

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO  
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS  
EM SAÚDE (LATEC)

Luana Maria de Matos Calzavara

GUERRA BIOLÓGICA:  
o uso de *Bacillus anthracis* e o vírus causador da varíola

Rio de Janeiro

2012

Luana Maria de Matos Calzavara

GUERRA BIOLÓGICA:  
o uso de *Bacillus anthracis* e o vírus causador da varíola

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Joseli Maria da Rocha Nogueira

Co-orientador: Flávia Coelho Ribeiro

Rio de Janeiro

2012

Luana Maria de Matos Calzavara

GUERRA BIOLÓGICA:  
o uso de *Bacillus anthracis* e o vírus causador da varíola

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio em  
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em: \_\_ / \_\_ / \_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Dr<sup>a</sup>. Joseli Maria da Rocha Nogueira – FIOCRUZ / ENSP

---

Dr<sup>a</sup>. Flávia Coelho Ribeiro – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC

---

Dr<sup>a</sup>. Selma Majerowicz – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC

*Dedico este trabalho aos meus pais e aos meus  
amigos da Escola Politécnica de Saúde  
Joaquim Venâncio.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente aos meus pais que me deram a oportunidade de prestar concurso pra Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/FIOCRUZ. Durante os três anos que estive nesse lugar me tornaram uma pessoa melhor e as amizades que fiz aqui serão eternas. Por isso também, quero agradecer meus amigos com os quais passei momentos incríveis.

Agradeço a todos os meus professores de biologia e aos professores da minha habilitação técnica que me inspiraram na escolha do tema. Mesmo que a área que eu tenha escolhido de faculdade se desvirtue totalmente da área biológica. Esta monografia foi muito importante pra mim, pois eu pude conhecer ainda mais esta área, foi muito proveitoso.

Agradeço a minhas queridas orientadora e co-orientadora, prof.<sup>a</sup> Joseli e prof.<sup>a</sup> Flávia, por terem me ajudado tanto na escrita. Quero agradecer também ao Dr. Leon Rabinovitch por ter me concedido uma entrevista.

*“A suprema arte da guerra é derrotar o inimigo sem lutar”.*

*Sun Tzu*

## RESUMO

O tema guerra biológica envolve, principalmente a liberação ou disseminação intencional de agentes virais e bacterianos, incluindo também o uso de suas toxinas em bioterrorismo. Seu uso é tão antigo quanto a própria guerra. Pesquisas demonstraram que o homem de Neanderthal utilizava fezes em suas lanças para aumentar seu poder de letalidade, bem como durante a conquista das terras norte-americanas, os franceses deram lençóis contaminados com varíola para os índios locais na tentativa de enfraquecer grande parte de seus guerreiros. Para serem empregados com finalidades hostis, importantes características são necessárias a estes agentes, como alta virulência, morbidade e potencial endêmico, e que havendo uma reduzida quantidade desse microrganismo, possa-se contaminar uma grande região, logo, não é qualquer agente etiológico que irá ser utilizado, isso dependerá também do que se pretende com ele. O vírus da varíola e o *Bacillus anthracis*, causador do antraz são bons exemplos, já que são passíveis de uso em ações, com o objetivo de causar pânico, insegurança e problemas na saúde pública em uma população definida. Esta pesquisa visou, portanto, estudar estes agentes que possuem probabilidade de serem utilizados em armas biológicas, seu histórico de uso, mecanismos de destruição e a minimização do seu potencial negativo neste tipo de ação.

Palavras-chave: Guerra biológica, bioterrorismo, *Bacillus anthracis*, varíola.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anúncio sobre a erradicação da varíola.....	13
Figura 2 – Cartas que continham a bactéria <i>B anthracis</i> .....	19
Figura 3 – <i>Bacillus anthracis</i> corado com o método de Gram.....	28
Figura 4 – Simulação da penetração de toxinas do <i>B. anthracis</i> em célula .....	29
Figura 5 – Vacina veterinária comercial produzida com cepa <i>Sterne</i> .....	35
Figura 6 - Microscopia eletrônica do vírus da varíola.....	38
Figura 7 – Evolução da Varíola.....	39
Figura 8 – Vacinação anti-varíola em crianças.....	42

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação dos agentes associados ao Bioterrorismo realizada pelo CDC.....	21
Quadro 2 – Incidência natural do <i>Bacillus anthracis</i> no solo o ano de 2003.....	33
Quadro 3 – Diagnóstico diferencial para varíola e varicela.....	40

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 HISTÓRICO</b> .....	14
<b>3 CARACTERIZAÇÃO DA GUERRA BIOLÓGICA</b> .....	20
3.1. AGENTES BIOLÓGICOS.....	20
3.2. NOTIFICAÇÃO.....	23
3.3. INFORMAÇÃO E PREVENÇÃO.....	24
<b>4 <i>Bacillus anthracis</i></b> .....	26
4.1. HISTÓRICO.....	26
4.2. AGENTE ETIOLÓGICO.....	27
4.3. FATORES DE VIRULÊNCIA.....	28
4.3.1. Cápsula .....	28
4.3.2. Toxinas.....	28
4.4. PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	29
4.5. MEIOS DE TRANSMISSÃO.....	30
4.6. DIAGNÓSTICO.....	31
4.7. TRATAMENTO.....	32
4.8. EPIDEMIOLOGIA.....	32
4.9. IMUNIZAÇÃO, PREVENÇÃO E CONTROLE.....	33
<b>5 VÍRUS CAUSADOR DA VARÍOLA</b> .....	35
5.1. HISTÓRICO.....	35
5.2. AGENTE ETIOLÓGICO.....	37
5.3. PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	38
5.4. MEIOS DE TRANSMISSÃO.....	39
5.5. DIAGNÓSTICO.....	40
5.6. TRATAMENTO.....	41
5.7. EPIDEMIOLOGIA.....	41

<b>5.8 IMUNIZAÇÃO, CONTROLE E PREVENÇÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de armas biológicas pressupõe a utilização de bactérias, vírus, fungos e outros agentes como meios para causar doenças, lesões ao homem, animais ou plantas. Qualquer um destes microrganismos que apresentem características como alta virulência, morbidade, mortalidade e potencial endêmico são passíveis de utilização, ou seja, seu uso pode levar a uma grande taxa de mortalidade, pânico na população e sobrecarga no sistema de saúde pública. A utilização efetiva de armas biológica é uma ameaça, pois pode levar a destruição em massa, com possível efeito residual (TUTUNJI, 2008).

Os mais conhecidos e estudados agentes patogênicos descritos na literatura são o vírus da varíola, a bactéria *Yersinia pestis*, a toxina do *Clostridium botulinum*, o vírus Ebola e o *Bacillus anthracis*, causador de carbúnculo hemático ou antraz (SILVA, 2001). Segundo a classificação utilizada pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC/Estados Unidos, 2009), tais agentes são divididos em três categorias segundo algumas características, como facilidade de transmissão e severidade da doença que provocam, são estas: Categoria A, microrganismos que provocam alta mortalidade e são facilmente disseminados, considerados prioridade máxima. Os exemplos são o vírus da varíola e a bactéria *B. anthracis*; Categoria B, microrganismos de morbidade moderada e baixa taxa mortalidade, como os vírus causadores de encefalites e infecções alimentares causadas por *Salmonella* spp.; Categoria C, microrganismos passíveis de modificações, os causadores de doenças emergentes, e os que podem ser utilizados em guerra biológica, um exemplo importante é Hantavírus (quadro 1).

A utilização desses agentes infecciosos pode ser feita facilmente quando há meios para tal, sendo de fácil produção e transporte, além de haver um intervalo de tempo necessário para que sejam expostos sintomas, ou seja, não é de imediato que tomamos consciência de um ataque. O modo de dispersão desses agentes infecciosos contribui para sua utilização, podendo haver então a exposição através de aerossóis, contaminação de alimentos e água, além do que, uma pequena quantidade destes agentes deve ser eficaz para atingir uma área muito grande (TUTUNJI, 2008).

Quando falamos do uso de armas biológicas, podemos nos referir seu uso tanto em bioterrorismo quanto em guerra biológica, ambos se valem da utilização de microrganismos para fins hostis. Existe uma tênue diferença entre os esses dois termos: guerra biológica, como o próprio nome diz, é utilizada em estado de guerra, envolvendo uma ofensiva militar onde há

o uso deste recurso biológico em massa para a aniquilação da população-alvo, com o desenvolvimento de artefatos para a propagação desses microrganismos (CARDOSO; CARDOSO, 2011). Para o outro termo, sugere-se uma definição do CDC, onde bioterrorismo é a “disseminação deliberada de bactérias, vírus ou outros microrganismos utilizados para causar doença ou morte em populações, animais ou plantas”, a este conceito, pode-se acrescentar outras definições complementares, já que, por ser um artifício do terrorismo, o ataque possui o intuito de causar pânico e insegurança na população, levando a perda de confiança nas autoridades governamentais. Em algumas ofensivas, também há a possibilidade do uso de agentes químicos, como gás Sarin (CARDOSO; CARDOSO, 2011).

As ameaças de atos como estes é um fato. Realizando um pequeno ressalve histórico pode-se perceber que a utilização de microrganismos como armas não é uma novidade. Sabe-se que no ano de 1346, os tártaros lançaram sobre os muros da cidade de Kaffa cadáveres de pessoas mortas por peste a fim de propagar a doença (SILVA, 2001). O exército britânico, na América, guerreando com franceses, mandou cobertores e lenços que haviam sido utilizados por doentes infectados por varíola para índios da região aliados da França (CARDOSO; CARDOSO, 2011).

Durante o século XX, houve diversos estudos sobre agente biológicos para a utilização nas guerras que se decorreram durante o século, um exemplo seria o período de ocupação na região da Manchúria, na China, pelo Japão, de 1931 a 1945, onde era mantida uma unidade militar de desenvolvimento de armas biológicas, na qual durante os estudos, milhares de prisioneiros foram mortos por peste (*Y. pestis*), cólera (*V. cholerae*) e carbúnculo (*B. anthracis*), além do ataque realizado a outras cidades chinesas, onde houve a contaminação de alimentos e reservatórios de água e aviões que despejavam culturas de microrganismo. O caso mais recente reportado foi a disseminação de esporos de *B. anthracis* através de cartas nos Estados Unidos em outubro de 2001 (CARDOSO; CARDOSO, 2011).

Dentre os microrganismos já citados, dois se destacam como agentes em potencial muito importantes em bioterrorismo, e pertencentes a categoria A definido como o mais letal pelo CDC, são eles o *B. anthracis* e o vírus da varíola.

A varíola é uma doença que foi erradicada através da ação humana pela vacinação, no final da década de 1970, como se pode ver no anúncio na revista da Organização Mundial de Saúde de maio de 1980 (Figura 1). Atualmente apenas dois laboratórios possuem amostras desse vírus oficialmente. O vírus varíola se inclui na categoria A, como já citado, pois possui grande transmissibilidade por via aérea, possuindo grande morbidade e mortalidade. O medo

envolto nesta doença é que após sua erradicação, gerações posteriores não receberam a vacina, então grande parte da população se encontra desprotegida imunologicamente. Além disso, no Brasil o tipo de vírus que existia era o minor, que apresentava somente 1% de mortalidade, e a provável utilização da varíola em bioterrorismo seria com o tipo major, com 30% de mortalidade (SILVA, 2001).



Figura 1- Anúncio sobre a erradicação da varíola.

Fonte: Disponível em: < <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/Variola.jpg> > Acesso em 08 jun. 2012.

Com o desenvolvimento da biotecnologia e da engenharia genética, não é difícil pensar que esses mesmos agentes, ou outros similares recém-descobertos, possam estar sendo modificados e estudados para futuras utilizações em armamento biológico (ALMEIDA, 2006).

