

Amanda Fukuyoshi Barbosa

**USO DE MICRORGANISMOS E/OU TOXINAS COM
POTENCIAL DE USO COMO ARMA BIOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso em forma de
artigo elaborado sob orientação do Prof. Dr.
Paulo Roberto Queiroz.

Brasília

28 de junho de 2016

USO DE MICRORGANISMOS E/OU TOXINAS COM POTENCIAL DE USO COMO ARMA BIOLÓGICA

Amanda Fukuyoshi Barbosa¹

Prof. Dr. Paulo Roberto Queiroz²

Resumo

O bioterrorismo é um método de ataque com armas biológicas que vem sendo utilizado há muito tempo e é uma preocupação mundial devido a alta taxa de mortalidade causada pelos microrganismos utilizados. O antraz, a toxina botulínica, o ebola, a ricina e a peste são agentes que já foram utilizados antes e causaram inúmeras mortes, por isso os países do mundo inteiro aumentaram a segurança nas exportações e a proteção nos laboratórios e para os trabalhadores que manuseiam esse tipo de agente. Esses potenciais agentes biológicos podem ser utilizados no bioterrorismo, especialmente no Brasil, no qual há recursos potenciais de uso e oportunidade como as Olimpíadas de 2016 para o ataque. Cada agente biológico age de maneira diferente e nem todos possuem vacina, por isso o diagnóstico rápido é essencial para evitar a progressão da doença. Os ataques bioterroristas são de extrema importância em âmbito mundial, pois podem ser confundidos com surtos naturais.

Palavras-chave: bioterrorismo, toxina, ricina, antraz, ebola, botulismo.

¹ Estudante de Biomedicina do UniCEUB.

² Doutor em Biologia Animal – UnB. Professor do curso de Biomedicina do UniCEUB.

THE USE OF MICRORGANISMS AND/OR TOXINS WITH POTENTIAL OF USE AS BIOLOGICAL WEAPON

Amanda Fukuyoshi Barbosa¹

Prof. Dr. Paulo Roberto Queiroz²

Abstract

Bioterrorism is a method of attack with biological weapons that is being used for a long time, and it is a global concern due the high mortality rate caused by the microorganisms. Anthrax, botulinum toxin, Ebola, ricin and plague are agents that had already been used and caused countless deaths, that's why countries all over the world increased the security in the exportations, and the protection in labs and for workers that handle with these kind of agent. These potential biological agents can be used in bioterrorism, especially in Brazil, where there are potential resources of use, and opportunity like the Olympic Games of 2016 for the attack. Each one of the agents acts differently and not all of them has vaccine, because of that the quick diagnosis is essential to avoid the progression of the disease. The bioterrorist attacks are extremely important worldwide because they can be mistaken with natural outbreaks.

Key-words: bioterrorism, toxin, ricin, anthrax, ebola, botulism.

¹ Student of Biomedical Science of UniCEUB.

² Doctor in Biology – UnB. Teacher of Biomedical Science of UniCEUB.

1 INTRODUÇÃO

Bioterrorismo é o uso de microrganismos e/ou toxinas como armas biológicas, ou seja, eles são usados com o intuito de propagar doenças, agredir ou até matar um ou vários seres vivos dependendo dos recursos utilizados (RAMBAUSKE; CARDOSO; NAVARRO, 2014).

O bioterrorismo é o uso de agentes biológicos como arma biológica. De acordo com Kortepeter (1999, p. 424), bioterrorismo é o uso de “violência em nome da política, religião, ecologia ou outra causa ideológica sem referência à moral ou justiça política da causa”. Enquanto para Guillemin (2005) o bioterrorismo é o uso com propósito militar de agentes biológicos ou toxinas que são utilizados para matar, incapacitar e causar dano seja permanente ou não. Já armas biológicas são os microrganismos, agentes biológicos e toxinas, além de equipamentos que podem ser utilizados de modo hostil, como por exemplo bombas e aerossol, onde esses se disseminam pelas correntes de ar em vez de cair no chão. Kortepeter (1999) fala também que a probabilidade de acontecer um ataque bioterrorista é maior por causa da proliferação de armas biológicas.

De acordo com Grisolia (2013), há diversas causas que podem gerar um conflito entre as pessoas como o país, a cultura, a política, a ciência, a religião, a economia, a etnia e a arte, pois cada um possui suas crenças e verdades e podem querer impô-las aos outros.

Rambauske, Cardoso e Navarro (2014), assim como Silva (2001), afirmam que há relatos de bioterrorismo há muito tempo para fins pessoais ou de um grupo, nos quais eram realizadas sabotagens e assassinatos para atingirem um determinado objetivo. Antigamente somente algumas pessoas conseguiam utilizar esse recurso por causa do conhecimento técnico necessário para utilizá-las sem acabar prejudicando ou matando pessoas que não eram de interesse. Hoje em dia com a ajuda de estudos epidemiológicos e microbiológicos e com a evolução da biotecnologia, já é mais fácil conseguir desenvolver ou manipular esse tipo de arma.

Desde muito tempo o bioterrorismo é conhecido e utilizado pelo homem. Silva (2001) relata que homens primitivos contaminavam flechas com fezes de animais para atacar o inimigo. Ele também fala a respeito de algumas das pragas do Egito descritas no Êxodo como a febre catarral ou língua azul e a peste equina africana, que podem ser

consideradas armas biológicas, pois tinham características semelhantes aos ataques bioterroristas.

Christopher e colaboradores (1997) falam a respeito de alguns tipos de ataques como a contaminação com animais mortos em poços, reservas e outras fontes de água entre populações inimigas. O lançamento de cadáveres das pessoas que morreram por causa da Peste Negra foi uma das causas da propagação da peste na Europa em 1346, assim como, a Peste Bulbônica na Idade Média (RAMBAUSKE; CARDOSO; NAVARRO, 2014).

A utilização de armas biológicas foi crescendo e ficando mais conhecida. Durante a guerra Franco-Indiana em 1763, um comandante das forças britânicas e um capitão que era subordinado a ele mandaram cobertores e lençóis utilizados por pacientes com varíola de um hospital no Reino Unido para tribos de nativos-americanos. A contaminação pela via respiratória foi mais eficaz que a contaminação pelos cobertores e lençóis (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Davidson (2005) informa que na época da Primeira Guerra Mundial (1914 – 1918) alemães e franceses tinham o intuito de obter mais potencial de destruição em massa pelas armas biológicas, por isso isolaram, fizeram cultura e identificação das bactérias *Pseudomonas mallei* e *Bacillus anthracis*. Ele também comenta a respeito de programas organizados incorporando preparações ofensivas e defensivas nos quais os primeiros a estabelecerem esses programas foram a França, o Japão e a URSS, mas os países obtiveram dificuldades em separar os dois tipos de pesquisa. Foram achadas importantes provas que a Alemanha teria desenvolvido um programa com armas biológicas ainda durante a Primeira Guerra Mundial (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Conforme o passar dos anos, principalmente os militares queriam saber mais a respeito da utilização das armas biológicas e, por isso começaram estudos relacionados ao desenvolvimento, a dispersão e os efeitos dessas armas. Durante a Segunda Guerra Mundial, alemães testaram bactérias não patogênicas. Primeiramente, as pesquisas biológicas eram em conjunto às pesquisas de armas químicas, até que em 1940 foi fundado o primeiro laboratório de armas biológicas. O Japão, que havia fundado um programa de pesquisa de armas biológicas, já havia conseguido desenvolver diversas bombas biológicas no ano de 1940, as quais foram testadas mas não demonstraram eficácia o suficiente para os japoneses. Depois de mais testes, por volta de 1937 e 1945, o Japão atacou a China e a URSS (DAVIDSON, 2005).

Segundo Christopher e colaboradores (1997), na época da Segunda Guerra Mundial os países aliados fizeram armas biológicas para atacar a Alemanha e os testes foram próximos a costa da Escócia, o que causou uma grande contaminação de *Bacillus anthracis* na região. E na metade do século XX, no período da Guerra Fria, países como Estados Unidos, China, Coréia do Norte, União Soviética, Japão e Alemanha desenvolveram ainda mais suas armas biológicas. Isso fez com que os países se acusassem de causar uma guerra biológica. Na Guerra do Vietnã (1959 – 1975), houve o uso de estacas de madeira ou bambu contaminadas com fezes, também conhecidas como estaca punji.

No ano de 1979 em Sverdlovsk (agora conhecida como Ekaterinburg), Rússia, aconteceu uma epidemia de antraz entre as pessoas que moravam perto da zona militar de microbiologia soviética. A zona epidêmica era de cerca de 50 quilômetros de distância e por causa da bactéria houveram muitas mortes. Alguns anos depois, em Oregon, houve uma contaminação pela bactéria *Salmonella typhimurim* nas saladas de alguns bares da cidade. A contaminação foi intencional e feita por terroristas. (CHRISTOPHER *et al.*, 1997).

Por causa desses diversos atentados conhecidos e ainda os que não foram historicamente relatados, foram feitos tratados, convenções e acordos internacionais com intuito de diminuir os ataques bioterroristas, entre eles se destacam o Protocolo de Genebra (1925) e a Convenção para a Proibição de Armas Bacteriológicas (Biológicas) e Toxinas e sua Destruição (CPAB). A continuação de criação dos programas de pesquisa de armas biológicas ainda era possível pois não foram feitas inspeções e ninguém tinha o controle de desarmamento dos países que faziam parte dos tratados (RAMBAUSKE; CARDOSO; NAVARRO, 2014).

Rambauske, Cardoso e Navarro (2014) associam a intencional disseminação de esporos de antraz pelo sistema postal americano e o atentado ao World Trade Center em 2001. Isso foi um dos casos relatados mais recentes, que por causa dele a palavra “bioterrorismo” está mais frequente no vocabulário das pessoas (CARDOSO; CARDOSO, 2011). Grisolia (2013) sugere que um aluno cursando ciências biológicas ou genética molecular com mestrado ou doutorado é capaz de identificar, isolar, clonar e multiplicar um gene. Além disso, o autor também afirma que o mercado de hoje ajuda nesse ponto, pois há mais de 2.500 produtos desenvolvidos com a biotecnologia que são utilizados diariamente por diversos profissionais e alunos.

O objetivo deste trabalho foi descrever os principais microrganismos e/ou toxinas que são usados como armas biológicas.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado na forma de revisão bibliográfica do tipo narrativa. Segundo Rother (2007) a revisão narrativa é aquela que descreve e discute um certo assunto. Possui uma visão mais ampla no desenvolvimento, por isso há análise de publicações na literatura de livros, artigos de revistas e periódicos, artigos e livros eletrônicos, entre outros. O autor pode analisar criticamente as publicações encontradas, já que ele estará obtendo ou atualizando conhecimento do assunto em questão. Uma revisão narrativa é considerada qualitativa e não quantitativa, pois sua metodologia não deixa que os dados sejam reproduzidos, além de não responderem questões específicas.

