiratória com choque séptico. Os sintomas comuns incluem febre, tosse, dor torácica e em alguns casos,

hemoptise. No entanto, os pacientes com pneumonia como componente de septicemia frequentemente tem pouca tosse ou dor pleurítica, embora estejam febris e gravemente doentes. A melioidose pulmonar crônica pode ceder e diminuir e assemelhar-se à tuberculose, com perda de peso, febre, sudorese noturna e tosse produtiva, às vezes com escarro sanguinolento. As lesões e os nódulos ulcerados são encontrados às vezes no nariz e o septo pode perfurar. As complicações podem incluir pneumotórax, empiema e pericardite. Os casos não tratados podem evoluir para septicemia.

A septicemia é a forma mais grave de melioidose. É mais comum em pessoas com doenças pré-existentes como diabetes, câncer e insuficiência renal. O início é geralmente agudo, com febre, calafrios e outros sinais típicos de sepsis. No entanto, pode desenvolver-se mais gradualmente em alguns pacientes com uma febre flutuante frequentemente associada com perda de peso severa. Os sintomas comuns da melioidose septicêmica incluem febre, dor de cabeça severa, desorientação, faringite, dor abdominal superior, diarreia, icterícia e notável sensibilidade muscular. Os sinais pulmonares, incluindo a dispneia, são comuns e a artrite ou a meningite podem ser vistas. Alguns pacientes têm uma erupção cutânea pustular disseminada com linfadenopatia regional, celulite ou linfangite. O choque séptico é comum e ameaça a vida.

Em casos crônicos, abscessos e lesões supurativas podem ocorrer em uma variedade de órgãos. Embora o fígado, baço, músculo esquelético e glândula prostática sejam frequentemente afetados, as lesões podem ser encontradas em uma variedade de outros órgãos incluindo a pele, pulmão, rins, miocárdio, ossos, articulações, linfonodos e testículos. Também se observam aneurismas micóticos. Pouco comum, a melioidose pode resultar em abscessos cerebrais, encefalomielite (com várias síndromes, incluindo paralisia flácida) ou meningite. Pode haver graves defeitos residuais nos casos de encefalite.

Teste Diagnóstico

O isolamento de *B. pseudomallei* em cultura é considerado o teste padrão ouro para a melioidose em pessoas, como é em animais e as técnicas são as mesmas. Em casos clínicos humanos, a *B. pseudomallei* pode ser isolado a partir do sangue, escarros da garganta ou swabs retais, urina, lesões cutâneas ou esfregaços de úlcera, tecidos e exsudatos de feridas. A amostragem de locais múltiplos, ao invés de limitar amostras ao foco aparente da infecção é mais provável para detectar o organismo. *B. pseudomallei* às vezes pode ser encontrada em amostras como urina, mesmo que não houver sinais associados com o trato urinário. A cultura não é bem sucedida em todos os casos de melioidose.

Os antígenos de *B. pseudomallei* podem ser identificados diretamente em tecidos, exsudatos de feridas ou fluidos corporais por ensaios, tais como imunofluorescência direta ou aglutinação em látex, particularmente se o número de bactérias é elevado.

Também foram desenvolvidos imunoenaios de fluxo lateral. A PCR não é mais sensível do que a cultura para a detecção de melioidose em seres humanos e não parece ser amplamente utilizada atualmente. Estudos de ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS) estão sendo investigados. Assim como em animais, técnicas genéticas especializadas podem ser usadas em estudos epidemiológicos.

Os testes sorológicos podem ser úteis em algumas circunstâncias em especial a sorologia pareada. Em alguns casos, um título único elevado na presença de sinais clínicos pode ser sugestivo. No entanto, a maioria da população é soropositiva em algumas (mas não em todas) áreas endêmicas, limitando o valor desses ensaios. Vários testes sorológicos foram descritos em seres humanos, incluindo aglutinação, hemaglutinação indireta, imunofluorescência, ELISAs e testes imunocromatográficos (ICT). A disponibilidade do teste difere entre as regiões, mas a hemaglutinação indireta é um teste comumente usado. As pessoas com melioidose sintomática são ocasionalmente soronegativas e é possível a reatividade cruzada com outros organismos.

