

***Yersinia Pestis* e a Peste: uma visão holística no século 21**

***Yersinia Pestis* and The Plague: a holistic view in the 21st century**

DOI:10.34119/bjhrv4n2-379

Recebimento dos originais: 23/03/2021

Aceitação para publicação: 16/04/2021

Yves Henrique Faria Dias

Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil
E-mail: yvesdias1@gmail.com

Mariana Vanon Moreira

Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil
E-mail: marianavanon@outlook.com

Vítor Couri Blassioli

Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, Brasil
E-mail: vitor.blassioli@hotmail.com

Elisa Almeida Rezende

Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil
E-mail: elisaarezende@hotmail.com

Luísa Rodrigues Garcia

Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil
E-mail: luisa.r.garcia@hotmail.com

Felipe Mazocoli Felizardo

Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil
E-mail: felipe.m.felizardo@hotmail.com

Maria Clara Lopes Rezende

Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil
E-mail: mariaclaracaca@gmail.com

Allana Belinato Almeida

Acadêmica de Medicina pelo Centro de Ensino Superior de Valença (UNIFAA)

Endereço: Rua Srg. Vitor Hugo, 161, Fátima, Valença - RJ, Brasil
E-mail: allanabelinato@gmail.com

Daniele Langner

Acadêmica de Medicina pelo Centro de Ensino Superior de Valença (UNIFAA)

Endereço: Rua Srg. Vitor Hugo, 161, Fátima, Valença - RJ, Brasil
E-mail: danielalangner@gmail.com

Rafael Liziero Tavares

Médico generalista pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil
E-mail: rafaelliziero@outlook.com

RESUMO

Introdução: A peste, doença infecciosa causada pela bactéria *Yersinia pestis*, foi uma das mais relevantes e devastadoras epidemias vividas pela humanidade, capaz de dizimar populações durante séculos - fato que evidenciou repercussões políticas, socioeconômicas e culturais incomparáveis. Apesar da grande evolução da medicina, a peste ainda continua endêmica em certos lugares do planeta, causando entre 1000 e 3000 casos todos os anos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde - o que a levou a ser considerada como uma doença infecciosa reemergente. **Metodologia:** Utilizou-se a base Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), sob os descritores *Yersinia pestis*, com a seleção de artigos de revisão e artigos originais, seguindo critérios de elegibilidade. Foram encontrados 1033 textos, com seleção inicial de 115, dos quais restaram 24 artigos elegíveis. **Resultados:** Os artigos, em sua maioria redigidos em língua inglesa, contemplavam também publicações de autores e periódicos de diferentes nacionalidades. A maioria dos artigos abrangiam os anos de 2016 (dez) e 2021 (um), e grande parte foi publicada nos últimos 5 anos. **Considerações finais:** A evolução da *Y. pestis* cursou com o ganho de importantes estruturas de virulência que a tornam uma bactéria extremamente nociva quando não tratada adequadamente. Com isso, nota-se a existência de focos endêmicos de peste mundialmente, o que indica falhas no controle dos reservatórios bacterianos e na conscientização populacional, sendo determinante a necessidade de implementação e aprimoramento das técnicas de profilaxia nesses locais.

Palavras-chave: *Yersinia pestis*, epidemiologia, fisiopatologia, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: The Plague, an infectious disease caused by the bacterium *Yersinia pestis*, was one of the most relevant and devastating epidemics experienced by mankind, capable

of decimating populations for centuries - a fact that has shown incomparable political, socioeconomic and cultural repercussions. Despite the great evolution of medicine, this plague still remains endemic in certain places on the planet, causing between 1000 and 3000 cases every year, according to the World Health Organization - which has led it to be considered as a reemerging infectious disease. **Objective:** This is a literature review about the main characteristics that involved *Yersinia pestis*. **Methodology:** The Medical Literature Analyzes and Retrieval System Online (MEDLINE / PubMed) databases were used, under the descriptors Suicide, Children, Child, Childhood, Adolescent, Risk Factors, with the selection of review articles and original articles, following criteria of eligibility. 1033 texts were found, with an initial selection of 115, of which 24 eligible articles remained. **Results:** The articles, mostly written in English, also included publications by authors and journals of different nationalities. Most articles covered the years 2016 (ten) and 2021 (one), and most of them were published in the last 5 years. **Final considerations:** The evolution of *Y. pestis* has resulted in the gain of important virulence structures that makes it an extremely harmful bacterium when not properly treated. In addition, it is noted the existence of endemic outbreaks of this plague worldwide, which indicates failures in the control of bacterial reservoirs and in the awareness of the population - mainly in rural areas. Thus, it is imperative to implement and improve prophylaxis techniques in these mentioned locations.