As bases de dados utilizadas para as pesquisas foram SciELO, Ebsco, Pubmed e BIREME, além do Google Acadêmico. O período da busca dos dados utilizados foi de 1997 a 2016, utilizando artigos mais antigos como base histórica e os mais novos como pontos de interesse, tanto no idioma inglês como português.

Os descritores utilizados para a busca de artigos e materiais para esse trabalho foram: bioterrorismo, armas biológicas, guerra biológica, ricina e saúde pública. Os mesmos foram utilizados na língua inglesa.

3 DESENVOLVIMENTO

Mellehovitch (2004) diz que bioterrorismo é um tipo de terrorismo. Cardoso e Vieira (2015) falam que a CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) descreve o bioterrorismo como uma disseminação deliberada de agentes biológicos a fim de causar pânico, doença e/ou morte em humanos ou qualquer outro ser vivo. De acordo com o Quadro 1, pode-se observar a diferença entre bioterrorismo e desastres naturais como, por exemplo, furacão, terremoto e tornado (URSANO; NORWOOD; FULLERTON, 2004).

Cardoso e Cardoso (2011) falam que, de acordo com a CDC, os agentes biológicos causam risco às pessoas por causa da sua letalidade e por serem altamente infecciosos e patogênicos, podendo causar um abalo na economia e pânico na sociedade. Eles podem ser encontrados na natureza ou podem ser fabricados em

laboratórios por meio de modificações genéticas e seu principal elemento para utilização é a surpresa (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Os agentes que possuem potencial de serem utilizados nos ataques bioterroristas são *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Clostridium botulinum*, *Ricinus communis*, *Francisella tularensis*, *Orthopoxvírus variolae*, entre outros. Estes agentes biológicos são pertencentes a categoria A (CARDOSO; CARDOSO, 2011). Cardoso e Vieira (2015) abordam que a CDC divide os agentes biológicos em três categorias, A, B e C, de acordo com sua potencialidade, virulência, patogenicidade, resistência, forma de transmissão, letalidade, entre outros.

Quadro 1: Semelhanças e diferenças entre bioterrorismo e desastre natural.

Dimensão	Bioterrorismo	Desastre Natural*
Ameaça/risco	Disseminado	Local
Conhecimento/médicos	Baixo	Alto
Preparação da saúde pública	Baixo	Moderado
Fase de impacto	Início Lento	Repentino
Duração	Crônico	Agudo
Fraudes/imitações	Sim	Não
Percepção de segurança alterada	Disseminado	Local
Confiança nas autoridades alterada	Alto	Moderado

*Por exemplo furacão, tornado e terremoto.

Fonte: Adaptada de Ursano, Norwood e Fullerton (2004).

A CDC também deve ajudar na detecção, diagnóstico, resposta e prevenção das doenças causadas pelo bioterrorismo, assim como, foi feito no atentado em 2001 (MELLEHOVITCH, 2014), pois a descoberta do agente pode demorar dias enquanto a população está em pânico e medo (CARDOSO; VIEIRA, 2015). A CDC-USA possui um banco de informações relacionados aos agentes biológicos mais conhecidos e utilizados no bioterrorismo, já que os Estados Unidos são um dos principais alvos de ataque (GRISOLIA, 2013).

Um agente bioterrorista para ser considerado eficaz é necessário ter certas características como ser patogênico para os seres vivos e obter um efeito satisfatório mesmo quando utilizado em baixas quantidades, ser estável no meio ambiente, ter a

capacidade de ser transmitido via aerossol, seja difícil de diagnosticar ou de tratar e consiga acarretar índices elevados de mortalidade e morbidade (CAYA; AGNI; MILLER, 2004). Além disso, o agente deve ser de fácil produção e estocagem. Para facilitar a ação do agente biológico, a população a ser atingida deve possuir imunidade inadequada e acesso limitado ao tratamento. Hoje em dia, as armas biológicas são mais difíceis de serem detectadas, muitas vezes são mais baratas do que as armas tradicionais, se espalham de forma eficaz principalmente via aerossol e ainda geram pânico e medo na população (ZAPANTA; GHORAB, 2014).

Algumas doenças causadas por esses agentes biológicos são encontrados no Brasil. Cabe aos profissionais de saúde estarem preparados e treinados para conseguirem identificar os agentes o mais rápido possível para que o diagnóstico clínico seja feito e a situação seja controlada (CARDOSO; CARDOSO, 2011). Os profissionais também devem fazer a descontaminação do(s) local(is) afetado(s) para que não ocorra uma propagação maior da doença e nem que haja uma recontaminação no local após o período do ataque (HENDERSON, 1998). Além disso, o governo deve ter planos para caso isso ocorra, além de dar informações importantes para a população para ajudar na prevenção, organização, controle do caos e comportamento e, também, deve estar preparado economicamente para os gastos com ambulâncias, medicamentos, leitos em hospitais, dentre outros aparatos (URSANO; NORWOOD; FULLERTON, 2004).

3.1 *Bacillus anthracis* – ANTRAZ

O antraz é uma zoonose endêmica em áreas agrícolas entre herbívoros causada pela bactéria *B. anthracis*, que é um bacilo Gram positivo, aeróbico e formador de esporos (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Alqurashi (2013) acrescenta que a bactéria também é sem motilidade e é capaz de crescer rapidamente em ágar sangue a 37 °C. Os esporos formados pelo *B. anthracis* é considerado uma forma de resistência da bactéria, pois os esporos podem sobreviver por anos no ambiente (SCHATZMAYR; BARTH, 2013), porém a bactéria não sobrevive por muito tempo fora do hospedeiro (INGLESBY *et al.*, 1999). Segundo Cardoso e Vieira (2015) os esporos medem cerca de 1 a 1,5 µm de largura por 3 a 10 µm de comprimento e Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) descrevem que os esporos só conseguem ser formados na presença de oxigênio.

Os esporos, que são resistentes ao calor, desidratação, alguns desinfetantes e radiação ultravioleta (CARDOSO; VIEIRA, 2015), podem ser encontrados no solo naturalmente (ALQURASHI, 2013). Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010), assim como, Alqurashi (2013), informam que o antraz ainda é uma doença endêmica em alguns lugares no mundo. De acordo com Inglesby e colaboradores (1999), eventos de bioterrorismo com antraz já acontecem há 80 anos. Por exemplo, Schatmayr e Barth (2013) dizem que o antraz foi utilizado na Primeira Guerra Mundial provocando contaminação por um longo período e distância na Europa. Outro caso foi a liberação de aerossol acidental de um laboratório em Sverdlovsk (agora Ekatarinburb), na Rússia em 1979 onde a epidemia se espalhou por cerca de 4 quilômetros do laboratório e causou diversas mortes (CARDOSO; VIEIRA, 2015).

O mais recente caso de antraz foi em Nova York em 2001, quando diversas cartas com esporos de antraz foram enviadas a políticos e jornalistas resultando em diversas pessoas infectadas e algumas mortes (BARRAS; GREUB, 2014). Segundo Inglesby e colaboradores (1999), hoje em dia, o Iraque tem um laboratório que produz e faz armas utilizando o antraz. *B. anthracis* está incluído na categoria A, ou seja, é de alto risco pois pode afetar a saúde pública, é facilmente disseminado e possui alta taxa de letalidade (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Entretanto, não há na literatura relatos de disseminação de pessoa para pessoa (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). Zapanta e Ghorab (2014), bem como, Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) falam que o nome antraz vem do grego “anthrakis” que significa carvão, pois o nome se dá por causa da crosta negra que é formada na forma cutânea da doença.

B. anthracis possui alguns fatores de virulência principais. Estes fatores correspondem a um polipeptídeo capsular antifagocítico e toxinas (CARDOSO; VIEIRA, 2015). A toxina é composta por três proteínas que são conhecidas como toxina letal, toxina do edema e antígeno protetor. A toxina do edema tem a função de inibir a fagocitose, enquanto a toxina letal causa a lise dos macrófagos e a morte por um mecanismo desconhecido. Já o antígeno protetor se liga na superfície do receptor da célula expondo o local de ligação para que as exotoxinas ajam. É necessário que os fatores sejam combinados para que o mecanismo de virulência funcione, pois, as exotoxinas sozinhas não são tóxicas (ALQURASHI, 2013). Cardoso e Vieira (2015) ainda dizem que essas toxinas são responsáveis pelas principais manifestações clínicas, isto é, hemorragia, edema, necrose e morte.

De acordo com Adalja, Toner e Inglesby (2015), a doença se dá através de animais herbívoros que ingerem esporos existentes no solo que germinam no intestino do animal. Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) falam que depois de ingerirem, os animais desenvolvem bacteremia devido a contaminação. Segundo Inglesby e colaboradores (1999) os esporos germinam em ambientes ricos em aminoácidos, glicose e nucleosídeos, como o sangue por exemplo. Schatzmayr e Barth (2013) dizem que quando os esporos estão dentro do organismo, eles voltam para a forma bacteriana original por causa da sua maior capacidade de reprodução, então eles se multiplicam na corrente sanguínea consumindo o oxigênio do sangue. Seres humanos e animais carnívoros são considerados hospedeiros acidentais por serem contaminados apenas quando entram em contato com animais infectados ou seus produtos, sendo o maior risco de contágio via inalação (CARDOSO; VIEIRA, 2015).

Quando o animal infectado com *B. anthracis* morre, sua carcaça continua infectada e ao se decompor, os esporos da bactéria podem ir para o solo novamente e, assim, fechando um ciclo (THAVASELVAM; VIJAYARAGHAVAN, 2010). Alguns fenômenos naturais como chuva, inundações e terremotos, tal como a manipulação do solo pelos agricultores pode iniciar um novo ciclo e, também, espalhar os esporos fazendo com que a contaminação se disperse (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Schatzmayr e Vijayaraghavan (2010) afirmam que as bactérias quando estão em forma de esporos são mais fáceis de serem transportadas em alta concentração e pureza sem causar suspeita, o que é uma vantagem para os bioterroristas.