Tratamento

Embora alguns casos com apenas lesões cutâneas localizadas tenham cicatrização espontânea, a melioidose é tratada mesmo quando localizada ou leve, devido ao risco de persistir e disseminar.

B. pseudomallei não é suscetível a alguns medicamentos que são frequentemente utilizados empiricamente para tratar infecções. Combinações de drogas foram geralmente utilizadas para o tratamento no passado, mas alguns novos antibióticos simples são igualmente eficazes. Atualmente, o protocolo recomendado é uma terapia de dois estágios. Inicialmente, os pacientes recebem antibióticos intravenosos por um mínimo de 10 a 14 dias (mais tempo em algumas condições). Isto é seguido por um tratamento prolongado com antibióticos, geralmente com drogas orais, durante vários meses ou mais. O objetivo da segunda etapa é eliminar o agente do corpo. O tratamento oral prolongado por si só foi relatado como sendo eficaz em algumas condições mais leves em pessoas saudáveis. Alguns pacientes também necessitam de tratamentos adjuntos, como terapia de suporte para choque séptico. Ressecção pulmonar ou drenagem de abscessos é ocasionalmente necessária.

Ao mesmo tempo, até 30% dos pacientes recidivaram após serem tratados por melioidose. No entanto, as recidivas são muito menos comuns com novos regimes de tratamento e tendem a ocorrer principalmente nos casos em que o uso dos antibióticos não está concluído.

Controle

B. pseudomallei está amplamente distribuída no solo e água parada em regiões endêmicas. As feridas cutâneas (incluindo abrasões ou queimaduras) devem ser protegidas de contaminação potencial e completamente limpas se

ficarem expostas. Luvas e botas de borracha são recomendadas para quem faz trabalho agrícola. *B. pseudomallei* pode ser encontrada no leite de ruminantes infectados, então apenas produtos lácteos pasteurizados devem ser consumidos. A cloração do abastecimento de água diminui o risco de infecção por esta fonte, e as carcaças com sinais de melioidose são condenadas e não devem ser utilizadas para alimentação humana. As pessoas que processam carne devem usar luvas e desinfetar suas facas regularmente. Os veterinários devem também tomar precauções para evitar a exposição, incluindo o uso de luvas e vestuário de proteção ao trabalhar com animais infectados ou recolher amostras de diagnóstico. Pessoas com diabetes ou outras condições predisponentes devem ser especialmente vigilantes para evitar a exposição, incluindo inalação potencial durante eventos climáticos severos. A triagem para a melioidose tem sido recomendada para pacientes que iniciarão terapia imunossupressora em uma área endêmica.

Os trabalhadores de laboratório podem ser expostos a partir de amostras clínicas de pacientes, mesmo quando a melioidose não é endêmica. Práticas como cheirar placas de cultura abertas devem ser desencorajadas. A profilaxia pós-exposição pode, por vezes, ser administrada após exposição laboratorial, mas a sua eficácia é atualmente incerta. Nos hospitais, precauções comuns para evitar a transmissão por sangue e fluidos corporais devem ser tomadas. Atualmente não existe vacina disponível para seres humanos.

Morbidade e Mortalidade

Melioidose pode ocorrer esporadicamente ou em surtos em regiões endêmicas. O número de casos tipicamente aumenta após fortes chuvas ou inundações. Embora esta doença seja mais comum em áreas tropicais e subtropicais, tem sido relatada em regiões áridas após inundações. Alguns surtos têm sido associados a suprimentos de água potável contaminada e, ocasionalmente, fontes incomuns, como um recipiente de detergente para lavar as mãos contaminadas. Casos ocasionais ocorrem fora de áreas endêmicas em imigrantes e viajantes. A maioria dos casos aparece logo após a exposição. No entanto, *B. pseudomallei* pode persistir de forma assintomática no corpo e causar doença em um momento posterior, tipicamente quando outra condição faz com que a pessoa se torne debilitada ou imunodeprimida. Um estudo na Austrália sugeriu que <4% dos casos reconhecidos resultariam potencialmente da reativação de lesões latentes.

