

CENTRO DE ENSINO SUPERIOR DE JUIZ DE FORA
JULIANA EULALIA DESSUPOIO ITABORAY

**O *Bacillus anthracis* E SUA UTILIZAÇÃO NO
BIOTERRORISMO E GUERRAS BIOLÓGICAS**

Juiz de Fora
2008

JULIANA EULALIA DESSUPOIO ITABORAY

O *Bacillus anthracis* E SUA UTILIZAÇÃO NO BIOTERRORISMO E GUERRAS BIOLÓGICAS

Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) apresentado ao Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora, como requisito parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Ciências Biológicas, habilitação Licenciatura Plena.

Orientador: Prof. João Henrique Moreira Viana

Juiz de Fora
2008

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Esdeva – CES/JF
Bibliotecária: Alessandra C. C. Rother de Souza – CRB6-1944

ITABORAY, Juliana Eulalia Dessupoio.

O *Bacillus anthracis* e sua utilização no bioterrorismo e guerras biológicas. [manuscrito] / Juliana Eulalia Dessupoio Itaboray. – Juiz de Fora: Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora, 2008.

44 f.

Monografia (graduação) – Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora (MG), Curso de Ciências Biológicas.

“Orientador: João Henrique Moreira Viana”

1. Biologia. 2. Guerra biológica. I. Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora. II. Título.

CDD – 358.38

FOLHA DE APROVAÇÃO

ITABORAY, Juliana Eulalia Dessupoio. O *Bacillus anthracis* e sua utilização no bioterrorismo e guerras biológicas. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), apresentado como requisito parcial à conclusão do curso Graduação em Ciências Biológicas, habilitação Licenciatura Plena, do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora, realizada no 1º semestre de 2008.

BANCA EXAMINADORA

Prof. João Henrique Moreira Viana
Orientador

Prof. Patrícia Rodrigues Rezende de Souza
Membro convidado 1

Prof. Francisco Juceme Rodrigues do Nascimento
Membro convidado 2

Examinado (a) em: 26/04/2008.

Dedico este trabalho, com amor, à minha filha Sarah, meu esposo Pablo, meus pais Júlio e Glória, minhas irmãs Nádia e Lílian e a minha querida avó Eulalia.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador João Henrique, pela colaboração e disponibilidade em me ajudar neste desafio.

Ao professor Rafael, por ser meu exemplo de profissionalismo, pelo apoio, dedicação e palavras de incentivo sempre muito bem vindas.

A professora Patrícia pela colaboração quanto aos temas microbiológicos.

Ao professor Francisco Juceme por me ensinar que o bem sempre deve estar a frente na ciência e que nem sempre os fins justificam os meios.

Aos professores do Curso de Ciências Biológicas do CES, que tiveram paciência e se dedicaram para que eu alcançasse minhas metas.

Aos meus amigos que torceram para que eu alcançasse esta vitória.

Aos colegas de classe, que acompanharam toda esta trajetória.

Aos meus pais, Júlio e Glória, por propiciarem minha existência e permitirem que este momento fosse realizado.

Ao meu marido Pablo e minha filha Sarah, por todo o amor, paciência, carinho e também por aceitarem minha ausência durante os momentos de dedicação aos estudos.

A Deus por me propiciar saúde e inteligência para alcançar meus objetivos.

“Se você quiser alguém em quem confiar,
confie em si mesmo. Quem acredita
sempre alcança.”

Renato Russo

RESUMO

ITABORAY, Juliana Eulalia Dessupoio. **O *Bacillus anthracis* e sua utilização no bioterrorismo e guerras biológicas**. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia – Graduação em Ciências Biológicas). Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2008.

A ciência sempre esteve associada à necessidade de promover o bem da humanidade, porém o conhecimento pode ser utilizado com objetivos políticos. Um exemplo é a utilização de microrganismos patogênicos manipulados laboratorialmente com a intenção de desestruturar uma nação inimiga. Praticamente, qualquer microrganismo infeccioso pode ser utilizado como bioarma, porém algumas características como: grau de letalidade, existência de vacinas e facilidade de produção, fazem com que alguns sejam tidos como preferenciais. É o caso do *Bacillus anthracis*, um agente classificado na categoria A, ou seja, a mais perigosa para casos de guerra biológica ou terrorismo. A bactéria causadora do Antraz (ou Carbúnculo Hemático), o *Bacillus anthracis*, é um microrganismo que normalmente infecta animais herbívoros que tem contato com o solo, como gado e ovelhas, porém este bacilo pode acidentalmente contaminar o homem, levando a consequências graves e, dependendo da forma de infecção, podendo levar ao óbito. A liberação intencional deste bacilo no ambiente poderia causar um grande número de mortes, além de provocar pânico e desestabilização da ordem social. O bioterrorismo chama a atenção devido a sua imprevisibilidade e também pela impossibilidade de prevenção.

Palavras-chave: Bioterrorismo; *Bacillus anthracis*; Guerra Biológica; Armas Biológicas.

ABSTRACT

The science has always been associated with the need to promote the good of humanity, but the knowledge can be used for a political goal. One example is the use of pathogenic microorganisms manipulated in laboratories with the intention to destabilize an enemy nation. Practically, any infectious microorganism can be used as biological weapon, but some features such as: degree of lethality, availability of vaccines and ease of production, take some as preferential. This is the case of *Bacillus anthracis*, an agent classified in category A, the most dangerous for cases of biological warfare or terrorism. The cause of Antrax bacteria, *Bacillus anthracis* (Cohn, 1872), is a microorganism that normally infects herbivore animals that have contact with the soil, such as cattle and sheep, but this bacillus can accidentally contaminate the man, leading to severe consequences and, depending on the form of infection, causing death. The intentional release of this bacillus in the environment could cause a large number of deaths, furthermore could cause panic and destabilize the social order. The bioterrorism draw attention because of its unpredictability and also by the inability of prevention.

Keywords: Bioterrorism; *Bacillus anthracis*; Organic War; Biological Weapons.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ILUSTRAÇÃO 1	Fotografia de coloração de <i>Gram do Bacillus anthracis</i>	17
ILUSTRAÇÃO 2	Fotografia de esporos do <i>Bacillus anthracis</i>	17
ILUSTRAÇÃO 3	Esquema do ciclo do <i>Bacillus anthracis</i> no ambiente.....	18
ILUSTRAÇÃO 4	Fotografia de cadáver de animal com as aberturas naturais isoladas.....	19
ILUSTRAÇÃO 5	Fotografia da incineração de cadáveres de animais mortos por Antraz.....	19
ILUSTRAÇÃO 6	Fotografia de colônias de Antraz em ágar sangue com aspecto de “medusas”.....	20
ILUSTRAÇÃO 7	Fotografia de <i>Bacillus anthracis</i> com aspecto de “gomos de bambu”, cultura em laboratório.....	21
ILUSTRAÇÃO 8	Esquema de patogenia dos fatores de toxinfecção do <i>Bacillus anthracis</i>	22
ILUSTRAÇÃO 9	Figura do mecanismo de entrada dos fatores infecciosos na célula: O Fator Protetor em resposta a presença de Bicarbonato ou gás carbônico ataca a célula humana próximo ao ATR (<i>Anthrax Toxin Receptor</i>), uma protease (Furin) separa a subunidade A da subunidade B do antígeno protetor, o Fator Protetor torna-se um heptâmero, que irá se associar ao fator edema ou ao fator letal, o complexo formado é então internalizado num endossoma, dando origem a um edema ou necrose.....	23
ILUSTRAÇÃO 10	Figura da ação da toxina letal no organismo humano.....	25
ILUSTRAÇÃO 11	Figura de formas de contágio do Antraz.....	26
ILUSTRAÇÃO 12	Fotografia de escarra dolorosa de coloração escura.....	27
ILUSTRAÇÃO 13	Fotografia da forma cutânea de Antraz facial, acompanhada de edema.....	28
ILUSTRAÇÃO 14	Fotografia de uma radiografia de um indivíduo contaminado via nasal.....	30

ILUSTRAÇÃO 15	Fotografia dos Hemisférios cerebrais demonstrando a ocorrência de meningite hemorrágica desenvolvida secundariamente pela presença do <i>Bacillus anthracis</i>	30
ILUSTRAÇÃO 16	Figura de mapa mundial demonstrando as áreas de ocorrência do Antrax.....	31
ILUSTRAÇÃO 17	Fotografia de vacina de uso veterinário.....	33

LISTA DE SIGLAS

AP -	Antígeno Protetor
ATR –	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CDC -	Análise Estruturada
EUA –	Computer-Aided Software Engineering
FE –	Fator Edema
FL –	Fator Letal
MAPK –	Mitogen Activated Protein Kinase
OMS –	Organização Mundial de Saúde
ONU –	Organização das Nações Unidas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	HISTÓRICO DA UTILIZAÇÃO DE AGENTES BIOLÓGICOS EM GUERRAS E BIOTERRORISMO.....	14
3	CARACTERÍSTICAS DO <i>Bacillus anthracis</i>.....	17
4	MECANISMO DE PATOGENICIDADE DO <i>Bacillus anthracis</i>.....	22
4.1	TOXINA EDEMA.....	24
4.2	TOXINA LETAL.....	24
5	FORMAS DE CONTÁGIO.....	26
5.1	ANTRAZ CUTÂNEO.....	27
5.2	ANTRAZ GASTROINTESTINAL.....	28
5.3	ANTRAZ PULMONAR.....	29
6	MEDIDAS DE BIOSSEGURANÇA E VACINAÇÃO.....	31
6.1	VACINAÇÃO HUMANA.....	32
7	O ANTRAZ EM GUERRAS E BIOTERRORISMO.....	35
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
	REFERÊNCIAS	38
	GLOSSÁRIO	42

1 INTRODUÇÃO

A utilização de agentes biológicos como armas não é novidade para a humanidade. Durante séculos, a guerra biológica e o bioterrorismo são objetos de muita pesquisa e discussão. Tais agentes podem simplesmente ser recolhidos da natureza e liberados em outro lugar ou passar por manipulação genética, tornando-se ainda mais letais (FERNANDES, 2002).

