

BMJ Best Practice

Antraz

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	20
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	26
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	36
Diretrizes	37
Diretrizes de diagnóstico	37
Diretrizes de tratamento	37
Recursos online	39
Referências	40
Imagens	46
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Doença de notificação compulsória. Os esporos de *Bacillus anthracis* são agentes potenciais da guerra biológica, pois são facilmente disseminados e resistentes ao calor, luz e radiação.
- ◇ O antraz cutâneo é o tipo mais comum, responsável por aproximadamente 95% dos casos. A inalação, ingestão e injeção de antraz, bem como a meningite por antraz são menos comuns.
- ◇ Os testes de microbiologia e patologia são usados para confirmar o diagnóstico. A radiografia e a tomografia computadorizada (TC) torácicas são ferramentas úteis no diagnóstico de casos de inalação de antraz.
- ◇ A terapia inicial inclui o tratamento com antibióticos empíricos e terapia de suporte apropriada. Assim que as susceptibilidades estiverem disponíveis, o tratamento com antibióticos poderá ser modificado. As antitoxinas podem ser usadas em alguns pacientes.

Definição

Uma infecção rara causada pelo organismo esporulado geofílico Gram-positivo *Bacillus anthracis*. A doença cutânea resultante da inoculação direta é a manifestação mais comum. No entanto, pode ocorrer uma doença sistêmica fatal devida à ingestão, inalação ou injeção de esporos. A produção de exotoxinas pode causar choque, hipotensão e morte súbita, exigindo diagnóstico e terapia precoces. O antraz por inalação também é conhecido como doença de Woolsorter.

Epidemiologia

O *Bacillus anthracis* é encontrado no solo no mundo todo. A infecção geralmente ocorre no gado de pastagem que entra em contato com ou ingere os esporos. O antraz em humanos pode contrair-se pelo contato com animais infectados ou seus produtos (isto é, peles, lã e presas). Historicamente, tem-se associado o antraz por inalação ou a doença de Woolsorter (separadores de lã) ao processamento em grande escala de peles e lã, o que resulta em esporos aerossolizados. Vários desses casos foram associados à preparação e ao uso de peles de animais contaminados com esporos do *B anthracis*.^{[9] [10] [11]}

Aproximadamente 10,000 casos de infecção cutânea ocorreram no Zimbábue de 1979 a 1985, no maior surto de antraz conhecido.^[12] Em 1979, a liberação acidental de esporos do *B anthracis* em uma instalação de pesquisa militar em Sverdlovsk, Rússia, resultou em 66 mortes.^[7]

Somente 18 casos de antraz por inalação foram registrados nos EUA de 1900 a 2000.^[13] O potencial do antraz como arma biológica foi destacado em 2001 após a contaminação intencional do correio dos EUA; foram identificados 11 casos de antraz por inalação e 11 casos de antraz cutâneo, dos quais 5 foram fatais.^{[14] [15]} Desde então, apenas 2 casos de antraz por inalação foram relatados nos EUA em 2006 e 2011.

A ingestão isolada de antraz (gastrointestinal/orofaríngea) é rara. O último caso relatado nos EUA ocorreu em 2009. Os dados sobre a ingestão de antraz normalmente são extrapolados dos 100 casos humanos registrados em Bekaa Valley, Líbano, de 1960 a 1974.^[16]

Um surto de antraz foi observado entre os vários usuários de drogas intravenosas na Escócia, resultando em diversas mortes.^[17] A infecção estava relacionada à injeção, ingestão ou inalação (cheirar) de heroína. De modo similar, surtos menores foram registrados na Inglaterra, na Alemanha e na Noruega.^[18] Evidências anedóticas sugerem que isso também ocorreu periodicamente no Oriente Médio na década de 1970 e depois. Em 2010, as infecções cutâneas e subcutâneas por antraz afetaram 47 usuários de drogas intravenosas no Reino Unido; o surto resultou em 13 mortes relacionadas à infecção.^[19] Não houve relatos de antraz por injeção nos EUA até o momento.

[CDC: a history of anthrax]

Etiologia

A infecção por antraz é causada pela proliferação do *B anthracis*, um grande bacilo aeróbio Gram-positivo e não móvel que mede de 1.0 a 1.5 micrômetro por 3.0 a 10 micrômetros.^[20] As colônias achatadas brancas crescem rapidamente no ágar de sangue de carneiro, caracterizadas por crescimentos cônicos periféricos conhecidos como cabeças de Medusa. Ao contrário das outras espécies de *Bacillus*, o *B anthracis* é não

hemolítico. Na cultura, os organismos têm a aparência característica de vagões longos ou cadeias em forma de charuto. O *B anthracis* também é um anaeróbio facultativo. Uma cápsula proeminente é formada na presença de bicarbonato e dióxido de carbono. Os esporos resistentes de 1 a 2 micrômetros são formados quando o solo perde seus nutrientes.[21]

[Fig-1]

Fisiopatologia

Os endósporos do *B anthracis* entram no corpo por inalação, por ingestão, por injeção ou, com mais frequência, por um corte ou abrasão. Os esporos, inicialmente envolvidos por macrófagos, germinam nessas células para se transformarem em bactérias vegetativas.[22] As bactérias vegetativas secretam duas exotoxinas: toxina de edema e toxina letal. A toxina de edema contém o fator de edema, uma adenilato ciclase dependente de calmodulina responsável pela inibição da função dos neutrófilos e pelo edema maciço associado à infecção cutânea.[23] [24] [25] [26] A toxina letal é uma metaloprotease de zinco que estimula a liberação de intermediários reativos de oxigênio e a produção por macrófagos de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral e a interleucina-1-beta; a liberação dessa toxina na infecção sistêmica pode causar morte súbita.[27] [28] [29] As duas exotoxinas são mediadas por plasmídeos e binárias, ou seja, precisam de uma proteína de ligação comum (antígeno protetor) para entrar na célula hospedeira.

O antraz cutâneo é uma consequência da germinação local de esporos de baixo nível que resulta em necrose e edema específicos do local. A lesão primária se desenvolve de 1 a 7 dias após a inoculação, evoluindo para uma escara necrótica acompanhada por edema local em 48 horas.

No antraz por ingestão, os esporos ingeridos também causam uma doença local após a germinação, resultando em edema mucoso, ulceração e formação de ascite.[2] O antraz orofaríngeo limitado também pode ocorrer com a ingestão de esporos. Nesses casos, o depósito e a germinação local de esporos causam faringite, disfagia, edema cervical e linfadenite local.

O antraz por inalação normalmente é mais grave e pode causar infecção sistêmica. Os esporos inalados são envolvidos por macrófagos alveolares e são transportados para os linfonodos mediastinais e peribronquiais conforme germinam. Os fatores desencadeantes responsáveis pela germinação não são claros, já que os esporos podem permanecer dormentes por 2 a 43 dias após a exposição.[7] Posteriormente, os bacilos do *B anthracis* se multiplicam nos linfonodos regionais, causando linfedema pulmonar e mediastinite hemorrágica. A disseminação hematogênica resulta em toxemia, septicemia e morte.

Em casos raros, a disseminação linfática ou hematogênica do *B anthracis* também pode ser uma complicação de infecção cutânea ou ingestão de antraz. A doença sistêmica pode resultar em meningite por antraz, caracterizada por edema cerebral extenso, infiltração inflamatória e hemorrágica e rápida degeneração neurológica.[30]

Classificação

Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC): descrição clínica[1]

Antraz cutâneo

- Geralmente começa como uma pequena pápula pruriginosa, indolor, sobre uma superfície exposta, que progride por meio de um estágio vesicular em uma escara preta deprimida; a escara é frequentemente cercada por edema ou eritema e pode ser acompanhada por linfadenopatia. Febre também é comum.
- Pode ser classificada como leve (sem doença sistêmica, envolvimento da cabeça ou pescoço, ou edema) ou grave (envolvimento da cabeça e pescoço, disseminação sistêmica e/ou edema extenso).[2]

Inalação de antraz

- Doença bifásica. Os primeiros sintomas inespecíficos incluem febre e fadiga. Em seguida sintomas torácicos localizados, como tosse, dor torácica e falta de ar, assim como sintomas não torácicos, como náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, diaforese e alteração do estado mental. Os sons pulmonares são frequentemente anormais e a imagem em geral mostra derrame pleural ou alargamento do mediastino.

Ingestão de antraz

- Gastrointestinal: quando os esporos de antraz germinam no trato gastrointestinal inferior, os sintomas incluem dor abdominal, náusea, vômito ou diarreia (qualquer um deles pode conter sangue) e inchaço abdominal. Sintomas menos específicos, como febre, fadiga e cefaleia, também são comuns. Estado mental alterado e ascite podem ser observados.
- Orofaríngea: quando os esporos de antraz germinam na orofaringe, uma lesão mucosa pode ser observada na cavidade oral ou orofaringe. Os sintomas incluem faringite, dificuldade de deglutição e inchaço do pescoço. Sintomas menos específicos incluem febre, fadiga, falta de ar, dor abdominal e náusea/vômito. Os sintomas podem se assemelhar a uma doença respiratória viral. Linfadenopatia cervical, ascite e estado mental alterado podem ser observados.

Antraz por injeção

- Geralmente se apresenta como uma infecção grave dos tecidos moles que se manifesta como edema significativo ou hematomas após uma injeção. Nenhuma escara é aparente e a dor muitas vezes não é descrita. Sintomas inespecíficos como febre, falta de ar ou náusea são, às vezes, a primeira indicação de doença. Ocasionalmente, os pacientes apresentam envolvimento meníngeo ou abdominal. Uma coagulopatia não é incomum.

Meningite por antraz

- Pode complicar qualquer forma de antraz e também pode ser uma manifestação primária. Os sintomas primários incluem febre, cefaleia (que é frequentemente descrita como grave), náusea, vômito e fadiga. Sinais meníngeos (por exemplo, meningismo), estado mental alterado e outros sinais neurológicos, como convulsões ou sinais focais, geralmente estão presentes. A maioria dos pacientes com meningite por antraz tem anormalidades no líquido cefalorraquidiano (LCR) consistentes com meningite bacteriana, e o LCR é frequentemente descrito como hemorrágico.

Sinais de envolvimento sistêmico podem ocorrer com todos os tipos de antraz.

Prevenção primária

A prevenção primária se baseia na limitação da exposição aos esporos de antraz. Se a exposição ocupacional for esperada (isto é, contato com animais ou seus produtos), deverão ser usadas roupas de proteção. Como o antraz por inalação tem sido associado à preparação em grande escala de peles e lãs de animais, são recomendadas medidas para maximizar a ventilação nesses ambientes profissionais.

A vacina adsorvida contra o antraz (AVA), uma vacina não infecciosa desenvolvida a partir de uma cepa não encapsulada avirulenta de *Bacillus anthracis*, é recomendada como profilaxia pré-exposição. É administrada como 5 doses intramusculares administradas aos 0, 1, 6, 12 e 18 meses, seguidas de um reforço anual. O uso deve ser limitado aos seguintes grupos de adultos com idade entre 18 e 65 anos que estão em risco de exposição:

- Pessoas que trabalham com antraz em laboratório
- Pessoas que lidam com animais potencialmente infectados ou produtos de origem animal em regiões endêmicas
- Militares em serviço ativo.

A vacina não é recomendada para gestantes, pessoas com alergia grave a qualquer componente da vacina ou pessoas com histórico de alergia grave a uma dose anterior da vacina contra o antraz.[\[38\]](#) [\[39\]](#) [\[40\]](#)

A AVA só está disponível nos EUA. Outras vacinas contra o antraz podem estar disponíveis em outros países, mas a formulação e o esquema de doses podem ser diferentes. Por exemplo, no Reino Unido, um esquema intramuscular de 4 doses é recomendado.[\[41\]](#) Consulte as orientações locais.