Na Tailândia, o pico de incidência da melioidose é em adultos de entre 40 e 60 anos. Esta doença é particularmente comum em pessoas com diabetes. Outras doenças crônicas, incluindo talassemia, doença renal, doença pulmonar crônica, cancro e alcoolismo, bem como o uso de drogas imunodepressoras (esteróides) também aumentam o risco de doença. No entanto, alguns casos ocorrem em pessoas previamente saudáveis. As crianças respondem por 5 a 15% dos casos de melioidose na Austrália e na maioria dos casos, não apresentam quaisquer

fatores de risco. As taxas de soroprevalência variam amplamente em regiões endêmicas: enquanto mais de 50% da população pode ser soropositiva em partes da Tailândia, um estudo relatou que anticorpos contra *B. pseudomallei* ocorreram em menos de 10% das pessoas com alto risco de exposição na Austrália. Atualmente não está claro quantas pessoas soropositivas sem sinais clínicos podem estar albergando este organismo. Ainda que isto seja considerado atualmente improvável, há relatos sugerindo que isso possa ocorrer.

A gravidade da melioidose é influenciada por fatores tais como a imunidade do hospedeiro, a forma da doença, a dose e possivelmente a estirpe do organismo. Por exemplo, a parotireoidite supurativa aguda ou a doença localizada da pele em crianças geralmente tem um bom prognóstico. Ao contrário do choque séptico que é rapidamente fatal sem tratamento e tem um alto risco de morte, mesmo com bons cuidados. As taxas de letalidade por melioidose diminuíram nos últimos anos em algumas áreas, provavelmente devido ao melhor reconhecimento e tratamento. Estimativas recentes da taxa de mortalidade global para todos os pacientes variam de aproximadamente 10% na Austrália a 40% na Tailândia e podem ser mais elevadas em outras áreas onde os cuidados médicos são limitados. A Austrália relata que as mortes são atualmente incomuns em pacientes sem fatores de risco conhecidos para a melioidose, desde que haja reconhecimento imediato da condição, tratamento com antibióticos apropriados e conduta de última geração da sepse. Em um grande estudo retrospectivo da Austrália, a taxa de letalidade variou de 4% em pacientes sem choque séptico a 50% em pacientes com choque séptico. Casos em bebês também podem ser graves. Uma revisão relatou uma taxa de letalidade de 73% nos casos publicados de melioidose neonatal.

Recursos da Internet

Centers for Disease Control and Prevention
(CDC)

<http://www.cdc.gov/melioidosis/index.html>

eMedicine. Glanders and Melioidosis

<http://emedicine.medscape.com/article/830235-overview>

Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheets

<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/index-eng.php>

The Merck Manual

<http://www.merckmanuals.com/professional>

The Merck Veterinary Manual

<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.html>

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária, Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia. O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2016. *Meliodose*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets-pt.php?lang=pt>.