Este estudo visa melhor compreensão do uso de armas biológicas na história do homem, do uso de agentes biológicos como armamento de guerra e destacando dois agentes de grande importância ao tema: *Bacillus anthracis* e o vírus causador da varíola. A estrutura de capítulos se dá por bases nestes objetivos, abordando-os e esclarecendo-os.

Para a elaboração deste trabalho, a metodologia empregada foi revisão bibliográfica, a partir de livros, artigos científicos de revistas indexadas em bases como Scielo, Pubmed, Medline, Lilacs e outras, como artigos de jornais de circulação nacional. As publicações foram selecionadas mediante busca com os seguintes descritores: bioterrorismo, guerra biológica, armas de destruição em massa, antraz, vírus da varíola, biodefesa, *bioterrorismo*, *biological war*, *bioweapons*, *weapons of mass destruction*, *anthrax*, *smallpox*, *biodefense*. Os critérios para a escolha dos artigos e livros envolveram todo o tipo de estudo que se baseasse no tema, sem exclusões. Também foram levadas em consideração para o estudo, conversas e relatos de especialistas na área (comunicação pessoal) e possível participação em curso ligado ao tema.

## 2 HISTÓRICO

Autores especialistas têm sugerido que o *Bacillus anthracis* e o vírus da varíola são agentes que reúnem, na atualidade, condições para melhor atuarem como armas em ações de bioterrorismo, cujo intuito é gerar histeria e pânico pela doença produzida em vários indivíduos ao mesmo tempo, afetando e enfraquecendo determinado país (RABINOVITCH & LOURENÇO, 2003).

O uso de agentes patogênicos de modo intencional é tão antigo quanto a própria guerra. O homem e seus ancestrais, como os Neandertais, utilizavam toxinas naturais a seu favor (Braga, 2011). Apesar do conhecimento histórico da utilização de tais armamentos, a comprovação é muitas vezes complicada devido a suas próprias características, como por exemplo, a diferenciação entre uma pandemia, epidemia e um real ataque. Logo, muitas vezes a detecção de um ataque é efetivamente difícil (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Como já citado, a utilização de agentes biológicos é muito antiga, um exemplo encontrado na literatura é o uso de fezes na ponta de flechas por grupos de Neandertais. Mesmo sem ter um conhecimento científico a respeito do que se encontrava em tal excremento, seu uso poderia aumentar a letalidade de sua arma, ocasionando uma infecção maior nas feridas ocasionadas (SILVA, 2001). Outra atividade muito antiga, como cita o mesmo autor, era o uso de carcaças de animais como fonte de contaminação de reservatórios de água por legionários romanos. Esta prática se tornou comum no decorrer da história, sendo ainda uma estratégia de guerra biológica utilizada em pleno século XX.

Na Idade Média, há relatos sobre a invasão a cidade de Kaffa, atual Feodosia na Ucrânia, a qual contou com o auxílio de catapultas onde eram lançados cadáveres mortos por peste. Tal fato é estudado como um dos eventos que contribuíram para início a pandemia que devastou a Europa nesse período (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Um caso bem claro do uso da varíola para dizimar e prejudicar populações ocorreu no período da Guerra Franco-Indígena (1754-1767), entre os britânicos e os franceses, na suas colônias norte-americanas. Ambos os lados possuíam povos nativos americanos como aliados. E indivíduos do exército britânico doaram aos índios americanos aliados dos franceses, peças, como lenços ou outros artigos contaminados com o vírus, que funcionaram como fômites. É sabido que a própria interação entre o nativo e o europeu contribuía ainda mais para transmissão, pois a forma mais eficaz de contaminação por varíola é a via respiratória (CHRISTOPHER *et al.*, 1997). Logo, a própria proximidade entre o colonizador e as tribos nativas do Novo Mundo já propiciava contatos com novos agentes biológicos. Além da varíola, a influenza e o sarampo foram doenças que os europeus trouxeram quase que inevitavelmente consigo (CARDOSO; CARDOSO, 2011).

Com o avanço da tecnologia e o aparecimento de novos métodos de pesquisas aprimorados, a biologia avançou muito no período dos séculos XIX e XX. Proporcionalmente a este progresso, o interesse por armas biológicas também aumentou. No decorrer da Primeira Guerra Mundial, a Alemanha realizou pesquisas com *Bacillus anthracis* e *Pseudomonas mallei*, utilizando-os com o principal objetivo de contaminar estoques de ração e animais, como cavalos. Porém, a principal arma alemã era química, conhecida como gás mostarda (CHRISTOPHER *et al.*, 1997). Segundo o autor Jacintho Silva (2001), tanto os alemães quanto os soviéticos teriam feito uso da bactéria *Francisella tularensis* com objetivo de bioterrorismo.

Com o intuito de impedir a utilização de armas de destruição em massa e evitar os horrores vistos na Primeira Guerra Mundial como o uso de gases químicos, em 1925 em Genebra foi assinado um importante protocolo, conhecido como a Proibição do Uso em Guerra de Gases Asfíxiantes e Venenoso ou Outros Gases, e Métodos Bacteriológicos em Guerra. Todavia, o documento não era conciso, muitos tópicos essenciais não foram abordados, permitindo que houvesse brechas quanto ao controle de armamento, entre eles informações referentes à deslocação destas armas entre países, armazenamento, estocagem,

produção e inspeção nos países participantes (CARDOSO & CARDOSO, 2011; CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

No período seguinte à Primeira Guerra Mundial, de 1932 a 1945, o Japão conduziu pesquisas para a produção de armas biológicas na região da Manchúria, na China. Na época, a região estava sob domínio japonês. A área, conhecida por Unidade 731, era um complexo em que um grande número de cientistas estava reunido, com incentivo militar, para colocar em prática suas pesquisas, realizando experimentos em prisioneiros de guerra e povoados locais. Os estudos realizados na época, incluíam espécies como *Bacillus anthracis*, *Neisseria meningitidis*, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae* e *Yersinia pestis* (CARDOSO & CARDOSO, 2011; CHRISTOPHER *et al.*, 1997). Diversas foram as atrocidades praticadas, entre elas, o lançamento de culturas puras destes agentes por aviões sobre casas e plantações chinesas, contaminação de reservatórios de água e comida e liberação de aproximadamente 15 milhões de moscas infectadas por peste. No entanto, o próprio exército japonês sofreu com isto, pois não se encontrava preparado para esse tipo de situação, o que ocasionou mortes e adoecimento de parte dos seus soldados por conta de infecções com esses próprios agentes (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Em 1942, os Estados Unidos iniciavam pesquisas com agentes bacterianos, principalmente o *Bacillus anthracis*, para torná-los viáveis em bombas. Após o período da guerra, parte do estudo se voltou para a área farmacêutica. Porém, no Forte Detrick, localizado em Maryland, EUA, a pesquisa básica continuou em seus laboratórios militares, durante as décadas de 50 e 60, incluindo um poderoso arsenal de agentes patogênicos (BRAGA, 2011). Nesta ocasião, foram trazidos cientistas da Unidade 731, que devido a seus crimes de guerra, cometidos no território chinês, permaneceram sob custódia americana, permitindo que os EUA se utilizassem destas acusações em benefício próprio, incorporando-os a seu grupo de cientistas e dando-lhes imunidade em troca de seus conhecimentos (BRAGA 2011; CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Posteriormente com a Guerra Fria, os estudos tenderam a crescer em larga escala. Voluntários se expunham em câmaras a aerossóis de agentes como *Francisella tularensis* e *Coxiella burnetii*. A intenção destas pesquisas era determinar a vulnerabilidade de um possível ataque por esse meio de dispersão e a capacidade de vacinas, drogas e profilaxias desenvolvidas dentro do Forte Detrick. Métodos de aerosolização de agentes não patogênicos, como *Aspergillus fumigatus*, eram desenvolvidos para que fossem utilizados como modelos e

esses microrganismos eram dispersos sobre cidades americanas. Ao final dos anos 1960, os Estados Unidos já acumulava um grande arsenal que incluía diversas espécies de bactérias patogênicas, fungos e toxinas (CHRISTOPHER *et al.*, 1997). Em 1969, o então presidente norte-americano Richard Nixon, oficialmente deu fim às pesquisas nesse campo, adotando a postura de não utilizar tais recursos (BRAGA, 2011; SILVA, 2001).

Após Guerra da Coréia (1950-53), acusações caíram sobre os EUA, por parte da União Soviética (URSS), sobre o uso de armamento biológico durante a o confronto. Os norte-americanos admitiram ter tal capacidade, mas negaram seu uso. Os EUA possuíam baixa credibilidade no momento por não haver assinado o Protocolo de Genebra e por ser de conhecimento dos demais países seu programa de pesquisa ofensivo de armas biológicas. Uma das acusações é que haveriam realizado testes com esquimós canadenses, utilizando *Yersinia pestis* e causando uma epidemia nesta localidade (BRAGA, 2011). A União Soviética era também acusada de empregar micotoxinas provenientes do fungo *Fusarium* spp. (CHRISTOPHER *et al.*, 1997). Não há pesquisas que relatem a veracidade de tais acusações aos dois blocos.

Mais uma vez, houve a necessidade de um tratado em que se acordasse a não utilização de armamento biológico, já que o anterior se mostrara insuficiente e não era respeitado. Inicialmente houve um requerimento da Inglaterra à Organização Mundial da Saúde, solicitando a suspensão do uso de agentes biológicos em guerras e o alerta sobre o perigo causado por este uso (CHRISTOPHER *et al.*, 1997). No ano de 1972, foi assinado por muitos países, como EUA e União Soviética, o Tratado para a Proibição do Desenvolvimento, Produção e Estocagem de Armas Biológicas e Toxinas e sua Destruição, ou de modo resumido, Convenção para a Proibição de Armas Biológicas (CPAB), que pretende progressivamente diminuir o uso armas de destruição em massa até que já não sejam mais utilizadas e o desenvolvimento de pesquisas par tal afim acabe. No entanto, novamente, alguns pontos foral mal discutidos, como a definição da quantidade utilizada para pesquisas de defesa e a para o desenvolvimento de um armamento e a fiscalização dos países que assinaram o tratado. Esperava-se, então, o fim da utilização do bioterrorismo, porém isto não se concretizou (BRAGA, 2011; CARDOSO & CARDOSO, 2011; CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Países como o Iraque, mesmo tendo assinado o Tratado de 1972, mantiveram produção e pesquisa de agentes biológicos como *Bacillus anthracis* e rotavirus, o que gerou

medo durante a Guerra do Golfo Pérsico (1990-1991), porém não houve registro do uso destas armas (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Em 1979, moradores de uma cidade próxima a um forte militar, Sverdlovsk na União Soviética (atualmente Ekateringburg, Rússia), foram contaminados com *Bacillus anthracis*, numa distância de aproximadamente 4 km da zona militar. Tal cena constituiu o maior caso de contaminação por antraz em via inalatória, causando 66 mortes na região. Treze anos após, o então presidente da Rússia, Boris Yeltsin, admitiu haver naquela região pesquisas na área de armamento microbiológico e que o tal evento teria sido um acidente, já que a dispersão do agente *B. anthracis* não teria sido intencional (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

No estado do Oregon, EUA, em 1985, a seita religiosa Rajneeshee assumiu a responsabilidade de um ataque terrorista, admitindo a autoria, da contaminação de saladas com a bactéria *Salmonella enterica* sorovar Typhimurium. O ataque havia sido realizado no ano anterior resultando em 751 casos de gastroenterite e 45 hospitalizações (CARDOSO; CARDOSO, 2011; CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Em 2001, um mês após o ataque às Torres Gêmeas, em Nova York, EUA, endósporos de *B. anthracis* foram enviados pelo sistema postal estadunidense. Tais cartas carregavam poucas quantidades do pó branco feito com a bactéria e estavam endereçadas a jornalistas, políticos e pessoas ligadas à mídia americana. Como resultado, houve cinco mortes por inalação, além de um grande alarme social, político e econômico (BRAGA, 2011). Em 2003 Higgiens e colaboradores relataram estudos associados à contaminação do Departamento de Agricultura americano e outros edifícios em Washington DC, durante o ataque com antraz de outubro de 2001, onde swabs de envelopes e de amostras de ar foram coletadas em 30 locais na região metropolitana, e o cultivo e testes moleculares indicaram a presença do *Bacillus anthracis* em diversos locais, sugerindo uma contaminação cruzada via correio.