Rastreamento

Não há um teste de rastreamento rápido para uma infecção devida ao antraz. Um swab nasal para cultura pode ser realizado para definir uma área de exposição ao antraz no caso de aerossolização de esporos. No entanto, as recomendações atuais sugerem que essas culturas sejam feitas apenas para fins epidemiológicos; os swabs nasais não devem ser usados para diagnosticar antraz, para substituir a amostragem ambiental ou para determinar a necessidade de profilaxia antimicrobiana.[\[34\]](#)

Prevenção secundária

O antraz é uma doença relatada na maioria dos países.

Profilaxia pós-exposição (PPE):

- A PPE é recomendada em pessoas que possivelmente tenham sido expostas a esporos de *Bacillus anthracis* aerolisados (por exemplo, ataque bioterrorista).
- A antibioticoterapia com ciprofloxacino ou doxiciclina é recomendada. O antibiótico deve ser administrado a todos os indivíduos, independentemente do estado de vacinação, por 60 dias. Alternativas aceitáveis incluem: levofloxacino, moxifloxacino ou clindamicina. Em pacientes com cepas sensíveis à penicilina, amoxicilino ou fenoximetilpenicilina podem ser usados.[\[60\]](#)
- O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP - Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações) recomendou que, além da antibioticoterapia, os pacientes com idade entre 18 e 65 anos devem receber três doses subcutâneas de vacina contra o antraz em 0, 2 e 4 semanas.[\[39\]](#) Um acompanhamento de 3 a 6 anos da equipe militar vacinada do Reino Unido não sugere qualquer evento adverso em longo prazo relacionado à vacina.[\[69\]](#)

- Em 2018, o ACIP atualizou as recomendações de vacinação contra o antraz para a PPE no contexto de um evento de grande escala. As diretrizes recém-propostas recomendam que a via de administração intramuscular possa ser considerada se a via subcutânea apresentar desafios materiais, pessoais ou clínicos significativos que possam atrasar ou impedir a vacinação. Se o suprimento disponível de vacina contra o antraz for inadequado, os esquemas poupadores de dose podem ser usados para expandir a cobertura vacinal: a vacina pode ser administrada como duas doses completas (0 e 2-4 semanas) ou três semi-doses (0, 2, e 4 semanas). Além disso, a PPE pode ser descontinuada em indivíduos imunocompetentes 42 dias após a primeira dose da vacina ou 2 semanas após a última dose da vacina (o que vier depois), se necessário[70]

Antitoxinas:

- Existem dois anticorpos monoclonais disponíveis que são direcionados contra o antígeno protetor do B anthracis.[64] Esses agentes revelaram-se eficazes em estudos com animais.[62] [63]
- Raxibacumabe e obiltoxaimabe são aprovados para a profilaxia de antraz por inalação quando terapias alternativas não estão disponíveis ou não são adequadas.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de meia-idade da Turquia tem uma escara indolor no dedo médio direito. A área ao redor é notavelmente edematosa e ele descreve a lesão inicial, que começou há 2 dias, como uma vesícula levemente pruriginosa. Seus sintomas foram acompanhados por linfadenopatia regional, febre baixa e mal-estar. O paciente é saudável, mas costuma lidar com a pele de cabras e ovelhas em preparação para venda no exterior.

Outras apresentações

Embora a doença cutânea seja responsável por 95% das infecções causadas pelo *Bacillus anthracis*, casos de antraz por inalação, ingestão e injeção têm sido registrados.[3] [4] [5] [6] [7]

Os sintomas do antraz por inalação incluem febre, tosse não produtiva, mialgia e mal-estar,[7] e geralmente se desenvolvem dentro de uma semana após a exposição, mas pode levar até 2 meses. A progressão da doença é rápida, frequentemente resultando em dispneia, estridor e morte em 24 a 72 horas.[8]

Raramente, a ingestão de carne contaminada com endósporos causa infecção gastrointestinal que é caracterizada por febre, pela dor à descompressão brusca e pela ascite. A toxemia ou a perfuração intestinal leva à morte em muitos casos. Lesões orofaríngeas podem ser observadas na cavidade oral ou orofaringe e podem estar associadas a faringite, dificuldade de deglutição e inchaço no pescoço.

Os sintomas de antraz por injeção são semelhantes aos de antraz cutâneo; porém, a infecção pode ser profunda sob a pele ou no músculo onde a droga foi injetada.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O antraz é uma condição notificável e as autoridades de saúde pública devem ser notificadas quando o diagnóstico for confirmado. A abordagem diagnóstica depende do tipo de antraz suspeito, cutâneo, por inalação, por ingestão ou por injeção. A suspeita de antraz precisa ser informada ao laboratório, pois os *B. anthracis* costumam ser desconsiderados como contaminantes e não são submetidos a novos testes.

Quadro clínico

Antraz cutâneo

- Nos pacientes com exposição ocupacional (contato com animais ou seus produtos), o antraz cutâneo será suspeito se uma pápula indolor pruriginosa se formar de 3 a 5 dias depois. Em 24 a 36 horas, a lesão fica vesicular e desenvolve necrose central, edema maciço e formação de escaras. Nos estágios finais, pode se formar uma escara preta necrótica. A linfadenopatia regional é comum.

Inalação de antraz

- Os casos de antraz por inalação são mais difíceis de identificar, e uma ligação epidemiológica ou um alto índice de suspeita é fundamental para o diagnóstico.
- Se um paciente tiver uma história de exposição ocupacional e apresentar uma doença de 2 a 5 dias com febre, transpiração, fadiga, tosse não produtiva, desconforto torácico, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleias, mialgias e faringite, a suspeita deverá ser alta. Os sintomas de congestão e coriza estão notavelmente ausentes.
- Os achados do exame físico nos casos de antraz por inalação são inespecíficos e raramente ajudam no diagnóstico. A diminuição dos murmúrios vesiculares pode sugerir derrames pleurais característicos, mas os sinais clínicos de pneumonia são variáveis ou talvez não estejam presentes.^[34]
- Os sintomas iniciais são acompanhados por um rápido colapso cardiopulmonar em 1 a 3 dias. A síndrome semelhante à gripe inicial pode ser seguida por um breve período de resolução aparente antes da deterioração. A hipotensão é comum.

Ingestão de antraz

- Este tipo, do qual existem dois subtipos (orofaríngeo e gastrointestinal), é extremamente raro e geralmente é relatado no contexto de um surto.
- Os pacientes apresentam febre, dor abdominal, ascite, náuseas e vômitos de 2 a 5 dias após a ingestão do esporo.^[42] A ulceração da mucosa orofaríngea ou a formação de pseudomembranas podem ser manifestações adicionais da ingestão de esporos do *B anthracis*.^[43]

Antraz por injeção

- Esse tipo de antraz pode ser difícil de reconhecer e tratar, e o diferencial inclui outras infecções de pele e tecidos moles comuns que os usuários de drogas injetáveis costumam desenvolver.
- Relatou-se antraz por injeção em usuários de heroína por via intravenosa. Heroína contaminada com antraz também pode ser ingerida ou inalada (cheirada).
- Os sintomas de antraz por injeção são semelhantes aos de antraz cutâneo; porém, a infecção pode ser profunda sob a pele ou no músculo onde a droga foi injetada. Os pacientes geralmente apresentam edema maciço ao redor do local da injeção que costuma resultar em síndrome compartimental ou fasciite necrosante. Lesões cutâneas necróticas podem estar ausentes, e complicações ocorrem mais frequentemente. Nenhuma escara é aparente e a dor muitas vezes não é descrita.^[18]

Meningite por antraz

- Pode complicar qualquer forma de antraz e também pode ser uma manifestação primária. Os sintomas primários incluem febre, cefaleia (que é frequentemente descrita como grave), náusea, vômito e fadiga. Sinais meníngeos (por exemplo, meningismo), estado mental alterado e outros sinais neurológicos, como convulsões ou sinais focais, geralmente estão presentes.^[1]

Investigações iniciais

O antraz é diagnosticado usando uma combinação de métodos de teste de microbiologia e patologia. O teste padrão ouro para o diagnóstico é o cultivo de *B anthracis* a partir de amostras clínicas. Os Centros

de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) também recomendam os seguintes testes para confirmar o diagnóstico:[1]

- Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR): detecção dos genes de B anthracis ou toxina do antraz por RT-PCR e/ou sequenciação em amostras clínicas coletadas de um local normalmente estéril, como sangue ou líquido cefalorraquidiano (LCR) ou lesão de outro tecido afetado
- Sorologia: evidência de um aumento de quatro vezes nos anticorpos para o antígeno protetor entre soros agudos e de convalescença, ou uma alteração de quatro vezes nos anticorpos para o antígeno protetor em soros convalescentes pareados usando testes quantitativos ELISA anti-PA imunoglobulina G (IgG) em uma pessoa não vacinada
- Detecção da toxina do fator letal (FL) do antraz em amostras de soro ou plasma por espectrometria de massa de FL
- Imuno-histoquímica: detecção de antígenos de B anthracis em tecidos por coloração imuno-histoquímica, utilizando anticorpos monoclonais para parede celular e cápsula de B anthracis.

Os espécimes devem ser enviados para um laboratório especializado em patógenos de alto risco. Um caso confirmado atende aos critérios clínicos e confirmou os resultados dos exames laboratoriais.[1]

As amostras clínicas, incluindo exsudatos de lesões da pele, sangue, líquido pleural, líquido cefalorraquidiano (LCR), líquido ascítico, tecido de uma biópsia ou swab retal, são todas consideradas adequadas; no entanto, o espécime coletado depende da apresentação clínica.[44]

Antraz cutâneo

- Swabs de lesão: cultura e RT-PCR de fluido cuidadosamente coletado de uma lesão vesicular, escara ou úlcera podem produzir um diagnóstico, mas a manipulação da lesão pode levar à disseminação, por isso é preciso ter muito cuidado na obtenção da amostra.[45] Uma amostra é obtida pelo levantamento de uma vesícula com um swab seco, ou através da base de uma úlcera ou abaixo da escara utilizando um swab úmido.[46] A cultura do fluido vesicular no antraz cutâneo é considerada o melhor teste diagnóstico, mas a sensibilidade é limitada (60% a 65%).[47]
- Biópsia: biópsia por punch de uma pápula ou vesícula para histopatologia e coloração imuno-histoquímica é um teste alternativo quando há suspeita de antraz cutâneo e as culturas da ferida são negativas ou não podem ser obtidas devido à escassez de fluidos. A biópsia revela necrose da derme e da epiderme, edema e infiltrado inflamatório leve na coloração de hematoxilina e eosina.[34] [48]
- Soro/plasma: uma amostra de soro aguda (ou seja, ≤ 7 dias após o início dos sintomas ou o mais cedo possível após uma exposição conhecida) deve ser tomada para a sorologia e para testar a toxina FL do antraz. Amostras de soro convalescente (isto é, 14-35 dias após o início dos sintomas) são recomendadas. O plasma é a amostra de preferência para o teste da toxina LF do antraz.
- Sangue: necessário apenas para cultura e RT-PCR em pacientes com sinais de infecção sistêmica (por exemplo, febre, taquicardia, taquipneia, hipotensão).
- LCR: necessário apenas para cultura e RT-PCR em pacientes com sinais de meningite (por exemplo, cefaleia grave, sinais meníngeos, estado mental alterado, convulsões).