Referências

- Alexander AD, Binn LN, Elisberg B, Husted P, Huxsoll DL, Marshall JD Jr, Needy CF, White AD. Zoonotic infections in military scout and tracker dogs in Vietnam. *Infect Immun*. 1972;5:745-9.
- Animal Health Australia. The National Animal Health Information System [NAHIS]. Melioidosis [online]. NAHIS; 2001 Oct. Available at: http://www.brs.gov.au/usr-bin/aphb/ahsq?dislist=alpha.* Accessed 4 Oct 2002.
- Baker AL, Ezzahir J, Gardiner C, Shipton W, Warner JM. Environmental attributes influencing the distribution of *Burkholderia pseudomallei* in Northern Australia. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138953.
- Bauernfeind A, Roller C, Meyer D, Jungwirth R, Schneider I. Molecular procedure for rapid detection of *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2737-41.
- Benoit TJ, Blaney DD, Doker TJ, Gee JE, Elrod MG, Rolim DB, Inglis TJ, Hoffmaster AR, Bower WA, Walke HT. A review of melioidosis cases in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(6):1134-9.
- Birnie E, Wiersinga WJ, Limmathurotsakul D, Grobusch MP. Melioidosis in Africa: should we be looking more closely? *Future Microbiol*. 2015;10(2):273-81.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadoencasanimaisdenotificacaoobrigatoria.pdf>. Acesso em 5 maio 2018.
- Brilhante RS, Bandeira TJ, Cordeiro RA, Grangeiro TB, Lima RA, Ribeiro JF, Castelo-Branco DS, Rodrigues JL, Coelho IC, Magalhães FG, Rocha MF, Sidrim JJ. Clinical-epidemiological features of 13 cases of melioidosis in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2012;50(10):3349-52.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory exposure to *Burkholderia pseudomallei*--Los Angeles, California, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:988-90.
- Chen PS, Chen YS, Lin HH, Liu PJ, Ni WF, Hsueh PT, Liang SH, Chen C, Chen YL. Airborne transmission of melioidosis to humans from environmental aerosols contaminated with *B. pseudomallei*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(6):e0003834.
- Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:383-416.
- Cheng JW, Hayden MK, Singh K, Heimler I, Gee JE, Proia L, Sha BE. *Burkholderia pseudomallei* infection in US traveler returning from Mexico, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(10):1884-5.
- Choy JL. Melioidosis. In: Kahn CM, Line S, Aiello SE, editors. *The Merck veterinary manual*. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2015. Available at: http://www.merckvetmanual.com/mvm/generalized_conditions/melioidosis/overview_of_melioidosis.html. Accessed 13 Jan 2016.
- Choy JL, Mayo M, Janmaat A, Currie BJ. Animal melioidosis in Australia. *Acta Trop*. 2000;74:153-8.
- Currie BJ. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):111-25.
- Currie BJ, Ward L, Cheng AC. The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e900.
- Dance DA. Melioidosis as an emerging global problem. *Acta Trop*. 2000;74:115-9.
- Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(4):310-8.
- Doker TJ, Quinn CL, Salehi ED, Sherwood JJ, Benoit TJ, Glass Elrod M, Gee JE, Shadomy SV, Bower WA, Hoffmaster AR, Walke HT, Blaney DD, DiOrio MS; Melioidosis Investigation Team. Fatal *Burkholderia pseudomallei* infection initially reported as a *Bacillus* species, Ohio, 2013. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(4):743-6.
- Doker TJ, Sharp TM, Rivera-Garcia B, Perez-Padilla J, Benoit TJ, et al. Contact investigation of melioidosis cases reveals regional endemicity in Puerto Rico. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):243-50.
- Elschner MC, Hnizdo J, Stamm I, El-Adawy H, Mertens K, Melzer F. Isolation of the highly pathogenic and zoonotic agent *Burkholderia pseudomallei* from a pet green iguana in Prague, Czech Republic. *BMC Vet Res*. 2014;10:283.
- Engelthaler DM, Bowers J, Schupp JA, Pearson T, Ginther J et al. Molecular investigations of a locally acquired case of melioidosis in southern AZ, USA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(10):e1347.
- Foong YC, Tan M, Bradbury RS. Melioidosis: a review. *Rural Remote Health*. 2014;14(4):2763.
- Garner G, Saville P, Fediaevsky A. Manual for the recognition of exotic diseases of livestock: A reference guide for animal health staff [online]. Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO]; 2003. Melioidosis. Available at: <http://www.spc.int/rahs/>. * Accessed 19 Nov 2007.