Mesmo com grande alarde gerado ao redor deste caso, o Departamento de Investigação Federal (FBI) resolveu o caso somente após nove anos de muita investigação. O acusado era o Dr. Bruce E. Ivins, um especialista em *Bacillus anthracis*, que trabalhava no desenvolvimento da vacina dessa bactéria para o exército norte-americano, no Fort Detrick, EUA. A conclusão do FBI é que este cientista teria trabalhado sozinho neste ato bioterrorista (SHANE, 2010).



Figura 2 – Cartas que continham a bactéria *B anthracis*.

Fonte: Departamento de Justiça dos EUA, FBI, 2004.

<<http://www.fbi.gov/stats-services/publications/terror/terrorism-2000-2001>>. Acessado em 4 out. 2012.

Em comparação com os produtos químicos e explosivos, o impacto dos agentes biológicos é muito maior, já que sua detecção é mais difícil e demorada. Como demonstrado no caso do antraz, agentes biológicos não têm um impacto imediato devido ao intervalo entre a exposição e o início da doença (o período de incubação). O que ocasiona uma ação retardada por parte do governo, pois a princípio, não haveria a suspeita de haver um ataque bioterrorista. Conseqüentemente, os respondentes mais prováveis a ataques biológicos futuros serão os médicos de família e outros prestadores de cuidados de saúde primários. Por exemplo, depois de um lançamento, intencional secreto do vírus da varíola, alguns pacientes infectados chegariam a seus gabinetes médicos e salas de emergência locais somente uma a duas semanas mais tarde. Outras pessoas infectadas poderiam viajar, e provavelmente só apresentar os sinais distantes de suas casas. Seus sintomas sugerem à primeira vista, uma infecção viral comum, incluindo febre, dor nas costas, dor de cabeça e náuseas. Como a doença não tem mais ocorrido naturalmente desde a década de 70, muitos médicos não reconhecem a erupção popular característica de sua fase inicial. Desse modo, haveria a

possibilidade de uma nova epidemia se desencadear, já que há na atualidade o despreparo para enfrentamento desse tipo de situação (MELNICK, 2007).

No decorrer da história, podemos encontrar tanto casos concretos de bioterrorismo como especulações. Porém, é certo que essas ofensivas sempre estiveram presentes nos confrontos humanos, desde o modo mais simples de contaminação à elaboração de armas para tal fim, observa-se que paralelo ao desenvolvimento de tecnologias científicas para uso humanitário, aprimorou-se também novas metodologias de guerra biológica em todo o mundo.

### **3 CARACTERIZAÇÃO DA GUERRA BIOLÓGICA**

Armas biológicas têm a capacidade de causar um grande número de mortes, em uma ampla área, com um mínimo de logística, sendo dificilmente detectadas, logo, essas características tornam seu uso mais simplificado e eficiente. A guerra biológica é motivo de medo não somente por conta dos efeitos proporcionados em um primeiro momento de seu uso, mas também pela possibilidade de desencadear novas epidemias, chegando ao nível de serem consideradas armas de destruição em massa (TUTUNJI, 2008).

Entre as principais características que proporcionam a difusão desta tecnologia e seu uso são a facilidade de se produzir um agente biológico, criá-lo em cultura, manuseá-lo e transportá-lo, além de poder dispersá-los de modo simplificado, como fômites e *sprays*, contaminação de água, de alimentos, do ar e do solo. A utilização destes agentes também é favorável em um ponto que muitos autores estão de acordo, é necessário apenas um conhecimento básico em microbiologia para que se inicie a produção destes agentes, além, claro, do ambiente laboratorial necessário. Outro fator é o difícil reconhecimento de um caso desses (RODRIGUES Jr.; SILVA, 2010).

As motivações para um ato terrorista são diversas, desde fanatismo religioso à causas políticas, podendo ser uma atividade coletiva ou de um único indivíduo. Segundo Cronin *apud* Rodrigues Jr. e Silva (2010), as armas biológicas são mais utilizada por despertarem pânico e ansiedade na população, do que pelo grande número de vítimas que podem gerar.

### 3.1 POSSÍVEIS AGENTES E CLASSIFICAÇÃO

Como já mencionado, o agente de escolha deve ser um em específico que possua características úteis a esta finalidade. Os critérios tomados como referência para a classificação destes agentes tomam como base a própria classificação do CDC, como alta mortalidade/morbidade, infecciosidade, eficiência em baixas doses, virulência, persistência no ambiente, facilidade de manipulação, fáceis de encontrar e reproduzir, múltiplas possibilidades de transmissão (aerossol, água, alimentos, insetos, etc.), fácil disseminação, grau de patogenicidade, estabilidade durante a produção, armazenamento, transporte e disseminação, menos dispendioso que outras armas, difícil de detectar, período de incubação curto, ausência de tratamento e não haver imunização.

Esta classificação denomina os possíveis agentes de utilização em bioterrorismo, em ordem de prioridade. O quadro a seguir é uma reprodução do sistema de classificação do CDC.

Categoria	Definição	Agentes/ Doença
Categoria A	<p>Agentes de alta prioridade, incluindo organismos que representam um risco para a segurança nacional, porque eles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podem ser facilmente disseminados ou transmitidos de pessoa para pessoa;</li> <li>• resultam em altas taxas de mortalidade e têm o potencial de impacto de saúde pública;</li> <li>• poderiam causar pânico na população, perturbações sociais e</li> </ul>	<p>Anthrax (<i>Bacillus anthracis</i>);</p> <p>Botulismo (<i>Clostridium botulinum</i> toxin);</p> <p>Peste (<i>Yersinia pestis</i>);</p> <p>Variola (variola);</p> <p>Tularemia (<i>Francisella tularensis</i>);</p> <p>Febres hemorrágicas virais (filovírus [por exemplo,</p>

	exigem uma ação especial de preparação para a saúde pública.	Ebola, Marburg] e arenavírus [por exemplo, Lassa, Machupo])
Categoria B	Prioridade secundária: inclui agentes que	Brucelose ( <i>Brucella</i> spp.)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• são moderadamente fáceis de disseminar;</li> <li>• resultam em taxas de morbidade moderadas e baixas taxas de mortalidade e</li> <li>• exigem reforços específicos da capacidade de diagnóstico do CDC e maior vigilância das doenças.</li> </ul>	<p>Toxina épsilon do <i>Clostridium</i></p> <p>Intoxicação alimentar (ex: <i>Salmonella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> O157: H7, <i>Shigella</i> spp.);</p> <p>Mormo (<i>Burkholderia mallei</i>)</p> <p>Melioidose (<i>Burkholderia pseudomallei</i>);</p> <p>Psitacose (<i>Chlamydia psittaci</i>);</p> <p>Febre Q (<i>Coxiella burnetii</i>);</p> <p>Toxina ricina de <i>Ricinus communis</i> (mamona);</p> <p>Presença de enterotoxina estafilocócica B;</p> <p>Tifo (<i>Rickettsia prowazekii</i>);</p> <p>Encefalite viral (alphavirus [por exemplo, encefalite eqüina venezuelana, encefalite eqüina do leste, oeste encefalite eqüina])</p> <p>Por contaminação da água (por exemplo, <i>Vibrio cholerae</i>, <i>Cryptosporidium parvum</i>)</p>
Categoria C	Prioridade terciária: incluem patógenos	Doenças infecciosas emergentes,

emergentes que poderiam ser tais como vírus de Nipah e fabricados para disseminação em hantavírus massa no futuro por causa de:

- disponibilidade;
- facilidade de produção e disseminação, e
- potencial de alta morbidade e mortalidade e impacto para a saúde.

Quadro 1 : Classificação dos agentes associados ao Bioterrorismo realizada pelo CDC.

Fonte : <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>, acesso em 9 dez .2012

A partir das características apresentadas é possível ver o quão importante é haver uma preparação para caso ocorra um ataque biológico. É necessário que haja um preparo para esse tipo de ameaça e um modo de reconhecê-lo. Em Sih (2002) são apresentados algumas características para o reconhecimento de um ataque como por exemplo, o surgimento de uma doença incomum na população (podendo ser um caso causado por uma agente em específico, ou aumento de uma endemia); altas taxas de mortalidade e morbidade por uma doença comum, o que leva a sugestão de um patógeno de cepa modificada) e evidências de exposição a uma fonte de contaminação.

### 3.2 NOTIFICAÇÃO

Doenças provocadas em ações bioterroristas despertam a atenção dos órgãos de saúde pública. Como citado anteriormente, existe uma limitação quanto às características do agente etiológico para que este venha a ser utilizado como arma, ou seja, doenças provocadas por estes artificios possuem alta gravidade, seus casos suspeitos ou confirmados são obrigatoriamente informados ao Ministério da Saúde (CARDOSO, 2008). Entre as doenças que estão na lista de notificação compulsória do MS, segundo o Anexo II da Portaria nº5, SVS/MS, estão o Antraz, a Varíola, a Peste e o Botulismo. Segundo Cardoso (2008), em qualquer evento de suspeita, o caso deve ser tratado com urgência e uma investigação a cerca

de suas causas, fontes e/ou modos de transmissão associada à coleta de dados deve ser iniciada, assim como, medidas de proteção à comunidade atingida. O mesmo processo se dá em casos de surto de doenças emergentes e reemergentes. Uma vigilância epidemiológica eficaz é importante para que haja rápida resposta por parte do Ministério da Saúde, como por exemplo, ações de apoio à população e a atuação de medidas de controle.

### 3.3 INFORMAÇÃO E PREVENÇÃO

Durante uma situação de suspeita ou confirmação de um ataque biológico, possuir conhecimento de como agir neste momento é algo indispensável. Comumente em ataques terroristas, o pânico se instaura na população, e a falta de instruções claras e objetivas pode trazer agravantes ao estado psicológico desses indivíduos. Para Braga (2011) é essencial providenciar tanto um suporte psicológico quanto a comunicação de reais riscos a população.

Atualmente, a melhor forma de propagação de informações e idéias é via internet. Em um artigo de Pereira e colaboradores (2012) é discutida a necessidade do fornecimento de informação a população sobre o bioterrorismo associada a propostas de ação em situações deste tipo, como prevenção. O artigo lança luz quanto à necessidade de um Sistema de Informação e Segurança, que possa atender tanto aos profissionais da saúde quanto aos cidadãos leigos em busca de informação. Neste estudo, os autores utilizaram o *site* de pesquisas Google como ferramenta de busca de informações sobre bioterrorismo. Sua conclusão foi de não haver a disponibilidade de informação específica em *sites* oficiais pertencentes ao governo brasileiro, enquanto que o sistema adotado pelo *site* norte-americano pertencente ao CDC, mostrou ampla divulgação de informações, além de ser estruturado de modo simples e acessível, fornecendo conhecimento ao indivíduo desde o preparo de kits e armazenamento de alimentos até métodos de se manter a calma em situações alarmantes.