Há três tipos conhecidos de antraz, que são caracterizados devido ao seu meio de entrada, são eles cutâneo, gastrointestinal e por inalação. Um quarto tipo foi reconhecido depois de um surto na Europa relacionado à injeção de heroína, o tipo via injeção (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). O tipo cutâneo é considerado mais comum e o menos letal das formas de antraz conhecidas (INGLESBY *et al.*, 1999) ocorrendo em 95% dos casos naturais (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Adalja, Toner e Inglesby (2015) afirmam que ele acontece devido a introdução do esporo quando entra em contato com a pele cortada ou machucada e depois de 1 a 12 dias aparece uma pápula prurítica que desenvolve para uma pústula. Depois disso, essas lesões se transformam em uma crosta preta indolor (THAVASELVAM; VIJAYARAGHAVAN, 2010) que cai em poucas semanas (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Inglesby e colaboradores (1999) dizem que é mais frequente encontrar essas lesões em locais mais

expostos como braços, rosto, mãos e pescoço. O período de incubação é de cerca de cinco dias (CARDOSO; VIEIRA, 2015).

Alqurashi (2013) fala que no antraz cutâneo há a produção de cápsulas antifagocíticas que facilitam a proliferação local e a produção de exotoxina, causando edema e necrose tecidual. O aparecimento das lesões causa coceira (CARDOSO; VIEIRA, 2015) e, também, podem progredir para edema, linfadenopatia, linfangite (inflamação dos vasos linfáticos) com presença de febre, mal-estar, dor de cabeça e leucocitose (ALQURASHI, 2013). Cardoso e Vieira (2015) afirmam que a presença de pus só ocorre quando há alguma infecção secundária por bactéria piogênica. Inglesby e colaboradores (1999) dizem que a taxa de mortalidade na forma cutânea é baixa mesmo sem tratamento.

O tipo gastrointestinal é mais raro, acometendo menos de 1% dos casos de antraz (CARDOSO; VIEIRA, 2015) e é mais encontrado na Ásia e África (INGLESBY *et al.*, 1999). Ocorre depois da ingestão de esporos da bactéria através de carnes de animais contaminados cruas ou que não foram bem cozidas (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015), podendo afetar a parede do íleo, ceco, orofaringe, estômago e duodeno (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Segundo Cardoso e Vieira (2015) existem duas formas clínicas, uma intestinal e outra oro-esofágica. A intestinal tem um período de incubação de um a sete dias e, de acordo com Alqurashi (2013) essa forma é mais comum do que a oro-esofágica, sendo principalmente o epitélio do trato alimentar que é infectado pelos esporos. Pode ocorrer lesões ulcerativas em qualquer lugar no trato intestinal (CARDOSO; VIEIRA, 2015), principalmente estômago, esôfago e duodeno e, assim, causar hemorragia (ALQURASHI, 2013). Essa forma começa com náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e evolui em cerca de 2 dias com aparecimento de febre, acentuação do abdômen, diarreia com sangue, septicemia, hipotensão resultando em necrose grave e podendo levar a morte (CARDOSO; VIEIRA, 2015)

Cardoso e Vieira (2015) informam que a forma oro-esofágica tem um período de incubação de 42 horas e Inglesby e colaboradores (1999) acrescentam que essa forma se dá devido a deposição e germinação dos esporos no trato gastrointestinal superior. A infecção pode causar úlceras esofágicas, linfadenopatia cervical e disfagia. Se acometer o trato gastrointestinal inferior, pode causar dor, vômitos, diarreia com sangue e distensão abdominal (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). A taxa de mortalidade acomete de 25 a 60% dos casos se não tratado e o diagnóstico precoce é demorado

devido aos sintomas inespecíficos (CARDOSO; VIEIRA, 2015) como náuseas, vômitos, mal-estar, diarreia, dor abdominal, astenia, dor de cabeça e febre (ALQURASHI, 2013). Cardoso e Vieira (2015) dizem que nessa forma também podem aparecer linfadenopatia cervical, edema, faringite, disfagia e dor de garganta.

Cardoso e Vieira (2015) dizem que a forma de antraz causada pela inalação é o tipo mais provável de um atentado bioterrorista. Adalja, Toner e Inglesby (2015) afirmam que essa é a forma mais letal do antraz. Esse tipo ocorre devido a inalação dos esporos da bactéria onde os mesmos ficam presos na nasofaringe, nos ductos alveolares ou alvéolos. Depois são fagocitados pelos macrófagos e os que sobreviveram são levados aos linfonodos mediastinais, onde germinam e se multiplicam liberando toxinas (ALQURASHI, 2013). Logo que ocorre a germinação, a doença progride podendo levar a hemorragias, edema e necrose por causa das toxinas liberadas (INGLESBY *et al.*, 1999). Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) falam que as pessoas mais propícias a serem contaminadas são aquelas que trabalham com animais e ambientes que podem conter os esporos de *B. anthracis*, como agricultores, veterinários, técnicos de laboratório e fazendeiros.

A forma inalatória é a mais grave (SCHATZMAYR; BARTH, 2013) pois quando lançado no aerossol, não há cheiro, é invisível a olho nu e ainda é capaz de disseminar por uma distância grande (INGLESBY *et al.*, 1999), além disso, a alta taxa de mortalidade pode chegar até 92% principalmente quando não tratado imediatamente (ALQURASHI, 2013). Alqurashi (2013) diz que esse tipo tem um período de incubação de um a seis dias. Cardoso e Vieira (2015), bem como Adalja, Toner e Inglesby (2015) informam que os sintomas são parecidos com os da influenza, mas quando a doença avança, há presença de febre alta, choque e dificuldade respiratória. Alqurashi (2013) completa que é um processo de duas fases, sendo que a primeira é variável e não é específica e a segunda é caracterizada pelos sintomas respiratórios progressivos como dispneia, baixa concentração de oxigênio no sangue e anormalidades na radiografia do torax, além de meningite e bacteremia.

O tipo via injeção é o mais recentemente encontrado, no qual é caracterizado por lesões na pele semelhantes à de usuários de drogas, porém não formam nenhuma crosta. Progride rapidamente podendo causar meningite e choque e sua taxa de mortalidade chega a 34% (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015).

O tratamento da doença consta em antibióticos como doxiciclina, amoxicilina e ciprofloxacina (CARDOSO; VIEIRA, 2015). Alguns autores diziam que a penicilina seria um bom antibiótico contra o antraz, porém estudos mais recentes mostram que há resistência à penicilina em infecções naturais. Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) acrescentam que a administração de antibióticos é mais eficaz quando utilizados precocemente, pois em estágios mais avançados da doença pode não funcionar como esperado. No tratamento de antraz cutâneo, a administração de antibióticos ajuda a prevenir a evolução da doença, porém não impede a formação da crosta negra (INGLESBY *et al.*, 1999). Também há terapias baseadas em anticorpos conhecidas como raxibacumab, que é um anticorpo monoclonal e imunoglobulina do antraz (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). A utilização de equipamentos de proteção individual e coletivo e o treinamento dos profissionais para os procedimentos e técnicas utilizadas com pacientes infectados são essenciais (CARDOSO; VIEIRA, 2015).

O diagnóstico é dado pela identificação do bacilo em amostras de sangue, líquido pleural, líquido cefalorraquidiano ou tecidos das lesões, por exames imuno-histoquímicos, ELISA e imunofluorescência (CARDOSO; VIEIRA, 2015), cultura de amostra de pele, sangue, líquido pleural e líquido cefalorraquidiano, além da PCR. Entretanto, o diagnóstico definitivo se dá pela cultura de amostras dos pacientes e coloração de Gram (INGLESBY *et al.*, 1999). Inglesby e colaboradores (1999) dizem que o diagnóstico pode atrasar devido a similaridade com outras doenças. Atrasos no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento podem causar diminuição da possibilidade de recuperação (INGLESBY *et al.*, 1999).

A vacina é conhecida como Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA) e é uma vacina intramuscular (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015) que possui proteínas do *B. anthracis* (ALQURASHI, 2013). Alqurashi (2013) diz que a vacina é restrita para pessoas de risco como militares e pessoas que trabalham em laboratórios com antraz ou em áreas endêmicas. Inglesby e colaboradores (1999) falam que hoje em dia não há muitas vacinas para antraz por causa do custo e da raridade de infecção. Pessoas com histórico de antraz e grávidas não são indicadas a receberem a vacina. Além disso, a vacina pode causar efeitos como febre, anafilaxia, calafrios, coceira que dentro de dois dias desaparecem (ALQURASHI, 2013).

Hoje em dia, o antraz é uma doença pouco comum de acontecer, por isso é necessária a notificação imediata quando ocorrer um caso (INGLESBY *et al.*, 1999).

Também é necessário que as pessoas que irão lidar com a bactéria e seus esporos utilizem equipamentos de biossegurança nível 3 (CARDOSO; VIEIRA, 2015), assim como, é importante que os laboratórios e hospitais devam estar preparados para evitar a contaminação de mais pessoas (CRAFT; LEE; ROWLINSON, 2014). Inglesby e colaboradores (1999) falam que é recomendado que os materiais utilizados com pacientes infectados devem ser autoclavados ou incinerados e os corpos de pessoas e animais que morreram por causa de antraz sejam cremados para evitar que os esporos voltem ao solo depois da decomposição podendo, assim, serem disseminados novamente. Cardoso e Vieira (2015) dizem que há alguns parâmetros que podem ser observados para tentar diferenciar um surto natural de um ataque bioterrorista de antraz como, por exemplo, padrões temporais, localização, quantidade de casos, período de incubação, taxa de mortalidade, entre outros.

3.2 *Clostridium botulinum* – BOTULISMO

De acordo com McLauchlin, Grant e Little (2006), a bactéria causadora do botulismo é *Clostridium botulinum*. Essa bactéria possui como características a formação de esporos, é Gram-positiva, anaeróbica e produz uma toxina chamada de toxina botulínica ou neurotoxina botulínica. Arnon e colaboradores (2001) ainda adicionam que ela pode ser encontrada no solo, onde é seu habitat natural e, por isso, pode ser isolada facilmente. A bactéria *C. botulinum* é capaz de crescer em alimentos que são expostos ao oxigênio (DHAKED *et al.*, 2010), que possuem pH mais básico e contém menos sal e açúcar, o que pode causar contaminação através da comida, por exemplo (THAVASELVAM; VIJAYARAGHAVAN, 2010).

A bactéria pode ser classificada em oito sorotipos diferentes, sendo que cada uma produz uma neurotoxina imunologicamente diferente que são denominadas de tipos A, B, C, D, E, F, G e H (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). A neurotoxina do *C. botulinum* é uma das toxinas mais potentes conhecidas pelo homem (CAYA; AGNI; MILLER, 2004), pois um grama da toxina pode matar milhares de pessoas (ARNON *et al.*, 2001). Arnon e colaboradores (2001) falam que, pelo menos, há 60 anos a toxina botulínica vem sendo utilizada como arma biológica e o Japão já foi alvo de bioterroristas em 1990 e 1995, porém a tentativa não foi bem sucedida. O botulismo

foi descrito em 1820 e foi uma das primeiras doenças a existir por meio da contaminação de alimentos (MCLAUHLIN; GRANT; LITTLE, 2006).