Keywords: *Yersinia pestis*, epidemiology, physiopathology, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A peste, doença infecciosa causada pela bactéria *Yersinia pestis*, foi uma das mais relevantes e devastadoras epidemias vividas pela humanidade, capaz de dizimar populações durante séculos - fato que evidenciou repercussões políticas, socioeconômicas e culturais incomparáveis (GLATTER KA, et al., 2021). Atualmente, apesar de ser menos letal e com um menor número de casos relatados, essa infecção ainda se faz presente como uma zoonose de roedores e pulgas difundida globalmente (RAOULT D, 2013). A notoriedade da peste advém, em grande parte, do seu papel como causa de três grandes epidemias principais, as quais estão intercaladas por surtos menores e casos esporádicos, sendo elas: a) 1ª epidemia: a primeira descrição incontestável da infecção por *Y. pestis* foi a da Peste de Justiniano, que ocorreu em meados do século VI durante o período Bizantino, tendo provável origem no Norte da África e se disseminado pelo Oriente Médio e Bacia do Mediterrâneo nos anos subsequentes através de rotas comerciais. A doença continuou a sobreviver periodicamente durante os dois séculos seguintes com pequenos surtos (GRÁCIL AJDS, et al., 2017); b) 2ª epidemia: esta pandemia surgiu, primeiramente, por volta de 1334 na China, e espalhou-se para o Ocidente através das rotas comerciais que se estabeleciam entre a Ásia e a Europa. Apesar de não haver tratamento, várias medidas foram tomadas para combater a peste, como fogueiras nas ruas

e nas casas, o uso de substâncias aromáticas (vinagre, água de rosas e perfumes) para combater o ar que julgavam estar contaminado, isolamento das residências, quarentenas, limpezas de ruas e mercados e vistoria de navios de comércio que aportavam na cidade (GRÁCIL AJDS, et al., 2017); c) 3ª epidemia: o terceiro evento ocorreu na província chinesa de Yunnan em 1855, e rapidamente se espalhou pelo país através do tráfego militar, causando epidemias de pequenas dimensões. Nos anos subsequentes, a doença se disseminou através de navios infestados de ratos por todo o mundo, infectando aproximadamente 26 milhões de pessoas (GRÁCIL AJDS, et al., 2017).

Apesar da grande evolução da medicina, a peste ainda continua endêmica em certos lugares do planeta, causando entre 1000 e 3000 casos todos os anos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde - o que a levou a ser considerada como uma doença infecciosa reemergente (WHO, 2021). Atualmente, a doença é endêmica na América do Norte (sudoeste e costa do Pacífico), América do Sul, África e Ásia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). O entendimento da forma de transmissão, o avanço nas políticas em saúde pública e o desenvolvimento dos antibióticos, possibilitaram a transformação da peste em uma doença relativamente rara e tratável (SUN W, 2016). No Brasil, existem alguns focos delimitados de ocorrência da peste, com casos relatados em humanos e em animais no Nordeste - abrangendo os estados do Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia e Piauí - além do nordeste do estado de Minas Gerais e da cidade de Teresópolis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Dessa forma, sua forma de transmissão, medidas de prevenção, profilaxia e tratamento são tópicos que ressaltam a sua importância em termos de saúde pública.

Dito isso, o objetivo desse artigo é investigar, interpretar e revisar os achados sobre o agente causador da peste, com foco nas estruturas da bactéria *Yersinia pestis* e nas características da doença causada por ela.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa de artigos na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed). As buscas foram realizadas com o seguinte descritor inserido na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Yersinia pestis*. Utilizou-se os operadores booleanos “AND” e “OR” em diferentes combinações. Foram selecionados artigos de revisão e artigos originais, mediante os seguintes critérios de inclusão: 1) Somente estudos que abordam os descritores e palavras-chave selecionados; 2) O descritor *Yersinia pestis* e

suas variações foram obrigatórios em todas as pesquisas; 3) Aqueles os quais foram se encontram nos idiomas em português ou inglês; 4) Estudos publicados nos últimos 10 anos; 5) Artigos envolvendo apenas humanos.

Encontrou-se, inicialmente, 1033 textos na base de dados MEDLINE/PubMed. A seguir, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos 918, pois não se enquadraram nos critérios de inclusão. Em uma nova etapa de avaliação, tendo em vista o objetivo principal desta pesquisa, dos 115 restantes, foram excluídos mais 91 restando 24 artigos para inclusão no estudo.