Alguns microrganismos são tidos como preferenciais para serem utilizados em guerras ou ataques terroristas. Esta preferência relaciona-se com alguns critérios, como: a gravidade do impacto causado na saúde pública, a taxa de indivíduos infectados e mortalidade, a facilidade da produção em massa e seus custos, a capacidade de induzir o pânico público com conseqüente desestruturação das sociedades e a dificuldade de medidas preventivas. Sob estes critérios foram efetuadas análises e classificação dos agentes em três categorias principais: A, B e C. A categoria A inclui os patógenos que apresentam o maior poder de efeitos danosos. Nesta categoria está incluído o *Bacillus anthracis* causador do Antraz (ou Antrax, denominação inglesa para a doença conhecida em português como Carbúnculo) (GONÇALVES, 2003).

Normalmente, o Antraz afeta herbívoros mamíferos, principalmente o gado, cavalos e cabras, podendo casualmente contaminar o homem pelo contato com animais ou materiais infectados (SALISBURY; RAMSAY; NOAKES, 2006). Apresenta três diferentes formas de contágio, de acordo com a via em que foi contraída: inalatória, cutânea e gastrointestinal, sendo a forma inalatória letal na maioria dos casos onde não há tratamento oportuno (INGLESBY et al., 1999).

Esta bactéria é uma arma de destruição em massa silenciosa e é tida como preferencial, pois trata-se de um microrganismo com alta taxa de reprodução em meio biológico artificial, que não requer tecnologias sofisticadas para ser produzida em larga escala, além de não depender de grandes custos. Por estas razões, qualquer país, por mais pobre que seja, pode produzir e disseminar os esporos em um país inimigo (WEBB, 2003).

Neste momento, a área científica, apoiada por instituições como a Organização das Nações Unidas (ONU), busca conhecer melhor o *Bacillus*

anthracis, suas características microbiológicas, as formas clínicas, a resistência dos esporos, as formas de reprodução, tratamento, prevenção, enfim, todas as características apresentadas, para que em caso de um possível ataque as unidades de saúde já estejam preparadas para reagir da melhor forma possível (PIZZINI; DIAS-CARNEIRO, 2005).

O presente trabalho tem por objetivo analisar as características microbiológicas e as razões que fazem com que esta bactéria seja utilizada em guerras e bioterrorismo.

2 HISTÓRICO DA UTILIZAÇÃO DE AGENTES BIOLÓGICOS EM GUERRAS E BIOTERRORISMO

Existem diversos relatos na história sobre o uso de agentes infecciosos como arma em vários conflitos. A Bíblia descreve o que os estudiosos históricos consideram ser o primeiro ataque biológico: a quinta praga do Egito. Segundo a história, o faraó foi vitimado e teve seu império destruído através da liberação intencional de uma peste. É possível supor que esta poderia ser, por exemplo, um agente infeccioso, como cepas de Antraz. Ainda que a veracidade deste episódio seja questionável, existem diversos outros casos de epidemias provocadas intencionalmente com propósitos bélicos. Os Assírios no século VI a.C. envenenaram seus inimigos e conquistaram suas terras. Em 400 a.C., arqueiros Citas colocavam em suas setas sangue e dejetos infectados. Além disso, corpos humanos contaminados, carcaças de animais doentes, secreções putrefatas, fezes diarréicas, alimentos envenenados e outros meios foram sendo utilizados como métodos de guerra para conquistas e invasões com o objetivo de retirar o território e dizimar populações (FERNANDES, 2002).

No início da Era Moderna, os Tártaros conquistaram Kaffa, na Criméia, catapultando cadáveres infectados de peste para dentro dos muros da cidade (alguns historiadores consideram este fato o causador da pandemia europeia da Peste Negra, que dizimou vinte e cinco milhões de pessoas, e é considerada uma das maiores pandemias da história). Em 1495, os espanhóis misturaram sangue de leprosos no vinho dos franceses com o objetivo de contaminá-los (FERNANDES, 2002).

Em meados do século XVII, militares poloneses colocaram saliva de cães com raiva em balas de artilharia para suas conquistas. Em 1710, os russos usaram esta tática contra os suecos. Em 1763, o capitão americano Ecuyer enviou mantas impregnadas com o vírus da varíola aos índios colonizados pelos franceses (DIOMEDI, 2003).

A era da microbiologia teve seu início depois da confirmação da teoria da Biogênese por Pasteur em 1868, pouco tempo depois, os militares deixaram claro seus interesses pelos avanços biológicos. Isso porque os artifícios, tanto químicos quanto biológicos, estavam aos poucos se tornando cada vez mais importantes para

o planejamento dos meios bélicos dos estados centrais. A guerra biológica passou a ser uma possibilidade interessante na primeira metade do século XX e a biologia teve relevância para a programação estratégica das grandes potências, através da corrida armamentista, com articulação entre o campo militar, as indústrias e as academias (ALMEIDA, 2006).

Depois que a guerra ganhou foros de ciência, diversos fatos relacionados com a utilização de agentes patogênicos aconteceram. No período de 1941 a 1943, o exército americano estabeleceu centros experimentais de armas biológicas no campo de Detrick. Consta que os alemães, durante a I Guerra Mundial, desenvolveram e empregaram diversas armas biológicas e, posteriormente, durante a II Guerra Mundial, outros países empreenderam pesquisas com o intuito de desenvolver tais armas. Um dos fatos que mais se destacaram foi a invasão da China pelos japoneses, quando foram utilizados vários microrganismos infecciosos (CHRISTOPHER et al., 1997).

Na segunda metade do século XX, durante a Guerra fria, Os Estados Unidos e a então União Soviética, implantaram projetos de desenvolvimento de armas biológicas, assim como o Canadá e o Reino Unido. Estava evidente a necessidade de impedir que tais projetos continuassem, então, em 1972, o tratado sobre armas biológicas e tóxicas foi assinado e ratificado por diversos países. Mesmo depois do tratado, pelo menos dez países teriam mantido e expandido seus programas de desenvolvimento de armas biológicas (SILVA, 2001).

Após tantas experiências, sabe-se que a utilização deste tipo de armamento pode acarretar em um potencial destrutivo ainda desconhecido e a possibilidade da ação se voltar contra os próprios atacantes é grande. Uma prova desta possibilidade foi o acidente ocorrido em uma base militar de Sverdlovsk (atual Ekaterimburg), na Rússia, em abril de 1979. Por um motivo qualquer, houve dispersão acidental de uma quantidade desconhecida de esporos do *B. anthracis*, o que resultou na morte de mais de sessenta indivíduos (RÍO-CHIRIBOGA; FRANCO-PAREDES, 2001).

Segundo as informações obtidas na base de dados do Monterey Institute of International Studies, da cidade de Monterey, Califórnia, EUA, cinquenta e cinco eventos relacionados com o bioterrorismo ocorreram no mundo, em um período de quarenta anos (1960-1999). Isso demonstra que a frequência de incidentes tendo como alvos organizações e populações civis tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Ainda que medidas de proteção mais extremas, como o uso de

máscaras de proteção pela população civil, não sejam necessárias, é necessário que sejam tomadas atitudes para minimizar o risco associado ao bioterrorismo e a conseqüente instalação do caos (TUCKER, 1999; ERCOLE; COSTA, 2003).

Os principais microrganismos tidos como preferenciais para serem utilizados em guerras biológicas são: *Bacillus anthracis*, causador do Antraz, *Yersinia pestis*, causadora da Peste, *Francisella tularensis*, causadora da Tularemia, *Brucella sp.* causadora da Brucelose, *Coxiella burnetii*, causadora da Febre Q, vírus das febres hemorrágicas, *Orthopoxvirus variolae* causador da varíola e o *Clostridium botulinum* causador do botulismo (LEÓN-ROSALES et al., 2001).

3 CARACTERÍSTICAS DO *Bacillus anthracis*

A bactéria causadora do Antraz (ou Carbúnculo Hemático) é um bacilo grande de quatro a oito micrômetros (Ilustração 1), aeróbico facultativo, Gram-positivo, imóvel, formador de esporos (Ilustração 2). Na forma esporulada mede de cerca de um micrômetro (GÓMEZ; GARCÍA, 2001).