Caya, Agni e Miller (2004) dizem que os tipos A, B e F da neurotoxina são codificados por genes localizados no material cromossomal, já a produção dos tipos C, D e E é codificada por genes transportados por bacteriófagos e o gene responsável pelo tipo G está presente no plasmídeo. Arnon e colaboradores (2001) falam que até onde se sabe, a toxina não tem cheiro, gosto ou cor. Os meios mais comuns de acontecer uma contaminação são via inalação e ingestão (HENESSY; ROTZ, 2004), na qual, de acordo com Caya, Agni e Miller (2004), via ingestão é a mais eficiente para causar danos. As toxinas podem causar diferentes tipos de botulismo como o transmitido por alimentos, infantil, transmitido por feridas, via inalação e colonização intestinal (THAVASELVAM; VIJAYARAGHAVAN, 2010).

Caya, Agni e Miller (2004), assim como Dhaked e colaboradores (2010), descrevem o tipo de botulismo que é transmitido pela comida como clássico. Foi a primeira forma da doença a ser descrita e é considerada uma intoxicação e não uma infecção (DHAKED *et al.*, 2010). A comida é contaminada com a neurotoxina produzida pela bactéria e é ingerida pela vítima (CAYA; AGNI; MILLER, 2004), causando principalmente náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal (ARNON *et al.*, 2001). Por isso, é importante saber como foram feitos os alimentos e comprá-los em locais confiáveis (DHAKED *et al.*, 2010).

Outro tipo conhecido de botulismo é o infantil. Caya, Agni e Miller (2004) descrevem esse tipo como intestinal, pois causa uma infecção e intoxicação no trato gastrointestinal da criança devido a ingestão de esporos (geralmente do tipo B) da bactéria que vai germinar e produzir a toxina botulínica já que a microbiota intestinal da criança é mais fraca em comparação a dos adultos. O botulismo infantil é um dos mais diagnosticados nos Estados Unidos desde 1979 e muitos casos passam despercebido por pais e médicos porque a criança não consegue expressar o que está sentindo. Frequentemente é associado ao mel dado à criança e à exposição ao meio ambiente (DHAKED *et al.*, 2010).

Também há o tipo que, de acordo com Dhaked e colaboradores, é análogo ao tétano que se dá por ferimentos. Os autores ainda colocam que é mais comum aparecer em jovens do sexo masculino, pois estes tem mais riscos de sofrerem machucados

traumáticos. Esse tipo de botulismo foi descrito em 1943 e foi considerado raro até 1991. Pode ser associado também ao uso de drogas intravenosas onde o local da injeção da agulha pode ser infectado. Quando ocorre necrose do tecido e anaerbiose como, por exemplo, as que são observadas em um abscesso subcutâneo, a bactéria pode germinar e produzir a neurotoxina causando os mesmos sinais clínicos que ocorrem no botulismo transmitido por alimentos, mas não ocorre os sintomas no trato gastrointestinal (CAYA; AGNI; MILLER, 2004). Arnon e colaboradores (2001) ainda acrescentam que o botulismo causado por feridas causa febre e tem tempo de incubação maior que os outros tipos.

Outros tipos menos comuns são adquiridos pela inalação, colonização intestinal e iatrogênico. O botulismo via inalação não é a forma natural do botulismo, pois é raro (DHAKED *et al.*, 2010) e é considerado um bom método de uso para o bioterrorismo (CAYA; AGNI; MILLER, 2004) por isso é mais utilizado em campos de guerra (DHAKED *et al.*, 2010). O botulismo pela colonização intestinal ocorre em adultos e é considerado a forma adulta do botulismo infantil, pois as bactérias que estão no trato gastrointestinal dos pacientes proliferam e produzem a neurotoxina *in vivo*. Esse tipo é frequentemente encontrado em pacientes que já fizeram alguma cirurgia no trato gastrointestinal, apresentam doença inflamatória intestinal ou fizeram alguma terapia recente com uso de antibióticos (CAYA; AGNI; MILLER, 2004). O tipo mais recente de botulismo encontrado é o iatrogênico já que é resultado do uso da toxina botulínica como terapia ou cosmético ou pela exposição de profissionais à toxina, acidentalmente (CAYA; AGNI; MILLER, 2004). Dhaked e colaboradores (2010) relatam que já houveram casos desse tipo de botulismo por causa do uso de tipos de toxina botulínica que não foram aprovadas para o uso em pessoas.

A toxina é absorvida mais comumente no trato gastrointestinal (CAYA; AGNI; MILLER, 2004), vai para a corrente sanguínea e é levada ao tecido nervoso (ARNON *et al.*, 2001), onde vai inibir a liberação do neurotransmissor acetilcolina para a junção neuromuscular causando a paralisia flácida (MCLAUHLIN; GRANT; LITTLE, 2006). A doença não é contagiosa, ou seja, não pode ser transmitida de pacientes doentes para pacientes saudáveis, somente se houver feridas na pele (CAYA; AGNI; MILLER, 2004). Schatzmayr e Barth (2013) complementam que a toxina pode atravessar lesões superficiais e mucosas, como o trato respiratório por exemplo, e isso

pode fazer com que haja um bloqueio nos nervos essenciais do processo respiratório, fala e deglutição.

Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) falam que a neurotoxina é sensível ao calor, por isso pode ser inativada quando exposta à temperatura de 85 °C ou mais e em pouco tempo, cerca de cinco minutos. Isso praticamente inviabiliza a contaminação de reservatórios de água (SCHATZMAYR; BARTH, 2013). Benoit e colaboradores (2014) falam que a toxina botulínica pertence a classe mais perigosa de armas biológicas, sendo considerada uma das seis mais perigosas que são conhecidas. Isso se dá por causa da sua potência, facilidade de produção e transporte, letalidade e a necessidade de cuidados com as pessoas afetadas (ARNON *et al.*, 2001). Entretanto, Schatzmayr e Barth (2013) dizem que a toxina do tipo C e D naturalmente não causam doença nos seres humanos. Adalja, Toner e Inglesby (2015) afirmam que a toxina do tipo G também não causa doença nos humanos e que a tipo E é mais comumente encontrada em frutos do mar.

Apesar de ser uma toxina extremamente tóxica, foi a primeira toxina biológica a ter licença pela FDA (*Food and Drug Administration*) para poder ser utilizada no tratamento médico (DHAKED *et al.*, 2010) como desordens motoras, mobilidade ocular (BENOIT *et al.*, 2014) e espasmos musculares, além de também ser utilizada com fins cosméticos como botox para evitar as rugas faciais (SCHATZMAYR; BARTH, 2013). Benoit e colaboradores (2014) reforçam que para esse tipo de utilização, é necessário ter atenção para as dosagens para cada paciente, a fim de evitar overdoses e envenenamento.

O principal sintoma do botulismo é a paralisia (MCLAUCHLIN; GRANT; LITTLE, 2006), porém sintomas de disfunção nervo-craniana como diplopia (visão dupla), disfagia (dificuldade de deglutição), dilatação das pupilas e ptoses (queda da pálpebra) podem aparecer a partir de seis horas após a inalação da toxina (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). Além disso, pode ocorrer secura da boca, fala arrastada, oftalmoplegia (paralisia do músculo do olho), fraqueza generalizada (principalmente muscular), hipotonia (diminuição do tônus muscular), dificuldade em respirar (MCLAUCHLIN; GRANT; LITTLE, 2006), disfonia (dificuldade na fala) e paralisia flácida, que é irreversível (ZAPANTA; GHORAB, 2014).

As manifestações clínicas que aparecem nos pacientes, independentemente do tipo de botulismo, são parecidas. Entretanto, podem aparecer de forma mais leve ou

severa dependendo do paciente e da quantidade de toxina que foi absorvida pela circulação (ARNON *et al.*, 2001). Adalja, Toner e Inglesby (2015) afirmam que a doença pode avançar para falência ventilatória, o que, de acordo com Zapanta e Ghorab (2014) pode causar a morte devido a obstrução do ar e paralisia ou mobilidade inadequada do diafragma. Os pacientes não apresentam febre, a menos que desenvolvam uma infecção secundária (MCLAUHLIN; GRANT; LITTLE, 2006) e ficam conscientes, pois a toxina não afeta o parênquima cerebral, mas podem aparentar letárgicos por causa da paralisia bulbar (ARNON *et al.*, 2001).

O diagnóstico do botulismo se dá por cultura e detecção da toxina botulínica no sangue ou materiais contaminados (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). Arnon e colaboradores (2001) falam que pode ser utilizado a PCR para detectar o gene da toxina botulínica, porém o teste não consegue mostrar se o gene é expresso e se a proteína expressa é tóxica. Caya, Agni e Miller (2004) ainda afirmam que se não diagnosticar e tratar o paciente precocemente, as chances de óbito são cada vez maiores. Além disso, deve-se tomar cuidado com o diagnóstico, pois o botulismo pode ser confundido com miastenia gravis ou doença do sistema nervoso central (ARNON *et al.*, 2001).

O tratamento indicado é a administração da anti-toxina derivada de equinos que foi aprovada pela FDA. Há o tipo trivalente, que age contra os três tipos mais comuns da toxina que são A, B e E (ARNON *et al.*, 2001), também há o tipo pentavalente, que age contra os tipos A a E da toxina (CAYA; AGNI; MILLER, 2004), e o tipo heptavalente, que é eficaz contra os tipos A a G (ADALJA; TONER; INGLESBY, 2015). De acordo com Zapanta e Ghorab (2014) a anti-toxina está disponível para militares que trabalham em zona de risco e com ataques bioterroristas. Caya, Agni e Miller (2004) acrescentam que a anti-toxina também está disponível para profissionais que trabalham em laboratórios.

Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) afirmam que por ser derivada de equinos, a anti-toxina pode causar efeitos colaterais como anafilaxia e reações de hipersensibilidade. Arnon e colaboradores (2001) dizem que mulheres grávidas e crianças podem receber a anti-toxina, contudo não se sabe dos riscos que pode acarretar no feto. A intenção do uso da anti-toxina é inativar a toxina circulante do paciente, onde a anti-toxina vai ser administrada pela via intravenosa para neutralizar a toxina que ainda não se ligou nas terminações nervosas, ou seja, que ainda não causou paralisia (MCLAUHLIN; GRANT; LITTLE, 2006). O processo é mais eficaz se a

administração for o mais precoce possível em pacientes afetados (DHAKED *et al.*, 2010).