3 RESULTADOS

Dentre os 24 artigos previamente selecionados, os dez de maior relevância estão expostos na tabela a seguir, correspondendo a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica deste estudo. A escolha dos artigos contemplou publicações de autores e periódicos de diferentes nacionalidades, embora as obras sejam redigidas em língua inglesa.

Tabela 1. Características dos estudos sobre *Yersinia pestis*: título, autores, periódico e metodologia.

Título	Autores	Periódico	Metodologia
Dangerous Pathogens as a Potential Problem for Public Health	JANIK E, et al.	Medicina	Revisão
Taxonomy of <i>Yersinia pestis</i>	QI Z, et al.	Advances in Experimental Medicine and Biology	Revisão
Physiology of <i>Yersinia pestis</i>	BRUBAKER RR	Advances in Experimental Medicine and Biology	Revisão
History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19	GLATTER KA, et al.	The American Journal of Medicine	Revisão
<i>Yersinia pestis</i> and plague: an updated view on evolution, virulence, determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics	DEMEURE CE, et al.	Genes and Immunology	Revisão
Plague: Clinics, Diagnosis and Treatment	NIKIFOROV VV, et al.	Advances in Experimental Medicine and Biology	Revisão
Plague Vaccines: Status and Future	SUN W.	Advances in Experimental	Revisão

		Medicine and Biology	
Discovering RNA-Based Regulatory Systems for <i>Yersinia</i> Virulence	KNITTEL V, et al.	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Revisão
Plague: Recognition, Treatment, and Prevent	YANG R.	Journal of Clinical Microbiology	Revisão
<i>Yersinia</i> versus host immunity: how a pathogen evades or triggers a protective response	CHUNG LK.	Current Opinion Microbiology	Revisão

4 DISCUSSÃO

Este fragmento do artigo irá discutir as características da bactéria *Yersinia pestis*, tais como a fisiopatologia da doença, a resposta imune, os diagnósticos clínicos e laboratoriais, além do tratamento e da profilaxia.

4.1 TAXONOMIA

A espécie *Yersinia pestis* pertence ao reino Bactéria e filo Proteobacteria, sendo da classe Gamma Proteobacteria, da ordem Enterobacteriales e da família Enterobacteriaceae. Pertence ao gênero *Yersinia* - que inclui um total de 11 espécies, tendo como destaque as espécies *Yersinia pestis* e *Yersinia pseudotuberculosis*. Apesar de ambas serem quase idênticas geneticamente - apresentando 95% de semelhança quanto ao DNA cromossomal e 99,7% quanto aos nucleotídeos da sequência do 16S do rDNA - a *Y. pestis* apresenta um maior nível de patogenicidade quando comparada a anterior, caracterizando-se por uma maior morbimortalidade (QI Z, et al., 2016).

4.2 ESTRUTURA DE VIRULÊNCIA

A bactéria *Y. pestis* é um bacilo gram-negativo, imóvel, não formador de esporos e polimorfo, podendo se apresentar sob formas cocóide, anelar ou afilados (ZHAO X, 2016; YANG R, et al., 2012). O crescimento da colônia ocorre em meio anaeróbico facultativo, sendo mais veloz em meios de cultura que contenham sangue ou líquidos teciduais à temperatura ideal de 28°C (KNITTEL V, et al., 2018). Além disso, é capaz de permanecer viável em materiais como escarro, fezes de pulgas e tecidos protegidos (medula óssea), principalmente em baixas temperaturas (DRANCOURT M, et al., 2016).

Os fatores de virulência da *Y. pestis* estão codificados por genes localizados em plasmídeos e em um cromossomo, especificamente na Ilha de Alta Patogenicidade (HPI)

(CHUNG LK, et al., 2016). A HPI abriga duas regiões distintas, relacionadas tanto à captação de ferro quanto à estocagem desse elemento, o qual viabiliza o crescimento e o metabolismo das bactérias, sendo esse manuseio considerado um importante fator de patogenicidade (BI Y, 2016).