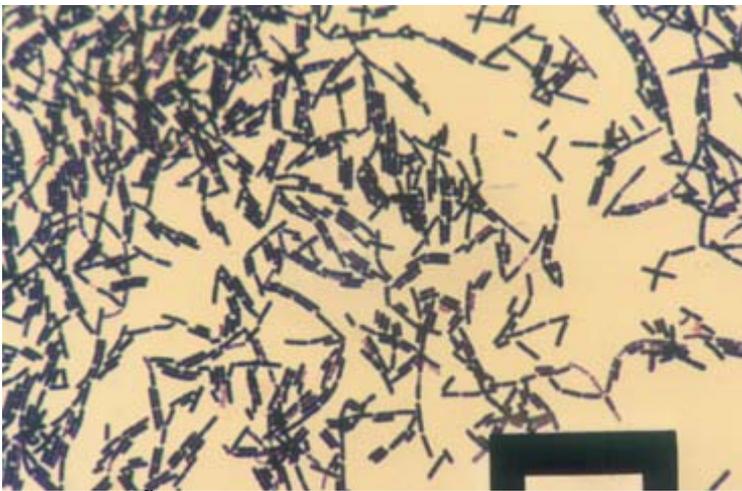


ILUSTRAÇÃO 1 – Fotografia da Coloração de Gram do *Bacillus anthracis* (aumento de 1000X).
Fonte: PERU, 2001.

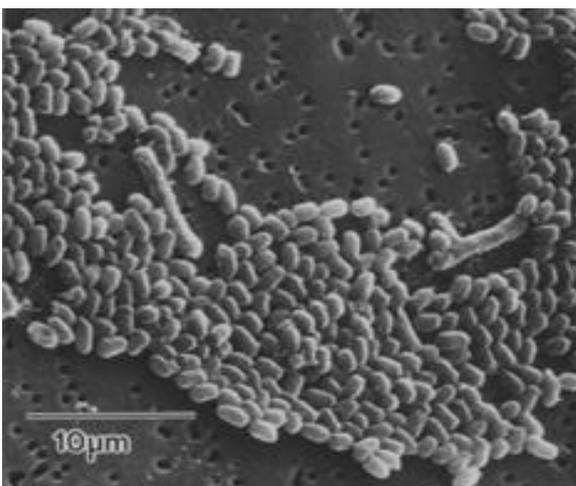


ILUSTRAÇÃO 2 – Fotografia de esporos do *Bacillus anthracis*.
Fonte: FRIEDLANDER et al., 1998.

A esporulação ocorre quando a forma vegetativa é exposta à atmosfera e as condições são desfavoráveis para a continuação de sua multiplicação nesta forma. Os esporos podem sobreviver por até 200 anos, são bastante resistentes ao calor e a desinfetantes químicos. Para serem destruídos, é necessário um ambiente com uma temperatura ao redor de 140 graus Celsius por três horas. Em solução de cloreto de mercúrio sobrevivem por 70 horas, além de permanecerem viáveis por longos períodos em produtos derivados de animais, como carne e couro, no solo e no meio industrial (PILE et al., 1998, SPARREBERGER et al., 2003).

A cápsula é formada por um polipeptídeo de ácido D-glutâmico, de alto peso molecular, que protege os anticorpos líticos da fagocitose e do efeito bactericida do peptídeo catiônico (antimicrobiano), uma característica diferencial (PILE et al., 1998).

O citoplasma desidratado do esporo é constituído por uma porção de Dipicolinato cálcico formado pela quelação de íons cálcio com ácido dipicolínico (o cálcio corresponde a cerca de 1 a 3% do peso seco do esporo e o ácido dipicolínico a 10%). O ácido dipicolínico é sintetizado a partir do ácido aspártico por um desvio da via que levaria a síntese da lisina e do ácido mesodiaminopimélico da parede bacteriana (CARMONA, 2002).

A presença deste microrganismo no solo condiciona a formação dos chamados “campos malditos”. Esta denominação deve-se ao fato de que uma vez que o terreno foi contaminado pelo bacilo, a infecção se perpetua para os animais que ali pastam, estabelecendo um ciclo biótico nos animais e abiótico no ambiente (Ilustração 3) (ACHA; SZYFRES, 2001).

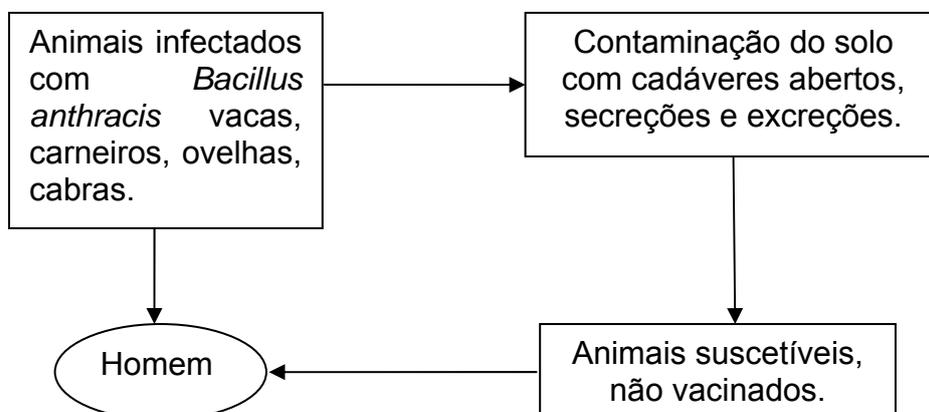


ILUSTRAÇÃO 3 – Esquema do ciclo do *Bacillus anthracis* no ambiente. Fonte: adaptado de ACHA; SZYFRES, 2001.

Animais mortos pelo Antraz (Carbúnculo) devem ter suas aberturas naturais isoladas por material plástico com o objetivo de impedir que as secreções contaminem o solo (Ilustração 4). Não é recomendável enterrar os cadáveres mortos em locais de pasto, sendo o ideal incinerá-los, isso porque a aração, ou até mesmo insetos e larvas podem levar os esporos até a superfície (Ilustração 5), além disso, a bactéria cresce em meio saprófito, portanto a presença de material em decomposição favorece amplamente sua disseminação (ACHA; SZYFRES, 2001; CARMONA, 2002, SPARRENBERGER et al., 2003).



ILUSTRAÇÃO 4 – Fotografia de cadáver de animal com aberturas naturais isoladas.
Fonte: SANCHEZ et al., 2006.



ILUSTRAÇÃO 5 - Fotografia da incineração de cadáveres de animais mortos por Antraz.
Fonte: SANCHEZ et al., 2006.

Terrenos de origem calcárea, com pouca depressão, pouca erosão, pH entre seis e oito (tendendo a alcalinidade), ricos em matéria orgânica, úmidos e com pouca permeabilidade são favoráveis à formação de focos infecciosos permanentes. Solos quentes e secos não favorecem a germinação (ACHA; SZYFRES, 2001, CARMONA, 2002, SPARREBERGER et al., 2003).

O crescimento se dá em temperaturas entre 15°C e 42°C, sendo 32°C a temperatura considerada ótima, a 37°C (temperatura corpórea) a esporulação se realiza de sete a oito horas (CARMONA, 2002).

O cultivo em ágar sangue forma colônias características, com superfície rugosa de coloração cinza claro com aspecto de “vidro translúcido” de quatro a cinco milímetros, planas ou ligeiramente convexas, com bordas arredondadas e irregulares, semelhantes a “medusas” (Ilustração 6). Se cultivadas em presença de uma concentração elevada de CO₂ (20%), forma cápsulas lisas e mucóides. Em tecidos de pessoas infectadas, as bactérias ficam isoladas aos pares. Em culturas de laboratório, formam cadeias largas, com aspecto de gomos de bambu (Ilustração 7). Em amostras de sangue se observam bacilos encapsulados (ANGULO; CERREZO; CARRANZA, 2001).

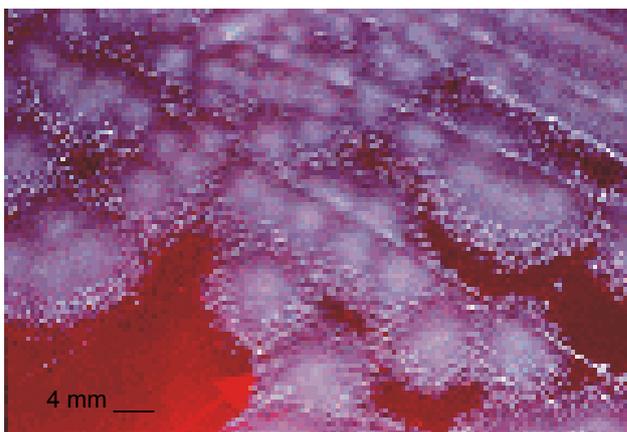


ILUSTRAÇÃO 6 – Fotografia de Colônias de Antraz em ágar sangue, com aspecto de “medusas”.
Fonte: SANCHÉZ et al., 2006.