Uma vez que a paralisia flácida é irreversível, a recuperação depende da síntese de novos axônios e sinapses (ZAPANTA; GHORAB, 2014). McLauchlin, Grant e Little (2006) falam que não é recomendado o uso de antibióticos quando se trata de botulismo causado pela comida porque pode aumentar a liberação da toxina no estômago. Outro método além da anti-toxina que pode ser utilizado é a imunoterapia passiva com imunoglobulina, que é uma imunoglobulina botulínica, ou seja, é uma anti-toxina derivada de humanos (DHAKED *et al.*, 2010), porém não é muito comum.

Apesar da baixa incidência no Brasil (SCHATZMAYR; BARTH, 2013), é importante que haja a notificação imediata pois, um único caso de botulismo já é considerado uma emergência da saúde pública (MCLAUCHLIN; GRANT; LITTLE, 2006). Arnon e colaboradores (2001) reforçam que, a fim de evitar a transmissão da doença, as roupas, objetos e superfícies contaminadas devem ser lavadas com uma solução de alvejante com hipoclorito 0,1%. O índice de fatalidade do botulismo transmitido pelos alimentos chega a 20%, já o infantil é de 15% e o que é transmitido por feridas é de 1% (CAYA; AGNI; MILLER, 2004).

3.3 Ebolavírus – EBOLA

O ebola é um dos agentes biológicos mais virulentos do mundo de acordo com a Organização Mundial de Saúde (PASSI *et al.*, 2015) e, por isso, pertence a categoria A da CDC (CENCIARELLI *et al.*, 2015). Descoberto em 1976 na República Democrática do Congo perto do rio Ebola, é uma zoonose contagiosa sendo que o vírus depende de hospedeiros para replicar e sobreviver (PASSI *et al.*, 2015), mas apesar de ser uma zoonose, a transmissão de pessoa a pessoa também pode ocorrer (ANSARI, 2014). Cenciarelli e colaboradores (2015) dizem que o ebola é uma doença fatal, com alto potencial de disseminação e endêmica no centro da África. Os autores também falam que o vírus pode ter formatos diferentes. Por exemplo, podem ser ramificados, circulares ou em formato de “6” ou de “U”. Ansari (2014) diz que o vírus ebola é um tipo de vírus que fica envolvido por uma cadeia de RNA não segmentada; além disso são pleomórficos e filamentosos, e Passi e colaboradores (2015) completam falando que esse grupo de vírus é o responsável por causar febre hemorrágica viral.

Os primeiros casos aconteceram na África, perto de florestas tropicais dos países Guiné, Libéria, Serra Leoa e Nigéria; porém, a infecção causada pelo vírus ebola só foi considerada uma emergência internacional de saúde pública depois dos surtos ocorridos em 2014 (PASSI *et al.*, 2015). Strauss (2014) ainda coloca que o ebola começou a ser visto como potencial arma biológica depois dos ataques com antraz em Nova Iorque por causa da falta de proteção e preparo contra agentes biológicos perigosos como o vírus ebola. O vírus se replica no hospedeiro e, por isso, não sobrevive fora dele (CENCIARELLI *et al.*, 2015). O hospedeiro natural do ebola não foi confirmado, mas é provável que seja o morcego (PASSI *et al.*, 2015), já que o humano não é considerado hospedeiro natural pois este só é infectado quando entram em contato com animais que possuem o vírus (CENCIARELLI *et al.*, 2015). Cenciarelli e colaboradores (2015) e Passi e colaboradores (2015) descrevem que a transmissão acontece pelo contato direto com fluidos corporais como sangue, fezes, urina, saliva e sêmen de animais ou outras pessoas infectadas, por carnes mal cozidas de animais contaminados e pela via parenteral. Eles ainda falam que as pessoas ficam mais susceptíveis a se contaminarem quando há machucados na pele e membrana mucosa desprotegida. Passi e colaboradores (2015) falam que não há relatos de transmissão pela via aérea e que o período de incubação é de 2 a 21 dias; por isso, as gotículas de tosse ou espirro de uma pessoa doente podem transmitir a doença. Strauss (2014) comenta que macacos saudáveis colocados perto de porcos infectados foram contaminados mesmo sem ter contato direto com fluidos corporais dos porcos.

O vírus vai, primeiramente, suprimir o sistema imune e incapacitar a resposta imune inata, atacando monócitos, macrófagos e células dendríticas (ANSARI, 2014). Atacam também o fígado e a glândula adrenal e depois fibroblastos e hepatócitos, além disso a infecção provocada pelo vírus libera citocinas que irão causar a resposta inflamatória e febre (PASSI *et al.*, 2015). O ebola incapacita também o sistema vascular, atacando as células endoteliais que revestem o interior dos vasos sanguíneos causando hemorragias, hipotensão arterial, podendo levar a choque e depois a morte (ANSARI, 2014). Ansari (2014) diz que a doença se dissemina afetando os linfonodos, fígado e baço e, também, ocorre a apoptose de células linfóides provocando uma linfopenia. O autor ainda diz que com a resposta imune comprometida, o vírus consegue se replicar descontroladamente.

O ebola possui cinco subtipos no qual todos são contagiosos, perigosos e quatro deles causam doença em humanos (ANSARI, 2014). São conhecidos como Zaire vírus (ZEBOV), Sudan vírus (SUDV), Reston vírus (RESTV), Taï Forest vírus (TAFV) e Bundibugyo vírus (BDBV) devido aos locais onde foram encontrados inicialmente. O RESTV e TAFV foram descobertos posteriormente, nos anos 1989 e 1994, respectivamente (CENCIARELLI *et al.*, 2015). Passi e colaboradores (2015) falam que os subtipos possuem virulência e letalidade diferentes, sendo a ordem de malignidade: ZEBOV, SUDV, BDBV, TAFV e RESTV. O ZEBOV é o tipo mais agressivo, foi um dos primeiros a ser descoberto causando maior quantidade de vítimas e mortes e podendo chegar a 90% de mortalidade. O SUDV também foi um dos primeiros a ser descoberto, causou primeiramente a doença em trabalhadores de fábrica que foram expostos ao vírus e possui taxa de mortalidade entre 41 e 65%. Esse surto ocorreu na mesma época que o primeiro surto do ZEBOV e, depois, também houveram outros surtos do SUDV em 1979, 2000 e 2004. O BDBV causou um surto em que mais de 100 pessoas foram infectadas e esse tipo possui taxa de mortalidade de 30%. Já o TAFV ocorreu primeiramente em uma pesquisadora que foi acidentalmente contaminada por um chipanzé morto. O primeiro surto de TAFV ocorreu em 1994 em chimpanzés infectados e depois outro surto em 1995. Até então esse subtipo não apresentou nenhuma morte. E o tipo RESTV é o único que não acomete humanos, porém causa doença em primatas. Foi descoberto mais tardiamente em macacos que estavam sendo levados das Filipinas para Reston. Também ocorrerem casos de surtos na Itália e no Texas, e recentemente, foram achados porcos infectados nas Filipinas. Também não teve nenhuma morte reportada por RESTV ainda (PASSI *et al.*, 2015).

O principal sintoma causado pelo ebola, de acordo com Halfman e Kim (2008) é a febre hemorrágica, porém Cenciarelli e colaboradores (2015), Passi e colaboradores (2015) e Ansari (2014) falam que os sintomas por serem inespecíficos podem ser confundidos com outras doenças como malária, influenza e dengue. No começo o paciente apresenta febre, mal estar, fadiga, dores na cabeça, nos músculos, nas articulações e no abdômen, juntamente com náuseas, vômito, diarreia, coagulopatia, trombocitopenia e leucocitose. Com a progressão da doença, os sistemas respiratório, vascular e neurológico também podem ser afetados, causando erupção máculo-papular, hemorragias, melena, sensibilidade à luz, convulsão, desordens metabólicas e choque. A morte do paciente geralmente é devido ao choque hipovolêmico e a falência de

múltiplos órgãos em cerca de duas semanas após o começo dos sintomas (CENCIARELLI *et al.*, 2015; PASSI *et al.*, 2015; ANSARI, 2014).

Não há vacina ou terapia específica para combater o ebola (CENCIARELLI *et al.*, 2015), porém profissionais já estão desenvolvendo e testando novas vacinas e tratamentos (STRAUSS, 2014). Passi e colaboradores (2015) reforçam a importância do apoio dos parentes e cuidados médicos como manter o paciente hidratado, tomar cuidado e precauções para evitar hemorragias e infecções secundárias e minimizar procedimentos invasivos. O diagnóstico se dá pelo isolamento do vírus por meio da cultura de amostra de tecido do paciente, PCR, ELISA e captura de IgM e IgG (CENCIARELLI *et al.*, 2015; PASSI *et al.*, 2015; ANSARI, 2014). Cenciarelli e colaboradores (2015) falam que o cuidado com os trabalhadores e parentes também é essencial para que a doença não se espalhe, por isso hospitais e laboratórios devem ter proteção e protocolos para esse tipo de infecção.

Com a fatalidade da doença em cerca de 50% e podendo chegar até 90% em surtos, é importante a notificação de qualquer caso de ebola (CENCIARELLI *et al.*, 2015; PASSI *et al.*, 2015). É interessante lembrar que esse tipo de doença tem poder de causar pânico psicossocial e econômico devido a alta letalidade e fácil disseminação (CENCIARELLI *et al.*, 2015). Ansari (2014) e Halfmann e colaboradores (2008) dizem que as pessoas devem utilizar proteção de nível 4 de biossegurança. Países como Estados Unidos e Canadá já estão investindo milhões de dólares em vacinas contra o ebola (STRAUSS, 2014).

3.4 *Ricinus communis* – RICINA

A mamona, ou *Ricinus communis*, é uma planta descoberta primeiramente na Ásia e na África que cresce principalmente em países subtropicais (OLSNES, 2004). O principal produto da mamona é o óleo, que antigamente era utilizado como laxante e lubrificante para rodas. Os países que mais produzem esse óleo são Índia, China e Brasil (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012). Outro produto que se pode obter da mamona é uma toxina que fica na semente conhecida como ricina. Foi descoberta por um estudante na Estônia em 1888 (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012) e considerada como potencial arma química desde 1918 pelos Estados Unidos (AUDI *et al.*, 2005). Pita, Anadón e Larrañafa (2004) apontam que a ricina foi adicionada aos programas de armamento químico e biológico, porém ela não tem capacidade de afetar muitas pessoas ao mesmo

tempo por causa da dificuldade de disseminação. Por isso, a ricina pertence a categoria B da CDC (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012).