Inalação de antraz

- Sangue: hemoculturas são recomendadas para cultura e RT-PCR. O antraz por inalação não resulta em um processo pneumônico; portanto, culturas de amostras de escarro não são úteis no diagnóstico.
- Soro/plasma: uma amostra de soro aguda deve ser coletada para sorologia e para testar a toxina FL do antraz. Amostras de soro na convalescença são recomendadas. O plasma é a amostra de preferência para o teste da toxina LF do antraz.
- Fluido pleural: deve ser testado por cultura e RT-PCR, bem como para a toxina FL do antraz. A toracocentese pode ser realizada em casos suspeitos de antraz por inalação, caso haja derrames pleurais e as hemoculturas forem negativas.
- Biópsia: biópsias pleural e/ou brônquica podem ser realizadas para coloração imuno-histoquímica.
- LCR: necessário apenas para cultura e RT-PCR em pacientes com sinais de meningite (por exemplo, cefaleia grave, sinais meníngeos, estado mental alterado, convulsões).

Ingestão de antraz

- Sangue: hemoculturas são recomendadas para cultura e RT-PCR.
- Swabs de lesões orofaríngeas: devem ser testados por cultura e RT-PCR em pacientes com lesões orofaríngeas.
- Swabs retais: devem ser testados por cultura e RT-PCR em pacientes com antraz gastrointestinal.
- Soro/plasma: uma amostra de soro aguda deve ser coletada para sorologia e para testar a toxina FL do antraz. Amostras de soro na convalescença são recomendadas. O plasma é a amostra de preferência para o teste da toxina LF do antraz.
- Fluido ascítico: deve ser testado por cultura e RT-PCR, bem como para a toxina FL do antraz.
- LCR: necessário apenas para cultura e RT-PCR em pacientes com sinais de meningite (por exemplo, cefaleia grave, sinais meníngeos, estado mental alterado, convulsões).

Antraz por injeção

- Sangue: hemoculturas são recomendadas para cultura e RT-PCR.
- Soro/plasma: uma amostra de soro aguda deve ser coletada para sorologia e para testar a toxina FL do antraz. Amostras de soro na convalescença são recomendadas. O plasma é a amostra de preferência para o teste da toxina LF do antraz.
- Biópsia: biópsia tecidual de desbridamento tecidual de lesão localizada.
- LCR: necessário apenas para cultura e RT-PCR em pacientes com sinais de meningite (por exemplo, cefaleia grave, sinais meníngeos, estado mental alterado, convulsões).

Se houver suspeita de antraz, as amostras clínicas devem ser coletadas antes do início da antibioticoterapia. Detalhes completos sobre coleta, processamento e envio de amostras estão disponíveis nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC):

[CDC: [recommended specimens for microbiology and pathology for diagnosis of anthrax](#)]

Outras investigações

Um hemograma completo e radiografia de tórax também devem ser solicitados em pacientes com antraz por inalação. A radiografia geralmente revela um mediastino alargado.[49] Se a suspeita de antraz for alta e os resultados da radiografia forem negativos, uma tomografia computadorizada (TC) do tórax deve ser solicitada. A TC pode revelar linfonodos hilares e mediastinais aumentados e hiperdensos, edema mediastinal e grandes derrames pleurais.[50] [51] [52] Esses achados em um paciente anteriormente saudável devem levantar a suspeita de antraz por inalação. O tratamento geralmente é iniciado nesses pacientes se a contagem de leucócitos for elevada ou se a imagem for anormal.

As imagens radiográficas não são específicas na ingestão de antraz e, portanto, sua utilidade diagnóstica é limitada nesses casos.[53]

Fatores de risco

Fortes

exposição ambiental

- O antraz cutâneo pode ser adquirido devido ao contato com animais infectados ou produtos de animais contaminados, como peles, lã, pelo e presas de marfim.

exposição ocupacional

- O antraz cutâneo pode ser adquirido devido ao contato com animais infectados ou produtos de animais contaminados, como peles, lã, pelo e presas de marfim. O antraz por inalação tem sido associado à preparação em grande escala de peles e lã de animais (doença de Woollorter [separadores de lã]), pois os esporos são aerossolizados e, posteriormente, inalados durante o processamento.[31] [32] [33]

terrorismo biológico

- Casos coletivos de antraz sugerem uma exposição comum e possivelmente intencional. Em 2001, 12 funcionários do correio dos EUA desenvolveram antraz (6 por inalação e 6 cutâneos) por meio da contaminação intencional da correspondência.[13] O antraz é considerado uma arma biológica; qualquer doença febril, seguida por uma deterioração rápida de um paciente saudável, deve levantar uma suspeita clínica.[34]

ingestão de carne malcozida

- A infecção humana subsequente ocorre após o consumo de carne malcozida de animais infectados. As zoonoses de antraz geralmente ocorrem após fortes chuvas, pois os esporos flutuantes são coletados em áreas concentradas.[35] [36] [37]

uso de heroína

- Relatou-se antraz por injeção em usuários de heroína por via intravenosa.[18] A infecção pode ocorrer por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa de heroína contaminada.
- Heroína contaminada com antraz também pode ser ingerida ou inalada (cheirada).[17]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- A exposição ambiental é o fator de risco mais forte. O antraz cutâneo pode ser adquirido devido ao contato com animais infectados ou produtos de animais contaminados, como peles, lã, pelo e presas de marfim. Outros fatores de risco incluem exposição ocupacional a peles de animais e lã (antraz por inalação), bioterrorismo, ingestão de carne malcozida (ingestão de antraz) ou uso de heroína (injeção de antraz).

lesões cutâneas necróticas (cutâneo) (comum)

- As lesões cutâneas características de antraz cutâneo começam como uma pápula pruriginosa indolor de 2 a 5 dias após a exposição. A lesão se torna vesicular, evoluindo para uma escara preta necrótica com um edema circundante maciço 24 a 36 horas depois.[\[54\]](#)

[\[Fig-2\]](#)

lesões indolores (cutâneo) (comum)

- Apesar do edema maciço associado às lesões do antraz cutâneo, a ferida é caracteristicamente indolor.

edema (cutâneo) (comum)

- Ocorre em 90% a 100% dos casos de antraz cutâneo.[\[54\]](#)
- Os pacientes com antraz por injeção geralmente apresentam edema maciço ao redor do local da injeção que costuma resultar em síndrome compartimental ou fasciite necrosante.[\[18\]](#)

doença semelhante à gripe (inalação) (comum)

- Os pacientes com antraz por inalação normalmente descrevem uma doença semelhante à gripe (influenza), incluindo febre, mialgias e mal-estar.[\[34\]](#)
- Os sintomas de congestão e coriza estão notavelmente ausentes.

sintomas respiratórios (inalação) (comum)

- Uma tosse não produtiva e um desconforto torácico podem ser observados em antraz por inalação.
- A diminuição dos murmúrios vesiculares pode sugerir derrames pleurais característicos, mas os sinais clínicos de pneumonia são variáveis ou talvez não estejam presentes.

ulceração orofaríngea (ingestão) (incomum)

- Uma complicação rara da ingestão de esporos.
- O edema local e a faringite são acompanhados por úlceras pseudomembranosas da orofaringe posterior, envolvendo as amígdalas em 72% dos casos orofaríngeos.[\[55\]](#)

Outros fatores de diagnóstico

linfadenopatia (comum)

- A linfadenopatia regional ocorre em 47% dos casos de antraz cutâneo.[\[54\]](#)
- Nos casos de antraz por inalação, a linfadenopatia mediastinal e hilar foi detectada em 70% dos pacientes infectados.[\[34\]](#)

hipotensão (incomum)

- Pode ocorrer em antraz sistêmico, por inalação ou gastrointestinal grave.
- Se não for tratada, a infecção sistêmica poderá causar colapso pulmonar e cardiovascular em 1 a 3 dias.^[7]

sintomas gastrointestinais (ingestão) (incomum)

- Os sintomas gastrointestinais do antraz incluem náuseas, vômitos e diarreia (hemorrágica ou não). Dor abdominal grave e dor à descompressão brusca são sugestivas de um abdome agudo.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
cultura e coloração de Gram <ul style="list-style-type: none"> • Teste padrão para o diagnóstico Deve ser solicitado em todos os pacientes com suspeita de antraz. • O espécime coletado para o teste depende da apresentação clínica.^[44] • Antraz cutâneo: os swabs de lesão são recomendados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). A sensibilidade é limitada (60% a 65%).^[47] As hemoculturas só são recomendadas em pacientes com sinais de infecção sistêmica (por exemplo, febre, taquicardia, taquipneia, hipotensão). • Antraz por inalação: sangue e líquido pleural são recomendados pelo CDC. • Ingestão de antraz: sangue e líquido ascítico são recomendados pelo CDC. Um swab retal pode ser coletado em pacientes com infecção gastrointestinal ou swab orofaríngeo em pacientes com infecção orofaríngea. • Antraz por injeção: sangue é recomendado pelo CDC. • Meningite por antraz: o sangue e o líquido cefalorraquidiano (LCR) devem ser testados em pacientes com sinais de meningite (por exemplo, cefaleia grave, sinais meníngeos, estado mental alterado, convulsões). 	bacilos Gram-positivos em cadeias curtas; colônias mucoides não hemolíticas e achatadas em ágar de sangue de carneiro a 5%; pleocitose neutrofílica (CSF)
reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) <ul style="list-style-type: none"> • O espécime coletado para o teste depende da apresentação clínica.^[44] • Antraz cutâneo: os swabs de lesão são recomendados pelo CDC. • Antraz por inalação: sangue e líquido pleural são recomendados pelo CDC. • Ingestão de antraz: sangue e líquido ascítico são recomendados pelo CDC. Um swab retal pode ser coletado em pacientes com infecção gastrointestinal ou swab orofaríngeo em pacientes com infecção orofaríngea. • Antraz por injeção: sangue é recomendado pelo CDC. • Meningite por antraz: o sangue e o LCR devem ser testados em pacientes com sinais de meningite (por exemplo, cefaleia grave, sinais meníngeos, estado mental alterado, convulsões). 	positivo para B anthracis ou genes da toxina do antraz

Exame	Resultado
sorologia <ul style="list-style-type: none"> Aguda (ou seja, ≤ 7 dias após o início dos sintomas ou logo que possível após uma exposição conhecida) e convalescente (14-35 dias após o início dos sintomas) amostras de soro devem ser coletadas de todos os pacientes, independentemente do subtipo de antraz.[44] 	aumento de quatro vezes nos anticorpos para o antígeno protetor entre soros agudos e de convalescença; alteração de quatro vezes nos anticorpos para o antígeno protetor em soros convalescentes pareados usando testes quantitativos ELISA anti-PA imunoglobulina G (IgG) em uma pessoa não vacinada
espectrometria de massa da toxina do fator letal (FL) do antraz <ul style="list-style-type: none"> Amostras de soro ou plasma devem ser coletadas para o teste de FL em todos os pacientes, independentemente do subtipo de antraz. O plasma é a amostra de preferência. O líquido pleural pode ser usado em pacientes com antraz por inalação, e o líquido ascítico pode ser usado em pacientes com antraz por ingestão. [44] 	detecção de toxina do fator letal do antraz
biópsia <ul style="list-style-type: none"> Os espécimes de biópsia dependem da apresentação clínica.[44] Antraz cutâneo: biópsia por punch de uma pápula ou vesícula para histopatologia e coloração imuno-histoquímica é um teste alternativo quando há suspeita de antraz cutâneo e as culturas da ferida são negativas ou não podem ser obtidas devido à escassez de fluidos.[34] [48] Antraz por inalação: biópsias pleural e/ou brônquica podem ser realizadas para coloração imuno-histoquímica. Antraz por injeção: biópsia tecidual de desbridamento tecidual de lesão localizada. 	necrose da derme e epiderme, edema e leve infiltrado inflamatório na coloração de hematoxilina e eosina (antraz cutâneo); detecção de antígenos do B anthracis em tecidos por coloração imuno-histoquímica utilizando anticorpos monoclonais para a parede celular e para a cápsula do B anthracis
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Se houver suspeita de antraz por inalação, a contagem leucocitária deverá ser obtida e acompanhada.[46] 	contagem de leucócitos elevada
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Em todos os casos suspeitos de inalação ou infecção sistêmica pelo B anthracis, uma radiografia torácica deve ser solicitada. Os achados não são específicos, mas são sensíveis;[34] [49] nos ataques de antraz de 2001, foram observados derrames pleurais e mediastino alargado em 70% a 80% dos casos.[46] <p>[Fig-3]</p>	mediastino alargado, preenchimento hilar e mediastinal sugestivo de linfadenopatia e grandes derrames pleurais