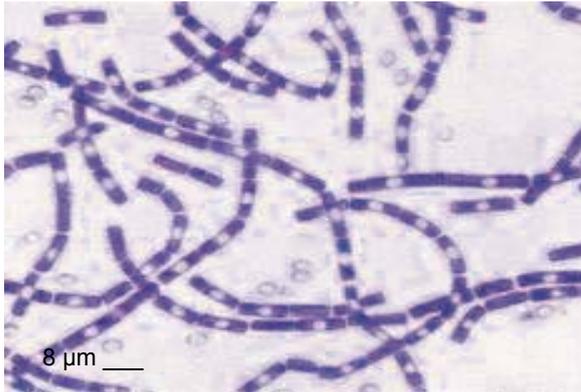


ILUSTRAÇÃO 7 – Fotografia do *Bacillus anthracis* com aspecto de “gomos de bambu”, cultura em laboratório.

Fonte: SANCHÉZ et al., 2006.

Dependendo do tipo clínico de infecção, a bactéria pode ser identificada em diversas amostras clínicas como secreções respiratórias, lesões cutâneas, amostras gastrointestinais, líquido cefalorraquidiano e sangue. Para analisar as amostras em laboratório, é necessário utilizar medidas especiais de segurança. Isso porque os esporos tendem a formar aerossóis e como resistem facilmente no ambiente, podem produzir as chamadas “zonas de Antraz”, se tornando fontes de infecções posteriores (ANGULO; CEREZO; CARRANZA, 2001).

As características epidemiológicas, elevada patogenicidade de doses infectantes, aerolização, tamanho de suas partículas, facilidade de produção, acondicionamento, disseminação, período de incubação e resistência da descontaminação, fazem do *Bacillus anthracis* um microrganismo ideal para ser utilizado como arma biológica (ANGULO; CEREZO; CARRANZA, 2001).

4 MECANISMO DE PATOGENICIDADE DO *Bacillus anthracis*

Após entrar no organismo, o bacilo se prolifera, em seguida torna-se resistente a fagocitose leucocítica, devido a uma ação capsular, acumulando-se nas lesões (DIXON et al., 1999).

A toxina da bactéria é composta por três tipos de proteínas que agem sinergicamente: FE fator edema (fator I), AP antígeno protetor (fator II) e FL fator letal (fator III). O fator III, sozinho ou combinado com o fator I não é tóxico, mas quando combinado com o fator II torna-se tóxico (Ilustração 8). Os níveis destes fatores são proporcionais à quantidade de bactérias presentes (SPARRENBERGER et al., 2003). A produção destes agentes responsáveis pela toxicidade é favorecida pelo ambiente interno do hospedeiro, quente e rico em bicarbonato (SIRARD; MOCK; FOUET, 1994).

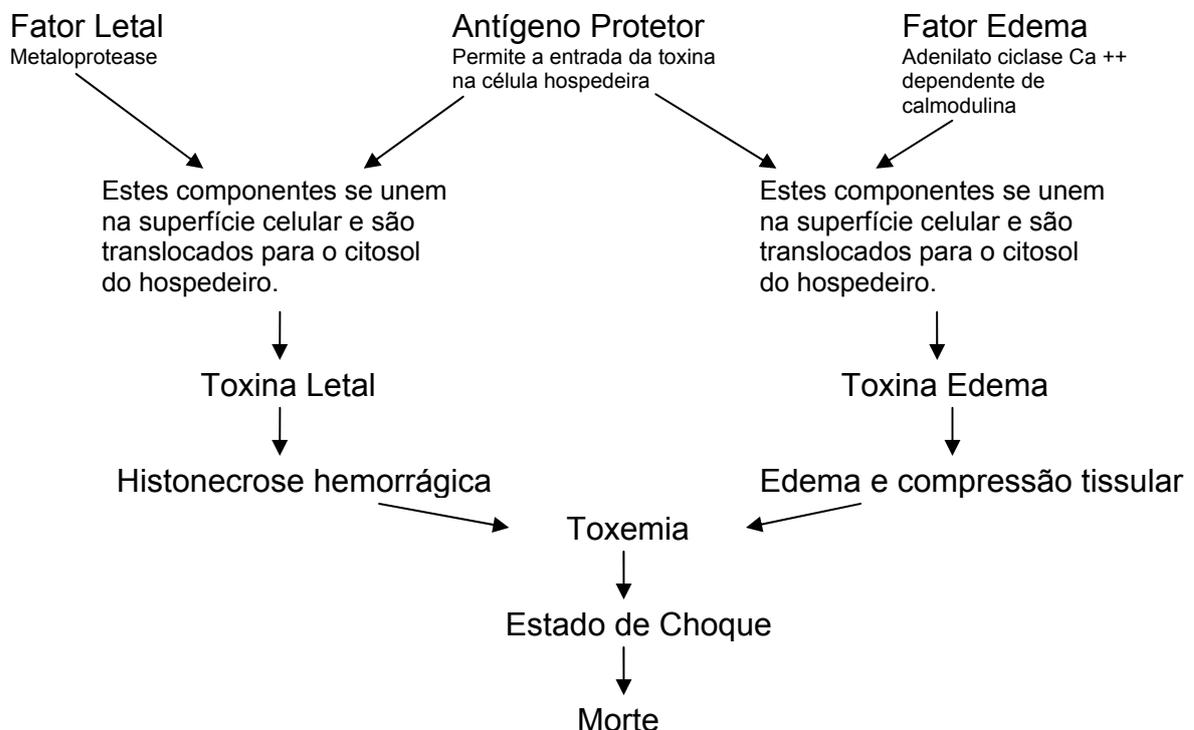


ILUSTRAÇÃO 8 – Esquema da patogenia dos fatores de toxinfecção do *Bacillus anthracis*.
Fonte: adaptado de Bravo, 2002.

Tanto a toxina letal como a edematizante possuem a estrutura com dois tipos de subunidades, a subunidade B (proveniente do fator protetor) que tem a função de se unir ao receptor específico na superfície da célula e a subunidade A, que tem atividade enzimática e trata-se de um componente tóxico e específico para cada uma das toxinas. O fator letal em conjunto com o fator protetor constituem a toxina letal, similarmente, o fator edematizante junto com o fator protetor formam a toxina edematizante (WANG; ROEHRL, 2005).

O Fator Protetor, em resposta a presença de bicarbonato ou gás carbônico (reguladores) ataca a célula e se une a um receptor específico (Ilustração 9), recentemente descrito como ATR (*Anthrax Toxin Receptor*) e, posteriormente, é partido em dois fragmentos por uma protease celular (Furin). Um dos fragmentos, denominado PA63, polimeriza na superfície da célula formando um heptâmero que funciona como um receptor para o fator edematizante e o fator letal. O complexo resultante (heptâmero de PA63 unido ao fator letal ou ao fator edematizante) é internalizado por endocitose mediada por um receptor. No interior do endossoma, este complexo é acidificado, em seguida forma-se um poro na membrana do endossoma, que vai facilitar a translocação do fator letal e do fator edematizante para o citoplasma da célula, onde vão exercer suas atividades enzimáticas (PRINCE, 2003).

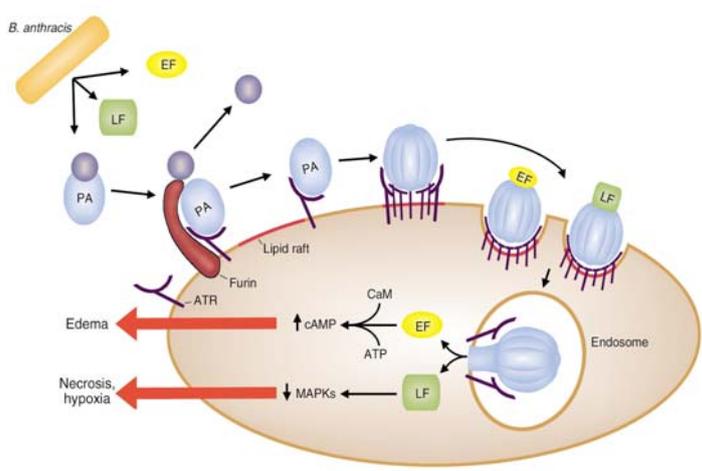


ILUSTRAÇÃO 9 – Figura do mecanismo de entrada dos fatores infecciosos na célula: O Fator Protetor em resposta a presença de Bicarbonato ou gás carbônico ataca a célula humana próximo ao ATR (*Anthrax Toxin Receptor*), uma protease (Furin) separa a subunidade A da subunidade B do antígeno protetor. O Fator Protetor torna-se um heptâmero, que irá se associar ao fator edema ou ao fator letal, o complexo formado é então internalizado em um endossoma, dando origem a um edema ou necrose.

Fonte: PRINCE, 2003.

O Ácido D - glutâmico além da ação antifagocitária, cumpre um papel importante na patogenia. Sua presença, além de condicionar a virulência da bactéria, também a protege contra os mecanismos de defesa celulares e imunológicas do hospedeiro. O bacilo presente no sangue de animais enfermos é responsável por reações inflamatórias e necróticas (PILE et al., 1998, BRAVO, 2002, LEVINSON; JAWEST, 2005).

