

DIA DO MÉDICO

ENTREVISTA

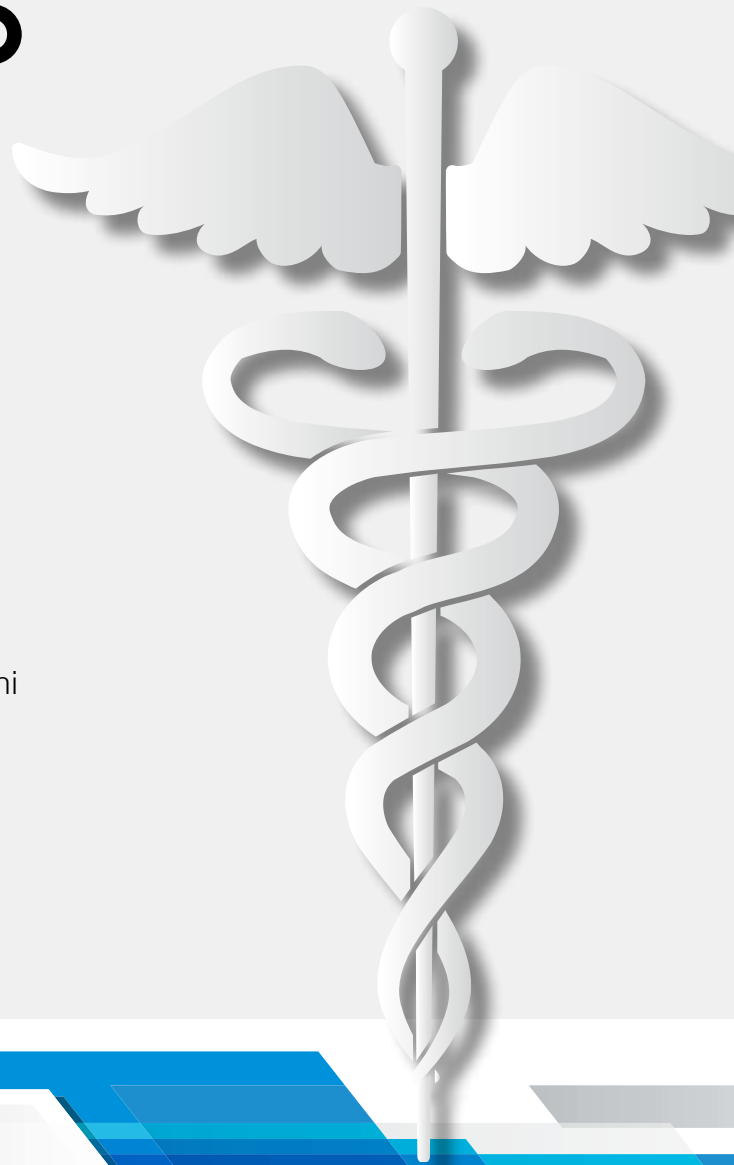
Dr. Lincoln Lopes Ferreira – AMB

PESQUISA

O ambiente de trabalho dos médicos

Artigos especiais

Dr. Adjaldes Ribeiro de Moraes Júnior
Alexandre França – Aspen | Fernando
Loaiza – Bagó | Hamilton Conde – Atitude
| Jupiara Sakakura – Torrent | Dra. Maisa
Kairalla – SBGG | Prof. Renato M.E. Sabbatini
| Dra. Riva Dimitrov – Abbott | Dr. Roberto
Amazonas – EMS





Jacqueline Roberta Soares Salgado e Leon Rabinovitch

Antraz

Uma zoonose silenciada

Todas as pessoas com febre ou evidência de doença sistêmica em uma área endêmica para Antraz deverão ser tratadas para essa doença até ser excluída etiologia.

Bacillus anthracis é uma espécie bacteriana pertencente ao grupo dos grandes *Bacillus* por estes apresentarem pelo menos um 1(um) de largura. Também fazem parte deste grupo: *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycoides*, *Bacillus cytotoxicus*, *Bacillus weihenstephanensis* e *Bacillus cereus*.

As espécies do gênero *Bacillus* são consideradas ubíquas, pois seus esporos são resistentes às condições ambientais adversas e as formas vegetativas. Possuem diversidade fisiológica tal que podem ser isoladas de ambientes, como solo, água, gêneros alimentícios e espécimes clínicos.

Esse microrganismo é um bacilo Gram-positivo, esporulado, imóvel e não hemolítico. Possui dois plasmídeos, pXO1 e pXO2, nos quais há os genes que codificam as toxinas e a cápsula composta de ácido poliglutâmico, respectivamente, os quais são atributos que conferem patogenicidade às estirpes de *B. anthracis*. Os esporos de *B. anthracis* são resistentes à secagem, radiação e desinfetantes e podem ficar viáveis por anos no solo.