O método utilizado pelo CDC, chamado *Emergency Preparedness and You*, foi desenvolvido juntamente com a American Red Cross e enfatiza a preparação e prevenção do cidadão, de modo que ele possa ter autonomia e cuidado com o próximo (CAMPOS *et al.* apud Pereira *et al.*, 2012). O programa possui três tópicos principais: reunião de suprimentos, com o preparo de um kit para situações de emergência; desenvolvimento de um plano familiar para ação nestes momentos incluindo sugestões de trabalho coletivo e além desses, o tópico sobre informação. Este último item possui mais três segmentos que dizem respeito ao conhecimento sobre estado de quarentena e isolamento, meios de se manter a calma e por

último, método de tornar o local onde o indivíduo se encontra, seja na escola, casa ou trabalho, um lugar que possua o máximo de segurança, como em um abrigo. Além disso disponibiliza no site telefones úteis, incluindo o do próprio CDC, disponíveis 24 horas por dia durante os sete dias da semana (CDC, 2009).

Além de prover informação, é necessário que haja preparação do Estado para se tratar de casos como este. O Brasil é um país pacífico em que dificilmente se pensaria como um alvo de atentado terrorista, no entanto, nesta década, o país se tornará anfitrião dos dois maiores eventos mundiais e para ele estará apontada todas as atenções, boas ou ruins. Vale ressaltar que há um curso oferecido pelo Departamento de Ciências Biológicas/Escola Nacional de Saúde Pública em parceria com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio ao Exército e a Marinha brasileira sobre aspectos em defesa biológica para seu conhecimento e preparo em caso de emergências deste tipo.

Medidas de prevenção citadas por Sih (2002) se referem a medidas de maior amplitude, atitudes que podem ser tomadas pelo governo para prevenção deste tipo de caso, como desenvolvimento de planejamento e programas, produção de protocolos mais práticos, vigilância epidemiológica mais eficaz, com maior ênfase na detecção de casos incomuns, planejamento para investigações destes casos e contenções rápidas, estruturação de laboratórios capazes de fornecer diagnósticos rápidos, o desenvolvimento de estoque de equipamentos específicos, como máscara antigases, estoque de medicamentos e vacinas, planejamento em comunicação e coordenação durante estas situações. Medidas complementares a essa são expostas em CDC apud Fisher e Fraser (2001), como por exemplo, aumentar a vigilância molecular sobre cepas microbianas, novas ou que tenham se tornado resistentes à medicação; preparar materiais educativos para tranquilizar a população após e anteriormente um ataque; estocar vacinas e medicamentos, além de incentivar a pesquisa por novos produtos.

## **4 *Bacillus anthracis***

### 4.1 HISTÓRICO

O nome da doença provocada pela contaminação por *Bacillus anthracis* é chamada Antraz, do inglês *anthrax*, ou carbúnculo hemático. O nome provém do grego *anthrakis*, que significa carvão. E foi denominado devido aparência das feridas que se formam durante a infecção via cutânea, a forma mais comum, onde estas apresentam centro negro, característico da doença (BRAGA, 2011).

O antraz é uma doença que sempre foi muito estudada, devido a sua importância na área de medicina veterinária. Neste segmento, o principal modo de contaminação é cutâneo, acometendo em geral, animais herbívoros de fazenda, como ovinos, bovinos e caprinos (BRAGA, 2011). Em 1876, o cientista Robert Koch relacionou a doença à bactéria em formato de bastão, *Bacillus anthracis*, que já havia sido descoberto no sangue de animais mortos por antraz. (KOCH, 1876).

Antes dele, Casimir Devaine havia escrito um trabalho, sugerindo a forma de contaminação dos animais e a possibilidade de uma bactéria promover a doença. Assim, o trabalho realizado por Koch se tornou complementar aos estudos de Devaine, ao estudar a etiologia do *Bacillus anthracis* e desvendar sua capacidade de permanecer em dormência no solo por tanto tempo (KOCH, 1876).

Louis Pasteur, outro cientista renomado da época, produziu a primeira vacina contra o *B. anthracis*, usando a bactéria atenuada. Em seu experimento, ele utilizou como cobaias, ovinos de um determinado plantel, vacinando somente 50% do rebanho e mantendo os outros como grupo controle. Ambos os grupos foram expostos ao bacilo de cepas virulentas. Como resultado, todos os animais do grupo controle morreram e os outros não, confirmando a transmissão da doença e seu agente etiológico (GILLEN & SHERWIN III, 2008).

Em Pile *et al* (1998), outras pesquisas também são citadas ocorridas início do século XX, onde foram feitos estudos comparativos entre agentes capsulados e não-capsulados, os resultados obtidos mostraram que as bactérias não-capsuladas agem como formas atenuadas.

Há apenas dois casos de epidemias de antraz inalatório registrados em humanos. O primeiro ocorreu em New Hampshire, EUA, 1957, em uma fábrica de processamento de pelo de cabra, onde os funcionários tinham contato direto com este material durante a atividade de tecelagem. Nesta ocasião, o pêlo contaminado havia sido comprado do Paquistão, e de nove casos registrados de contaminação, cinco eram da forma pulmonar da doença (WATSON & KEIR, 1994). O segundo ocorreu em 1979, na cidade de Sverdlovsk, na União Soviética (atualmente Ekateringburg, Rússia). Este foi o maior caso de contaminação por antraz já registrado, ao todo, foram 66 mortes (WATSON & KEIR, 1994; CHRISTOPHER *et al*, 1997).

O principal e mais recente episódio de ocorrência da doença aconteceu em 2001, quando houve o ataque islâmico bioterrorista através do envio de cartas contaminadas pelo sistema postal americano, ocasionando uma exposição intencional à bactéria *B. anthracis*. Esta ação resultou em vinte e dois casos, deste total, onze contraíram a forma inalatória, com cinco óbitos, e os outros onze, forma cutânea, sem nenhum óbito (BRAGA, 2011).

#### 4.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O *Bacillus anthracis* possui cápsula anti-fagocitária composta por ácido poli-D-glutâmico, Gram positivo, formador de esporos, considerado um grande bacilo, medindo entre 1-1,5µm por 4-10µm, anaeróbio facultativo e imóvel. Seu esporo é altamente resistente, o que possibilita à bactéria viabilidade em ambientes que não favorecem a sua manutenção no solo durante muitos anos. Acredita-se que condições que permitem sua conservação no solo são o pH por volta de 6,0 e disponibilidade de matéria orgânica (KONEMAN *et al.*, 2001; TRABULSI *et al.*, 2004; BRAGA, 2011).

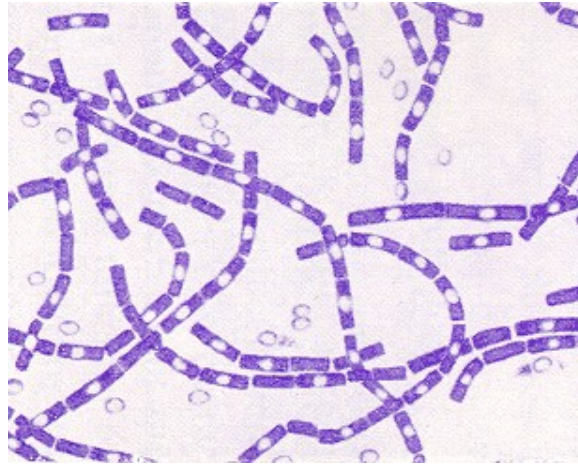


Figura 3 - *Bacillus anthracis* corado com o método de Gram. Quando cultivado, o bacilo apresenta cadeias serpentinosas.

Fonte: <http://textbookofbacteriology.net/Anthrax.html>, acessado em 16 out. 2012

O reservatório deste agente é o solo, onde este se encontra na sua forma esporulada, ocasionando maior contaminação a animais de pasto e, conseqüentemente, ao homem que trabalha junto a estes. Esse fato faz com que em muitos casos seja considerada então, como uma doença ocupacional (BRAGA, 2011; BRASIL, 2005).

O *Bacillus anthracis* está classificado em classe de risco 3 por possuir um alto risco individual e modorrado á comunidade (BRASIL, 2010).

### 4.3 FATORES DE VIRULÊNCIA

#### 4.3.1 Cápsula

Sua cápsula é formada por ácido poli-D-glutâmico e é anti-fagocitária, sua presença é um fator importante para o estabelecimento da infecção (TRABULSI, 2004). Os organismos não-capsulados são atenuados. O gene responsável pela produção da cápsula se encontra no plasmídeo pXO2 (PILE *et al.*, 1998).

#### 4.3.2. Toxinas

Durante o processo de infecção, há a produção de duas exotoxinas compostas por três proteínas: o antígeno protetor (PA), o fator letal (LF) e o fator edema (EF) (BROOKS *et al.*, 2009; PILE *et al.*, 1998; TRABULSI *et al.*, 2004). As partículas não são tóxicas

separadamente. As toxinas LF e EF combinam com PA alternadamente, este se liga aos receptores de células eucariotas, mediando a entrada dos dois fatores (Figura 4). Respectivamente formam a toxina letal (LT) e toxina edema (ET), sendo estas suas duas exotoxinas. A primeira é responsável pelo choque ocasionado pela infecção e, conseqüentemente, morte, em contaminação sistêmica. O segundo, pelo edema local, via intradérmica (ALOUF & POPOFF, 2006). O PA é um elemento muito importante quanto à imunização do indivíduo, este é responsável por estimular a produção de anticorpos anti-PA, o qual tornaria uma pessoa imunologicamente protegida em um segundo contato com o bacilo. (DEMICHELI *et al*, 1998).

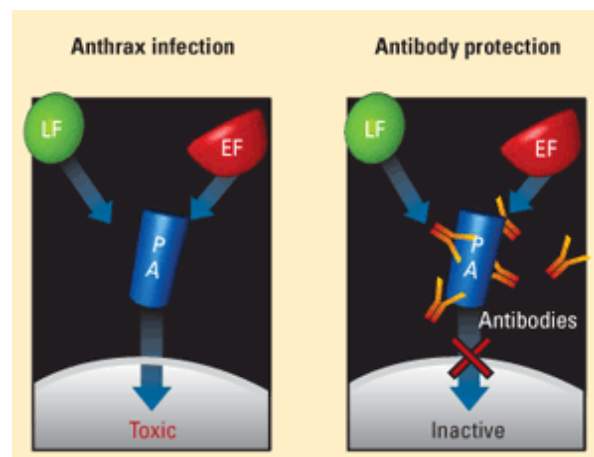


Figura 4. Simulação da penetração de toxinas do *B. anthracis* em célula

Fonte:<[http://pubs.acs.org/subscribe/archive/mdd/v07/i05/html/504feature\\_filmore.html](http://pubs.acs.org/subscribe/archive/mdd/v07/i05/html/504feature_filmore.html)> Acessado em 26 out. 2012.

#### 4.4 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Há três formas de contaminação por *B. anthracis*: cutânea, na qual se desenvolve um processo infecção localizada, e gastrointestinal e pulmonar, infecção sistêmica. Após a contaminação com o esporo, a bactéria “germina” e retorna à sua forma vegetativa. A via inalatória, em nível de atenção, é mais preocupante em casos de bioterrorismo, pois pode haver a disseminação de esporo em aerossóis (ALOUF;POPOFF, 2006; PILE *et al*, 1998).

O período de incubação varia entre um e sete dias, podendo se estender até a sessenta dias (BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).