O plasmídeo pXO2 de 96 Kb é o responsável pela codificação da cápsula. Os fatores de toxina letal e edema (denominadas em conjunto como toxinas do Antraz) são codificados pelo plasmídeo pXO1 de 182 Kb, a presença destes plasmídeos facilita a identificação da espécie, diferenciando-o dos demais bacilos, como *Bacillus cereus* e *Bacillus thuringiensis* (BOURGOGNE et al., 2002). As bactérias do Antraz que perdem os plasmídeos pXO2 ou pXO1 de forma natural ou artificial apresentam menor patogenicidade (WANG; ROEHRL, 2005).

4.1 TOXINA EDEMA

O fator edematizante, com sua atividade adenilato ciclase (enzima que acelera a conversão do ATP em AMP cíclico) dependente de calmodulina (proteína citoplasmática receptora de cálcio), incrementa as concentrações de AMPc no interior do macrófago. A atividade da enzima consome o ATP intracelular, o que pode conduzir a uma inibição da fagocitose em macrófagos (WANG; ROEHRL, 2005).

A toxina causadora do edema, ao infectar animais, é responsável, em parte, pelo processo inflamatório nos tecidos onde se multiplica a bactéria. Níveis aumentados de AMPc alteram a homeostase da água o que é a causa do edema massivo (WANG; ROEHRL, 2005).

4.2 TOXINA LETAL

A toxina letal é uma metaloprotease de zinco (enzima que apresenta o átomo de zinco em suas moléculas, essencial nas suas ações catalíticas) que dentro do macrófago induz a entrada de cálcio e inibição da síntese de macromoléculas, causa também apoptose e necrose das células (Ilustração 10) provocando a lise em aproximadamente duas horas (WANG; ROEHL, 2005).

O fator letal cliva o MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase* - que tem função de prevenir a morte da célula e controlar a ativação celular). Em seguida, ocorre o aumento da produção do fator de necrose tumoral- α e interleucina 1 β . Quando as concentrações da toxina no interior dos macrófagos são altas, ocorre a ruptura da célula com liberação de citocinas no organismo, que vão ocasionar uma linfadenite hemorrágica (WANG; ROEHL, 2005).

Quando a infecção atinge um determinado nível e o número de bactérias aumenta, ocorre a lise simultânea de vários macrófagos e uma grande quantidade de mediadores são liberados na circulação. Esta rápida liberação de mediadores é em muitos casos a causa de morte súbita (SANCHÉZ et al., 2006).

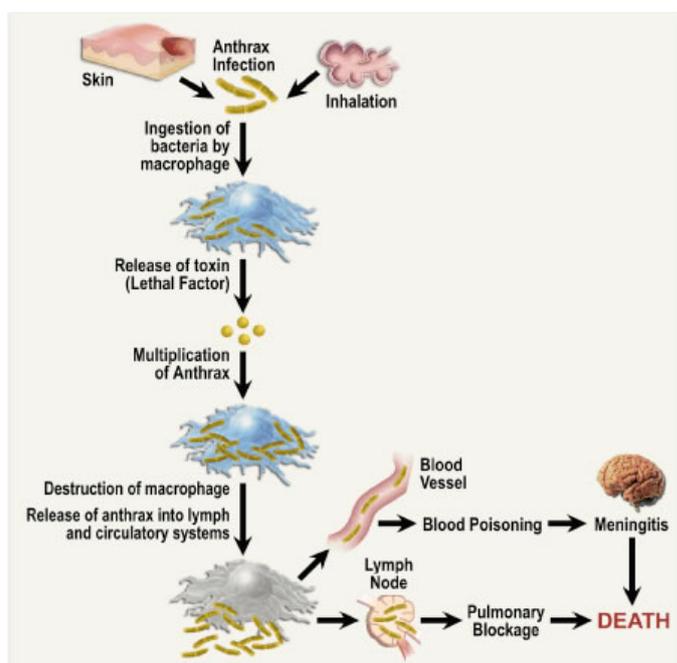


ILUSTRAÇÃO 10 – Figura da ação da toxina letal no organismo humano.
Fonte: DIXON et al., 1999.

5 FORMAS DE CONTÁGIO

Como mencionado anteriormente, o Antraz pode apresentar-se de três formas clínicas: cutânea, gastrointestinal e pulmonar (Ilustração 11). Se o sistema de defesa falhar e não contiver a infecção no início, a bactéria pode penetrar no sistema linfático e começar a se multiplicar. Conseqüentemente, a bacilemia e a concentração de toxinas na circulação aumentam rapidamente, cursando com febre, coma e morte dentro de poucas horas. No período que antecede o óbito, ocorre um aumento dramático do número de bactérias (LEVY, 2004).

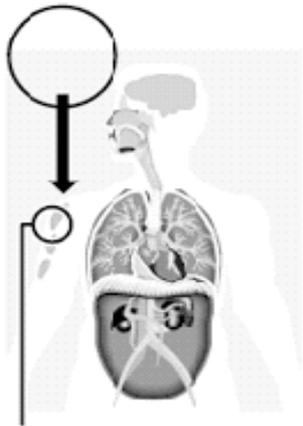
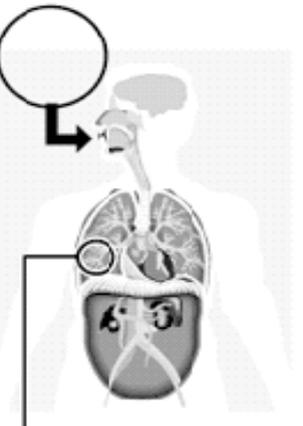
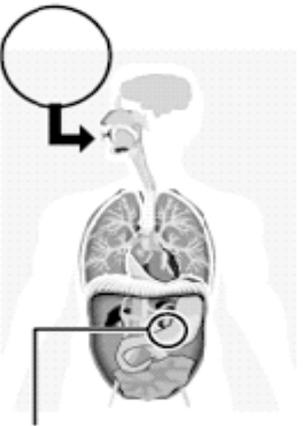
Pele	Pulmonar	Gastrointestinal
		
Infecção cutânea	Infecção respiratória	Infecção gastrointestinal
É a mais comum manifestação do Antraz, acometendo 95% dos casos. Adquirida pela penetração de esporos nas lesões na pele.	Se dá pela inalação de esporos do bacilo	Se dá pela ingestão de alimentos contaminados (animais infectados)

ILUSTRAÇÃO 11 – Figura das formas de contágio do Antraz.

Fonte: ANVISA, 2001.

5.1 ANTRAZ CUTÂNEO

O Antraz cutâneo é a forma mais comum de infecção. Corresponde a mais de 90% dos casos e ocorre depois que a bactéria atravessa a pele do hospedeiro por meio de feridas pré-existentes. As áreas mais afetadas são os braços, mãos, rosto e nuca (PERRET et al., 2001, DIXON et al., 1999).

O período de incubação da doença pode variar de 24 horas a 12 dias, mas geralmente a produção de toxinas resulta em um edema local com presença de pápulas até o segundo dia. As lacerações crescem e ocorre a presença de um anel de vesículas ao redor da úlcera, esta pode conter um fluido exudado e sanguinolento contendo muitas bactérias. Em seguida, ocorre a formação de uma escarra não dolorosa de coloração escura (Ilustração 12), acompanhada de um edema evidente (PENNA et al., 2002). Não é incomum a ocorrência de úlceras crônicas que não cicatrizam (Ilustração 13), por isso as lesões também podem simular psoríase ou eczema (MARINS et al., 2002).

Quando a pápula original aumenta, o edema torna-se maior e as manifestações clínicas podem se agravar, sendo acompanhadas de febre alta, edema extenso, toxemia e choque (FRIEDLANDER, 1997).

O Antraz cutâneo é tratado por antibióticos, como Amoxicilina, Doxicilina, Penicilina e Ciprofloxacina. Se não houver tratamento, a mortalidade chega a 20%. O diagnóstico pode ser feito mediante o isolamento da bactéria no sangue, nas lesões, nas secreções ou histopatologia dos tecidos. Pode-se ainda detectar anticorpos pela técnica de imunofluorescência (FRIEDLANDER, 1997).



ILUSTRAÇÃO 12 – Fotografia de escarra dolorosa de coloração escura.
Fonte: DIXON et al., 1999.



ILUSTRAÇÃO 13 – Fotografia da forma cutânea de Antraz facial, acompanhada de edema.
Fonte: DIXON et al., 1999.

5.2 ANTRAZ GASTROINTESTINAL

O Antraz Gastrointestinal é a forma de infecção mais rara, corresponde a menos de 1% dos casos, inicia-se de dois a cinco dias após a ingestão de carne, água ou alimentos contaminados (GÓMEZ; GARCÍA, 2001).

Pode ocorrer de duas formas; na forma intestinal os sintomas incluem náuseas, vômitos, febre, dor abdominal e diarreia com sangue. Se não houver tratamento adequado pode ocorrer o desenvolvimento de toxemia seguida de choque. Em alguns casos leves, a recuperação ocorre satisfatoriamente, sendo que em muitos casos nem chegam a ser diagnosticados. Na forma orofaríngea, os sintomas incluem dores de garganta, disfagia, febre, linfadenopatia na região do pescoço e toxemia. As taxas de mortalidade, mesmo com tratamento, chegam a 50%. Nas fases tardias da enfermidade, os meios de cultura podem apresentar-se positivos, mas a administração de antibióticos deve ser feita antes da confirmação do quadro, devido ao fato da taxa de letalidade ser alta (GÓMEZ; GARCÍA, 2001).