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Se a radiografia torácica for normal nos casos suspeitos de antraz por inalação, recomenda-se a TC do tórax.[46] [50] [51] [52] [Fig-4] 	linfonodos hilares e mediastinais aumentados e hiperdensos, edema mediastinal e grandes derrames pleurais

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Furunculose bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> As lesões de furunculose por estafilocócicos ou estreptocócicos normalmente são dolorosas, enquanto que as lesões de antraz cutâneo são indolores. A furunculose bacteriana também pode ser sugerida pela recorrência de febre, linfangite e drenagem purulenta.[2] 	<ul style="list-style-type: none"> A coloração de Gram e as culturas da ferida em furunculose bacteriana devem revelar patógenos típicos, como o Staphylococcus ou o Streptococcus.
Ectima gangrenoso	<ul style="list-style-type: none"> Ocorre em pacientes com neutropenia. 	<ul style="list-style-type: none"> As hemoculturas ou culturas de tecido revelarão patógenos típicos associados a um ectima gangrenoso, como o Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus e Candida.
Orf (ectima contagioso)	<ul style="list-style-type: none"> Nos casos de orf, uma crosta se forma, mas a escara distinta de antraz cutâneo está ausente. Além disso, não ocorre um edema notável associado ao antraz. Os casos de orf são diferenciados por pistas clínicas e históricas relacionadas ao contato com carne de ovelha ou de cabra infectada. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame histológico de orf revela hiperplasia epidérmica, necrose, proliferação vesicular pseudoneoplásica e infiltração dérmica com uma dominância eosinofílica.[56]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Picada de aranha reclusa marrom	<ul style="list-style-type: none"> As picadas de aranha reclusa marrom são associadas à dor, enquanto que as lesões de antraz cutânea costumam ser indolores. Além disso, não ocorre um edema notável associado ao antraz. Os casos de mordida de aranha reclusa marrom ocorrem em regiões endêmicas. A aranha reclusa marrom, <i>Loxosceles</i>, pode ser encontrada nos EUA, no sudeste de Nebraska, Kansas, Oklahoma, Texas, Louisiana, Arkansas, Missouri, Kentucky, Tennessee, Mississippi, Alabama, norte da Geórgia e nas regiões sul do Ohio, Indiana, Illinois e Iowa.[57] 	<ul style="list-style-type: none"> As hemoculturas ou culturas da ferida não revelarão o <i>B anthracis</i>.
Gripe (infecção por influenza)	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas de mal-estar, fadiga, febre baixa e dispneia associados a antraz por inalação no estágio inicial podem ser semelhantes à gripe (influenza). No entanto, coriza, faringite e congestão nasal não ocorrem nos casos de antraz.[58] 	<ul style="list-style-type: none"> Os casos de antraz podem ser diferenciados da gripe (influenza) pela presença de um mediastino alargado na radiografia torácica. Os ensaios rápidos de antígeno e as culturas virais orofaríngeas poderão ser úteis se os resultados forem positivos para a gripe (influenza).
Pneumonia por micoplasma	<ul style="list-style-type: none"> A pneumonia e o antraz por inalação podem se manifestar com tosse e febre. No entanto, o antraz é diferenciado pelos sintomas adicionais de perda da consciência, tontura, confusão, náuseas, vômitos e dispneia. 	<ul style="list-style-type: none"> As hemoculturas não revelarão o <i>B anthracis</i>. Elevação do título da Ig específica para <i>Mycoplasma</i> no soro na convalescência. Diagnóstico molecular positivo em aspirado nasofaríngeo, escarro ou swabs da garganta.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia viral	<ul style="list-style-type: none"> A pneumonia viral e o antraz por inalação podem se manifestar com tosse e febre. No entanto, o antraz é diferenciado pelos sintomas adicionais de perda da consciência, tontura, confusão, náuseas, vômitos e dispneia. Além disso, a pneumonia viral pode se manifestar com faringite e coriza, não encontrados em antraz. 	<ul style="list-style-type: none"> As hemoculturas não revelarão o B anthracis.
Bronquite	<ul style="list-style-type: none"> A bronquite e o antraz por inalação podem se manifestar com tosse. No entanto, o antraz é diferenciado pelos sintomas adicionais de perda da consciência, tontura, confusão, náuseas, vômitos e dispneia. 	<ul style="list-style-type: none"> Não há exames de diferenciação.
Aneurisma roto da aorta	<ul style="list-style-type: none"> O colapso cardiovascular devido a um aneurisma roto da aorta pode ocorrer junto com uma história de doença cardiovascular, colesterol alto e hipertensão, não encontrados no antraz por inalação. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma radiografia mostra um aumento do mediastino, assim como acontece com um aneurisma roto da aorta. No entanto, as alterações mediastinais em antraz ocorrem no início da infecção junto com um edema pulmonar.
Síndrome da veia cava superior	<ul style="list-style-type: none"> O colapso cardiovascular secundário à síndrome da veia cava superior precisa ser diferenciado do antraz por inalação. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma radiografia mostra um aumento do mediastino, assim como acontece com a síndrome da veia cava superior. No entanto, as alterações mediastinais em antraz ocorrem no início da infecção junto com um edema pulmonar.
Hemorragia subaracnoide	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser confundida com uma meningite hemorrágica. No entanto, o antraz geralmente tem uma história de exposição ocupacional. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma hemorragia subaracnoide pode ser diferenciada da meningite hemorrágica por meio de uma tomografia computadorizada (TC), coloração de Gram e cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Gastroenterite viral	<ul style="list-style-type: none"> Náuseas e vômitos podem acompanhar os dois diagnósticos; no entanto, a ingestão do antraz normalmente tem desconforto abdominal com efeito rebote, ascite, ulceração da mucosa orofaríngea ou formação de pseudomembranas.[43] 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas de sangue, o líquido peritoneal ou as secreções orofaríngeas não permitem isolar o B anthracis. Hemoculturas convencionais devem ser enviadas para exames laboratoriais. Outros testes confirmatórios (coloração imuno-histoquímica, fago gama, ensaios por reação em cadeia da polimerase) precisam ser realizados por uma unidade de referência da Laboratory Response Network, nos EUA, ou de acordo com os protocolos locais em outros países.[34]
Varíola bovina	<ul style="list-style-type: none"> As lesões de varíola bovina, caracterizadas pela formação de bolhas e pelo desenvolvimento de crostas que parecem escaras, podem ocorrer quando as pessoas têm contato direto com as úlceras da varíola bovina no úbere da vaca. Os casos são diferenciados por indícios da história da doença e pelo contato com o animal infectado. 	<ul style="list-style-type: none"> Não há exames de diferenciação.

Critérios de diagnóstico

Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC): definição de caso de antraz (*Bacillus anthracis*) de 2018[1]

Critérios clínicos

- Doença com pelo menos um sintoma específico ou dois inespecíficos e sinais compatíveis com a ingestão cutânea (gastrointestinal/orofaríngea), inalação ou injeção de antraz; envolvimento sistêmico; ou meningite por antraz; ou
- Uma morte de causa desconhecida e envolvimento de órgãos consistente com o antraz.

Critérios laboratoriais

- Critérios laboratoriais presuntivos para B anthracis ou B cereus expressando toxinas do antraz:

- Coloração de Gram demonstrando bacilos Gram-positivos, de extremidade quadrada, em pares ou cadeias curtas;
 - Resultado positivo em um teste com desempenho estabelecido em um laboratório acreditado pelo Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).
- Critérios laboratoriais de confirmação para *B anthracis* ou *B cereus* que expressam toxinas do antraz:
- Cultura e identificação de amostras clínicas pela Rede de Resposta Laboratorial (Laboratory Response Network, LRN);
 - Demonstração de antígenos de *B anthracis* em tecidos por coloração imuno-histoquímica utilizando anticorpos monoclonais de parede e cápsula do *B anthracis*;
 - Evidência de um aumento de quatro vezes nos anticorpos para o antígeno protetor entre soros agudos e de convalescença, ou uma alteração de quatro vezes nos anticorpos para o antígeno protetor em soros convalescentes pareados usando testes quantitativos ELISA anti-PA imunoglobulina G (IgG) do CDC em uma pessoa não vacinada;
 - Detecção dos genes de *B anthracis* ou toxina do antraz por reação em cadeia da polimerase validada por LRN e/ou sequenciamento em amostras clínicas coletadas de um local normalmente estéril (como sangue ou líquido cefalorraquidiano) ou lesão em outro tecido afetado (pele, pulmonar, reticuloendotelial ou gastrointestinal);
 - Detecção de fator letal (FL) em amostras séricas clínicas pela espectrometria de massa de FL.

Classificação de casos

- Suspeito: um caso que atenda aos critérios clínicos e para o qual foi solicitado um teste de antraz, mas sem evidência epidemiológica relacionando-o ao antraz.
- Provável: um caso que atenda aos critérios clínicos e tenha resultados presuntivos de exames laboratoriais; ou um caso que atenda aos critérios clínicos e tenha evidências epidemiológicas relacionadas ao antraz.
- Confirmado: um caso que atende aos critérios clínicos e possui resultados laboratoriais confirmatórios.

A definição completa do caso deve ser consultada para uma descrição clínica dos quatro tipos de antraz (bem como meningite por antraz) e uma definição de ligação epidemiológica:

[CDC: anthrax (*Bacillus anthracis*) 2018 case definition]

Abordagem passo a passo do tratamento

A abordagem de manejo depende da apresentação do antraz, cutâneo, por inalação ou por ingestão ou meningite por antraz. Antibióticos e cuidados de suporte (por exemplo, ventilação mecânica, suporte hemodinâmico, drenagem de fluidos) são a base da terapia. As antitoxinas podem ser usadas em alguns pacientes.

Antraz cutâneo leve

Para os casos leves de infecção cutânea, a terapia inicial com um único medicamento antimicrobiano oral é suficiente. Quinolonas orais (por exemplo, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino) e doxiciclina são consideradas agentes de primeira linha equivalentes. A doxiciclina geralmente é reservada para pacientes alérgicos a quinolonas. No caso de uma alergia a agentes de primeira linha, a clindamicina é um agente alternativo aceitável. Amoxicilina é uma opção terapêutica alternativa se o isolado for suscetível à penicilina; no entanto, nos casos de antraz relacionados ao terrorismo biológico, a resistência à amoxicilina deve ser suspeitada. Assim que as sensibilidades aos antibióticos estiverem disponíveis, a terapia poderá ser concluída de acordo com a sensibilidade ao antibiótico. [59] [60]

O antraz adquirido naturalmente e limitado à pele pode ser tratado por 7 a 10 dias,[2] a não ser que a infecção seja decorrente de guerra biológica e, nesse caso, recomendam-se 60 dias de tratamento.[34]

Não se recomenda manipulação ou ressecção cirúrgica, pois o rompimento da escara pode causar a disseminação da infecção.[45] Por este motivo, deve-se tomar cuidado para ajudar a prevenir a disseminação ao obter uma amostra de pele.

Antraz cutâneo grave

A infecção por antraz cutâneo pode ser caracterizada como grave se acompanhada por sinais de envolvimento sistêmico, edema extenso ou lesões na cabeça e no pescoço.