- Glass MB, Steigerwalt AG, Jordan JG, Wilkins PP, Gee JE. *Burkholderia oklahomensis* sp. nov., a *Burkholderia pseudomallei*-like species formerly known as the Oklahoma strain of *Pseudomonas pseudomallei*. Int J Syst Evol Microbiol. 2006;56:2171-6.
- Hall CM, Busch JD, Shippy K, Allender CJ, Kaestli M, Mayo M, Sahl JW, Schupp JM, Colman RE, Keim P, Currie BJ, Wagner DM. Diverse *Burkholderia* species isolated from soils in the southern United States with no evidence of *B. pseudomallei*. PLoS One. 2015;10(11):e0143254.
- Hampton V, Kaestli M, Mayo M, Choy JL, Harrington G, Richardson L, Benedict S, Noske R, Garnett ST, Godoy D, Spratt BG, Currie BJ. Melioidosis in birds and *Burkholderia pseudomallei* dispersal, Australia. Emerg Infect Dis. 2011;17(7):1310-2.
- Hoffmaster AR, AuCoin D, Baccam P, Baggett HC, Baird R et al. Melioidosis diagnostic workshop, 2013. Emerg Infect Dis. 2015;21(2). doi: 10.3201/eid2102.141045.
- Howard K, Inglis TJ. Disinfection of *Burkholderia pseudomallei* in potable water. Water Res. 2005;39:1085-92.
- Herenda D, Chambers PG, Ettriqui A, Seneviratna P, da Silva TJP. Manual on meat inspection for developing countries [online]. FAO animal production and health paper 119. Publishing and Multimedia Service, Information Division, FAO; 1994 (reprinted 2000). Melioidosis. Available at: <http://www.fao.org/docrep/003/t0756e/t0756e00.htm>. Accessed 27 Aug 2007.
- Inglis TJ, Merritt A, Chidlow G, Aravena-Roman M, Harnett G. Comparison of diagnostic laboratory methods for identification of *Burkholderia pseudomallei*. Clin Microbiol. 2005;43:2201-6.
- Inglis TJ, Sagripanti JL Environmental factors that affect the survival and persistence of *Burkholderia pseudomallei*. Appl Environ Microbiol. 2006;72:6865-75.
- Jabbar Z, Currie BJ. Melioidosis and the kidney. Nephrology (Carlton). 2013;18(3):169-75.
- James GL, Delaney B, Ward L, Freeman K, Mayo M, Currie BJ. Surprisingly low seroprevalence of *Burkholderia pseudomallei* in exposed healthy adults in the Darwin region of tropical Australia where melioidosis is highly endemic. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(5):759-60.
- Kaestli M, Harrington G, Mayo M, Chatfield MD, Harrington I, Hill A, Munksgaard N, Gibb K, Currie BJ. What drives the occurrence of the melioidosis bacterium *Burkholderia pseudomallei* in domestic gardens? PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(3):e0003635.
- Kasantikul T, Sommanustweechai A, Polsrila K, Kongkham W, Chaisongkram C, Sanannu S, Kongmakee P, Narongwanichgarn W, Bush M, Sermswan RW, Banlunara W. Retrospective study on fatal melioidosis in captive zoo animals in Thailand. Transbound Emerg Dis. 2015 Jan 13. [Epub ahead of print].
- Kortepeter M, Christopher G, Cieslak T, Culpepper R, Darling R, Pavlin J, Rowe J, McKee K, Eitzen E, editors. Medical management of biological casualties handbook [online]. 4th ed. United States Department of Defense; 2001. Glanders and melioidosis. Available at: <http://www.vnh.org/BIOCASU/8.html>. * Accessed 26 Oct 2002.