5.3 ANTRAZ PULMONAR

O Antraz Pulmonar ocorre depois da exposição aos esporos, que se depositam nos espaços alveolares. Em seguida, os macrófagos pulmonares realizam a fagocitose e transportam o agente para os gânglios linfáticos da traquéia, onde encontram um meio favorável para seu crescimento (FIROVED et al., 2005).

Estima-se que a dose letal para seres humanos requer uma quantidade que varia entre oito a dez mil esporos, o que evidencia a necessidade de uma exposição substancial para que o risco de enfermidade seja significativo (SANCHÉZ et al., 2006).

O diagnóstico da forma pulmonar do Antraz é difícil e requer experiência clínica por parte do profissional de saúde. A apresentação do quadro é descrita como sendo uma enfermidade em dois estágios: o primeiro acontece depois do período de incubação, de um a três dias, com sintomas inespecíficos, como febre, cefaléia, vômitos, calafrios, dores abdominais e torácicas, debilidade geral. O segundo momento ocorre horas ou dias depois, é caracterizado por febre elevada, choque, linfadenopatia e expansão do mediastino (INGLESBY et al., 1999).

Radiografias pulmonares realizadas nesta fase mostram um mediastino com volume aumentado (Ilustração 14). Cerca de metade dos pacientes desenvolvem meningite hemorrágica (Ilustração 15), acompanhada de delírios, cianose, hipertensão e finalmente a morte. Nos casos fatais, o intervalo entre o início dos sintomas e a morte é de normalmente três dias. Antes do óbito também pode ocorrer alcalose respiratória e acidose terminal com hipocalcemia, hipoglicemia, depressão dos centros respiratórios e anóxia. A morte ocorre em 95% dos casos, mesmo em pacientes tratados. Nos casos onde ocorre meningite a letalidade é de praticamente 100% (INGLESBY et al., 1999).

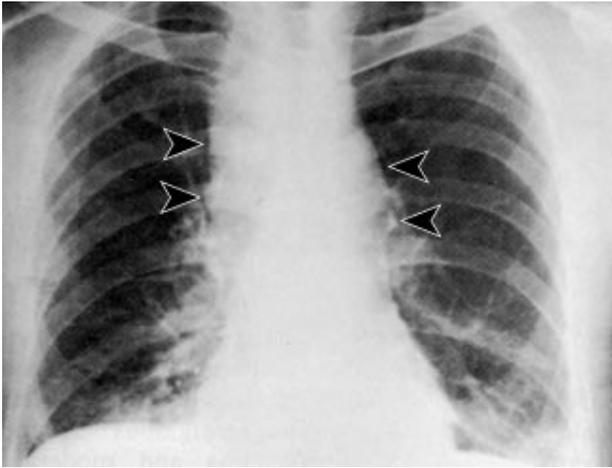


ILUSTRAÇÃO 14 – Fotografia de uma radiografia de um indivíduo contaminado via nasal.
Fonte: INGLESBY et al., 1999.



ILUSTRAÇÃO 15 – Fotografia dos hemisférios cerebrais demonstrando a ocorrência de meningite hemorrágica desenvolvida secundariamente pela presença de *Bacillus anthracis*.
Fonte: BRAVO, 2002.

6 MEDIDAS DE BIOSSEGURANÇA E VACINAÇÃO

Estima-se que ocorra, normalmente, entre 2.000 a 20.000 casos em humanos por ano em todo o mundo. As áreas de maior prevalência são o Oriente Médio (principalmente Iran), Ásia e África, partes da América do Sul, Central, Caribe e sudeste da Europa (Ilustração 16) (PERRET et al., 2006). A maior epidemia por Antraz ocorreu no Zimbábue (África) no período de 1979 a 1985, com 10.000 casos (ANGULO; CERESO; CARRANZA, 2001).

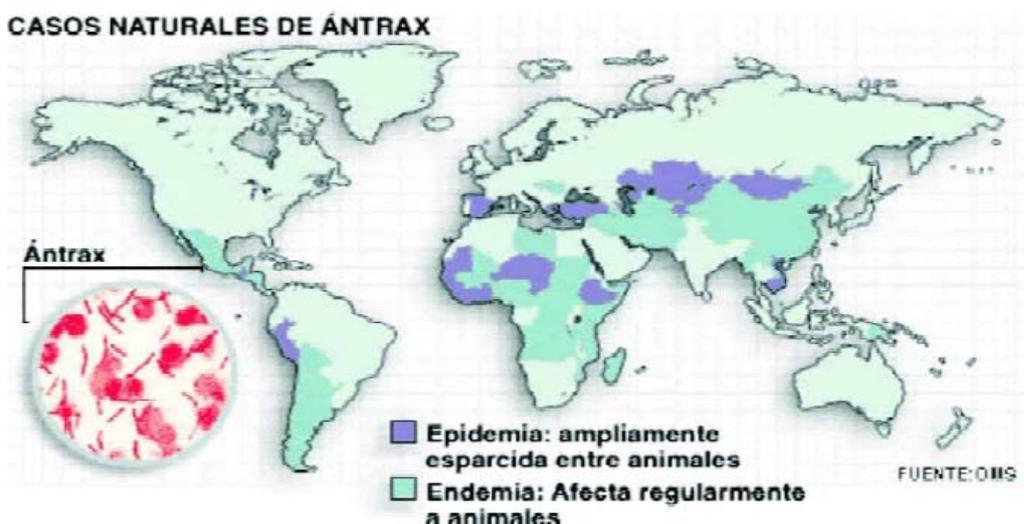


ILUSTRAÇÃO 16 – Figura de mapa mundial demonstrando as áreas de ocorrência do Antraz. Fonte: OMS (Organização Mundial de Saúde), modificada por SANCHÉZ et al., 2006.

Após a constatação da utilização intencional de *Bacillus anthracis*, deve-se agir de forma imediata, com intuito de impedir a proliferação do microrganismo. Inicialmente, recomenda-se a descontaminação das superfícies afetadas, como edifícios, materiais, instrumentos e áreas do corpo que entraram em contato utilizando soluções de hipoclorito de sódio ou de formol. Pessoas que manipularam o material devem ser observadas por equipe médica especializada e, quando necessário, deve-se administrar quimioprevenção com ciprofloxacina (CARMONA, 2002, SILVA et al., 2006).

Não há dados que sugiram a transmissão de pessoa para pessoa, portanto, no manejo dos pacientes, recomenda-se apenas as precauções hospitalares

normais, não é necessário administrar quimioprofilaxia em pessoas que entraram em contato com indivíduos enfermos, a menos que haja a possibilidade destes terem entrado em contato com a bactéria (ANGULO; CERREZO; CARRANZA, 2001).

A realização de autópsias e execução de embalsamento de cadáveres que faleceram por Antraz requer cuidados especiais, como a utilização de máscaras de alta eficiência, jalecos longos e luvas, pois nestes casos o risco de contaminação é alto (ANGULO; CERREZO; CARRANZA, 2001).

O maior risco para humanos depois da aerolização dos esporos, ocorre durante o período em que os bacilos esporulados permanecem suspensos no ar, o tempo de suspensão aérea está diretamente relacionado com as condições meteorológicas de cada região, se estas forem favoráveis, a aerolização se dispersa em, no máximo, 24 horas (ANGULO; CERREZA; CARRANZA, 2001).

6.1 VACINAÇÃO HUMANA

O número de infectados em caso de ataques biológicos intencionais pode aumentar consideravelmente, principalmente nas áreas onde a doença é rara ou inexistente, como é o caso dos Estados Unidos. Por esta razão, o governo americano vem investindo bastante em novas tecnologias científicas a fim de encontrar alternativas para impedir ocorrências desastrosas. Uma das principais intenções é encontrar uma vacina adequada (PERRET et al., 2001, SALISBURY; RAMSAY; NOAKES, 2006).

A primeira vacina humana foi desenvolvida em 1940 pela União Soviética. Posteriormente, em 1954 os Estados Unidos também desenvolveram a sua a partir de um filtrado livre de células, porém contendo antígeno protetor, em um cultivo aeróbico. Em 1957, houve melhorias na fórmula americana: uma nova cepa produzia maior quantidade de antígeno protetor. Este antígeno foi adicionado em um precipitado de hidróxido de alumínio. Esta nova vacina recebeu a denominação de vacina absorvida ou MDPH-PA (SÁNCHEZ et al., 2006).

Países do leste europeu e China utilizam uma vacina viva esporulada e atenuada aplicada por escarificação. Em outros países, a vacinação contendo

bacilos encapsulados (Ilustração 17) é restrita ao uso veterinário (ACHA; SZYFRES, 2001).



ILUSTRAÇÃO 17 – Fotografia de vacina de uso veterinário.
Fonte: SANCHEZ et al., 2006.

Em seres humanos, são necessárias três doses em zero, duas e quatro semanas, acompanhadas de reforços aos seis, 12 e 18 meses, além dos reforços anuais para obtenção da proteção imunológica. As reações locais, como eritemas e edemas, e sistêmicas, como mal estar generalizado, febre e calafrios, impossibilitam que a vacinação seja realizada em larga escala, uma vez que pode provocar sérios danos à saúde (SILVA et al., 2006).