A *Y. pestis* apresenta três tipos de plasmídeos: a) o plasmídeo pPst é específico e garante diversas propriedades à *Y. pestis*, tais como produção e imunidade contra pesticina, bem como de atividades de coagulase e fibrinolisinase. A coagulase é ativada no organismo das pulgas e coagula o sangue infectado ingerido por elas, o que possibilita condições ambientais favoráveis para a multiplicação dos bacilos. Já a fibrinolisinase impede a formação de coágulos no hospedeiro humano contribuindo para a disseminação dos bacilos injetados pelas pulgas; b) já o plasmídeo pYV codifica antígenos V e W, os quais produzem o cálcio necessário ao crescimento da bactéria e, por último, c) o plasmídeo pFra/Tox codifica a Fração 1, a toxina murina e a fosfolipase D. A fração 1 ou antígeno capsular é um constituinte do envoltório da *Y. pestis* conferindo propriedade antifagocítica e indução da resposta humoral. A toxina murina é proteica e responsável pelos sinais neurológicos da infecção. A fosfolipase D garante a sobrevivência no trato intestinal da pulga (BI Y, 2016; CHUNG LK, et al., 2016; ZHAO X, 2016).

4.3 MECANISMO DE REPLICAÇÃO

A replicação bacteriana se inicia na divisão celular, que consiste na formação de duas células-filhas, através da replicação do DNA bacteriano, do crescimento e da extensão dos componentes da parede celular, além da formação de um septo, que promove a divisão em duas células (KEY Y, et al., 2013). Esse septo consiste em duas membranas separadas por duas camadas de peptidoglicano, e é formado a partir do meio da célula, de modo a promover a clivagem das células-filhas (KEY Y, et al., 2013). A execução desse processo exige a ação de enzimas, como as transpeptidases especiais, que participam da síntese de peptidoglicanos (KEY Y, et al., 2013).

A transferência horizontal de genes consiste em três processos de ganho genético, os quais: a) **transformação**, isto é, a captação de fragmentos de DNA livres no ambiente e sua subsequente incorporação ao genoma bacteriano; b) **conjugação**, ou seja, a passagem unidirecional de informações genéticas entre células bacterianas; e a c) **transdução**, que se trata da transferência de genes de uma bactéria para outra por meio de bacteriófagos, os quais carregam informações genéticas específicas de um microorganismo e o incorpora em outra célula bacteriana (KNITTEL V, et al., 2018).

4.4 TRANSMISSÃO

Quando uma pulga se alimenta de um roedor infectado por *Y. pestis*, os microorganismos ingeridos multiplicam-se no seu intestino e, favorecidos pela temperatura reduzida, produzem uma matriz extracelular que forma um biofilme na região, o que facilita a agregação bacteriana no proventrículo e bloqueia o intestino do animal (BUTLER T, 2013). A pulga, então, se alimenta de um segundo animal e o seu sangue, contaminado por *Y. pestis*, é regurgitado na ferida da picada, inoculando o microorganismo (HINNEBUSCH BJ, 2012). Ao adentrar no novo organismo, a *Y. pestis* é destruída pelas células polimorfonucleares do hospedeiro, mas multiplica-se nos macrófagos onde produz uma proteína antifagocítica que a permite resistir à fagocitose feita pelo sistema imune do animal (BUTLER T, 2013; HINNEBUSCH BJ, 2012). As endotoxinas produzidas por essa bactéria alcançam rapidamente os vasos linfáticos, ocasionando uma intensa inflamação hemorrágica nos linfonodos, que sofrem necrose (KNITTEL V, et al., 2018). Embora a invasão possa ser interrompida nesse estágio, a *Y. pestis* frequentemente alcança a corrente sanguínea e dissemina-se em ampla escala, podendo evoluir para lesões hemorrágicas e necróticas em todos os órgãos (YANG R, et al., 2012). Sendo assim, o homem pode contrair a infecção nos campos ou no interior da sua própria habitação, através dos roedores ou dos animais domésticos, como os gatos que disseminam a peste - seja carregando carcaças de roedores e/ou pulgas infectadas ou contraindo eles próprios a infecção e transmitindo-a diretamente ao homem ou outros animais (ZHAO X, et al., 2016).

4.5 FISIOPATOLOGIA

Todas as espécies de *Yersinia* possuem endotoxinas que, quando liberadas, se ligam a proteínas circulantes e a receptores de macrófagos, neutrófilos e demais células do sistema reticuloendotelial (BRUBAKER RR, 2016). Essa substância incita a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e a ativação das cascatas do complemento e da coagulação (DEMEURER CE, et al., 2019). Além disso, apresentam um sistema de secreção tipo III que consiste em um complexo transmembrana, o qual injeta proteínas diretamente no citoplasma da célula hospedeira eucariótica, que atuam inibindo a maturação fagossômica ao desorganizar e dificultar a via de reciclagem endossômica do hospedeiro, permitindo a replicação intracelular bacteriana (DU Z, et al., 2016).