- Larsen E, Smith JJ, Norton R, Corkeron M. Survival, sublethal injury, and recovery of environmental *Burkholderia pseudomallei* in soil subjected to desiccation. Appl Environ Microbiol. 2013;79(7):2424-7.
- Lau SK, Sridhar S, Ho CC, Chow WN, Lee KC, Lam CW, Yuen KY, Woo PC. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future. Exp Biol Med (Maywood). 2015;240(6):742-51.
- Limmathurotsakul D, Dance DA, Wuthiekanun V, Kaestli M, Mayo M et al. Systematic review and consensus guidelines for environmental sampling of *Burkholderia pseudomallei*. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(3):e2105.
- Limmathurotsakul D, Peacock SJ. Melioidosis: a clinical overview. Br Med Bull. 2011;99:125-39.
- Limmathurotsakul D, Thammasart S, Warrasuth N, Thapanagulsak P, Jatapai A, Pengreungrojanachai V, Anun S, Joraka W, Thongkamkoon P, Saiyen P, Wongratanacheewin S, Day NP, Peacock SJ. Melioidosis in animals, Thailand, 2006-2010. Emerg Infect Dis. 2012;18(2):325-7.
- Limmathurotsakul D, Wongsuvan G, Aanensen D, Ngamwilai S, Saiprom N, Rongkard P, Thaipadungpanit J, Kanoksil M, Chantratita N, Day NP, Peacock SJ. Melioidosis caused by *Burkholderia pseudomallei* in drinking water, Thailand, 2012. Emerg Infect Dis. 2014;20(2):265-8.
- Lipsitz R, Garges S, Aurigemma R, Baccam P, Blaney DD et al. Workshop on treatment of and postexposure prophylaxis for *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei* infection, 2010. Emerg Infect Dis. 2012;18(12):e2.
- Loveleena , Chaudhry R, Dhawan B. Melioidosis; the remarkable imitator: recent perspectives. J Assoc Physicians India. 2004;52:417-20.
- Maharjan B, Chantratita N, Vesaratchavest M, Cheng A, Wuthiekanun V, Chierakul W, Chaowagul W, Day NP, Peacock SJ. Recurrent melioidosis in patients in northeast Thailand is frequently due to reinfection rather than relapse. J Clin Microbiol. 2005;43:6032-4.
- McLeod C, Morris PS, Bauert PA, Kilburn CJ, Ward LM, Baird RW, Currie BJ. Clinical presentation and medical management of melioidosis in children: a 24-year prospective study in the Northern Territory of Australia and review of the literature. Clin Infect Dis. 2015;60(1):21-6.
- Millan JM, Mayo M, Gal D, Janmaat A, Currie BJ. Clinical variation in melioidosis in pigs with clonal infection following possible environmental contamination from bore water. Vet J. 2007;174:200-2.
- Monastyrskaya G, Fushan A, Abaev I, Kostina M, Filyukova O, Pecherskih E, Sverdlov E. Genome-wide identification and mapping of variable sequences in the genomes of *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei*. Res Microbiol. 2005;156:278-88.
- Montúfar FE, Ochoa JE, Ortega H, Franco L, Montúfar MC, Monsalve A, Jaramillo C, Zapata M. Melioidosis in Antioquia, Colombia: an emerging or endemic disease? A case series. Int J Infect Dis. 2015;37:50-7.
- Naha K, Shastry BA, Saravu K. Colonization or spontaneous resolution: expanding the role for *Burkholderia pseudomallei*. Asian Pac J Trop Med. 2014;7(3):250-2.
- Najdenski H, Kussovski V, Vesselinova A. Experimental *Burkholderia pseudomallei* infection of pigs. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2004;51:225-30.