- Forma Cutânea: Resulta da exposição de feridas a esporos de *B. anthracis*. A lesão, então, apresenta prurido, evoluindo para vesícula, e em seguida, úlcera com o centro negro, indolor e profundo. Isto ocorre em um período de dois a seis dias. A forma localizada dispõe da toxina edema, esta é uma adenilato ciclase, responsável pela conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato (AMP), gerando um acúmulo de AMP, e conseqüentemente, o edema característico (ALOUF & POPOFF, 2006). A cicatrização e a cura podem ocorrer de modo natural, porém o uso de antibióticos é recomendado para que não haja evolução para uma septicemia. Taxa de mortalidade é de 20% (TRABULSI *et al.*, 2004; BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).
- Forma Gastrointestinal: É a forma mais rara da doença. No início, assemelha-se a uma intoxicação alimentar, com náuseas, vômitos, dor abdominal, mal-estar e febre, com evolução rápida para diarreia sanguinolenta ou septicemia, podendo chegar à morte. O modo pelo qual a doença se desenvolve ainda é desconhecido. É provável que seu sítio de infecção inicial seja o final de íleo ou ceco. Taxa de mortalidade é de 50% (BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).
- Forma Pulmonar: Inicia-se semelhante a uma infecção gripal, com náuseas, vômitos, febre, cefaléia e fraqueza, sintomas inespecíficos. Após o período de três a cinco dias, o quadro progride para uma severa insuficiência respiratória, evoluindo rapidamente a morte. Ao ser inalado, seus esporos são ingeridos por macrófagos de origem pulmonar e carregados para o hilo e linfonodos do mediastino, nos quais a bactéria é capaz de germinar e proliferar, seguindo então, há uma bacteremia. Autópsias realizadas em indivíduos mortos no acidente de Sverdlovsk, na antiga União Soviética, 1979, confirmam esta patogenia, pois dos 42 corpos estudados, todos apresentavam severa inflamação e hemorragia no mediastino e em seus gânglios linfáticos. O número de esporos necessários para a manifestação da doença em humanos ainda é desconhecido, porém, estudos com primatas não humanos sugerem valores entre 4000 e 80000 esporos. Taxa de mortalidade entre 90% e 100% (PILE *et al.*, 1998 ; BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).

#### 4.5 MEIOS DE TRANSMISSÃO

Como já citado, há três maneiras pelas quais a infecção pelo *B. anthracis* pode se desenvolver. Cada uma corresponde por uma via de exposição ao bacilo.

- Forma Cutânea: O contato da pele lesionada com o solo ou animais herbívoros, e o manuseio de produtos provenientes, como o couro e lã, contaminados. O esporo pode se manter no solo durante muitos anos, e em materiais mesmo após desinfecção (TRABULSI *et al.*, 2004; BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).
- Forma Gastrointestinal: Proveniente da ingestão de carne contaminada (TRABULSI *et al.*, 2004; BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).
- Forma Pulmonar: Inalação do esporo, disperso em aerossol (TRABULSI *et al.*, 2004; BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).

Outro modo, destacado em Brasil (2005), é possível transmissão por insetos hematófagos, estes como vetores da doença, em regiões endêmicas. Aves de rapina, as quais ao se alimentarem de cadáveres de animais mortos por antraz, se tornam capazes de disseminar a bactéria de um local a outro.

A transmissão pessoa à pessoa é algo extremamente difícil de ocorrer, mas não impossível, já que o contato de lesões comuns com uma que esteja infectada com o bacilo, pode possibilitar esse contágio. A transmissão via aérea entre dois indivíduos nunca foi registrado (BRASIL, 2005; BRAGA, 2011).

#### 4.6 DIAGNÓSTICO

Segundo Rabinovitch e Lourenço (2003), primeiramente é necessário uma avaliação ao microscópio ótico com uma suspensão do pó proveniente de material suspeito de contaminação por esporos de *B. anthracis*. Esta suspensão deve conter o pó concentrado em soluções de NaCl a 0,85%. Então, deve haver a contagem por campo microscópico de pelo menos,  $10^3$  esporos, entre formas vegetativas ou não para se suspeitar da positividade da amostra.

Realiza-se, com a amostra suspeita, esfregaço e coloração Gram, considerando o fato de que *B. anthracis* é Gram positivo. O cultivo pode ser realizado em ágar sangue comum de 18 a 24 horas, e se observa a ausência de hemólise em ágar sangue de carneiro, um diferencial quanto às outras espécies de *Bacillus* (KONEMAN *et al.* 2001). Exames como ELISA e PCR

também são utilizados para a determinação da bactéria, sendo mais utilizado nos Estados Unidos.

Para diagnóstico do antraz em sua forma inalatória, é necessário inicialmente um exame de Raio X, onde se evidencia uma expansão do mediastino, sugestivo de linfadenopatia do mediastino, hemorragia mediastínica e colapso hemodinâmico (BRAGA, 2011). Seu diagnóstico também pode ser realizado por hemocultura, realizado após os dois primeiros dias da doença, pode ser encontrado no exame bacilos Gram positivos.

O reconhecimento da lesão na forma cutânea é muito importante para o seu diagnóstico, por isto o exame clínico deve ser realizado atentamente. Em Brasil,(2005) é citado havendo necessidade da realização de exame diferencial em caso de contaminação via cutânea para dermatite pustulosa contagiosa, conhecida com enfermidade vírica de Orf, e furunculose cutânea causada por *Staphylococcus* e/ou *Streptococcus* (BRASIL, 2005).

#### 4.7 TRATAMENTO

Há para a doença, independente da via de contaminação, tratamento terapêutico a base de antibióticos. Após a exposição é preconizado, a todas as formas da doença, o início do tratamento o mais rápido possível com ciprofloxacina 500mg, administração via oral, duas vezes ao dia em adultos. Criança (< 20 kg), 20 a 30mg/kg/dia, em duas doses diárias. Esta profilaxia deve ser mantida por 60 dias, ou até que se tenha uma resposta da cepa da bactéria quanto a sua sensibilidade a outros antibióticos (BRASIL, 2005).

O tratamento, então, pode ser continuado com Amoxicilina, administrado em adultos três vezes ao dia, com doses de 500mg, via oral. Crianças (< 20 kg), três vezes ao dia, 40mg/kg/dia (BRASIL, 2005).

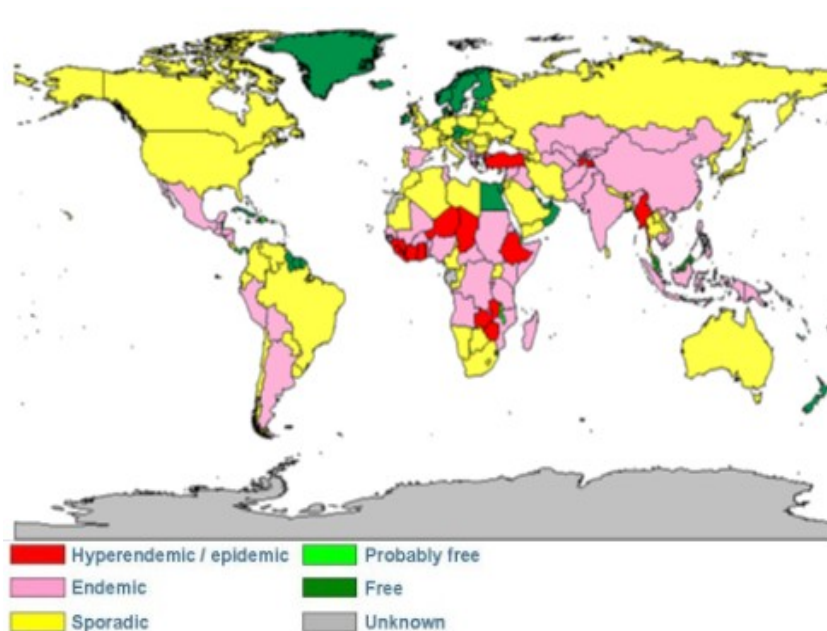
Em Trabulsi *et al* (2004) e Mims *et al* (1995), é descrito o uso de penicilina em doses altas no período de 10 dias. Após esse período, seria recomendado o tratamento com ciprofloxacina ou doxicilina.

#### 4.8 EPIDEMIOLOGIA

São raros os casos de contaminação por *B. anthracis*, logo, sua incidência em todo o mundo é muito baixa (BRASIL, 2005). Porém o risco ocupacional existe em trabalhadores

rurais que entram em contato com animais herbívoros, que por sua vez, estão contaminados pelo solo. O homem é um hospedeiro acidental.

O quadro abaixo mostra a distribuição mundial do bacilo no solo no ano de 2003.



Quadro 2- Incidência natural do *Bacillus anthracis* no solo o ano de 2003.

Fonte: <<http://www.vetmed.lsu.edu/whocc/>> Acesso em 15 dez. 2012

Segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2005), não existem casos confirmados da doença em humanos no Brasil, somente em países vizinhos na América do Sul, além de Ásia e África. Em 2007, os países da União Europeia disponibilizaram informações sobre os casos de antraz que haviam surgido no bloco. De seis casos, quatro foram confirmados. No ano anterior, 16 casos haviam sido confirmados (BRAGA, 2011).

Há também a preocupação com lugares onde não há a vacinação de herbívoros, o que propicia uma maior exposição do homem a doença (TRABULSI *et al*, 2004).

O principal e mais recente surto de antraz ocorreu no ano de 2001, quando houve o ataque bioterrorista usou do envio de cartas através do sistema postal americano ocasionando uma exposição intencional à bactéria *B. anthracis*. Esta ação resultou em vinte e dois casos suspeitos ou confirmados, deste total, onze contraíram a forma inalatória, com cinco óbitos, e os outros onze, forma cutânea, sem nenhum óbito (BRAGA, 2011).

#### 4.9 IMUNIZAÇÃO, CONTROLE E PREVENÇÃO

Como já citado neste trabalho, existem vacinas para prevenção do antraz, tanto para animais quanto para humanos. Apesar dos estudos iniciais terem sido realizados por Louis Pasteur, com o desenvolvimento da vacina veterinária, as vacinas atuais se desenvolveram a partir do trabalho de Max Sterne, em 1930 (PILE *et al.*, 1998). As principais características reproduzidas na cepa atenuada *Sterne* são a ausência da cápsula antifagocitária e do plasmídeo pXO2 (TRABULSI, 2004; PILE *et al.*, 1998).

A primeira vacina humana foi desenvolvida na União Soviética, em 1943, similar a produção da cepa *Sterne*, utilizando bacilos vivos. Seu modo de vacinação, ainda utilizado, é por escarificação no braço. Outras vacinas humanas são as produzidas nos Estados Unidos e na Inglaterra. As duas são similares e foram desenvolvidas entre as décadas de 1950 e 1960. Ambas utilizam células livres filtradas, sobrenadantes da cepa *Sterne* e poucas são as diferenças entre as duas. A norte-americana utiliza como adjuvante o hidróxido de alumínio e a britânica, alumínio precipitado (DEMICHELI, 1998, PILE *et al.*, 1998).

Muito se discute sobre a eficácia destas vacinas. Segundo Demicheli (1998), há maior disponibilidade de informação quanto à produção de vacinas produzidas nos Estados Unidos e Inglaterra, logo, é sugerida maior confiabilidade na utilização destas.

O processo das vacinas comerciais, norte-americana e britânica, é muito longo. Para que haja imunização são necessárias diversas doses, na primeira, 2, 4 semanas, e nos seguintes 6°, 12°, 18° mês. No entanto, para que se obtenha uma efetiva proteção imunológica, são necessárias doses anuais. Esse fato é apresentado como um dos motivos para que não haja a imunização da população. Outro, é que não há risco iminente de contaminação no Brasil. Somente há a necessidade de vacinação quando se trata de trabalhadores laboratoriais que utilizem o *Bacillus anthracis* em suas pesquisas. Segundo o Brasil (2005), somente os Estados Unidos vacinam seus soldados contra o *Bacillus anthracis*. Quanto ao Brasil, não há a produção desta vacina (BRASIL, 2005).

Para o controle e prevenção do bacilo no meio ambiente é necessário vacinar os animais suscetíveis, como ovinos e bovinos. Em Watson e Keir (1994), é descrito o modo de

destruição deste agente: por fervura durante 10 minutos e por calor seco a 140°C durante 3 horas.



Figura 5 – Vacina veterinária comercial produzida com cepa Sterne.