A ricina é uma proteína com potente toxicidade considerada desde a Primeira Guerra Mundial como arma biológica apesar de não ter sido utilizada como tal. Entretanto, na Segunda Guerra Mundial alguns países, inclusive os Estados Unidos, produziram mas não utilizaram como arma biológica (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012). SCHEP e colaboradores (2009) dizem que houve relato de uso da ricina na Guerra Fria contra opositores comunistas e que pessoas são intoxicadas por essa toxina desde o século XIX. A intoxicação de pessoas em países nos quais há muita mamona não é raro (OLSNES, 2004), ainda mais que a planta e seus produtos são utilizados como medicamentos por diversos países (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012), desde antigamente até hoje na medicina herbal (OLSNES, 2001), e eles vêm sendo estudados para serem utilizados na quimioterapia contra o câncer, para transplante de medula óssea e em outras pesquisas relacionadas (AUDI *et al.*, 2005). Stirpe (2005) fala que a ricina é utilizada como medicamento por causa da sua capacidade de inibir a replicação do vírus do HIV e do pólio, por exemplo, porém o seu mecanismo antiviral não é totalmente conhecido.

O grau de toxicidade da ricina depende da origem de entrada e da quantidade de toxina no corpo (SCHEP *et al.*, 2009). É uma proteína de fácil acesso e extração, estável, disponível em diversos locais, inclusive no Brasil, e com potencial letal (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012). Schep e colaboradores (2009) falam que a ricina é um dos venenos mais eficazes do reino vegetal, apesar de não ser uma arma de destruição em massa. Segundo Roxas-Duncan e Smith (2012) a ricina tem capacidade de causar pânico na população por causa da sua letalidade. A toxina é solúvel em água, podendo ser utilizada para contaminar reservatórios de água, porém a água misturada com hipocloridrato se mostrou efetiva contra a ricina (SCHEP *et al.*, 2009). Além disso, a ricina é termicamente instável, podendo ser inativada a 80 °C por uma hora. Também não é contagiosa e não há relatos de transmissão de pessoa a pessoa (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012).

Segundo Stirpe (2005) a ricina foi uma das primeiras a ser identificada como proteína inativadora de ribossomo, em inglês conhecida como RIP (Ribosome-Inactivating Protein). As proteínas RIP podem ser divididas em três tipos, a I que não são citotóxicas, possuem baixa capacidade de entrar nas células e inativar os ribossomos

e são constituídas de apenas uma cadeia, a II que facilita a endocitose, são tóxicas e são constituídas de duas cadeias polipeptídicas, e a III que são parecidas com a I, porém são menos comuns (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012). A ricina se encontra na RIP tipo II, pois é formada de duas cadeias polipeptídicas que, quando associadas causam toxicidade a célula, alteração da estrutura e função da membrana celular e leva a apoptose (AUDI *et al.*, 2005). Isso ocorre porque a cadeia B se liga na superfície das células e permite que a cadeia A inative o ribossomo (SCHEP *et al.*, 2009). A cadeia A é um polipeptídeo com atividade enzimática que entra no citosol e inativa o ribossomo e, conseqüentemente, inibe a síntese de proteínas e leva a morte celular (AUDI *et al.*, 2005; STIRPE, 2005; OLSNES, 2004; PITA; ANADÓN; LARRAÑAFA, 2004; OLSNES, 2001). Já a cadeia B é um polipeptídeo com propriedades de lectina, que permite a ligação de glicopeptídeos e glicoproteínas na superfície da membrana da célula, além de possuir um mecanismo que favorece a hemorragia (AUDI *et al.*, 2005; STIRPE, 2005; OLSNES, 2004; PITA; ANADÓN; LARRAÑAFA, 2004; OLSNES, 2001). De acordo com Schep e colaboradores (2009) uma molécula de ricina pode inativar cerca de 2000 ribossomos por minuto.

Há três meios conhecidos de entrada da ricina no corpo, são eles via inalação, ingestão e injeção ou via parenteral, sendo que os sintomas podem variar de acordo com paciente e com o meio de entrada (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012; AUDI *et al.*, 2005). Audi e colaboradores (2005) dizem que alguns pacientes podem ficar assintomáticos por horas. Nesses casos é improvável que haja alguma toxicidade no corpo. Na via parenteral, a toxina pode causar febre, náuseas, vômitos, taquicardia, hipotensão, dor no local injetado. Por ser uma proteína, a ricina é destruída no trato intestinal e, por isso, também pode causar dor abdominal, anúria, pode levar a necrose hepática e hemorragia gastrointestinal, propiciando também uma predisposição a infecções secundárias (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012; AUDI *et al.*, 2005; OLSNES, 2004; PITA; ANADÓN; LARRAÑAFA, 2004). Audi e colaboradores (2005) falam que os sintomas aparecem depois de 10 a 12 horas da injeção e a maior parte da toxina pode ser excretada pela urina em cerca de 24 horas, porém, segundo SCHEP e colaboradores (2009), a ricina se distribui rapidamente para o fígado, músculos e baço, o que pode causar danos consideráveis e levar à morte devido a falência e necrose de órgãos.

Quando a mamona é ingerida, o poder da ricina é menos potente devido a baixa absorção da toxina e também por causa da degradação no trato digestivo (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012), entretanto a sua potência também depende da quantidade ingerida (PITA; ANADÓN; LARRAÑAFA, 2004). Os sintomas aparecem cerca de seis horas depois e são inespecíficos, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, febre, desidratação, melena e anúria, mas a toxina pode causar choque hipovolêmico, úlceras, hipotensão, hemorragia da mucosa intestinal, disfunção renal e falência do fígado, podendo levar a morte em poucos dias devido a sua rápida progressão (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012; AUDI *et al.*, 2005; PITA; ANADÓN; LARRAÑAFA, 2004). De acordo com SCHEP e colaboradores (2009), apesar da ricina poder causar danos na mucosa e levar a um choque hipovolêmico fatal, se tratado a tempo, os pacientes conseguem total recuperação.

A ricina na forma inalatória é extremamente tóxica e letal (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012; SCHEP *et al.*, 2009), pois suas partículas de depositam no trato respiratório podendo ir para os alvéolos e até causar a morte (AUDI *et al.*, 2005) devido a progressão de edema pulmonar associado a inflamação e necrose dos alvéolos pulmonares (SCHEP *et al.*, 2009). Os sintomas iniciais são febre, dor no peito, náusea, coceira nos olhos, congestão nasal, dispnéia, tosse e asma brônquica, e aparecem cerca de quatro a oito horas após a inalação (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012; SCHEP *et al.*, 2009; AUDI *et al.*, 2005; PITA; ANADÓN; LARRAÑAFA, 2004). SCHEP e colaboradores (2009) abordam que a toxicidade da ricina pela via inalatória depende da forma, do tamanho e da densidade partícula, além disso, para preparar esse tipo é preciso habilidades técnicas específicas e equipamentos. Uma outra forma de entrada que foi encontrada é através do contato com a pele, porém esta é considerada uma rota alternativa, pois a toxina não é bem absorvida pela pele, mas pode causar reações alérgicas (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012).

Roxas-Duncan e Smith (2012), assim como Audi e colaboradores (2005), informam que não há vacina, antídoto ou terapia contra a ricina, porém há pesquisadores desenvolvendo e testando vacinas com a cadeia A da ricina. Roxas-Duncan e Smith (2012) informam que nos últimos anos há um estudo que utiliza a cadeia A da ricina juntamente com anticorpos para utilizar na terapia contra câncer, AIDS e outras doenças. Mesmo a ricina sendo menos potente que o antraz e a toxina botulínica (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012), é importante sempre notificar casos de

intoxicação para agilizar o diagnóstico e reduzir a taxa de mortalidade (AUDI *et al.*, 2005). O diagnóstico é feito através de testes clínicos e epidemiológicos, mas também pode ser confirmado por exames imunológicos como TRFIA (*time-resolved fluorescence immunoassay*) e PCR. Identificar a ricina nos tecidos e fluidos corporais é uma tarefa difícil por causa da metabolização da toxina que é rápida (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012). O tratamento é feito de acordo com o aparecimento dos sintomas, mantendo o equilíbrio hidroeletrólítico, monitorando o fígado e a função renal, administrando fluidos, oxigenação e antibióticos (ROXAS-DUNCAN; SMITH, 2012; AUDI *et al.*, 2005; PITA; ANADÓN; LARRAÑAFA, 2004).

3.5 *Yersinia pestis* – PESTE

A peste é uma doença causada pela bactéria *Yersinia pestis* e é considerada uma zoonose infecciosa, ou seja, é uma doença que é transmitida de animais para seres humanos e que causa uma infecção (THAVASELVAM; VIJAYARAGHAVAN, 2010). Inglesby e colaboradores (2000) afirmam que a *Y. pestis* é uma bactéria Gram negativa, podendo ser bacilo ou cocobacilo, não possui motilidade, não fermenta lactose, cresce em ágar sangue ou MacConkey a 28 °C em cerca de dois dias e é sensível a luz solar e calor, por isso não consegue sobreviver durante muito tempo sem o hospedeiro. Schatzmayr e Barth (2013) ainda adicionam que é uma bactéria que não forma esporos e por causa disso pode ser destruída com rapidez quando exposta à radiação solar. Entretanto, *Y. pestis* pode sobreviver vários dias em hospedeiros como roedores, coelhos selvagens, esquilos, pulgas de roedores e alguns animais carnívoros e silvestres, além do solo úmido e na água.

De acordo com Inglesby e colaboradores (2000), *Y. pestis* faz parte da lista de Agentes Biológicos Críticos da CDC e já causou três grandes pandemias nos anos 540, 1346 e 1855, que provocaram muitas mortes. A maioria das epidemias era na Europa, Ásia e África (ZAPANTA; GHORAB, 2014). Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) falam que milhões de pessoas já morreram por causa da peste em todos os continentes durante anos devido à infestação de pulgas presentes em ratos que infestavam locais perto das pessoas, causando a doença. A bactéria causadora da peste pode ser encontrada em todo o mundo, possui alto índice de mortalidade, capacidade de produção em massa e sua disseminação pode ser por meio de aerossol ou contato com

animais infectados (INGLESBY *et al.*, 2000). Pechous e colaboradores (2016) dizem que antigamente se jogavam por catapultas corpos de vítimas que foram infectadas nos locais alvo como um modo de bioterrorismo.

Inglesby e colaboradores (2000) informam que a Manchuria (China) foi alvo de surtos de peste e, por causa disso, especialistas sugeriram que as pessoas que entraram em contato com pacientes doentes em lugares fechados possuíam um risco maior de também contrair a doença do que ter contato em lugares abertos. Outros fatores que também ajudam a disseminar a doença são o frio, alta umidade e lugares lotados. Eles ainda sugerem que quando ocorre um ataque bioterrorista há alguns detalhes para diferenciar de uma infecção natural como, por exemplo, onde não haja animais ou suas carcaças infectadas. Há cinco tipos de peste, que são a peste bubônica, peste septicêmica, peste pneumônica, peste meningéa e peste faríngea. Os autores também dizem que nenhum desses tipos de peste é transmitido diretamente de pessoa para pessoa, isso quer dizer que só ocorre transmissão pelas gotículas no ar ou animais infectados.