Atualmente, se reconhece que a eficácia das vacinas é controversa, pois oferece imunidade satisfatória apenas para os casos de infecção cutânea. Não há dados definitivos que comprovam a proteção em casos de exposição de *Bacillus anthracis* geneticamente modificados, que normalmente são utilizados em bioterrorismo (SÁNCHEZ et al., 2006).

No caso de ocorrência de risco, os indivíduos expostos ou sob risco de exposição, devem ser comunicados e orientados a buscar informações nas Unidades de Saúde de Referência, para que sejam submetidos à quimioprofilaxia ou tratamento adequado, quando necessário. Em casos confirmados de bioterrorismo, devem-se utilizar os meios de comunicação para orientar a população, porém não é recomendado induzir o público ao pânico, pois tal atitude pode prejudicar as medidas de segurança (SILVA et al., 2006).

Novas vacinas continuam sendo testadas, mas ainda não há possibilidade de imunizar a população. Diante deste fato, as medidas preventivas do bioterrorismo

consistem na vigilância dos recursos, como alimentos e água, no sentido de impedir que estes sejam contaminados intencionalmente, na fiscalização dos produtos que entram nos países ameaçados e no controle de mercadorias enviadas por transporte aéreo. De fato, estas medidas de prevenção não são suficientes para impedir a ação dos terroristas, muito ainda deve ser feito neste sentido (GONÇALVES, 2003).

7 O ANTRAZ EM GUERRAS E BIOTERRORISMO

Em 1970, o comitê de estudos da OMS realizou uma pesquisa com o objetivo de simular uma guerra biológica convencional. Neste trabalho, foram analisados diversos microrganismos patogênicos e suas capacidades letais. O Antraz foi considerado o agente mais perigoso entre os testados, superando os microrganismos causadores do Tifo, Brucelose, Tularemia, Encefalite viral, entre outros. Segundo as pesquisas, a liberação de 50 kg de esporos do *Bacillus anthracis* por avião a uma altura de 20 km, num raio de dois km, sobre uma população de 500.000 habitantes, seria capaz de provocar a morte de 95.000 pessoas e 125.000 incapacitados (ANGULO; CEREZO; CARRANZA, 2001, PIZZINI; DIAS-CARNEIRO, 2005).

O CDC (Center for Disease Control) estima que cerca de 26,2 bilhões de dólares sejam necessários para tratar 100.000 pessoas expostas, além dos impactos sociais e econômicos. Aproximadamente 17 países apresentam um programa ativo de investigação e desenvolvimento de armas biológicas (SANCHÉZ et al., 2006).

Em outubro de 2001, um grupo terrorista provocou um grave incidente ao enviar envelopes contendo esporos do *Bacillus anthracis* para diferentes localidades dos EUA, várias pessoas que entraram em contato com o material foram infectadas e muitos óbitos ocorreram. Acreditava-se, até então, que a necessidade de tecnologias sofisticadas, de alto custo e mão-de-obra especializada para a produção, armazenamento e transporte de agentes biológicos e toxinas, representava barreiras técnicas que imporiam limites à possibilidade de atos terroristas com maior número de vítimas. Este atentado, porém, demonstrou que nem fatores técnicos, nem a rejeição moral detiveram a utilização destes agentes, uma vez que a produção em larga escala destes patógenos não requer grandes custos. Além disso, um dos principais fatores que levam a utilização deste tipo de arma é o fato de que um ataque pode ocorrer de forma oculta, ou seja, um evento pode não ser óbvio por semanas, assim, epidemias podem ser iniciadas, provocando a morte de um grande número de civis antes mesmo que o diagnóstico correto da doença venha a ser descoberto (ERCOLE; COSTA, 2003).

É importante mencionar que a falta de familiaridade da maioria dos profissionais de saúde com as doenças provocadas pelo bioterrorismo é também uma questão preocupante (ERCOLE; COSTA, 2003).

Com disponibilidade de poucos recursos, é possível disseminar microrganismos infecciosos por transporte aéreo em qualquer país do mundo, portanto o bioterrorismo, que antes era uma realidade distante, hoje em dia é uma ameaça real e nenhum país está livre se suas conseqüências (ERCOLE; COSTA, 2003).

Outra questão associada à utilização intencional de agentes infecciosos relaciona-se com a Guerra econômica. Um microrganismo pode ser utilizado com o objetivo de infectar animais, como por exemplo, as criações de gado. Desta forma, os produtos bovinos oriundos do país atacado teriam seus produtos proibidos de circular e um país de produção concorrente teria sua mercadoria valorizada. Conseqüentemente, a concorrência poderia monopolizar os preços e a distribuição, sem que ninguém suspeite que tenha havido ação intencional (MOONEY, 2002).

É importante destacar que o recente desenvolvimento biotecnológico não tem relação direta com o bioterrorismo, uma vez que o mesmo tem sido focado no aumento da produção de bens e alimentos e na saúde humana. Na história, quem ameaçou e lançou armamento biológico em proporções significativas foram as Grandes Potências, como Japão e Estados Unidos, detentoras do chamado "biopoder". Agora, o que se pode observar, principalmente depois dos eventos ocorridos em outubro de 2001, é que estes países tem sido os principais ameaçados pelo bioterrorismo (ALMEIDA, 2006).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As armas biológicas são mais temidas que as armas químicas e só perdem em nível de periculosidade para as armas nucleares. A utilização do *Bacillus anthracis* em ataques terroristas e guerras não é novidade na história humana e, ainda hoje, é motivo de pânico e preocupação.

Em guerras convencionais é comum que os inimigos se empenhem em atacar exércitos e alvos militares, porém, quando se trata da utilização de bioarmas o foco deixa de ser apenas os militares estendendo-se também para a população civil. Por esta razão, as armas biológicas podem surtir efeitos até mesmo mais graves do que aqueles obtidos quando se utilizam armas convencionais.

Nem sempre um ataque biológico tem apenas a intenção de provocar mortes. Muitas vezes, o objetivo é desestabilizar a ordem governamental do país atacado ou apenas provocar temor psicológico nos cidadãos, como no caso dos ataques contra os Estados Unidos em outubro de 2001.

A reprodução em larga escala do *Bacillus anthracis*, por ser relativamente simples e barata, propicia sua utilização por qualquer país, independente de condições financeiras. Esta simplicidade torna os países inimigos vulneráveis a um ataque inesperado.

A ciência tem sido de grande importância na promoção do bem estar da humanidade, mas o desenvolvimento atual da biotecnologia gera ferramentas que podem ser utilizadas para modificar geneticamente diversos microrganismos patogênicos, tornando-os cada vez mais letais.

Um ataque bioterrorista dificilmente pode ser previsto, esta imprevisibilidade é um dos fatores motivadores para que facções terroristas venham a cometer tais atos.

REFERÊNCIAS

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. Washington: Panamericana de la Salud, 2001. 398 p.

ALMEIDA, M. E. Guerra e desenvolvimento biológico: o caso da biotecnologia e da genômica na segunda metade do século XX. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 82-264, set. 2006.

ANGULO, G. B.; CERESO, S. G.; CARRANZA, L. O. Microbiologia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención y tratamiento. **Revista Mexicana de Patología Clínica**, México, v. 48, n. 4, p. 203-209, dez. 2001.

BOURGOGNE, A.; DRYSDALE, M.; HILSENBECK, S. G.; SCOTT N.; PETERSON, S. N.; KOEHLER T. M. Global effects of virulence gene regulators in a *Bacillus anthracis* Strain with Both Virulence Plasmids. **Infection And Immunity**, Washington, v. 71, n. 5, p. 2736–2743, mai. 2003.

BRAVO, T. C. Diagnóstico bacteriológico del ántrax. **Revista Mexicana de Patología Clínica**, México, v. 49, n. 3, p. 141-147, jul./set. 2002.

CARMONA, M. D. **Agresiones a través del aire**. 2002. 75 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Instituto de España Real Academia Nacional de Farmácia, Madrid.

CHRISTOPHER, G. W.; CIESLAK, T.J.; PAVLIN, J. A.; EITZEN Jr. E. M. Biological warfare. A historical perspective. **Journal of the American Medical Association**, Washington, v. 278, n. 5, p. 412-417, ago. 1997.

DIOMEDI, P. A. La guerra biológica en la conquista del nuevo mundo: una revisión histórica y sistemática de la literatura. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago v. 20, n. 1, p.19-25, 2003.

DIXON, T. C. B. S.; MATTHEW, M.; GUILLEMIN, J.; HANNA, P. C. Anthrax, **The New England Journal of Medicine**, Londres, v. 341, n. 11, p. 815–826, 1999.
ERCOLE, F. F.; COSTA, R. S. Protocolo de cuidados frente a doenças decorrentes do bioterrorismo, **Revista Latino Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.11, n. 4, p. 516-524. jul./ago. 2003.

FERNANDES, P. M. B. A Guerra biológica através dos séculos, **Revista Ciência Hoje**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 186, p. 20-27. set. 2002.