- O'Brien CR, Krockenberger MB, Martin P, Parkes H, Kidd M, Malik R. Disseminated melioidosis in two cats. *J Feline Med Surg.* 2003;5:83-9.
- O'Connell HA, Rose LJ, Shams A, Bradley M, Arduino MJ, Rice EW. Variability of *Burkholderia pseudomallei* strain sensitivities to chlorine disinfection. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(16):5405-9.
- Pitman MC, Luck T, Marshall CS, Anstey NM, Ward L, Currie BJ. Intravenous therapy duration and outcomes in melioidosis: a new treatment paradigm. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003586.
- Podin Y, Sarovich DS, Price EP, Kaestli M, Mayo M et al. . *Burkholderia pseudomallei* isolates from Sarawak, Malaysian Borneo, are predominantly susceptible to aminoglycosides and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):162-6.
- Price EP, Dale JL, Cook JM, Sarovich DS, Seymour ML, et al. Development and validation of *Burkholderia pseudomallei*-specific real-time PCR assays for clinical, environmental or forensic detection applications. *PLoS One.* 2012;7(5):e37723.
- Price EP, Sarovich DS, Mayo M, Tuanyok A, Drees KP, Kaestli M, Beckstrom-Sternberg SM, Babic-Sternberg JS, Kidd TJ, Bell SC, Keim P, Pearson T, Currie BJ. Within-host evolution of *Burkholderia pseudomallei* over a twelve-year chronic carriage infection. *MBio.* 2013;4(4).
- Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*. Office of Laboratory Security; 1999 Nov. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds26e.html>. Accessed 13 Jan 2016.
- Pumpuang A, Chantratita N, Wikraiphat C, Saiprom N, Day NP, Peacock SJ, Wuthiekanun V. Survival of *Burkholderia pseudomallei* in distilled water for 16 years. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(10):598-600.
- Raja NS, Ahmed MZ, Singh NN. Melioidosis: an emerging infectious disease. *J Postgrad Med.* 2005;51:140-5.
- Raja NS, Scarsbrook C. *Burkholderia pseudomallei* causing bone and joint infections: A clinical update. *Infect Dis Ther.* 2016 Jan 4. [Epub ahead of print]
- Rega PP. CBRNE – Glanders and melioidosis. eMedicine [online]; 2007 Aug. Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/topic884.htm>. Accessed 27 Aug 2007. .
- Robertson J, Levy A, Sagripanti JL, Inglis TJ. The survival of *Burkholderia pseudomallei* in liquid media. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(1):88-94.
- Robertson G, Sorenson A, Govan B, Ketheesan N, Houghton R, Chen H, AuCoin D, Dillon M, Norton R. Rapid diagnostics for melioidosis: a comparative study of a novel lateral flow antigen detection assay. *J Med Microbiol.* 2015;64(8):845-8.
- Rolim DB, Vilar DCFL, Sousa AQ, Miralles IS, Oliveira DCA, Harnett G, O'Reilly L, Howard K, Sampson I, Inglis TJ. Melioidosis, Northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(9):1458–60.
- Sagripanti JL, Levy A, Robertson J, Merritt A, Inglis TJ. Inactivation of virulent *Burkholderia pseudomallei* by sunlight. *Photochem Photobiol.* 2009;85(4):978-86.
- Sommanustweechai A, Kasantikul T, Somsa W, Wongratanacheewin S, Sermswan RW, Kongmakee P, Thomas W, Kamolnorrath S, Siriaroonrat B, Bush M, Banlunara W. Environmental management procedures following fatal melioidosis in a captive chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Zoo Wildl Med.* 2013;44(2):475-9.
- Sprague LD, Neubauer H. Melioidosis in animals: a review on epizootiology, diagnosis and clinical presentation. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004;51:305-20.
- Sirinha S, Anuntagool N, Dharakul T, Ekpo P, Wongratanacheewin S, Naigowit P, Petchclai B, Thamlikitkul V, Suputtamongkol Y. Recent developments in laboratory diagnosis of melioidosis. *Acta Trop.* 2000;74:235-45.
- Stewart T, Engelthaler DM, Blaney DD, Tuanyok A, Wangsness E, Smith TL, Pearson T, Komatsu KK, Keim P, Currie BJ, Levy C, Sunenshine R. Epidemiology and investigation of melioidosis, Southern Arizona. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(7):1286-8.
- Stone R. Racing to defuse a bacterial time bomb. *Science.* 2007 317: 1022-4.
- Stopnisek N, Bodenhausen N, Frey B, Fierer N, Eberl L, Weisskopf L. Genus-wide acid tolerance accounts for the biogeographical distribution of soil *Burkholderia* populations. *Environ Microbiol.* 2014;16(6):1503-12.
- Thatrimontrichai A(1), Maneenil G. Neonatal melioidosis: systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1195-7.
- Truong KK, Moghaddam S, Al Saghbini S, Saatian B. Case of a lung mass due to melioidosis in Mexico. *Am J Case Rep.* 2015;16:272-5.
- White NJ. Melioidosis. *Lancet.* 2003;361:1715-22.
- Wuthiekanun V, Wongsuwan G, Pangmee S, Teerawattanasook N, Day NP, Peacock SJ. Perasafe, Virkon and bleach are bactericidal for *Burkholderia pseudomallei*, a select agent and the cause of melioidosis. *J Hosp Infect.* 2011;77(2):183-4.
- Yip TW, Hewagama S, Mayo M, Price EP, Sarovich DS, Bastian I, Baird RW, SprattBG, Currie BJ. Endemic melioidosis in residents of desert region after atypically intense rainfall in central Australia, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(6):1038-40.
- Zehnder AM, Hawkins MG, Koski MA, Lifland B, Byrne BA, Swanson AA, Rood MP, Gee JE, Elrod MG, Beesley CA, Blaney DD, Ventura J, Hoffmaster AR, Beeler ES. *Burkholderia pseudomallei* isolates in 2 pet iguanas, California, USA. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(2):304-6.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2004. Newcastle disease. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.14_NEWCASTLE_DIS.pdf. Accessed 17 Jan 2016.
- Yates VJ, Dorothy EF, Henderson BW Jr. Isolation of Newcastle disease virus from a calf. *J Am Vet Med Assoc.* 1952;120:149-50.
- Zhu W, Dong J, Xie Z, Liu Q, Khan MI. 2010. Phylogenetic and pathogenic analysis of Newcastle disease virus isolated from house sparrow (*Passer domesticus*) living around poultry farm in southern China. *Virus Genes* 40:231-5.

*Link extinto a partir de 2016