No início da doença os pacientes apresentam sintomas como febre, exaustão e dor de cabeça (THAVASELVAM; VIJAYARAGHAVAN, 2010), além de náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (SCHATZMAYR; BARTH, 2013), e quando a doença já está um pouco mais avançada há presença de febre alta, bubões, calafrios e tosse com escarro e sangue (THAVASELVAM; VIJAYARAGHAVAN, 2010), podendo progredir para uma toxicidade sistêmica e, conseqüentemente, a morte (ZAPANTA; GHORAB, 2014). Os sintomas costumam aparecer entre dois e quatro dias após a inoculação da bactéria (PECHOUS *et al.*, 2016) e é mais comum aparecer sob a forma de lesões na pele, edema e destruição dos gânglios linfáticos, podendo também acometer outros locais como o sistema nervoso, causando demência, e sanguíneo, provocando gangrenas do nariz e pontas dos dedos, por isso denominado de peste negra (SCHATZMAYR; BARTH, 2013). Pechous e colaboradores (2016) ainda acrescentam que os sintomas iniciais podem ser confundidos com sintomas da gripe, o que pode atrasar o diagnóstico e tratamento.

A peste bubônica é uma doença considerada mais comum (INGLESBY *et al.*, 2000) se comparado aos demais agentes de potencial agressivo ao homem e ocorre por meio da picada da pulga infectada com *Y. pestis* (ZAPANTA; GHORAB, 2014) ou da manipulação de um animal infectado; o período de incubação varia entre dois a dez dias

(THAVASELVAM, VIJAYARAGHAVAN, 2010). Inglesby e colaboradores (2000) afirmam que a peste bubônica forma bubões de um a dez centímetros de diâmetro que são dolorosos e também podem aparecer úlceras ou pústulas na região da mordida, porém é mais raro de acontecer. Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) listam como principais sintomas o inchaço, a dor e calor no toque dos linfonodos (bubões), o crescimento de ínguas ou inchaço dos linfonodos na virilha ou axilas, o que pode causar uma disseminação hematogênica causando uma septicemia e infecção dos pulmões, e assim, o paciente adquire a peste pneumônica secundária. Esse tipo de peste quando mais avançada causa destruição e necrose do linfonodo e, em seguida, bacteremia e septicemia, o que pode levar o paciente a choque, coagulação intravascular disseminada e coma (INGLESBY *et al.*, 2000).

A peste septicêmica ocorre quando a bactéria vai para a corrente sanguínea (PECHOUS *et al.*, 2016), geralmente não apresenta bubões (INGLESBY *et al.*, 2000) e possui uma progressão rápida (THAVASELVAM, VIJAYARAGHAVAN, 2010). Como principais sintomas, a peste septicêmica apresenta coagulação intravascular disseminada, necrose de vasos pequenos e lesões de púrpuras na pele. Já quando está mais avançada pode haver a presença de gangrena nas pontas dos dedos e nariz, o que é conhecido como peste negra (INGLESBY *et al.*, 2000).

A peste pneumônica acontece via inalação dos bacilos que são liberados pelo aerossol gerado pelo paciente ao espirrar e possui um período de incubação de 8 a 12 horas (THAVASELVAM, VIJAYARAGHAVAN, 2010). Esse tipo de peste é considerado mais severo e pode ser diferenciada em peste pneumônica primária e secundária (PECHOUS *et al.*, 2016), sendo que na primária não há presença de bubões, verifica-se a agregação dos bacilos e exsudação lobular (INGLESBY *et al.*, 2000), enquanto a secundária resulta na disseminação da bactéria nos pulmões quando o paciente já tem a peste bubônica ou septicêmica (PECHOUS *et al.*, 2016). A peste pneumônica é extremamente contagiosa pois pode ser transmitida pelas gotículas no ar quando as pessoas falam, por exemplo (THAVASELVAM, VIJAYARAGHAVAN, 2010) e a bactéria pode ficar viável quando liberada no aerossol por até uma hora em uma distância de 10 quilômetros (INGLESBY *et al.*, 2000). Zapanta e Ghorab (2014) colocam como principais sintomas febre, tosse ou tosse com sangue, dispnéia, estridor e, ao fazer o exame de raio X do tórax, encontram-se infiltrados bilaterais. Inglesby e colaboradores (2014) acrescentam náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia, e na peste

pneumônica secundária há os mesmos sintomas com a adição da broncopneumonia severa e dor peitoral.

A peste meningea e a peste faríngea são menos comuns. A peste meningea ocorre via hematogênica na qual a bactéria atinge as meninges. Já a peste faríngea ocorre pela inalação ou ingestão da bactéria e geralmente há presença de linfadenopatia cervical. Para o tratamento é recomendado o uso de clorafenicol, pois é um dos únicos antibióticos que consegue atravessar a barreira hemato-encefálica (INGLESBY *et al.*, 2000).

De acordo com Pechous e colaboradores (2016), antigamente utilizavam uma vacina com formaldeído, porém essa vacina só funcionava contra a peste bubônica e apresentava diversos efeitos colaterais. Hoje em dia o padrão ouro utilizado no tratamento da peste é a administração de antibióticos (ZAPANTA; GHORAB, 2014). Em adultos e crianças, o tratamento recomendado é a administração de estreptomicina e gentamicina, tomando cuidado com a dosagem para cada paciente. Já em mulheres grávidas é recomendada a utilização de gentamicina, não sendo recomendado o uso de estreptomicina ou tetraciclina, pois estes podem causar surdez irreversível e toxicidade no feto, respectivamente (INGLESBY *et al.*, 2000). Schatzmayr e Barth (2013) dizem que quando a doença é identificada tardiamente, os antibióticos podem não mais funcionar como tratamento.

Zapanta e Ghorab (2014) afirmam que como testes confirmatórios são utilizados a detecção de antígeno, imunoensaio enzimático de IgM, PCR, imunocoloração e cultura de escarro, sangue e/ou linfonodos. Os diagnósticos demoram cerca de 72 horas para serem lançados e isso pode ser decisivo para pacientes que apresentam um estado mais avançado da doença (SCHATZMAYR; BARTH, 2013). Como medida de segurança, Inglesby e colaboradores (2000) indicam o uso de máscaras cirúrgicas para evitar a transmissão da peste, enquanto Pechous e colaboradores (2016) falam que o isolamento do paciente doente por dois dias é o aconselhado, pois ainda não há vacinas disponíveis no mercado.

Thavaselvam e Vijayaraghavan (2010) apontam que com as condições sanitárias e antibióticos utilizados atualmente, os surtos naturais são reduzidos evitando a possibilidade de ocorrer outra pandemia. Por causa da raridade, é importante e necessário fazer a notificação aos órgãos de saúde quando houver alguma suspeita de

peste (INGLESBY *et al.*, 2000). Devido a rápida progressão, alta letalidade e habilidade de transmissão da doença por mais de uma via, a mortalidade dos pacientes que não se tratam é de quase 100% e, em pacientes que fazem o tratamento com antibióticos, pode cair para 50% (PECHOUS *et al.*, 2016). A utilização de equipamentos de biossegurança para materiais clínicos simples e cultura de amostras de paciente é de nível 2, já quando se trata de gotículas e aerossol, nível 3. Dados antigos e incompletos mostraram que cerca de 84% da peste no mundo é encontrada na forma bubônica, 13% na forma septicêmica e 2% na forma pulmonar (INGLESBY *et al.*, 2000).

3.6 Políticas de prevenção e combate ao bioterrorismo

Barras e Greub (2014) dizem que o ataque em Nova Iorque causou um impacto e repercussão e, âmbito internacional e, por isso, Camboim (2003) fala que os Estados Unidos implantaram diversas iniciativas depois do ataque em 2001 a fim de obter uma segurança maior, principalmente nas exportações e entrada de mercadorias como, por exemplo, a Lei do Bioterrorismo, Código Internacional de Segurança para Portos e Embarcações, Associação das Alfândegas e Empresários para Combate ao Terrorismo, entre outras. Além disso, aumentaram o suporte financeiro na tecnologia para pesquisas e desenvolvimento de vacinas, tratamentos e medicamentos para doenças como antraz, e os laboratórios estão melhor equipados e os profissionais mais preparados para lidar com surtos de agentes biológicos (KHAN, 2011).

Isso não só fez com que os Estados Unidos tomassem uma posição quanto ao assunto, mas outros países também passaram a melhorar a defesa e proteção em relação aos agentes biológicos e, também, a investir na produção de vacinas e medicamentos para evitar e combater o bioterrorismo (CARDOSO; VIEIRA, 2015). É importante que os trabalhadores da área tenham preparo e sejam capazes de informar e ajudar outras pessoas, que os laboratórios e hospitais tenham infraestrutura e equipamentos necessários e protocolos eficazes (CRAFT; LEE; ROWLINSON, 2014), pois o bioterrorismo é uma preocupação global (BARRAS; GREUB, 2014). Mellehovitch (2004) cita diversos departamentos que podem estar envolvidos para ajudar a detectar os agentes biológicos utilizados em um ataque, que são o Departamento de Agricultura, de Defesa, de Energia, de Justiça, o Ministério da Fazenda, a Agência de Proteção Ambiental e o Departamento de Saúde e Serviços Humanos.

Atualmente, a quantidade de laboratórios capacitados que se tornaram referência para ajuda aumentou devido a essa melhoria e investimento dos países, porém nem todos os laboratórios conseguem suportar grandes quantidades de casos. Para maior eficiência do tratamento das pessoas infectadas devido a um ataque bioterrorista, é importante que os laboratórios e profissionais estejam treinados e preparados para identificar o agente biológico e diagnosticar os pacientes rapidamente, assim como, encontrar a fonte de exposição (CRAFT; LEE; ROWLINSON, 2014). É essencial que os profissionais também estejam preparados para lidar com agentes biológicos que sejam exóticos ao país e não só aqueles que já houveram casos relatados (CARDOSO; VIEIRA, 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos agentes biológicos utilizados no bioterrorismo já são conhecidos por causa de antigos ataques, o que facilita a prevenção e o reconhecimento das doenças causadas por eles. Porém ainda é preciso buscar estudar mais sobre os agentes para produção de mais vacinas e medicamentos mais efetivos para essas doenças e novos possíveis agentes que possam ser utilizados para que, assim, no futuro um ataque não afete tantas pessoas. É necessário que haja a notificação do ataque bioterrorista para que as equipes necessárias para amenizar o ocorrido ajam o mais rápido possível evitando danos maiores.