Em tais casos, ≥ 2 agentes antimicrobianos devem ser administrados; ≥ 1 desses medicamentos deve ter atividade bactericida contra *Bacillus anthracis* e ≥ 1 desses medicamentos deve ser um inibidor da síntese de proteínas. Ciprofloxacino associado a clindamicina ou a linezolida é o esquema terapêutico de primeira linha de preferência. Caso a cepa seja suscetível à penicilina, a benzilpenicilina ou a ampicilina pode substituir o ciprofloxacino. Terapias alternativas com ciprofloxacino, benzilpenicilina ou ampicilina incluem levofloxacino, moxifloxacino, meropeném, imipeném/cilastatina, doripeném ou vancomicina. Terapias alternativas com clindamicina ou linezolida incluem doxiciclina ou rifampicina; o cloranfenicol só é indicado se as alternativas mais seguras falharem.[60]

Não existe consenso ou evidências para orientar a escolha de um esquema de 3 medicamentos, e a escolha de um esquema de 2 ou 3 medicamentos depende muito da preferência individual do médico. O terceiro medicamento pode ser qualquer agente com atividade contra *B. anthracis* que ainda não esteja sendo usado.

Para a terapia inicial, é recomendada a administração intravenosa e o tratamento pode ser trocado por um esquema oral uma vez que o paciente esteja clinicamente estável e tenha recebido o antibiótico intravenoso por pelo menos 2 semanas.[60]

Para infecção grave, o tratamento deve ser administrado até a remissão dos sinais e sintomas; a terapia de 60 dias é necessária se a infecção for consequência de um ato de guerra biológica.[34]

A cirurgia pode ser indicada em alguns pacientes (por exemplo, pacientes com grandes lesões causando síndrome compartimental).[60]

Inalação ou ingestão de antraz

O antraz por inalação, como resultado de guerra biológica, deve ser considerado como resistente à penicilina até a conclusão do teste de sensibilidade. O uso de cefalosporina deve ser evitado em virtude das preocupações sobre resistência mediada por betalactamases constitutivas e induzíveis no *Bacillus anthracis*. [34]

Durante os ataques de antraz em 2001, a terapia combinada com dois ou mais agentes antibióticos foi associada a uma maior chance de sobrevivência.[61] Devido ao número limitado de casos e à falta de dados comparativos, a utilidade da terapia combinada em antraz por inalação ainda deve ser determinada. No momento, a maioria dos especialistas concorda que a terapia inicial com 2 ou 3 agentes é razoável nos casos de doença respiratória com risco de vida. Em tais casos, ≥ 2 agentes antimicrobianos devem ser administrados; ≥ 1 desses medicamentos deve ter atividade bactericida contra *B anthracis* e ≥ 1 desses medicamentos deve ser um inibidor da síntese de proteínas. Ciprofloxacino associado a clindamicina ou a linezolida é o esquema terapêutico de primeira linha de preferência. Caso a cepa seja suscetível à penicilina, a benzilpenicilina ou a ampicilina pode substituir o ciprofloxacino. Terapias alternativas com ciprofloxacino, benzilpenicilina ou ampicilina incluem levofloxacino, moxifloxacino, meropeném, imipeném/cilastatina, doripeném ou vancomicina. Terapias alternativas com clindamicina ou linezolida incluem doxiciclina ou rifampicina; o cloranfenicol só é indicado se as alternativas mais seguras falharem.[60]

Não existe consenso ou evidências para orientar a escolha de um esquema de 3 medicamentos, e a escolha de um esquema de 2 ou 3 medicamentos depende muito da preferência individual do médico. O terceiro medicamento pode ser qualquer agente com atividade contra *B anthracis* que ainda não esteja sendo usado.

Em virtude do potencial de persistência local dos esporos aerossolizados, todo caso de antraz por inalação deve ser tratado durante 60 dias. A terapia oral pode substituir a terapia intravenosa assim que o quadro clínico do paciente melhorar.

Os anticorpos monoclonais raxibacumabe e obiltoxaimabe direcionados contra o antígeno protetor de *B anthracis* foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de antraz por inalação. Apesar da ausência de dados humanos, esses agentes revelaram-se eficazes em estudos com animais.[62] [63] Uma revisão sistemática descobriu que o tratamento adjuvante com esses agentes pode desempenhar um importante papel na melhora da sobrevida, especialmente em pacientes nos quais a terapêutica antimicrobiana isolada não funciona.[64] Suprimentos desses medicamentos são mantidos no estoque nacional dos EUA para uso dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em caso de emergência. A FDA também aprovou a imunoglobulina de antraz para o tratamento de antraz por inalação em combinação com os antibióticos adequados.[65] O CDC recomenda que uma antitoxina seja adicionada ao tratamento antimicrobiano combinado assim que possível em pacientes nos quais existe um alto nível de suspeita clínica quanto a antraz sistêmico. Não há dados sugerindo que uma antitoxina seja melhor que outra.[60]

Se o paciente apresentar líquido pleural ou ascite secundária à infecção por *B anthracis*, recomenda-se a drenagem dessas coleções de fluidos. Foram detectadas altas concentrações de toxina letal no líquido pleural e ascite e acredita-se que redução desse nível de toxina melhore a sobrevida. Uma grande série de casos que examinou essa relação dá suporte à drenagem precoce e agressiva de quaisquer

derrames pleurais clínicos ou radiográficos.[66] Caso ocorra um novo acúmulo de líquido no espaço pleural ou peritoneal, recomenda-se a repetição da drenagem.

A cirurgia pode ser indicada em alguns pacientes (por exemplo, pacientes com isquemia intestinal, necrose e perfuração).[60]

Meningite por antraz

A meningite por antraz justifica antibioticoterapia intravenosa com ≥ 3 agentes antimicrobianos com atividade contra *B anthracis*; ≥ 1 agente deve ter atividade bactericida, ≥ 1 agente deve ser inibidor da síntese proteica e todos os agentes usados para tratar a meningite por antraz devem ter boa penetração no sistema nervoso central (SNC).

Ciprofloxacino associado a linezolida e a meropeném, com administração por via intravenosa, é o esquema terapêutico de primeira linha de preferência. Considera-se o levofloxacino ou moxifloxacino intravenoso uma alternativa equivalente ao ciprofloxacino. O meropeném é o carbapenêmico de preferência para essa situação, pois acredita-se que ele tenha menor probabilidade de causar convulsões que imipeném/cilastatina ou doripeném, mas ambos os medicamentos podem ser usados como alternativa ao meropeném. Caso seja constatado que a cepa é suscetível à penicilina, a benzilpenicilina ou a ampicilina intravenosa é um agente alternativo aceitável ao meropeném. Agentes alternativos de segunda linha que sejam inibidores da síntese proteica e possam substituir a linezolida incluem clindamicina, rifampicina ou cloranfenicol intravenoso.[60]

O esquema de antibioticoterapia pode ser modificado assim que os dados de sensibilidade da cultura estiverem disponíveis. A terapia intravenosa combinada deverá ser mantida por ≥ 2 semanas, podendo ser trocada para terapia oral depois desse período se o paciente for considerado clinicamente estável. Alguns especialistas acreditam que os antibióticos intravenosos devam ser mantidos por ≥ 3 semanas em virtude da elevada taxa de mortalidade associada à meningite por antraz.[60]

A doxiciclina tem baixa penetração no SNC e não deve ser usada em casos suspeitos de antraz, meningite por antraz.[34]

Existem dados limitados para apoiar o uso de corticosteroides; entretanto, a dexametasona intravenosa é o padrão de tratamento em pacientes com meningite bacteriana, e pode ser considerada em pacientes selecionados com meningite por antraz.[60]

Gestantes

Os dados que dão suporte à segurança e a farmacocinética de muitos dos antimicrobianos utilizados para tratar *Bacillus* são limitados em gestantes. As recomendações acerca do tratamento dessa população são muito similares às recomendações sobre agentes antimicrobianos para a população geral. Uma diferença importante é a preferência dada ao ciprofloxacino com relação à doxiciclina como terapia de primeira linha para profilaxia pós-exposição.[67] Se as sensibilidades aos antibióticos, a falta de suprimentos ou as reações adversas impedirem o uso de ciprofloxacino, a doxiciclina poderá ser usada como parte da terapia combinada para antraz por inalação. Os riscos do uso da doxiciclina (ou seja, toxicidade fetal e retardo de crescimento) precisam ser ponderados com os benefícios da terapia.[34]

Com relação ao uso de vacina contra *B anthracis* em gestantes, as que apresentarem risco de antraz por inalação devem receber essa vacina, independentemente do trimestre da gestação. Gestantes na

situação anterior ao evento de antraz, em que o risco de exposição seja baixo, não devem receber essa vacina.^[67]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
antraz cutâneo leve		
	1a	antibioticoterapia oral
antrax por inalação, por ingestão ou cutâneo grave		
	1a	antibioticoterapia empírica intravenosa
	mais	substituir por antibioticoterapia oral
	adjunto	antitoxina
	adjunto	drenagem de fluidos + cuidados de suporte
	2a	antibioticoterapia empírica intravenosa alternativa
	mais	substituir por antibioticoterapia oral
	adjunto	antitoxina
	adjunto	drenagem de fluidos + cuidados de suporte
meningite por antraz		
	1a	antibioticoterapia empírica intravenosa
	mais	considerar a substituição por antibióticos orais
	adjunto	cuidados de suporte

Opções de tratamento

Agudo

antraz cutâneo leve

1a antibioticoterapia oral

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **levofloxacino**: 750 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral três vezes ao dia

Opções secundárias

» **clindamicina**: 600 mg por via oral três vezes ao dia

» Quinolonas orais (ou seja, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino) e doxiciclina são consideradas agentes de primeira linha equivalentes. A doxiciclina geralmente é reservada para pacientes alérgicos a quinolonas. No caso de uma alergia a agentes de primeira linha, a clindamicina é uma alternativa aceitável. Amoxicilina é uma opção terapêutica alternativa caso o isolado seja suscetível à penicilina.[59] [60]

» Em pacientes grávidas com uma infecção cutânea leve que ocorra naturalmente, a amoxicilina oral pode ser usada em vez do ciprofloxacino. [34]

» Nos casos de antraz relacionados a terrorismo biológico, deve-se suspeitar de resistência à amoxicilina.

Agudo

- » Assim que as sensibilidades aos antibióticos estiverem disponíveis, a terapia poderá ser concluída de acordo com a sensibilidade ao antibiótico.
- » Os casos de antraz cutâneo que ocorrem naturalmente geralmente são leves, e o tratamento pode ser interrompido depois de 7 a 10 dias. Recomenda-se sessenta dias de terapia para uma infecção decorrente de um ato de guerra biológica.[34]

antrax por inalação, por ingestão ou cutâneo grave

1a antibioticoterapia empírica intravenosa

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **benzilpenicilina sódica**: 2.4 g por via intravenosa a cada 4 horas

-ou-

» **ampicilina**: 3 g por via intravenosa a cada 6 horas

--E--

» **clindamicina**: 900 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

- » Na doença cutânea grave, os pacientes apresentam lesões associadas na cabeça ou no pescoço, edema extenso e sinais de envolvimento sistêmico.
- » O antraz por inalação, por ingestão ou cutâneo grave, decorrente do uso de *Bacillus anthracis* como agente de guerra biológica, justifica uma antibioticoterapia empírica intravenosa. A maioria dos especialistas concorda que a terapia inicial com dois ou mais agentes é razoável nos casos de doença respiratória com risco de vida.
- » O esquema de preferência é ciprofloxacino em associação com clindamicina ou linezolida. Caso o *B. anthracis* seja sensível à penicilina, a benzilpenicilina ou a ampicilina podem substituir o ciprofloxacino no esquema como agente terapêutico de preferência.[60]
- » Não existe consenso ou evidências para orientar a escolha de um esquema de 3 medicamentos, e a escolha de um esquema de dois ou três medicamentos depende muito

Agudo

da preferência individual do médico. O terceiro medicamento pode ser qualquer agente com atividade contra *B anthracis* que ainda não esteja sendo usado.