Fonte: Disponível em: < <http://www.cdvs.com.ar/pt/vademecum-vacuna-carbunclo-ficha.php> >  
[Acesso em 13 out. 2012.](#)

## 5 O VIRUS CAUSADOR DA VARIOLA

### 5.1 HISTÓRICO

A varíola (em inglês, *smallpox*) é uma doença tão antiga quanto o próprio homem. Como só há o conhecimento da espécie humana como hospedeira de seu agente etiológico é provável que os seus primeiros casos tenham ocorrido junto com o desenvolvimento da agricultura, há cerca de 10.000 anos a.C. Os primeiros registros são na verdade sugestões de varíola, relatos históricos que coincidem com as características da doença, como o caso de múmias egípcias, de por volta de 1160 a. C., onde lesões se mostram compatíveis a varíola (LEVI *et al.*, 2002).

A moléstia se encontrava em diversos povos. Segundo os autores Silvera e Marques (2011), a varíola representava cerca de 10 a 15% da mortalidade na Europa no século XVI, atingindo tanto nobres quanto camponeses. Ainda neste século, povos nativos ameríndios tiveram seu primeiro contato com povos europeus, conseqüentemente, novas patologias foram carregadas para o Novo Mundo. A principal doença, e a qual foi muito importante para diminuição da população indígena, foi a varíola, que os atingiu com muita rapidez. Uma possível explicação para a devastação tão efetiva dos povos nativos é que por estarem em um continente isolado dos outros, Ásia e Europa que já haviam sido expostos a este agente, seus habitantes nunca antes haviam entrado em contato com este patógeno, logo, não possuíam imunidade a ele. Desde então, o vírus se manteve no continente (SILVEIRA; MARQUES, 2011).

Com o objetivo de tratar e evitar este mal que assolava diversos povos ao redor do globo, uma técnica foi inventada na China, chamada variolação. Durante muitos séculos, este método foi utilizado na região, este consistia em inocular o fluido de vesículas secas no braço de pacientes por meio de lesões feitas com agulhas. Outro método também utilizava o líquido proveniente de vesículas secas, transformando-o em pó para que pacientes o inalassem. Estas técnicas não eram seguras e seus resultados eram imprevisíveis, seus efeitos secundários eram graves, podendo levar os indivíduos à morte (FEIJÓ; SÁFADI, 2006).

Esta técnica foi utilizado na Inglaterra e nos EUA até surgirem as primeiras investigações do médico inglês Edward Jenner, publicadas no trabalho *Variolae Vaccinae*, em 1798. Jenner estudou camponeses que desenvolviam uma condição benigna conhecida por vaccinia, devido ao contato com vacas infectadas por varíola bovina (*cowpox*), desenvolvendo as primeiras técnicas de imunização (PLOTKIN; PLOTKIN, 2004). Após anos de estudos, Jenner desenvolveu uma vacina e a aplicou em um menino de 8 anos, através de escarificação em seu braço com o fluido de lesões da mão de uma ordenhadora de vacas. O menino, nem mesmo quando foi exposto ao material provindo de pessoas infectadas com varíola, desenvolveu a doença. O método foi nomeado vacinação, do latim *vaccinae*, que significa vaca. O material utilizado por Jenner é de *cowpox*, vírus responsável pela doença em bovinos, este mesmo vírus continuou sendo usado na vacina por muitos anos (LEVI *et al.*, 2002).

Logo, vários países adotaram a vacina como prevenção obrigatória. Isto também ocorreu no Brasil, por pedido do médico sanitário Oswaldo Cruz em 1904. A princípio, a medida não foi bem recebida, não só por motivos políticos, quanto pela falta de conhecimento

da população sobre a vacina, o que culminou no movimento popular conhecido como Revolta da Vacina. Além da obrigatoriedade na vacinação, era também exigido o atestado de vacinação, não só para fazer matrículas escolares, ingressar em empregos públicos, como para outras atividades importantes. Após a Revolta, e uma nova campanha de vacinação, a população cedeu às medidas e o número de vacinados se tornou maior (HOCHMAN, 2011). Segundo Schatmayr e Cabral (2009), no ano de 1908 houve um epidemia que resultou em 6.500 óbitos na cidade do Rio de Janeiro. No entanto, no ano de 1910, houve somente um óbito. Tal resultado foi consequência da vacinação ocorrida na época (SCHATMAYR; CABRAL, 2009).

Na década de 1960, uma campanha mundial para a erradicação da varíola foi iniciada pela Organização Mundial de Saúde. No dia 8 de maio de 1980, a varíola foi dada como erradicada e fora de circulação, desde então, não houve mais contato com o vírus fora de um laboratório (BRASIL, 2005). E é justamente por conta dessa condição que atualmente existe o medo do uso da varíola como um agente biológico de guerra ou terror, visto que parte majoritária da população mundial não possui anticorpos anti-varíola, estando desprotegidos imunologicamente.

## 5.2 AGENTE ETIOLÓGICO

Segundo a classificação do *International Committee on Taxonomy of Viruses* (2011) o agente etiológico da varíola é denominado *Variola virus*, pertencente à família Poxviridae, subfamília Chordopoxvirinae e gênero Orthopoxvirus. É descrito como tendo a forma similar a um tijolo, retangular com bordas arredondadas, dimensões de 200 x 200 x 250nm e de estrutura complexa, exteriormente possui cumes (TRABULSI *et al.*, 2004). Seu efeito patogênico é atenuado quando exposto a luz natural e ao calor por 30 a 60 minutos à temperatura de 56°C (LEVI *et al.*, 2002) Porém são mais resistentes a agente físicos que outros vírus, podendo permanecer viáveis durante semanas em locais protegidos da luz e em temperatura ambiente (BROOKS *et al.*, 2009). É um vírus DNA, porém se replica no citoplasma, devido a seu tamanho (MIMS *et al.*, 1995).

Há o reconhecimento de duas formas de varíola, baseado em sua severidade e mortalidade: varíola *major*, com índice de mortalidade de 5 a 30%, e a varíola *minor*, com até 1%, esta segunda encontrada na América do Sul (LEVI *et al.*, 2002; TRABULSI *et al.*, 2004). Este patógeno está classificado como classe de risco 4 por apresentar alto risco pessoal e para a comunidade (BRASIL, 2010).

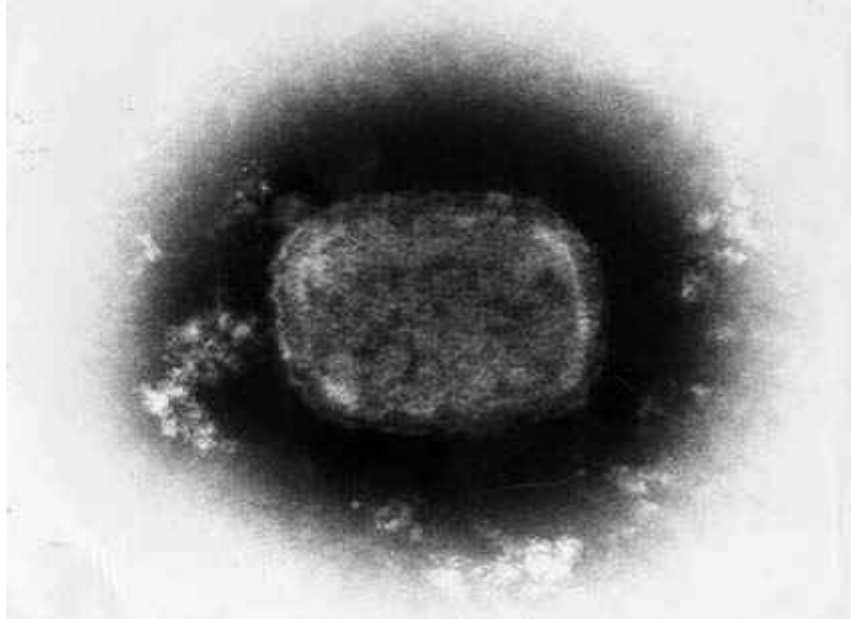


Figura 6 - Microscopia eletrônica do vírus da varíola

Fonte: <<http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/variola/imagens/variola-1.jpg>> Acesso em 27 nov. 2012

### 5.3 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A porta de entrada do vírus são as vias respiratórias superiores, local em que ocorre multiplicação primária no linfóide local, durante o período de incubação. Após, a viremia, o vírus infecta células reticulo endoteliais por todo o corpo. Em decorrência de uma segunda multiplicação nessas células, há uma segunda viremia mais intensa, ocasionando também o aparecimento da doença clínica. Durante este estágio, o paciente tem sintomas como cefaléia, febre alta, mal-estar, dor nas costas, por aproximadamente cinco dias. No período anterior ao aparecimento de erupções, a doença é pouco contagiosa. (BROOKS *et al.*, 2009; LEVI *et al.*, 2002; TRABULSI *et al.*, 2004).

Após três dias de infecção, há o início do surgimento dos exantemas, normalmente os primeiros aparecem na boca e na região orofaríngea, em seguida, nos braços e membros inferiores, em distribuição centrífuga, com maior concentração na face, antebraço e pernas, inclusive nas palmas das mãos e pés, com escassez no tronco e abdome. Suas lesões também possuem a característica de estarem todas sempre no mesmo estágio (DAVIS *et al.*, 1973; TRABULSI, 2004).

As lesões iniciais são maculas que evoluem para vesículas e pústulas, algumas chegam a ulcerar, e em seguida secar, após oito ou nove dias, tornando-se crostas que se rompem, descarregando o vírus que havia ali para o ambiente. Os eventos que ocorrem durante a infecção da varíola *minor* são semelhantes ao da *major*, porém suas lesões são mais superficiais e seus sintomas menos severos (MIMS *et al.*, 1995; TRABULSI *et al.*, 2004).



Figura 7 –  
Evolução  
Variola

Fonte:  
Disponível  
<

da  
em:

<http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/vacinas/vacinas-9.php> > acesso em 19 out. 2012-11-19

#### 5.4 MEIOS DE TRANSMISSÃO

A transmissão do vírus se dá de pessoa a pessoa, através de gotículas de saliva expelidas pelo paciente. Outro modo é através de materiais, como lençóis e roupas, contaminados com o vírus, uma vez que há grande quantidade deste nas crostas provenientes dos pacientes, porém, este meio de transmissão é pouco frequente (BRASIL, 2005; LEVI *et al.*, 2002).

Seu período de transmissibilidade é de três semanas, se inicia com aparecimento das primeiras lesões e termina com desprendimento das crostas (BRASIL, 2005). A varíola tem seu período mais contagioso após o aparecimento do exantema, anteriormente às erupções, onde gotículas aerossóis excretadas pelo paciente possuem o vírus, facilitando a transmissão interpessoal (BRASIL, 2005; TRABULSI *et al.*, 2004).

#### 5.5 DIAGNÓSTICO

Como atualmente a varíola encontra-se erradicada, o diagnóstico da varíola se torna muito importante, devendo ser preciso e rápido, pois o ressurgimento desta doença em nossa sociedade é motivo de grande preocupação, caso o diagnóstico seja confirmado, autoridades sanitárias devem ser rapidamente informadas quanto a situação.

Em regiões onde a varíola era endêmica ou se encontrava em estado de epidemia, o diagnóstico pode ser realizado através de evidências clínicas, avaliando o paciente. Em um primeiro momento, o diagnóstico clínico é importante para que haja a diferenciação entre a varíola e a varicela, causada pelo vírus Herpes zoster, como apresentado no quadro a seguir (BRASIL, 2005).