Atualmente há poucas publicações sobre o bioterrorismo especialmente no Brasil, entretanto, a maioria dos relatos publicados sobre ataques com agentes biológicos aconteceram em outros países. Mesmo assim já há uma preocupação dos brasileiros em relação a isso por causa dos ataques em países grandes e mais preparados que o Brasil, como por exemplo o ataque de antraz nos Estados Unidos. O Brasil, apesar de nunca ter sido atacado por bioterroristas a nível global, pode se tornar um alvo devido as Olimpíadas, onde vai reunir diversas pessoas de diferentes culturas e países, pois o país possui agentes biológicos como a ricina e o ebola, o que facilitaria para os bioterroristas que não precisam importar microrganismos. Além disso, o evento irá causar multidões que facilitam a disseminação e o Brasil é um país que faz fronteiras com muitos outros, tendo materiais acessíveis e fácil fuga dos bioterroristas. Entretanto, o Brasil tem se preparado para lidar com casos de bioterrorismo através de treinamentos

dos profissionais da área, preparos em hospitais e laboratórios e cuidados na segurança dos locais e das pessoas.

Não há um consenso em relação a como se proceder na ocorrência de um ataque bioterrorista, uma vez que os sinais podem ser bem mascarados, mas a colaboração da população com o sistema de saúde para que os planos feitos caso um ataque acontecer possam dar certo é essencial. Em todo caso, é importante avaliar os sintomas dos pacientes afetados, além do histórico e os acontecimentos mundiais, e tomar as medidas de biossegurança corretamente para que não transmita a doença para outras pessoas. Além disso, o bioterrorismo nem sempre tem o objetivo de afetar muitas pessoas, pois ao acometer uma pessoa influente já pode afetar a população de modo que cause pânico.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADALJA, A. A.; TONER, E.; INGLESBY, T. V. Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. **The New England Journal of Medicine**, Baltimore, v.372, n.10, p.954-962, mar. 2015.

ALMEIDA, M. E. O desenvolvimento biológico em conexão com a guerra. **Physis**, Rio de Janeiro, v.17, n.3, p.545-564, set./dez. 2007.

ALQURASHI, A. M. Anthrax Threat: A review of Clinical and Diagnostic Measures. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, Arabia Saudita, v.43, n.1, p.147-166, abr. 2013.

ANSARI, A. A. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. **Journal of Autoimmunity**, Atlanta, v.55, p.1-9, dez. 2014.

ARNON, S. S.; SCHECHTER, R.; INGLESBY, T. V. *et al.* Botulinum Toxin as a Biological Weapon: medical and public health management. **JAMA**, Berkeley, v.285, n.8, p.1059-1070, fev. 2001.

AUDI, J.; BELSON, M.; PATEL, M. *et al.* Ricin Poisoning A Comprehensive Review. **JAMA**, v.294, n.18, p.2342-2351, nov. 2005.

BARRAS, V.; GREUB, G. History of biological warfare and bioterrorism. **Clinical Microbiology and Infection**, Lausanne, v.20, n.6, p.497-502, jun. 2014.

BENOIT, R. M.; FREY, D.; HILBERT, M., *et al.* Structural basis for recognition of synaptic vesicle protein 2C by botulinum neurotoxin A. **Nature**, Zurich, v.505, n.7481, p.108-111, jan. 2014.

BERGER, S.; MORENO, J. D. Public trust, public health, and public safety: a progressive response to bioterrorism. **Harvard Law & Policy Review**, Cambridge, v.4, n.2, p.295-317, jul. 2010.

CAMBOIM, A. Bioterrorismo e as exportações brasileiras. **Conjuntura Econômica**, Fundação Getúlio Vargas, v.57, n.11, nov. 2003.

CARDOSO, D. R.; CARDOSO, T. A. O. Bioterrorismo: dados de uma história recente de riscos e incertezas. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.16, supl. 1, p.821-830, jun./jul. 2011.

CARDOSO, T. A. O.; VIEIRA, D. N. *Bacillus anthracis* como ameaça terrorista. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v.40, n.107, p.1138-1148, out.-dez. 2015.

CAYA, J. G., AGNI, R., MILLER, J. E. *Clostridium botulinum* and the Clinical Laboratorian. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Madison, v.128, n.6, p.653-662, jun. 2004

CENCIARELLI, O.; GABBARINI, V.; PIETROPAOLI, S. *et al.* Viral bioterrorism: Learning the lesson of Ebola virus in West Africa 2013-2015. **Virus Research**, Roma, v.210, n., p.318-326, set. 2015.

CHRISTOPHER, G. W.; CIESLAK, T. J.; PAVLIN, J. A. *et al.* Biological warfare. A historical perspective. **JAMA**, Chicago, v.278, n.5, p.412-7, ago. 1997.

CRAFT, D. W.; LEE, P. A.; ROWLINSON, M. C. Bioterrorism: a Laboratory Who Does It? **Journal of Clinical Microbiology**, Hershey, v.52, n.7, p.2290-2298, jul. 2014.

DAVIDSON, N. The role of scientific discovery in the establishment of the first biological weapons programmes. **Bradford Science and Technology Report**, Bradford, v., n.5, p.1-25, out. 2005.

DHAKED, R. K.; SINGH, M. K.; SINGH, P. *et al.* Botulinum toxin: Bioweapon & magic drug. **Indian Journal of Medical Research**, Gwalior, v.132, n.5, p.489-503, nov. 2010.

GRISOLIA, C. K. Bioterrorismo e a facilidade de acesso à biotecnologia e seus insumos. **Revista de Bioética**, Brasília, v.21, n.2, p.359-64, ago. 2013.

GUILLEMIN, J. **Biological weapons: from the invention of state-sponsored programs to contemporary bioterrorism**. New York: Columbia University Press, 2005.

HALFMANN, P.; KIM, J. H.; EBIHARA, H. *et al.* Generation of biologically contained Ebola viruses. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Nova York, v.105, n.4, p.1129-1133, jan. 2008.

HENDERSON, D. A. Bioterrorism as a public health threat. **Emerging Infectious Diseases**, Baltimore, v.4, n.3, p.488-492, jul./set. 1998.

HENNESSY, T. W.; ROTZ, L. D. Foodborne Botulism in the Republic of Georgia: Implications for Preparedness Planning. **Clinical Infectious Diseases**, Atlanta, v.39, n.3, p.363-365, abr. 2004.

INGLESBY, T. V.; DENNIS, D. T.; HENDERSON, D. A. *et al.* Plague as a biological weapon. **JAMA**, Baltimore, v.283, n.17, p.2281-2290, maio. 2000.

INGLESBY, T. V.; HENDERSON, D. A.; BARTLETT, J. G. *et al.* Anthrax as a biological weapon. **JAMA**, Baltimore, v.281, n.18, p.1735-1745, mar. 1999.

KHAN, A. S. Public health preparedness and response in the USA since 9/11: a national health security imperative. **The Lancet**, Georgia, v.378, n.9794, p.953–956, set. 2011.

KORTEPETER, M. G.; PARKER, G. W. Potential Biological Weapons Threats. **Emerging Infectious Diseases**, Maryland, v.5, n.4, p. 532-527, jul./ago. 1999.

MCLAUHLIN, J.; GRANT, K. A.; LITTLE, C. L. Food-borne in the United Kingdom. **Journal of Public Health**, Londres, v.28, n.4, p.337-342, dez. 2006.

MELLEHOVITCH, V. **Bioterrorism and Public Health**. Nova York: Nova Science Publishers, Inc., 2004.

OLSNES, S. The history of ricin, abrin and related toxins. **Toxicon**, Oslo, v.44, p.361-370, jun. 2004.

OLSNES, S.; KOZLOV, J. V. Ricin. **Toxicon**, Oslo, v.39, n.11, p.1723-1728, nov. 2001.

- PASSI, D.; SHARMA, S.; DUTTA, S. R. *et al.* Ebola Virus Disease (The Killer Virus): Another Threat to Humans and Bioterrorism: Brief Review and Recent Updates. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, Delhi, v.9, n.6, p.1-8, jun. 2015.
- PECHOUS, R. D.; SIVARAMAN, V.; STASULLI, N. M. *et al.* Pneumonic Plague: The Darker Side of *Yersinia pestis*. **Trends in Microbiology**, North Carolina, v.24, n.3, p.190-197, mar. 2016.
- PITA, R.; ANADÓN, A.; LARRAÑAGA, M. R. M. Ricina: una fitotoxina de uso potencial como arma. **Revista de Toxicología**, Madrid, v.21, p.51-63, jun. 2004.
- RAMBAUSKE, D.; CARDOSO, T. A. O.; NAVARRO, M. B. M. A. Bioterrorismo, riscos biológicos e as medidas de biossegurança aplicáveis ao Brasil. **Physis**, Rio de Janeiro, v.24, n.4, p.1181-1205, out./dec. 2014.
- ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v.20, n.2, p.v-vi, abr./jun. 2007.
- ROXAS-DUNCAN, V. I.; SMITH, L. A. Ricin Perspective in Bioterrorism. In: MORSE, S. A. **Bioterrorism**. Croatia: In Tech, 2012. p.133-158.
- SCHATZMAYR, H. G.; BARTH, O. M. Bioterrorismo e microrganismos patogênicos. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v.20, n.4, p.1735-1749, out./dez. 2013.
- SCHEP, L. J.; TEMPLE, W. A.; BUTT, G. A. *et al.* Ricin as a weapon of mass terror – separating fact from fiction. **Environment International**, Dunedin, v.35, p.1267-1271, set. 2009.
- SILVA, L. J. Guerra biológica, bioterrorismo e saúde pública. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.17, n.6, p.1519-1523, nov./dez. 2001.
- STIRPE, F. Ribosome-Inactivating Proteins. In: WILEY, R. G (Ed.); LAPPI, G. A. (Ed.). **Molecular Neurosurgery With Targeted Toxins**. Totowa: Humana Press, 2005. p.9-29.
- STRAUSS, S. Ebola research fueled by bioterrorism threat. **Canadian Medical Association Journal**, Canadá, v.186, n.16, p.1206, nov. 2014.

THAVASELVAM, D.; VIJAYARAGHAVAN, R. Biological warfare agents. **Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences**, Gwalior, v.2, n.3, p.179-188, jul-set. 2010.

URSANO, R. J.; NORWOOD, A. E.; FULLERTON, C. S. **Bioterrorism Psychological and Public Health Interventions**. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.

ZAPANTA, P. E.; GHORAB, S. Age of Bioterrorism: Are You Prepared? Review of Bioweapons and Their Clinical Presentation for Otolaryngologists. **Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, Washington, v.151, n.2, p.208-214, abr. 2014.