» O esquema de antibioticoterapia é modificado assim que os dados de sensibilidade da cultura são disponibilizados.

» O antraz por inalação, como resultado de guerra biológica, deve ser considerado como resistente à penicilina até a conclusão do teste de sensibilidade. O uso de cefalosporina deve ser evitado em virtude das preocupações sobre resistência mediada por betalactamases constitutivas e induzíveis no *Bacillus anthracis*.^[34]

» Embora a terapia com quinolonas não seja geralmente recomendada em gestantes, as recomendações atuais apoiam o uso de ciprofloxacino para antraz por inalação, por ingestão ou cutâneo grave até as sensibilidades aos antibióticos estarem disponíveis.^[34] Se o *B anthracis* for sensível, a penicilina é o agente terapêutico de preferência. Se as sensibilidades aos antibióticos, a falta de suprimentos ou reações adversas impedirem o uso de ciprofloxacino em uma paciente grávida, a doxiciclina poderá ser usada como parte da terapia combinada para antraz por inalação. Os riscos do uso da doxiciclina (ou seja, toxicidade fetal e retardo de crescimento) precisam ser ponderados com os benefícios da terapia.^[34]

mais

substituir por antibioticoterapia oral

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **levofloxacino**: 750 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Agudo

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral três vezes ao dia

Opções secundárias

» **clindamicina**: 600 mg por via oral três vezes ao dia

» Os pacientes podem passar para a terapia oral com um único agente assim que tiverem completado 2 semanas de terapia intravenosa e apresentado uma resposta clínica significativa.

» A amoxicilina deve ser apenas utilizada caso o B anthracis seja sensível à penicilina.

» A duração total da terapia para uma infecção grave é de 60 dias.[34]

adjunto antitoxina

Opções primárias

» **obitoxaximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **raxibacumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **imunoglobulina de antraz (humana)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam que uma antitoxina seja adicionada ao tratamento antimicrobiano combinado assim que possível em pacientes nos quais existe um alto nível de suspeita clínica quanto a antraz sistêmico. Não há dados sugerindo que uma antitoxina seja melhor que outra.[60]

» Os anticorpos monoclonais raxibacumabe e obitoxaximabe direcionados contra o antígeno protetor de Bacillus anthracis foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de antraz por inalação. Apesar da ausência de dados humanos, esses agentes revelaram-se eficazes em estudos com animais.[62] [63] Uma revisão sistemática descobriu que o tratamento adjuvante com esses agentes pode desempenhar um importante papel na

Agudo

melhora da sobrevivência, especialmente em pacientes nos quais a terapêutica antimicrobiana isolada não funciona.[64] Suprimentos desses medicamentos são mantidos no estoque nacional dos EUA para uso do CDC em caso de emergência.

» A FDA também aprovou a imunoglobulina de antraz para o tratamento de antraz por inalação em combinação com os antibióticos adequados.[65]

adjunto **drenagem de fluidos + cuidados de suporte**

» Qualquer paciente com antraz por inalação ou por ingestão deve ser avaliado quanto à ocorrência de derrames pleurais e ascite. Se qualquer uma dessas coleções de fluidos estiver presente, a drenagem do líquido é recomendada. Caso ocorra um novo acúmulo de líquido, recomenda-se a repetição da drenagem.

» Ventilação mecânica, suporte hemodinâmico e terapia adjuvante com corticosteroides podem ser recomendadas dependendo da apresentação clínica.[60]

2a **antibioticoterapia empírica intravenosa alternativa**

Opções primárias

» **levofloxacino**: 750 mg por via intravenosa a cada 24 horas

-ou-

» **moxifloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

-ou-

» **meropeném**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **imipeném/cilastatina**: 1 g por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

-ou-

» **doripeném**: 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **vancomicina**: 60 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas

--E--

» **doxiciclina**: 200 mg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 100 mg por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

Agudo

» **rifampicina**: 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

» **cloranfenicol**: 1000 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas

» Os agentes de segunda linha que podem substituir o ciprofloxacino, a benzilpenicilina ou a ampicilina intravenosos como terapia intravenosa inicial incluem os seguintes medicamentos: levofloxacino, moxifloxacino, meropeném, imipeném/cilastatina, doripeném ou vancomicina. Os agentes de segunda linha que podem substituir a clindamicina ou linezolida como terapia intravenosa inicial incluem: doxiciclina ou rifampicina; o cloranfenicol só é indicado se as alternativas mais seguras falharem.[60]

» Embora a terapia com quinolonas não seja geralmente recomendada em gestantes, as recomendações atuais apoiam o uso de ciprofloxacino para antraz por inalação, por ingestão ou cutâneo grave até as sensibilidades aos antibióticos estarem disponíveis.[34] Se o B anthracis for sensível, a penicilina é o agente terapêutico de preferência. Se as sensibilidades aos antibióticos, a falta de suprimentos ou reações adversas impedirem o uso de ciprofloxacino em uma paciente grávida, a doxiciclina poderá ser usada como parte da terapia combinada para antraz por inalação. Os riscos do uso da doxiciclina (ou seja, toxicidade fetal e retardo de crescimento) precisam ser ponderados com os benefícios da terapia.[34]

mais substituir por antibioticoterapia oral

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **levofloxacino**: 750 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

OU

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral três vezes ao dia

Opções secundárias

» **clindamicina**: 600 mg por via oral três vezes ao dia

» Os pacientes podem passar para a terapia oral com um único agente assim que tiverem completado 2 semanas de terapia intravenosa e tiverem apresentado uma resposta clínica significativa.

» A amoxicilina deve ser apenas utilizada caso o B anthracis seja sensível à penicilina.

» A duração total da terapia para uma infecção grave é de 60 dias.[34]

adjunto

antitoxina

Opções primárias

» **obitoxaximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **raxibacumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **imunoglobulina de antraz (humana)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam que uma antitoxina seja adicionada ao tratamento antimicrobiano combinado assim que possível em pacientes nos quais existe um alto nível de suspeita clínica quanto a antraz sistêmico. Não há dados sugerindo que uma antitoxina seja melhor que outra.[60]

» Os anticorpos monoclonais raxibacumabe e obitoxaximabe direcionados contra o antígeno protetor de *Bacillus anthracis* foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de antraz por inalação. Apesar da ausência de dados humanos, esses agentes revelaram-se eficazes em estudos com animais.[62] [63] Uma revisão sistemática descobriu que o

Agudo

tratamento adjuvante com esses agentes pode desempenhar um importante papel na melhora da sobrevida, especialmente em pacientes nos quais a terapêutica antimicrobiana isolada não funciona.[64] Suprimentos desses medicamentos são mantidos no estoque nacional dos EUA para uso do CDC em caso de emergência.

» A FDA também aprovou a imunoglobulina de antraz para o tratamento de antraz por inalação em combinação com os antibióticos adequados.[65]

adjunto **drenagem de fluidos + cuidados de suporte**

» Qualquer paciente com antraz por inalação ou por ingestão deve ser avaliado quanto à ocorrência de derrames pleurais e ascite. Se qualquer uma dessas coleções de fluidos estiver presente, a drenagem do líquido é recomendada. Caso ocorra um novo acúmulo de líquido, recomenda-se a repetição da drenagem.

» Ventilação mecânica, suporte hemodinâmico e terapia adjuvante com corticosteroides podem ser recomendadas dependendo da apresentação clínica.[60]

meningite por antraz

1a **antibioticoterapia empírica intravenosa**

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **meropeném**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **benzilpenicilina sódica**: 2.4 g por via intravenosa a cada 4 horas

-ou-

» **ampicilina**: 3 g por via intravenosa a cada 6 horas

--E--

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

Opções secundárias

» **levofloxacino**: 750 mg por via intravenosa a cada 24 horas

-ou-

» **moxifloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

Agudo

--E--

» **imipeném/cilastatina**: 1 g por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

-ou-

» **doripeném**: 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **clindamicina**: 900 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **rifampicina**: 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

-ou-

» **cloranfenicol**: 1000 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas

» A meningite por antraz justifica uma antibioticoterapia intravenosa com pelo menos três agentes antimicrobianos que possuam atividade contra o *Bacillus anthracis* e tenham boa penetração no sistema nervoso central (SNC).

» Caso o *B. anthracis* seja sensível à penicilina, a benzilpenicilina ou a ampicilina é o agente terapêutico de preferência e deve substituir o meropeném.[60] A doxiciclina tem baixa penetração no SNC e não deve ser usada em casos suspeitos de meningite por antraz.[34] A eficácia in vivo do cloranfenicol no aumento da terapia primária não foi testada; ele só é usado se os agentes preferenciais forem contraindicados, inativos ou não estiverem disponíveis.

» O esquema de antibioticoterapia pode ser modificado assim que os dados de sensibilidade da cultura estiverem disponíveis.

» A terapia intravenosa combinada deverá ser mantida por ≥ 2 semanas, podendo ser trocada para terapia oral depois desse período se o paciente for considerado clinicamente estável. Alguns especialistas acreditam que os antibióticos intravenosos devam ser mantidos por ≥ 3 semanas em virtude da elevada taxa de mortalidade associada à meningite por antraz.[60]

mais

considerar a substituição por antibióticos orais

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **levofloxacino**: 750 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral três vezes ao dia

Opções secundárias

» **clindamicina**: 600 mg por via oral três vezes ao dia

» Após completar pelo menos 2-3 semanas de terapia intravenosa, os pacientes podem passar a receber a terapia oral com um único agente, caso sejam considerados estáveis, para completar um ciclo total de 60 dias de tratamento.

» A amoxicilina deve ser apenas utilizada caso o B anthracis seja sensível à penicilina.

adjunto cuidados de suporte

» Ventilação mecânica, suporte hemodinâmico e terapia adjuvante com corticosteroides podem ser recomendadas dependendo da apresentação clínica. Existem dados limitados para apoiar o uso de corticosteroides; entretanto, a dexametasona intravenosa é o padrão de tratamento em pacientes com meningite bacteriana, e pode ser considerada em pacientes selecionados com meningite por antraz.[60]

Recomendações

Monitoramento

Pouco se sabe sobre os possíveis efeitos em longo prazo na saúde em decorrência de uma infecção por *Bacillus anthracis* relacionada ao bioterrorismo. Em virtude dos problemas crônicos de saúde física e mental associados às vítimas do bioterrorismo, recomenda-se um acompanhamento rigoroso. A reabilitação física e os cuidados psiquiátricos devem ser associados para maximizar a melhora na qualidade de vida relacionada à saúde. Não existem diretrizes definitivas para o acompanhamento; a frequência do monitoramento deve ser determinada de acordo com cada caso.^[68]

Instruções ao paciente

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sofrimento psíquico	variável	alta
Uma avaliação dos 15 sobreviventes dos ataques de antraz de setembro de 2001 em 1 ano sugere que o estresse psíquico é comum após a infecção. Nove sobreviventes, seis dos quais tiveram uma infecção cutânea limitada, relataram sintomas psicológicos. ^[68]		
função física diminuída	variável	alta
Uma avaliação dos 15 sobreviventes dos ataques de antraz de setembro de 2001 em 1 ano sugere que todos os pacientes afetados tinham funções físicas reduzidas em comparação com uma população de referência. ^[68]		
função pulmonar anormal	variável	baixa
Dos 10 sobreviventes dos ataques de antraz de setembro de 2001, o teste de função pulmonar (TFP) em 1 ano foi anormal em três casos. Dois pacientes demonstraram uma leve redução na capacidade de difusão de oxigênio, enquanto um paciente teve achados obstrutivos leves e reversíveis. ^[68]		

Prognóstico

Foi relatada uma taxa de mortalidade de 20% em associação ao antraz cutâneo não tratado.^[2] Atualmente, as fatalidades são incomuns com a antibioticoterapia adequada.