Ademais, mecanismos de neutralização de células imunes mediados pelo sistema T3SS, além da ausência de padrões moleculares associados a patógenos detectáveis e a modulação das interações das células imunes inatas do hospedeiro permitem com que a bactéria se reproduza dentro de neutrófilos que foram fagocitados por macrófagos - processo denominado eferocitose (ZHAO X, et al. 2016). O processo da eferocitose é acompanhado pela secreção de IL-1RA, uma citocina que exerce efeitos anti-inflamatórios por meio do bloqueio da sinalização de IL-1R1, estratégia a qual permite a *Y. pestis* reduzir os mecanismos de imunidade inatos e se multiplicar (KE Y, et al., 2016). Esta é uma das características mais relevantes no processo fisiopatológico desse agente, pois permite a transição abrupta de uma total ausência de resposta imune para uma intensa inflamação e possível sepse (ZHAO X, et al. 2016; KE Y, et al., 2016).

Logo após, a bactéria é transportada pelas circulações linfática e sanguínea para outras regiões do organismo, onde vão ativar diversas vias de morte celular, como poptose, piroptose e necroptose, através de caspases e de efetores Yop liberados pelo T3SS, além de provocar a liberação de conteúdo bacteriano no órgão e iniciar, assim, a fase inflamatória da doença (KE Y, et al., 2013).

4.6 RESPOSTA IMUNE

A *Y. pestis* é classificada como um patógeno intracelular facultativo pela sua notável capacidade de sobrevivência e crescimento nos meios intracelular e extracelular (DRANCOURT M, et al., 2016). Após a picada da pulga infectada, a *Y. pestis* é depositada na derme do hospedeiro onde células da imunidade inata são recrutadas para o sítio de inoculação do patógeno (DRANCOURT M, et al., 2016).

A respeito da resposta imune inata, a bactéria é, então, fagocitada pelos macrófagos, através do reconhecimento pelas moléculas CCR5 específicas associadas à superfície (DEMEURER CE, et al., 2019) e passa a expressar fatores de virulência que conferem resistência bacteriana; esse processo é essencial para a patogênese da *Y. pestis* pois, tendo os macrófagos como nicho, a bactéria consegue escapar da fagocitose, evitar o contato com outros componentes do sistema imunológico do hospedeiro, além de serem capazes de expressar fatores de virulências determinantes para a patogênese (GRÁCIL AJDS, et al., 2017). Além disso, os macrófagos podem fornecer à bactéria um veículo para transporte do local inicial da infecção para os tecidos linfáticos mais profundos, que geralmente ocorre entre 6 e 12h após a infecção (RAOULT D, et al., 2013). Nos linfonodos, estas células do sistema imune se rompem e liberam inúmeras bactérias que

se replicam extracelularmente e causam inchaço maciço do órgão, que passa a ser denominado bubão - característica clínica definitiva da forma bubônica da peste (RAOULT D, et al., 2013). A bacteremia inicial favorece a disseminação da bactéria pela corrente sanguínea e o desenvolvimento de uma infecção sistêmica que pode levar ao estabelecimento de bubões pestosos em todo o organismo e à morte do indivíduo infectado (RAOULT D, et al., 2013).

A resposta imune adaptativa é baseada na interação do Complexo de Histocompatibilidade Principal com o receptor de célula T (TCR) e o peptídeo, na geração de moléculas coestimuladoras e na produção de citocinas - como o interferon-gama (IFN- γ) e o TNF- α (KNITTEL V, et al., 2018) . Com isso, há uma ativação dos linfócitos TCD4+ que sofrem expansão clonal e geram uma resposta imunológica específica e de longa duração ao ativarem os linfócitos B, recrutarem fagócitos e estimularem linfócitos TCD8+ citotóxicos, os quais exercem lise direta das células infectadas pela bactéria (ZHAO X, et al., 2016). Sendo assim, a *Y. pestis* ao suprimir essa ativação dos linfócitos T, interfere diretamente na imunidade adaptativa (ZHAO X, et al., 2016; KNITTEL V, et al., 2018).

Quanto à imunidade humoral, a *Y. pestis* desencadeia a produção de uma série de anticorpos que desempenham papel importante na opsonização e neutralização dos fatores de virulência bacterianos durante a sua fase extracelular (KNITTEL V, et al., 2018). Dessa forma, esse tipo de imunidade adquirida parece atuar em conjunto com a resposta inata, auxiliando os fagócitos a internalizar e destruir as bactérias causadoras de peste (GRÁCIL AJDS, et al., 2017).

4.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dentre os possíveis quadros existentes da peste por infecção por *Y. pestis*, três se destacam, a peste bubônica, a peste pneumônica e a peste septicêmica.