<b>Varíola</b>	<b>Varicela</b>
<b>Alastrim – Bexiga</b>	<b>Catapora</b>
Início entre 7 e 17 dias após contato com doente de varíola	Início de 14 a 21 dias após contato com doente de varicela
O paciente apresenta febre e mal-estar, 2 a 4 dias antes de aparecerem as lesões	O paciente não apresenta sintomas até o aparecimento das lesões
As lesões duram de 1 a 2 dias. Não aparecem lesões novas após este período	As lesões aparecem em diversas fases, durante vários dias até uma semana
As lesões são mais numerosas na face, braços e pernas, inclusive nas palmas das mãos e plantas dos pés	As lesões são mais numerosas no tronco, sendo raras nas palmas das mãos ou planta dos pés
Em um mesmo segmento do corpo, as lesões encontram-se em um mesmo estágio de evolução (Ex.: não são observadas crostas e vesículas ao mesmo tempo)	As lesões apresentam estágios diferentes de evolução, em um mesmo segmento do corpo. Máculas, vesículas, pústulas e crostas podem ser encontradas simultaneamente
As crostas se formam de 10 a 14 dias após o início da erupção, e caem entre o 14º ao 28º dia após o início das lesões	As crostas se formam de 4 a 7 dias após o início da erupção, e caem dentro dos 14 dias após o aparecimento das lesões

Quadro 3: Diagnóstico diferencial para varíola e varicela.  
Fonte: BRASIL, 2005.

Para o diagnóstico laboratorial, o tipo de amostra vai variar de acordo com o estágio da doença no paciente. Na fase anterior às erupções, deve-se colher sangue com anticoagulante; na fase onde já há lesões primárias, o material utilizado provém do raspado destas; na seguinte, onde as lesões já evoluíram para vesículas e pústulas é utilizado o próprio conteúdo da lesão; na fase onde já se formaram crostas, o material colhido serve para isolamento do vírus (TRABULSI *et al.*, 2004). Durante todo o processo de coleta deve haver extremo cuidado e preocupação de que o profissional que irá realizá-lo deve estar

adequadamente equiparado para sua proteção individual, como também os técnicos e demais profissionais que irão lidar com o material na análise laboratorial (BRASIL, 2005).

Para a confirmação da varíola são realizados testes moleculares, como por exemplo, a reação em cadeia polimerase (PCR). O diagnóstico também pode ser feito através de avaliação morfológica por microscopia eletrônica, com material extraído de lesões maculosas até as crostas (BROOKS *et al.*, 2009; TRABULSI *et al.*, 2004). Em exames imunohistoquímicos, pode-se encontrar o antígeno viral (BRASIL, 2005).

O isolamento do vírus pode ser feito pela inoculação do líquido provido de lesões vesiculares na membrana corioalantóide de ovos embrionados. Entre dois e três dias deverão aparecer pequenas lesões, o que também serve como diagnóstico diferencial, já que quando o procedimento é realizado com material de lesões provocadas pelo vírus da vaccínia, tais lesões são grandes e com centro necrótico. O vírus da vaccínia causa os sintomas, porém mais brandos (BROOKS *et al.*, 2009; TRABULSI *et al.*, 2004).

Exames sorológicos (ELISA, Western Blot, imunofluorescência) também são empregados e podem ser utilizados após a primeira semana de infecção, porém eles não permitem a identificação da espécie do vírus (BROOKS *et al.*, 2009; BRASIL, 2005).

## 5.6 TRATAMENTO

Segundo Brasil (2005), não há o tratamento específico para a varíola. A preocupação com pacientes infectados é que se mantenha o balanço hidroeletrólítico e cuidados de enfermagem. A administração de antibióticos é recomendada para que se evite contaminações secundárias. Indivíduos imunologicamente desprotegidos que entraram em contato com outros que possuem a doença devem ser vacinados até quatro dias após o contato, assim há a possibilidade da pessoa não desenvolver a doença, e caso ocorra, a doença se torne menos severa.

## 5.7 EPIDEMIOLOGIA

A varíola sempre foi uma doença de grande importância na saúde pública em todo o mundo. Segundo Brasil (2005), no ano de 1967, 33 países eram considerados endêmicos, com um registro anual por volta de 10 a 15 milhões de casos de varíola. Estudos demonstraram que no hemisfério norte a varíola era mais freqüente no inverno e na primavera, estações

coincidentes, no hemisfério sul, com o verão e outono, onde parecia também aumentar a incidência da varíola, quando esta era endêmica.

No ano de 1959, foi proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que se erradicasse a varíola. Tal proposta era plausível por haver o conhecimento de que o agente etiológico é exclusivo de seres humanos, só há um sorotipo, não há hospedeiros infectados que não tenham sinais da doença e a vacina é segura. A erradicação foi sugerida no ano de 1967, quando os imunizantes começaram a ser produzidos nos próprios países endêmicos. A campanha de erradicação foi um sucesso e o último caso natural de contaminação ocorreu em 26 de outubro de 1977, na Somália, tendo sua erradicação confirmada no ano de 1980. Ocorriam aproximadamente 200 a 300 milhões de vacinações por ano no período do programa de erradicação (MIMS *et al.*, 1995).



Figura 8 - Vacinação anti-varíola em crianças

Fonte: <http://www.who.int/topics/smallpox/en/> acessado em 21 nov. 2012.

A partir da erradicação, o vírus permaneceu estocado em apenas dois laboratórios onde está protegido sob segurança máxima, são estes o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), em Atlanta, EUA e no Centro de Pesquisa de Virologia e Biotecnologia da Rússia (VECTOR), em Koltsovos, Rússia. Somente esses dois detêm o vírus oficialmente, todavia há a possibilidade de haver nações onde haja um estoque clandestino. A OMS determinou a destruição dos dois estoques oficiais, porém as datas estão sempre sendo adiadas (LEVI *et al.*, 2002; SILVA, 2001).

Em matéria publicada em maio de 2011, no site do jornal O Globo, foi declarado que após uma conferência com ministros de 193 países participantes da Organização Mundial da Saúde, o prazo para a eliminação dos estoques virais foi prolongado por mais três anos. Os motivos para que se mantenham os vírus são de que há a necessidade de maiores pesquisas os envolvendo. Os países que são a favor da destruição, como o Irã, temem ataques terroristas que utilizem a varíola.

A varíola é uma doença de notificação compulsória internacional, sendo qualquer caso suspeito tratado com alta relevância, pois com a confirmação de um caso, é possível a ocorrência de surtos (BRASIL, 2005). No caso da varíola, a preocupação das autoridades é muito grande, devido à susceptibilidade global contra este agente, alta transmissão, falta de tratamento específico, dificuldade de diagnóstico nos casos iniciais, e o quadro severo que ela pode causar aos pacientes acometidos. Esses fatores de risco fazem deste agente, um dos mais expressivos para agressões terroristas. Além disso, por ser de transmissão aérea, e pela ausência de qualquer forma inicial atual de bioprevenção há uma possibilidade ainda maior de causar epidemias de grandes extensões (NEGUT, 2007).

## 5.8 IMUNIZAÇÃO, CONTROLE E PREVENÇÃO

Como já dito anteriormente, o vírus utilizado inicialmente para o preparo da vacina era o mesmo causador da doença em bovinos, vírus conhecido como *cowpox*, utilizando o fluido de pústulas da mão de ordenhadeiras contaminadas pelo vírus bovino. Porém não havia uma padronização quanto ao seu preparo, diversos laboratórios produziam a vacina sob variadas condições. Acredita-se que por essa irregularidade na produção, em algum momento, o vírus bovino foi substituído por um vírus com grande similaridade antigênica com o vírus da varíola, o vírus da vaccínia (ou vacínia) (DAVIS *et al.*, 1973). O modo mais usual de produção é realizado pela raspagem de lesões pustulares na pele de bezerros ou carneiros ou sob cultura em embriões de galinha. A composição conta com 40% de glicerol para manter a vacina estável e 0,4% de fenol para que não ocorra proliferação de bactérias (BROOKS *et al.*, 2009).

A vacinação era mais comumente realizada intradermicamente, com o auxílio de agulhas bifurcadas, com as quais se fazia um pequeno corte na epiderme do indivíduo, e em seguida, uma gota da vacina era derramada sobre o local. Tanto o método de escarificação quanto de inoculação por agulha foram utilizados (DAVIS *et al.*, 1973; TRABULSI, 2004).

Após a vacinação, o vírus se multiplica no local da inoculação, fazendo com que naquela região haja resposta imune, esta então pode variar de acordo com a imunidade e a hipersensibilidade do indivíduo. São três tipos: resposta primária, uma reação típica que resulta no aparecimento de uma vesícula, e posteriormente pústula, ocorrendo por volta do sétimo ao 12º dia após a vacinação, apresentando uma intensidade maior no último, este tipo de reação ocorre em indivíduos que não possuem imunidade eficaz; resposta acelerada, passa pelos mesmos estágios de reação da resposta primária, porém com menor intensidade e mais rapidamente, a lesão aparece entre o terceiro e o quarto dia, com intensidade máxima no sétimo dia, esta reação é referente a pessoas parcialmente imunes; resposta precoce ou imediata trata-se de uma resposta alérgica a vacina, ocorre quando há no indivíduo o surgimento de pápula entre dois a três dias após a inoculação, esse tipo caracteriza um indivíduo que houve melhor imunização (DAVIS *et al.*, 1973; TRABULSI, 2004). Uma pessoa que já entrou em contato com o vírus da varíola desenvolve imunidade permanente, já a conferida pela vacinação dura cerca de cinco anos, sendo necessária então a revacinação (BROOKS *et al.*, 2009).

A vacina em si é relativamente segura, todavia, existem raramente efeitos adversos, como complicações pós-vacinais que podem afetar a pele ou o sistema nervoso central, podendo até mesmo, ocasionar casos fatais. São casos de vaccínia generalizada, vaccínia progressiva e eczema, porém o mais preocupante é a encefalite pós-vacinal, caso raro que pode afetar criança menores de um ano, por este motivo, se preconiza que a vacinação seja entre os 6 e 12 meses de vida e somente em locais onde a doença é endêmica (TRABULSI, 2004)

Há o medo de novas epidemias e não haver a quantidade suficiente de vacina. Um exemplo de quão importante é um maior número de vacina em estoque, é o do ocorrido no ano de 1972 na antiga Iugoslávia, onde após a notificação de um caso varíola, houve a necessidade de que fossem vacinadas cerca de 18 milhões de pessoas. Atualmente o estoque de vacina está reduzido, sabe-se que os EUA possuíam somente 15 milhões de vacinas em 2001, e que posteriormente aos atentados terroristas em setembro do mesmo ano, o país investiu para que fossem produzidas vacinas antivariólicas o mais rápido possível (LEVI *et al.*, 2002).

No caso de ocorrer um ataque de dispersão do vírus, o mais sensato seria, como no caso norte-americano, que se produzisse rapidamente vacina para a proteção da população.

Atualmente, o estoque de vacina é mínimo pelo vírus não estar mais em circulação, não havendo necessidade de campanhas nem revacinações, porém há a preocupação de que este seja reintroduzido por meio de um atentado terrorista, como parte significativa da população mundial encontra-se imunologicamente desprotegida, uma estimativa é de que epidemias iniciadas poderiam chegar a ter 25% de letalidade (BREMAN; HANDERSON apud LEVI *et al.*, 2002).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de agentes biológicos para fins não pacíficos percorreu a história da humanidade. Desde os tempos mais antigos nos quais não havia o conhecimento da existência de microrganismos como agentes etiológicos, a tentativa de enfraquecer o inimigo através de promoção de doenças já existia, ainda que parcamente. Na atualidade, essa intenção se manteve aliada ao grande conhecimento existente sobre tais agentes, e talvez por este mesmo motivo, o medo despertado com a possibilidade de sua utilização seja ainda maior. Com os recursos atuais providos por avanços biotecnológicos, o manuseio e dispersão de agentes patogênicos foram facilitados, tornando essa prática, uma estratégia terrorista ou de guerra aprimorada, muitas vezes de destruição em massa.

A probabilidade de um evento desses ocorrer é mínima, no entanto, é necessária uma preparação para este tipo de eventualidade. Ataques bioterroristas são difíceis de prever, prevenir e detectar, e requerem, portanto uma atenção maior do Estado. Uma das principais preocupações está relacionada ao suporte à população, pois um atentado deste tipo é capaz de despertar pânico e insegurança. Os agentes biológicos empregados geralmente são os que possuem altas taxas de mortalidade, morbidade e facilidade de transmissão, como os

exemplos estudados nesta monografia, que além de serem os classificados entre os mais importantes pelo CDC, contribuem para o medo de uma população despreparada para este tipo de evento.