Pouco se sabe sobre os possíveis efeitos em longo prazo na saúde em decorrência de uma infecção por *Bacillus anthracis* relacionada ao bioterrorismo. Quinze dos 16 sobreviventes adultos dos ataques de antraz de 2001 foram avaliados em 1 ano. Os sobreviventes relataram um sofrimento psíquico significativamente maior e uma qualidade de vida menor relacionada à saúde, em comparação com as populações de controle.^[68]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Therapeutic recommendations for the management of patients exposed to *Bacillus anthracis* in natural settings

Publicado por: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (France)

Última publicação em: 2011

América do Norte

CDC health information for international travel (Yellow Book): chapter 3 infectious diseases related to travel – anthrax

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2017

Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2001

Diretrizes de tratamento

Europa

Therapeutic recommendations for the management of patients exposed to *Bacillus anthracis* in natural settings

Publicado por: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (France)

Última publicação em: 2011

Internacional

Anthrax in humans and animals - fourth edition

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em: 2008

América do Norte

CDC health information for international travel (Yellow Book): chapter 3 infectious diseases related to travel – anthrax

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2017

América do Norte

Clinical framework and medical countermeasure use during an anthrax mass-casualty incident

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention.

Última publicação em:
2015

Centers for Disease Control and Prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2014

Special considerations for prophylaxis for and treatment of anthrax in pregnant and postpartum women

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2014

Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management

Publicado por: Working Group on Civilian Biodefense

Última publicação em:
2002

Recursos online

1. [CDC: a history of anthrax](#) (*external link*)
2. [CDC: recommended specimens for microbiology and pathology for diagnosis of anthrax](#) (*external link*)
3. [CDC: anthrax \(Bacillus anthracis\) 2018 case definition](#) (*external link*)

Artigos principais

- Human cutaneous anthrax - North Carolina, 1987. Arch Dermatol. 1988;124:1324. [Resumo](#)
- Brachman P. Inhalation anthrax. Ann NY Acad Sci. 1980;353:83-93. [Resumo](#)
- Bush LM, Abrams BH, Beall A, et al. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. N Engl J Med. 2001;345:1607-1610. [Resumo](#)
- Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, et al. Centers for Disease Control and Prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. Emerg Infect Dis. 2014;20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Huang E, Pillai SK, Bower WA, et al. Antitoxin treatment of inhalation anthrax: a systematic review. Health Secur. 2015;13:365-377. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Anthrax (Bacillus anthracis): case definition. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, et al. Anthrax. New Engl J Med. 1999;341:815-826. [Resumo](#)
3. Taylor JP, Dimmitt DC, Ezzell JW, et al. Indigenous human cutaneous anthrax in Texas. South Med J. 1993;86:1-4. [Resumo](#)
4. Human cutaneous anthrax - North Carolina, 1987. Arch Dermatol. 1988;124:1324. [Resumo](#)
5. Leads from the MMWR: human cutaneous anthrax - North Carolina, 1987. JAMA. 1988;260:616. [Resumo](#)
6. Centers for Disease Control (CDC). Human cutaneous anthrax - North Carolina, 1987. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1988;37:413-414. [Resumo](#)
7. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science. 1994;266:1202-1208. [Resumo](#)
8. Shafazand S, Doyle R, Ruoss S, et al. Inhalational anthrax: epidemiology, diagnosis, and management. Chest. 1999;116:1369-1376. [Resumo](#)
9. Nguyen TQ, Clark N, Karpati A, et al; 2006 NYC Anthrax Working Group. Public health and environmental response to the first case of naturally acquired inhalational anthrax in the United States in 30 years: infection of a New York City resident who worked with dried animal hides. J Public Health Manag Pract. 2010;16:189-200. [Resumo](#)

10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gastrointestinal anthrax after an animal-hide drumming event - New Hampshire and Massachusetts, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:872-877. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Anaraki S, Addiman S, Nixon G, et al. Investigations and control measures following a case of inhalation anthrax in East London in a drum maker and drummer, October 2008. Euro Surveill. 2008;13:19076. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Mwenye KS, Siziya S, Peterson D. Factors associated with human anthrax outbreak in the Chikupo and Ngandu villages of Murewa district in Mashonaland East Province, Zimbabwe. Cent Afr J Med. 1996;42:312-315. [Resumo](#)
13. Brachman P. Inhalation anthrax. Ann NY Acad Sci. 1980;353:83-93. [Resumo](#)
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Investigation of bioterrorism-related anthrax - Connecticut, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:1077-1079. [Resumo](#)
15. Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP, et al; National Anthrax Epidemiologic Investigation Team. Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. Emerg Infect Dis. 2002;8:1019-1028. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Kanafani ZA, Ghossain A, Sharara AI, et al. Endemic gastrointestinal anthrax in 1960s Lebanon: clinical manifestations and surgical findings. Emerg Infect Dis. 2003;9:520-525. [Resumo](#)
17. Health Protection Scotland. An outbreak of anthrax among drug users in Scotland, December 2009 to December 2010: a report on behalf of the National Anthrax Outbreak Control Team. December 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
18. Grunow R, Klee SR, Beyer W, et al. Anthrax among heroin users in Europe possibly caused by same Bacillus anthracis strain since 2000. Euro Surveill. 2013;18:20437. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Knox D, Murray G, Millar M, et al. Subcutaneous anthrax in three intravenous drug users: a new clinical diagnosis. J Bone Joint Surg Br. 2011;93:414-417. [Resumo](#)
20. Friedlander AM. Anthrax: clinical features, pathogenesis, and potential biological warfare threat. Curr Clin Top Infect Dis. 2000;20:335-349. [Resumo](#)
21. Manchee RJ, Broster MG, Stagg AJ, et al. Formaldehyde solution effectively inactivates spores of Bacillus anthracis on the Scottish island of Gruinard. Appl Environ Microbiol. 1994;60:4167-4171. [Resumo](#)
22. Ross JM. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. J Pathol Bacteriol. 1957;73:485-494.
23. Leppla SH. Anthrax toxin edema factor: a bacterial adenylate cyclase that increases cyclic AMP concentrations of eukaryotic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982;79:3162-3166. [Resumo](#)

24. Leppla SH. Bacillus anthracis calmodulin-dependent adenylate cyclase: chemical and enzymatic properties and interactions with cells. Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res. 1984;17:189-198. [Resumo](#)
25. O'Brien J, Friedlander A, Dreier T, et al. Effects of anthrax toxin components on human neutrophils. Infect Immun. 1985;47:306-310. [Resumo](#)
26. Alexeyev OA, Morozov VG, Suzdaltseva TV, et al. Impaired neutrophil function in the cutaneous form of anthrax. Infection. 1994;22:281-282. [Resumo](#)
27. Hammond SE, Hanna PC. Lethal factor active-site mutations affect catalytic activity in vitro. Infect Immun. 1998;66:2374-2378. [Resumo](#)
28. Hanna PC, Kruskal BA, Ezekowitz RA, et al. Role of macrophage oxidative burst in the action of anthrax lethal toxin. Mol Med. 1994;1:7-18. [Resumo](#)
29. Klimpel KR, Arora N, Leppla SH. Anthrax toxin lethal factor contains a zinc metalloprotease consensus sequence which is required for lethal toxin activity. Mol Microbiol. 1994;13:1093-1100. [Resumo](#)
30. Dutz W, Kohout E. Anthrax. Pathol Annu. 1971;6:209-248. [Resumo](#)
31. Dahlgren CM, Buchanan LM, Decker HM, et al. Bacillus anthracis aerosols in goat hair processing mills. Am J Hyg. 1960;72:24-31. [Resumo](#)
32. Albrink WS, Brooks SM, Biron RE, et al. Human inhalation anthrax: a report of three fatal cases. Am J Pathol. 1960;36:457-471. [Resumo](#)
33. Brachman PS, Kaufman AF, Dalldorf FG. Industrial inhalation anthrax. Bacteriol Rev. 1966;30:646-659. [Resumo](#)
34. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. JAMA. 1999;281:1735-1745. [Resumo](#)
35. Fox MD, Kaufmann AF, Zendel SA, et al. Anthrax in Louisiana, 1971: epizootiologic study. J Am Vet Med Assoc. 1973;163:446-451. [Resumo](#)
36. Heyworth B, Ropp ME, Voos UG, et al. Anthrax in the Gambia: an epidemiological study. Br Med J. 1975;4:79-82. [Resumo](#)
37. Fox MD, Boyce JM, Kaufmann AF, et al. An epizootiologic study of anthrax in Falls County, Texas. J Am Vet Med Assoc. 1977;170:327-333. [Resumo](#)
38. Centers for Disease Control and Prevention. Anthrax prevention. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
39. Wright JG, Quinn CP, Shadomy S, et al. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep. 2010 Jul 23;59(RR-6):1-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)

40. Donegan S, Bellamy R, Gamble CL. Vaccines for preventing anthrax. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD006403. [Resumo](#)
41. Public Health England. Anthrax: the green book, chapter 13. February 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
42. LaForce FM. Anthrax. Clin Infect Dis. 1994;19:1009-1014. [Resumo](#)
43. Alizad A, Ayoub EM, Makki N. Intestinal anthrax in a two-year-old child. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:394-395. [Resumo](#)
44. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended specimens for microbiology and pathology for diagnosis of anthrax. January 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
45. Gold H. Treatment of anthrax. Fed Proc. 1967;26:1563-1568. [Resumo](#)
46. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:941-948. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Shlyakhov E, Rubinstein E. Evaluation of the anthraxin skin test for diagnosis of acute and past human anthrax. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:242-245. [Resumo](#)
48. Guarner J, Zaki SR. Histopathology and immunohistochemistry in the diagnosis of bioterrorism agents. J Histochem Cytochem. 2006;54:3-11. [Resumo](#)
49. Vessal K, Yeganehdoust J, Dutz W, et al. Radiological changes in inhalation anthrax. A report of radiological and pathological correlation in two cases. Clin Radiol. 1975;26:471-474. [Resumo](#)
50. Mina B, Dym JP, Kuepper F, et al. Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. JAMA. 2002;287:858-862. [Resumo](#)
51. Bush LM, Abrams BH, Beall A, et al. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. N Engl J Med. 2001;345:1607-1610. [Resumo](#)
52. Mayer TA, Bersoff-Matcha S, Murphy C, et al. Clinical presentation of inhalational anthrax following bioterrorism exposure: report of 2 surviving patients. JAMA. 2001;286:2549-2553. [Resumo](#)
53. Beatty ME, Ashford DA, Griffin PM, et al. Gastrointestinal anthrax: review of the literature. Arch Intern Med. 2003;163:2527-2531. [Resumo](#)
54. Oncul O, Ozsoy MF, Gul HC, et al. Cutaneous anthrax in Turkey: a review of 32 cases. Scand J Infect Dis. 2002;34:413-416. [Resumo](#)
55. Sirisanthana T, Navachareon N, Tharavichitkul P, et al. Outbreak of oral-oropharyngeal anthrax: an unusual manifestation of human infection with Bacillus anthracis. Am J Trop Med Hyg. 1984;33:144-150. [Resumo](#)