O primeiro tipo de manifestação é a peste bubônica ou ganglionar, que se trata da forma clínica mais frequente, estando presente em praticamente 100% dos casos (JANIK E, et al., 2020). É caracterizada pela presença do bubão pestoso que surge no segundo ou no terceiro dia na região da picada da pulga, sendo mais comum na parte inguinal-crural (70%), seguido da axilar (20%) (JANIK E, et al., 2020). O bubão tem formato redondo e é extremamente doloroso, sendo móvel no início, mas adquirindo um padrão fixo ao aderir aos planos profundos (NIKIFOROV VV, et al., 2016). Além disso, há outros sinais e sintomas que surgem de forma abrupta, como febre alta (39°C-40°C), calafrios, cefaleia

intensa, dor no corpo, congestão das conjuntivas, além de pulso rápido e irregular, taquicardia e hipotensão arterial (NIKIFOROV VV, et al., 2016). É comum haver inversão do ritmo circadiano, delírio e incoordenação motora com marcha ébria - que evolui para lentificação e comprometimento dos movimentos voluntários (JANIK E, et al., 2020). Ademais, podem ocorrer distúrbios da fala, como a disartria e meningite pestosa (JANIK E, et al., 2020). Não obstante, uma peste bubônica não tratada ou mal tratada, pode causar, em 60-95% dos casos, a morte dentro de uma semana - geralmente após uma síncope severa ou de um coma de dois a três dias de duração (JANIK E, et al., 2020; NIKIFOROV VV, et al., 2016). Por último, como diagnóstico diferencial, deve-se ficar atento para outras infecções, como as sexualmente transmissíveis, a toxoplasmose infecciosa, citomegalovirose e febre tifóide (NIKIFOROV VV, et al., 2016).

O segundo tipo de manifestação é a peste septicêmica, em que bacilos e endotoxinas frequentemente são detectados no líquido cefalorraquidiano (LCR) (YANG R, 2017). Tem início fulminante, com febre elevada (até 42°C ou mais), estado geral grave, com prostração intensa, pulso rápido e hemorragias cutâneas e em órgãos internos (YANG R, 2017). O coma e a morte ocorrem ao fim de dois ou três dias e, como diagnóstico diferencial, deve-se ficar atento para septicemias bacterianas e doenças infecciosas de início agudo e de curso rápido e grave, como a meningococemia (YANG R, 2017).

O terceiro e último tipo manifestação é a peste pulmonar ou pneumônica, a qual possui um grande significado epidemiológico devido a alta contagiosidade decorrente da riqueza de bacilos no escarro (YANG R, et al., 2016). Ocorre habitualmente em surtos que acometem grupos populacionais de convivência promíscua, como aconteceu nos últimos anos na República Democrática do Congo, na África (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). O quadro infeccioso grave e de rápida evolução tem início dentro de dois ou três dias e é caracterizado pela abrupta elevação térmica (40-41°C) e confusão mental (YANG R, et al., 2016). Além disso, é caracterizada por sinais e sintomas pulmonares, que começam com uma sensação de opressão torácica e progridem para uma insuficiência respiratória, pneumonia, derrame pleural, dispneia e cianose, que sem o tratamento adequado, leva o paciente ao coma e ao óbito rapidamente (OYSTON PC, et al., 2013). Apesar das manifestações clínicas, a ausculta pulmonar é pobre, os sinais estetoacústicos não correspondem à gravidade do caso e, não obstante, a pneumonia e o derrame pleural só são detectados radiologicamente (OYSTON PC, et al., 2013; YANG R, et al.,

2016). Por fim, como diagnóstico diferencial, deve-se ficar atento para outras pneumonias e tuberculose (OYSTON PC, et al., 2013).