B. anthracis sintetiza três proteínas: o antígeno protetor, o fator letal e o fator de edema. Essas proteínas atuam de forma binária, sendo o antígeno protetor o responsável por liberar as outras duas no citosol dos macrófagos. O fator letal causa a lise celular levando o hospedeiro à morte, e o fator de edema causa edema nos tecidos. Ambas, inibem o sistema imunológico.

É responsável pela doença Carbúnculo Hemático (CID-10 Categoria A22), também chamada de Antraz, que acomete, principalmente, ruminantes domésticos e selvagens e se caracteriza por ser septicêmica, hemorrágica, letal e zoonótica. Nos animais, pode se apresentar sob as formas superaguda, aguda, subaguda e crônica. Já nos homens há as formas: cutânea, gastrointestinal, inalatória e por injeção.

Está distribuída mundialmente e as áreas de maior prevalência são: Oriente Médio, principalmente Irã, partes da Ásia, da África, das Américas do Sul e Central, do Caribe e do Sudeste da Europa. No Brasil, é considerada esporádica, tendo sido notificados 110 casos em animais de 1999 a 2016, sendo o último caso em um bovino no Estado do Rio de Janeiro. E no homem não há casos recentes relatados, porém, é doença de notificação compulsória.

O ciclo do Antraz consiste de uma fase de crescimento nos animais sensíveis, nos quais as células vegetativas multiplicam-se causando a doença; e uma fase abiótica, que começa com a transição para a forma de esporo que é transportado, passivamente, ou mecanicamente, em carcaças, solo, água e insetos. Os esporos presentes no ambiente são ingeridos pelos herbívoros e germinam dentro do hospedeiro, produzindo as células vegetativas encapsuladas. Quando os animais morrem, as células vegetativas ganham o meio ambiente externo por meio da sua liberação no líquido hemorrágico, da necropsia e do desmembramento que os animais carneiros realizam ao se alimentarem das carcaças contaminadas. No meio ambiente externo, as células vegetativas iniciam a esporulação.

As formas subaguda e aguda acometem, principalmente, bovinos, ovinos, caprinos e alguns ruminantes selvagens, como kudu, antílopes e impala. Geralmente, o curso da doença superaguda é inferior a duas horas e os animais são, comumente, achados mortos, sem terem apresentado sinais da doença. Já o curso do Antraz agudo é inferior a 72 horas: os animais quando de pé apresentam dificuldade para sustentar a cabeça, olhos fixos, deitam-se com frequência, podem ter pirexia, taquipnéia, petéquias na pele e mucosa, inapetência,



distúrbios digestivos e diarreia hemorrágica. O leite secretado se apresenta amarelado ou com sangue e podem ocorrer abortos.

As formas aguda e subaguda acometem, principalmente, cavalos, burros e zebras. Estes quando infectados por via oral apresentam enterite, cólica, pirexia e depressão, vindo a óbito dentro de dois a quatro dias ou após o início dos sintomas. Quando infectados por picadas de vetor apresentam edema subcutâneo exuberante no local da inoculação.

Já os carnívoros e suínos são acometidos pelas formas subaguda e crônica, nas quais o curso se estende por mais de três dias antes da recuperação ou morte. Apresentam edema na cabeça, garganta e pescoço. O inchaço na região faríngea pode ser tão extenso a ponto de interferir na respiração e ingestão de alimentos.

No homem, o Antraz cutâneo ocorre quando há a inoculação de esporos por meio de cortes ou abrasões na pele. Apresentam edema local, petéquias, pápula pruriginosa, vesícula com centro deprimido, seca, com necrose e escara preta. Não há formação de abscesso. A antibioticoterapia é relevante para a cura e para evitar a disseminação. O antraz gastrointestinal acomete a região orofaríngea e o trato gastrointestinal. Na forma orofaríngea, há o desenvolvimento de úlceras orais ou esofagianas, linfadenopatia regional, edema e sepse. No trato gastrointestinal, há o aparecimento de lesões na parte final do íleo e ceco, náusea, vômitos, mal-estar, hematêmese, edema na mucosa, linfadenite mesentérica, diarreia hemorrágica. A mortalidade é próxima de 100%, entretanto, os que sobrevivem apresentam melhoras após 10-14 dias de curso da doença.

O antraz inalatório, no qual a morte é de 100%, inicialmente apresenta-se com tosse, febre e fadiga. Evolui para adenopatia mediastinal, efusão hemorrágica pleural, febre, dispneia, diaforese, cianose, hipotensão, choque e morte. Como complicação, pode ocorrer meningite hemorrágica.

A forma descrita recentemente de contaminação é a por injeção, na qual há o acometimento, principalmente, de usuários de drogas ao injetar substâncias ilícitas contaminadas com esporos de *B. anthracis*. Entretanto, já foi relatado casos de uso de medicamento injetável contaminado com esporos na Índia. Nesta forma, a pele se apresenta eritematosa, sem pus e sem escara, como qualquer outra infecção causada por injeção de drogas contaminadas. Há edema exuberante nos músculos e tecido subcutâneo, choque e morte. Pode desenvolver meningite.