56. Haig DM, McInnes C, Deane D, et al. The immune and inflammatory response to orf virus. *Comp Immunol Microbiol Infectious Dis.* 1997;20:197-204. [Resumo](#)
57. Swanson DL, Vetter RS. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med.* 2005 Feb 17;352(7):700-7. [Resumo](#)
58. Cinti SK, Saravolatz L, Nafziger D, et al. Differentiating inhalational anthrax from other influenza-like illnesses in the setting of a national or regional anthrax outbreak. *Arch Intern Med.* 2004;164:674-676. [Resumo](#)
59. Centers for Disease Control and Prevention. CDC health information for international travel (Yellow Book). Chapter 3: infectious diseases related to travel – anthrax. May 2017 [internet publication] [Texto completo](#)
60. Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, et al. Centers for Disease Control and Prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis.* 2014;20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:933-944. [Resumo](#)
62. Tsai CW, Morris S. Approval of raxibacumab for the treatment of inhalation anthrax under the US Food and Drug Administration "animal rule". *Front Microbiol.* 2015;6:1320. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Nagy CF, Mondick J, Serbina N, et al. Animal-to-human dose translation of obiltoxaximab for treatment of inhalational anthrax under the US FDA animal rule. *Clin Transl Sci.* 2017;10:12-19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Huang E, Pillai SK, Bower WA, et al. Antitoxin treatment of inhalation anthrax: a systematic review. *Health Secur.* 2015;13:365-377. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Kammanadiminti S, Patnaikuni RK, Comer J, et al. Combination therapy with antibiotics and anthrax immune globulin intravenous (AIGIV) is potentially more effective than antibiotics alone in rabbit model of inhalational anthrax. *PLoS One.* 2014;9:e106393. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Holty JE, Bravata DM, Liu H, et al. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med.* 2006;144:270-280. [Resumo](#)
67. Meaney-Delman D, Zotti ME, Creanga AA, et al. Special considerations for prophylaxis for and treatment of anthrax in pregnant and postpartum women. *Emerg Infect Dis.* 2014;20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Reissman DB, Whitney EA, Taylor TH Jr, et al. One-year health assessment of adult survivors of *Bacillus anthracis* infection. *JAMA.* 2004;291:1994-1998. [Resumo](#)
69. Murphy D, Marteau TM, Wessely S. A longitudinal study of UK military personnel offered anthrax vaccination: informed choice, symptom reporting, uptake and pre-vaccination health. *Vaccine.* 2012;30:1094-1100. [Resumo](#)

70. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP anthrax vaccine work group. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

Imagens

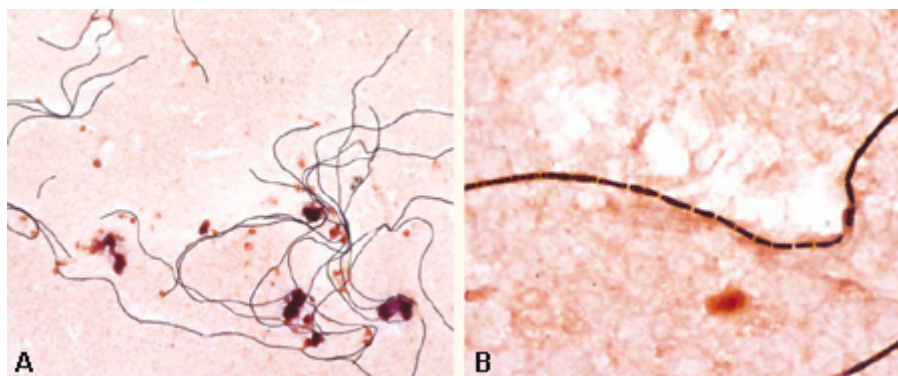


Figura 1: Coloração de Gram do sangue por meio de cultura. Bacilo Gram-positivo em cadeias ampliado 20x (painel A) e ampliado 100x (painel B)

Borio et al. JAMA. 2001;286:2554-2559



Figura 2: Antraz cutâneo leve

www.cdc.gov

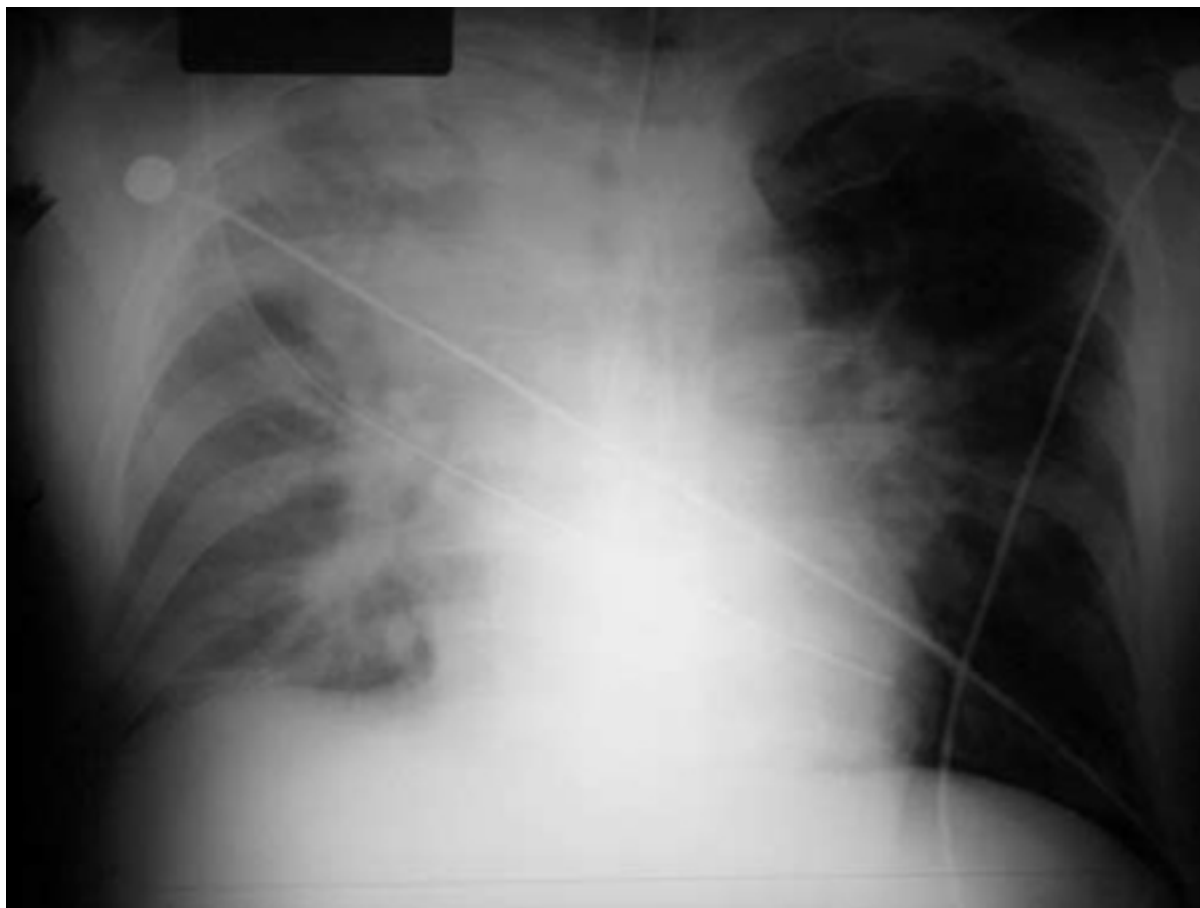


Figura 3: Achados da radiografia torácica de antraz por inalação

Borio et al. JAMA. 2001;286:2554-2559

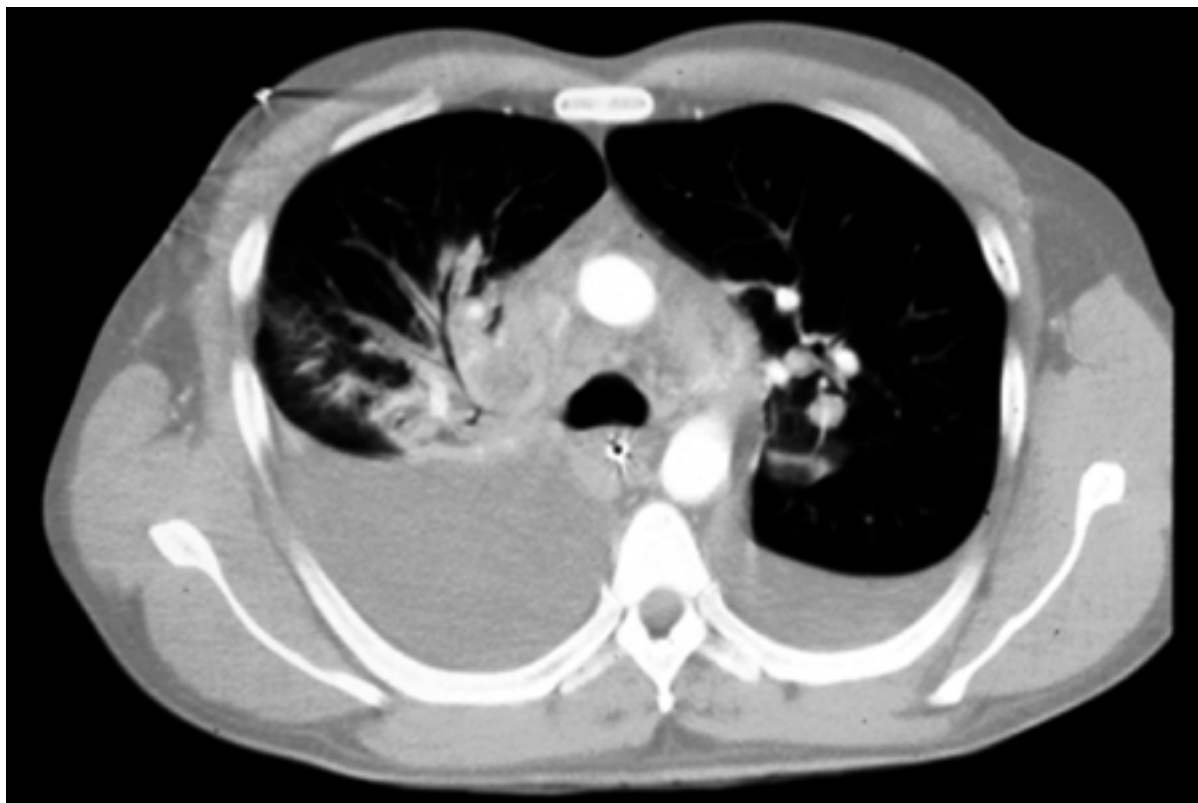


Figura 4: Tomografia computadorizada (TC) do tórax revelando uma linfadenopatia peri-hilar, infiltrados peri-hilares e um mediastino alargado

Borio et al. JAMA. 2001;286:2554-2559

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 08, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Daniel Boyle, MD

Instructor

Division of Infectious Diseases, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: DB declares that he has no competing interests.

Brian Wolf, MD

Infectious Diseases Fellow

Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: BW declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Daniel Boyle and Dr Brian Wolf would like to gratefully acknowledge Dr Teresa Zembower and Dr Pavani Reddy, previous contributors to this topic. TZ and PR declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Timothy Benton, MD

Regional Chairman

Residency Program Director, Associate Professor, Family and Community Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center at the Permian Basin, Odessa, TX

DIVULGAÇÕES: TB declares that he has no competing interests.

Raffaele D'Amelio, MD

Professor of Internal Medicine

Director: Unit Clinical Immunology and Allergy, Department of Clinical and Molecular Medicine, Sapienza University of Rome, S. Andrea University Hospital, Rome, Italy

DIVULGAÇÕES: RD declares that he has no competing interests.

Ali Hassoun, MD, FACP, FIDSA, AAHIVS

Infectious Disease Specialist

Alabama Infectious Diseases Center, Huntsville, AL

DIVULGAÇÕES: AH declares that he has no competing interests.

Tim Brooks, MA, LMSSA, MB BChir, MSc, FRCPath, FRSPH

Head of Novel & Dangerous Pathogens

Novel and Dangerous Pathogens, HPA Centre for Emergency Preparedness and Response, Salisbury, UK

DIVULGAÇÕES: TB declares that he has no competing interests.