De grande importância na luta contra o bioterrorismo é a preparação da população e das entidades responsáveis. Um serviço associado à inteligência e investigação para detecção de surtos e agentes, associado a uma resposta adequada e breve, para determinar a melhor forma de bloqueio na transmissão e o alerta rápido com informações relevantes àqueles que necessitam liberar uma resposta, é condição de extrema necessidade.

Os profissionais de saúde de todos os níveis deverão manter um forte índice de suspeita para microrganismos associados ao bioterrorismo, não só para facilitar o rápido diagnóstico, mas para iniciar um tratamento empírico precocemente. Estes profissionais devem ter preparo para situações emergenciais desse nível.

Para que esses fatores sejam cumpridos existe a necessidade de uma melhor formação dos profissionais e da criação de um plano de alerta de ataques ou ameaças com o objetivo de permitir a troca de informações entre o estado e as comissões municipais e/ou estaduais, bem como o pessoal de serviço de saúde que geralmente trabalha na linha de frente nestes episódios.

A existência de um plano efetivo de contingência no Brasil na área da saúde para casos de bioterrorismo é desconhecida pelos autores. Este é um país onde não há aparentemente conflitos políticos com outros povos, todavia achamos de grande importância haver uma tomada de consciência neste sentido já que brevemente receberemos em nosso país pessoas de várias nações, inclusive que podem possuir algum conflito entre si.

É da opinião dos autores, a necessidade de se repensar o atual sistema de saúde, visando propiciar uma resposta mais rápida a possíveis casos de bioterrorismo que possam vir a ocorrer em nosso território, não esquecendo o importante papel de nossas forças armadas e da polícia, já que se trata de ato criminoso. Portanto, acreditamos que a Saúde deverá, nestes casos, contar com auxílio não só do estado, mas de várias entidades de proteção civil e da própria população que uma vez instruída e informada de forma adequada pode auxiliar prevenindo a disseminação de algum agente.

Espera-se que este trabalho lance, inicialmente, a curiosidade sobre o tema a outros colegas da área da saúde e seja o início de uma semente de questionamento e alerta sobre uma

possibilidade que embora pareça distante à maioria dos olhos, pode ser uma realidade para a qual necessitamos nos preparar melhor.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Maria Eneida de. **Guerra e desenvolvimento biológico: o caso da biotecnologia e da genômica na segundametade do século XX**. Rev Bras Epidemiol, 2006; 9(3): 264-82. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v9n3/01.pdf>> Acesso em: 10 nov. 2012.

ALOUF, J. E.; POPOFF, M. R. **The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins**. 3<sup>o</sup>ed. Elsevier Ltd, 2006.

BRAGA, G. C. S. **Bioterrorismo**: Proposta de um Plano de Contingência Hospitalar à Implementar uma Face a uma Ameaça. 2011. Dissertação (Mestrado em Medicina de Catástrofe) Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2011.

BRASIL. Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011. Disponível em <[http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/portaria/DNCMS\\_Port104jan2011.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/portaria/DNCMS_Port104jan2011.pdf)> Acesso em 18 dez. 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. **Classificação de Risco dos Agente Biológicos**. 2<sup>o</sup> ed. Editora MS, 2010. Acesso em 10 jan. 2013. Disponível em: <[http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/classificacao\\_risco\\_agentes\\_biologicos\\_2ed.pdf](http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/classificacao_risco_agentes_biologicos_2ed.pdf)>

BROOKS, G. F.; CARROLL, K. C.; BUTEL, J. S.; MORSE. S. A. **Jawets, Melnick e Adelberg: Microbiologia Médica** . 24<sup>o</sup>ed., McGraw-Hill Interamericana doBrasil Ltda, 2009

CARDOSO, D. R.; CARDOSO, T. A. O. **Bioterrorism: data of a recent history of risks and uncertainties**. Ciênc. saúde coletiva. 2011, vol.16, suppl.1, pp. 821-830. ISSN 1413-8123. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16s1/a13v16s1.pdf>> Acesso em: 10 nov. 2012.

CARDOSO, T. A. O. **Análise da Construção da Competência do Brasil em Direção ao Laboratório de Contenção Máxima**: realidades e perspectivas. Dissertação de Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2008 Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/4381/2/335.pdf>> Acesso em: 11 nov. 2012.

CDC. **Bioterrorism: Agents/Disease**. 2009. Disponível em: <<http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp>> Acesso em: 10 out. 2012.

\_\_\_\_\_. **Bioterrorism: Overview**.2009. Disponível em: <<http://www.bt.cdc.gov/bioterrorism/overview.asp>>. Acesso em: 19 nov 2011.

CHRISTOPHER, G. W.; CIESLAK, T. J.; PAVLIN, J. A. & EITZEN Jr., E. M. **Biological warfare. A historical perspective**. JAMA, 1997; 278(5):412–417. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9244333>> Acesso em 17 maio 2012.

CRONIN, Audrey Kurth. **Terrorist Motivations for Chemical and Biological Weapons Use**: Placing the Threat in Context. Defense & Security Analysis, v. 20, n. 4, p.313-320, 2003. Disponível em: <<http://www.fas.org/irp/crs/RL31831.pdf>> Acesso em 18 dez. 2012.

DAVIS, B. *et al.* **Microbiologia**: virologia. São Paulo, SP: Ed. Edart, 1973. v.4.

DEMECHELI, V.; RIVETTI, D.; DEEKS, J. J.; JEFFERSON, T.; PRATT, M. **The effectiveness and safety of vaccines against human anthrax: a systematic review.** Vaccine. Vol. 16, No. 9110. pp. 860-684. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9682332>>. Acesso em 1 dez. 2012.

FEIJÓ, R. B.; SÁFADI, M. A. P. **Imunizações: três séculos de uma história de sucessos e constantes desafios.** J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S1-3. Disponível em: <[http://www.jped.com.br/conteudo/06-82-S1/port\\_print.htm](http://www.jped.com.br/conteudo/06-82-S1/port_print.htm)> Acesso em 9 jan. 2013.

FRASER, MF; FISHER,VS. **Elementes of Efective Bioterrorism Preparedness: A Plannig For Local Public Health Agencies.** Jan. 2001. Disponível em: <[http://bioterrorism.slu.edu/bt/key\\_ref/NACCHO/effective.pdf](http://bioterrorism.slu.edu/bt/key_ref/NACCHO/effective.pdf)>. Acesso em 9 dez. 2012.

GLOBO. Organização Mundial de Saúde vai decidir o destino das populações de varíola. **O Globo.** Página online, 16 maio 2011. Disponível em: <<http://oglobo.globo.com/saude/organizacao-mundial-de-saude-vai-decidir-destino-das-populacoes-de-variola-2769191>> Acesso em 10 dez. 2012.

HIGGIENS, J.A.; COOPER, M.; SCHROEDER-TUCKER, L.; BLACK, S.; MILLER, D.; KARNS, J.S.; MANTHEY, E., BREEZE, R. e PERDUE, M.L. **A Field Investigation of Bacillus anthracis Contamination of U.S. Department of Agriculture and Other Washington, D.C., Buildings during the Anthrax Attack of October 2001.** Applied and environmental microbiology, Jan. 2003, p. 593–599. Vol. 69, No. 1. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12514046>>. Acesso em 10 dez. 2012.

HOCHMAN, G. **Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil.** Ciênc. saúde coletiva [online]. 2011, vol.16, n.2, pp. 375-386. ISSN 1413-8123. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000200002>> Acesso em 10 nov. 2012.

KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; SCHRECKENBERGER P.C.; & WIN JR., W.C. **Diagnóstico Microbiológico.** 5a edição. Ed. MEDSI. 2001.

LEVI, G. C.; KALLAS, E. G. Varíola, sua prevenção vacinal e ameaça como agente de bioterrorismo. Rev. Assoc. Med. Bras. [online]. 2002, vol.48, n.4, pp. 357-362. ISSN 0104-4230. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v48n4/14209.pdf>> Acesso em 20 out. 2012.

MIMS, C.; PLAYFAIR, J.; ROITT, I.; WAKELIN, D.; WILLIAMS R. **Microbiologia Médica,** 1a edição brasileira, Ed. Manole Ltda., 1995.

MELNICK, A. L.. Cap 2: Biological Terrorism IN: **Biological, Chemical, And Radiological Terrorism.** Emergency Preparedness and Response for the Primary Care Physician. Springer, NY, 2007, 7-109.

NEGUT, M. Risk Assessment and Risk Communication Strategies. **In: Bioterrorism Preparedness.** Nato Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology, 2007, Part III, p.195-203.

PEREIRA, M. E. C. ; SILVA, A. C. P. ; JURBERG, C. ; BORBA, C. M. **Sistema governamental brasileiro de informações e segurança frente a atentados bioterroristas.** R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde. Rio de Janeiro, v.6, n.2, Jun., 2012. Disponível em :

<<http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/522/1031>> Acesso em : 10 dez. 2012.

PILE, J. C.; MALONE, J. D.; EITZEN, E. M.; FRIEDLANDER, A. M. **Anthrax as a Pontencial Biological Warfare Agent**. Arch. Intern. Med. Vol 158, Mar 9,1998. Disponível em: <<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=191575>>. Acesso em 12 out. 2012.

PLOTKIN, S. L.; PLOTKIN, S. A. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. **Vaccines**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 1-16

SIH, T. M. . **Bioterrorismo: onde estamos e para onde vamos?** Pediatría Moderna, p. 81-85, 2002. Disponível em : <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=1851](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1851)>. Acesso em : 10 dez. 2012,

SILVA, L. J. **Guerra biológica, bioterrorismo e saúde pública**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 17(6):1519-1523, nov-dez, 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2001000600036](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000600036)> Acesso em 12 nov. 2011.

SCHATZMAYR, H. G.; CABRAL, M. C. **A Virologia no Estado do Rio de Janeiro: Uma Visão Geral**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz. 2009.

SHANE, S. F.B.I., Laying Out Evidence, Closes Anthrax Case. **New York Times**. Nova York, página A1, 20 fev. 2010. Disponível em: <<http://www.nytimes.com/2010/02/20/us/20anthrax.html?pagewanted=all>> Acesso em 10 nov. 2012.

SILVEIRA, A. J. T.; MARQUES, R. C. **Sobre a varíola e as práticas da vacinação em Minas Gerais (Brasil) no século XIX**. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2011, vol.16, n.2, pp. 387-396. ISSN 1413-8123. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n2/v16n2a03.pdf>>. Acesso em 5 dez. 2012

RODRIGUES Jr., W. R ; SILVA, P. R.Q. **Armas Biológicas: Uma Visão Geral**. 2010. Disponível em: <<http://www.cppls.ucg.br/ArquivosUpload/1/File/V%20MOSTRA%20DE%20PRODUO%20CIENTIFICA/SAUDE/88.pdf>> Acesso em 10 dez. 2012.

TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F.; GOMPERTZ, O.F.; CANDEIAS, J.A.N. **Microbiologia**. 4a edição. São Paulo, Ed. Atheneu, 2004.

TUTUNJI, V. L. **Guerra Biológica, uma revisão**. Universitas Ciências da Saúde - vol.01 n.01 - pp. 105-139, 2008. Disponível em: <<http://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/index.php/cienciasaude/article/view/500/321#>> Acesso em: 10 nov. 2012.

RABINOVITCH, L.; LOURENCO, M. C. **Bacillus anthracis, pós e bioterrorismo**. J. Bras. Patol. Med. Lab. [online] vol.39, n.1, pp. 49-49. ISSN 1676-2444, 2003. Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v39n1/v39n1a09.pdf>> Acesso em: 17 maio 2012.