4.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico precoce da peste e a notificação imediata é de extrema importância para salvar a vida do paciente e para que a vigilância epidemiológica adote as condutas cabíveis para evitar a possível ocorrência de epidemias (NIKIFOROV VV, et al., 2016). No entanto, no início de uma epidemia ou quando a existência da doença na localidade é desconhecida, o diagnóstico é complexo; nesse sentido, ele pode ser feito através dos seguintes meios: a) o diagnóstico em cadáveres é realizado caso o óbito tenha ocorrido nas últimas seis horas, deve-se obter sangue de uma veia superficial do cadáver para hemocultura e puncionar um bubão; b) dentre os exames inespecíficos, destacam-se o leucograma - que apresenta leucocitose com desvio à esquerda, grânulos tóxicos e vacúolos nos neutrófilos e linfocitose, além de alterações de aminotransferases e de fatores de coagulação, e a radiologia - que fornece evidências de pneumopatia na presença de peste pulmonar; c) os exames sorológicos específicos consistem na pesquisa de anticorpos contra a proteína capsular da *Y. pestis* nos soros humano ou de animais envolvidos no ciclo epidemiológico da peste. Dentre as técnicas utilizadas, a mais recomendada é a hemaglutinação com hemácias de carneiro controlada pela reação de inibição da hemaglutinação, que consiste na determinação qualitativa e quantitativa de anticorpos contra a *Y. pestis*; por último, o d) exame bacteriológico é baseado na identificação da *Y. pestis* através de materiais, como o escarro (sanguinolento ou não) na peste pulmonar, LCR na forma septicêmica e aspirado de bubão sangrento na forma bubônica. Dentre os métodos usados, destacam-se a bacterioscopia, o semeio em placa, o teste de bacteriófago e a hemocultura (NIKIFOROV VV, et al., 2016; YANG R, 2017).

4.9 TRATAMENTO

A rapidez e a gravidade da evolução da peste exigem que o tratamento seja instituído o mais precocemente possível, visando deter a bacteremia e superar a toxemia (OYSTON PC, et al., 2013). Nesse processo, a prescrição de antibióticos betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, etc.), de macrolídeos (eritromicina, etc.) e de azalídeos (azitromicina) está contraindicada, pois são ineficazes contra a *Y. pestis* e, com isso, levarão o paciente à morte, pois este evoluirá com quadros de meningite, pneumonia e septicemia (NIKIFOROV VV, et al., 2016).

O tratamento específico é baseado na prescrição de aminoglicosídeos, que são os antimicrobianos de primeira escolha (JANIK E, et al., 2020), em que se destacam a estreptomicina e a gentamicina. A estreptomicina é o antibiótico mais eficaz contra a *Y. pestis*, particularmente na forma pneumônica, sendo considerado o padrão-ouro no tratamento da zoonose (1g ou 30mg/kg/dia de 12/12 horas, via intramuscular, máximo de 2g/dia, por 10 dias) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). A gentamicina, por sua vez, é uma boa opção à estreptomicina e pode ser prescrita na gestação e na infância (adultos: 5mg/kg/dia; crianças: 7,5mg/kg/dia, via intramuscular ou intravenosa, de 8/8 horas, por 10 dias) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Nos casos em que há ocorrência de meningites, os aminoglicosídeos devem ser associados ao cloranfenicol, devido a sua baixa penetração no LCR e nas septicemias (BUTTLER T, 2013). Outro grupo farmacológico que pode ser utilizado no tratamento específico são as tetraciclina - comprovadamente eficazes e consideradas drogas de eleição no tratamento dos casos não complicados (500mg de 6/6 horas para adultos e 25-50mg/kg/dia para crianças, via oral, até um máximo de 2 g por 10 dias) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O tratamento de suporte, de acordo com o órgão norteamericano Centers for Diseases Control and Prevention (2021), consiste no isolamento do enfermo durante as primeiras 48 horas do tratamento por conta do alto risco de superveniência da pneumonia. Além disso, a internação deve ocorrer preferencialmente em uma unidade com estrutura que garanta a monitoração dinâmica e medidas de sustentação para o manejo correto dos distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos, evitando o choque, a septicemia, a falência múltipla de órgãos, além da síndrome da angústia respiratória do adulto e a deficiência imune de variável comum (GRÁCIL AJDS, et al., 2017).

4.10 PROFILAXIA

As atividades de vigilância da peste no Brasil envolvem a captura sistemática de pulgas e roedores para a pesquisa da bactéria e exames sorológicos nas espécies de roedores/indicadores e carnívoros domésticos (cães e gatos), que servem de “sentinela” ou indicadores de atividade pestosa (OYSTON PC, et al., 2013).

De acordo com Oyston et al. (2013) e Yang (2017), existem atualmente dois tipos de medidas profiláticas, sendo uma baseada no controle dos reservatórios (anti-ratização) e a outra baseada no controle dos vetores (desinsetização). A anti-ratização visa tanto a eliminação dos meios que propiciam a proliferação dos roedores, como o acesso a alimentos, água e abrigo. Como exemplificação desse processo, tem-se a promoção de

melhorias das habitações da zona rural - cimentando o piso de barro e construindo rodapés à prova de ratos -, a sensibilização dos moradores sobre a importância da limpeza das moradias e do área peridomiciliar na prevenção da peste e o monitoramento de todos os navios atracados e exigir que as medidas anti-rato sejam cumpridas (YANG R, 2017).