Devido à alta virulência, aos seus esporos serem estáveis em condições adversas fora do hospedeiro e por permanecerem viáveis no ambiente por anos, são usados como arma biológica em preparos de pós-impalpáveis para práticas de bioterrorismo.

Antraz é descrito na Bíblia como a quinta e sexta pragas infligidas ao Egito. Virgílio (70-19 AC) descreveu, em suas obras, a doença acometendo ovinos, bovinos, cavalos, cães e outros animais domésticos e selvagens, assim como a transmissão para os homens. No século XVIII, houve uma epidemia de Antraz que dizimou metade do rebanho ovino da Europa. Na Inglaterra, ficou conhecida como a doença da lã, pois os trabalhadores expostos às fibras animais contaminadas com esporos de *B. anthracis* desenvolviam o antraz inalatório.

Robert Koch e Louis Pasteur estudaram exaustivamente esse microrganismo, na década de 1870. Koch, em 1876, conseguiu rastrear o ciclo de vida completo pela primeira vez, identificando a formação de esporos e constatando que estes ficavam viáveis por longos períodos no ambiente. Em 1877, Koch promoveu o crescimento do bacilo *in vitro* e a partir de culturas puras desta bactéria, induziu a doença em animais saudáveis após a inoculação nesses animais. Assim, estabeleceu os Postulados de Koch.





Pasteur, em 1881, testou em bovinos a primeira vacina feita com a bactéria viva e atenuada, demonstrando que a mesma conferia proteção.

Na década de 1930, Max Sterne desenvolveu uma vacina contra *B. anthracis* para uso em animais, diminuindo o número de casos no gado, e, por consequência, nos homens.

Em 1943, a então URSS, após desenvolver vacina para imunizar animais, realizou o primeiro ensaio em humanos, utilizando esporos vivos da cepa avirulenta (STI-1), demonstrando ser segura e eficaz. E em 1957, desenvolveram imunização via aerossol. A Inglaterra, em 1950, desenvolveu vacina contendo a toxina Letal purificada, a UK Vacina. Em 1960, os EUA desenvolveram a vacina com proteína do Antígeno Protetor purificada, a AVA. Na mesma década, a China criou a vacina com esporos vivos da cepa avirulenta A16R.

O diagnóstico é feito a partir do isolamento em espécimes clínicos e amostras ambientais. Para tal, observa-se a morfologia colonial, citomorfologia dos isolados suspeitos, sensibilidade ao bacteriófago Gama, sensibilidade à penicilina e PCR.


O sucesso do tratamento depende da forma clínica do Antraz e de quando se iniciou o tratamento. O tratamento para pessoas expostas, que ainda não desenvolveram a doença, é a antibioticoterapia com ciprofloxacina, levofloxacina, doxiciclina ou benzilpenicilina por no mínimo 60 dias. Quando a infecção já está estabelecida recomenda-se receber as três primeiras doses da vacina do Antraz. No caso das formas gastrointestinais, inalatórias e por injeção, além de altas doses de antibióticos parenterais, são necessários cuidados em unidade de terapia intensiva, assim como a administração de imunoglobulinas. O tratamento da forma pulmonar será efetivo, principalmente, se a doença for diagnosticada antes da bacteremia.

Todas as pessoas com febre ou evidência de doença sistêmica em uma área endêmica para Antraz deverão ser tratadas para essa doença até ser excluída etiologia.

A vacina americana atualmente utilizada é MDPH-AVA (vacina adsorvida contra o Antraz). É manipulada e distribuída pela BioPort Corporation Lansing. A dose é de 0,5 ml SC em 0,2 e 4 semanas e aos 6, 12 e 18 meses, seguidos



por reforços anuais. Está indicada para militares, trabalhadores rurais e industriais que lidam com produtos animais em áreas de alta incidência, veterinários e quando há risco de exposição aos esporos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) não recomenda a vacinação em massa.

As bactérias ambientais capazes de criar na célula vegetativa os chamados endósporos ou esporos merecem uma atenção especial no campo da biossegurança, uma vez que esporos e endósporos sempre são as formas que se implantam no corpo animal, causando infecções superficiais ou internas, neste caso, levando o indivíduo à morte. É o caso da bactéria *Bacillus anthracis*, que desperta a atenção de microbiologistas para o controle da doença. 

.....
Jacqueline Roberta Soares Salgado é Capitã Veterinária do Exército Brasileiro e Mestranda de Microbiologia na UFRJ/IOC-FIOCRUZ.

Leon Rabinovitch é Membro da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil/Academia Nacional de Farmácia e Chefe do Laboratório de Fisiologia Bacteriana do IOC-FIOCRUZ.

E-mail: leon@ioc.fiocruz.br