A desinsetização, por sua vez, é uma das medidas profiláticas mais eficazes no combate à peste, e consiste na eliminação precoce de pulgas - antes que ocorra a disseminação do microrganismo do microorganismo por entre a população (NIKIFOROV VV, et al., 2016). Atualmente, existem dois grupos de inseticidas que são empregados com sucesso no controle das pulgas, sendo eles os piretróides e os carbamatos (NIKIFOROV VV, et al., 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notável que a evolução da *Y. pestis* cursou com o ganho de importantes estruturas de virulência que a tornam uma bactéria extremamente nociva quando não tratada adequadamente. A partir dos achados, pode-se destacar três quadros principais decorrentes da infecção: a peste bubônica, a peste pneumônica e a peste septicêmica. Além disso, nota-se a existência de focos endêmicos de peste mundialmente, o que indica falhas no controle dos reservatórios bacterianos e na conscientização da população - principalmente no meio rural - fazendo-se imperiosa a necessidade de implementação e aprimoramento das técnicas de profilaxia nesses locais.

REFERÊNCIAS

BI, Y. Immunology of Yersinia pestis Infection. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 918. p. 273-292, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Peste. 1ª ed. Brasília: **Editora do Ministério da Saúde**, 2008.

BRUBAKER, R.R. Physiology of Yersinia pestis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 918, p. 79-99, 2016.

BUTLER, T. Plague gives surprises in the first decade of the 21st century in the United States and worldwide. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 89, n. 4. p. 788-793, 2013.

CDC: Health Topics: Prevention Plague, 16 Fev 2021.

CHUNG, L.K., BLISKA, J.B. Yersinia versus host immunity: how a pathogen evades or triggers a protective response. **Current Opinion in Microbiology**. v. 29. p. 56-62, 2016.

DEMEURE, C.E., et al. Yersinia pestis and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. **Genes and Immunity**. v. 20, n. 5. p. 357-370, 2019.

DRANCOURT, M., RAOULT, D. Molecular history of plague. **Clinical Microbiology and Infection**. v. 22, n. 11. p. 911-915, 2016.

DU, Z., WANG, X. Pathology and Pathogenesis of Yersinia pestis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 918. p. 193-222, 2016.

GLATTER, K.A., FINKELMAN, P. History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19. **The American Journal of Medicine**. v. 134, n. 2. p. 176-181, 2021.

GRÁCIO, A.J.D.S., GRÁCIO, M.A.A. Plague: A Millenary Infectious Disease Reemerging in the XXI Century. **BioMed Research International**. v. 2017, p. 1-8, 2017.

HINNEBUSCH, B.J. Biofilm-dependent and biofilm-independent mechanisms of transmission of Yersinia pestis by fleas. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 954. p. 237-243, 2012.

JANIK, E., et al. Dangerous Pathogens as a Potential Problem for Public Health. **Medicina (Kaunas)**, v. 56, n. 11. p. 591, 2020.

KE, Y., et al. Yersinia pestis: mechanisms of entry into and resistance to the host cell. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. v. 3. p. 106, 2013.

KNITTEL, V., et al. Discovering RNA-Based Regulatory Systems for Yersinia Virulence. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. v. 8. p. 378, 2018.

NIKIFOROV, V.V., et al. Plague: Clinics, Diagnosis and Treatment. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 918. p. 293-312, 2016.

OYSTON, P.C., WILLIAMSON, E.D. Prophylaxis and therapy of plague. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. v. 11, n. 8. p. 817-829, 2013.

QI, Z., et al. Taxonomy of *Yersinia pestis*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 918. p. 35-78, 2016.

RAOULT, D., et al. Plague: history and contemporary analysis. **Journal of Infectology**. v. 66, n. 1. p. 18-26, 2013.

SUN, W. Plague Vaccines: Status and Future. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 918. p. 313-360, 2016.

WHO. Health Topics: Plague, 16 Feb 2021.

YANG, R. Plague: Recognition, Treatment, and Prevention. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 56, n. 1. p. e01519-17, 2017.

YANG, R., et al. Perspectives on *Yersinia pestis*: A Model for Studying Zoonotic Pathogens. **Adv Exp Med Biol**. v. 918. p. 377-391, 2016.

YANG, R., et al. Omics strategies for revealing *Yersinia pestis* virulence. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. v. 2. p. 157, 2012.

ZHAO, X., SKURNIK, M. Bacteriophages of *Yersinia pestis*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 918. p. 361-375, 2016.