FIROVED, A. M.; MILLER, G. F.; MOAYERI, M.; KAKAR, R.; SHEN, Y.; WIGGINS, J. F.; MCNALLY, E. M.; TANG, W.; STEPHEN, H.; LEPLA, S. H. *Bacillus anthracis* Edema Toxin Causes Extensive Tissue Lesions and Rapid Lethality in Mice. **American Journal of Pathology**, Maryland, v. 167, n. 5, p. 1309-1320, 2005.

FRIEDLANDER, A. M. **Medical aspects of chemical and biological warfare**. Maryland: TMM Publication, 1997. 478 p.

GALAMAS, F. Terrorismo e armas destruição maciça. **Revista do Cenegri**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 5, 1-13, jul./dez. 2006.

GÓMEZ, J. L. V.; GARCÍA, M. L. G. El A, b, c, sobre ántrax, para personal de salud, **Revista Salud Pública de Mexico**, México, v. 46, n. 6, p. 604-613, nov./dez. 2001.

GONÇALVES, P. Bioterrorismo, a ameaça. **Revista do Exército**, Lisboa, v. 12, n. 2, p. 67-72, abr./jun. 2003.

INFORMAÇÕES sobre o Antrax ou Carbúnculo. **Informes em Farmacovigilância da ANVISA**, n. 1, 2001.

INGLESBY, T. V.; O'TOOLE, T.; HENDERSON, D. A.; BARTLETT, J. G.; ASCHER M. S.; EITZEN, E.; FRIEDLANDER, A. M.; GERBERDING, J.; HAUER, J.; HUGUES, J.; MCDADE, J.; OSTHERHOLM, M. T.; PARKER, G.; PERL, T. M.; RUSSEL, P. K.; TONAT, K. Anthrax as a biological Weapon. **Journal of the American Medical Association**, Washington, v. 281, n. 18, p. 1735 - 1745, mai. 1999.

LA EMERGENCIA del Ántrax como arma biológica. Lima: Instituto Nacional de Salud de Peru, 2001. 56 p.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia médica e imunologia**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed. 2005. 120p.

LEVY, C. E. **Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção em serviços de saúde**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. 95p.

LEÓN-ROSALES, S. P.; LAZCANO-PONCE, E.; RANGEL-FRAUSTO, M. S.; SOSA LOZANO, L. A.; HUERTA-JIMÉNEZ, M. A. Bioterrorismo apuntes para una agenda de lo inesperado. **Cadernos de Salud Pública de México**, Cuernavaca, v. 43, n. 6, p. 589–603, nov./dez. 2001.

MARINS, N.; BRAVO NETO, G. P.; RAMOS, J. R.; MAIA, A. M.; CHEBABO, A.; FERRAZ, E. M.; VIDAL, C. F. L.; CLAUDIO-DA-SILVA, C. S.; CLAUDIO-DA-SILVA, T. S. **Uso de antibióticos em cirurgia**. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2002. 24p.

MOONEY, P. R. **O século 21: erosão, transformação tecnológica e concentração do poder empresarial**, São Paulo: Expressão Popular, 2002, 224 p.

PENNA, G. O.; TEIXEIRA, M. G.; PEREIRA, G. F. M.; CAMPBELL, I.; SANTAMARIA, J. R.; MOREIRA, M. B. R.; JARDIM, M. L.; CESTARI, S. C. P.; TALHARI, S.; MARQUES, S. A.; SAMPAIO, S. A. P. **Dermatologia na atenção básica de saúde**. Brasília: MS, 2002. 142 p.

PERRET, P. C.; MAGGI, C. L.; PAVLETIC, B. C.; VERGARA, F. R.; ABARCA, V. K.; DABANCH, P. J.; GONZÁLEZ, C. C.; OLIVARES, C. R.; RODRÍGUEZ, T. J. Antrax (Carbunco), **Revista chilena de infectologia**, Santiago, v.18, n. 4, p. 291-299, 2001.

PILE, J. C.; MALONE, J. D.; EITZEN, E. M.; FRIEDLANDER, A. M. Anthrax a potential biological warfare agente. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 158, n. 5, p.429- 34, 1998.

PIZZINI, D. C.; DIAS-CARNEIRO, L. A. *O Bacillus anthracis e seu envolvimento como arma biológica e implicações no bioterrorismo. Revisão de Literatura e reflexão sobre princípios éticos.* **Revista Tekoa**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 1-8, dez. 2005.

PRINCE, A. S. The host response to anthrax lethal toxin: unexpected observations. **Journal of Clinical Investigation**. Columbia, v. 112, n. 5, p. 656-658, set. 2003.

RÍO-CHIRIBOGA, C.; FRANCO-PAREDES, C. Bioterrorismo: un nuevo problema de salud pública. **Revista Salud Pública de México**, México, v. 43, n. 6, p. 585-588, nov./dez. de 2001.

SALISBURY, D.; RAMSAY, M.; NOAKES, K. **Immunisation against infectious disease**. 3. ed. Londres: TSO, 2006. 290 p.

SANCHÉZ, C. C.; MORENO, V. S.; HERRERA, J. V.; BERNUY, S. H.; ELGUERA, R. M.; GADEA, S. M. S.; ONEGLIO, A. G. **El ántrax**: un problema de salud pública vigente. Lima: Instituto Nacional de Salud, 2006, 73 p.

SILVA, J. B.; TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; PEREIRA, S. M.; LUNA, E.; CARMO, E. H.; NASCIMENTO, E. M. R.; MILLINGTON, M. A.; BARROS, F.; PENNA, G. O. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 816 p.

SILVA, L. J. Guerra Biológica, bioterrorismo, e saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, p. 1519-1523, nov./dez. 2001.

SPARRENBERGER, F.; TANEJA, A.; CAMARGO, E. B.; GAMBÁ, G.; SOUZA, G. C.; RAMOS, J. A. R. R. **ACM: Arquivos Catarinenses de Medicina**, Blumenau, v. 32, n. 6, p. 33-40, abr./jun. 2003.

SIRARD, J. C.; MOCK, M.; FOUET, A. The three *Bacillus anthracis* toxin genes are coordinately regulated by bicarbonate and temperature. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 176, n. 6, p. 5188-5192, ago. 1994.

TUCKER, J. B. Historical trends related to bioterrorism: an empirical analysis, **Revista Biomédica**, México, v. 10, n. 3, p. 93-185, jul./set. 1999.

WANG, J. Y.; ROEHRL, M. H. Anthrax vaccine design: strategies to achieve comprehensive protection against spore, bacillus, and toxin. **Medical Immunology**, Londres, v. 4, n. 4, p. 1-8, mar. 2005.

WEBB, G. F. A silent bomb: the risk of anthrax as a weapon of mass destruction. **PNAS**, Nashville, v. 100, n. 8, p. 4355-4356, abr. 2003.

GLOSSÁRIO

Ácido aspártico: ácido envolvido no processo de conversão do carboidrato em energia muscular. Sua deficiência provoca um bloqueio na produção da hemoglobina e dos anticorpos do sistema imunológico orgânico, ajuda a expulsar a amônia, nociva ao organismo quando entra no sistema circulatório e age como substância altamente tóxica, protegendo assim o sistema nervoso central.

Ácido dicopilínico: tipo de ácido que está envolvido com a resistência do esporo ao calor.

Ácido D - glutâmico: ácido que protege a célula dos anticorpos líticos (fagocitose) e do efeito bactericida do peptídeo catiônico (antimicrobiano).

Ácido mesodiaminopimélico: ácido presente na parede celular bacteriana e típico de procariotos.

Adenilato ciclase: enzima que converte o ATP no segundo mensageiro em AMP cíclico (AMPc).

Bioterrorismo: é o terrorismo praticado por meio da liberação ou disseminação intencional de agentes biológicos, vírus ou toxinas.

Calmodulina: proteína ligadora de cálcio, amplamente distribuída, cuja ligação a outras proteínas é governada por alterações na concentração intracelular de cálcio. Sua ligação modifica a atividade de várias enzimas-alvo e proteínas de transporte de membrana.

Choque: estado fisiológico onde o fluxo sanguíneo é inadequado para os tecidos e células do corpo. Colapso circulatório.

Cianose: descoloração azulada ou púrpura da pele e membranas mucosas devido a um aumento na quantidade de hemoglobina desoxigenada no sangue ou um defeito estrutural na molécula de hemoglobina.

Citocinas: proteínas, que não são anticorpos, secretadas por leucócitos inflamatórios e por células não leucocíticas que agem como mediadores intercelulares. As citocinas diferem dos hormônios clássicos no sentido de que elas são produzidas por vários tecidos ou tipos celulares e não por glândulas especializadas. Elas geralmente agem localmente de modo parácrino ou autócrino em vez de endócrino.

Disfagia: dificuldade ou incapacidade de deglutir. Sinônimo de odinofagia ou acatapose.

Eczema: uma dermatite pápulo-vesicular que ocorre como reação a muitos agentes endógenos e exógenos, caracterizada na fase aguda por eritema, edema associado com um exsudato seroso entre as células da epiderme (espongiose) e um infiltrado

inflamatório na derme, exsudação e vesiculação, encrostamento e escamação; sinais de escoriações e hiperpigmentação ou hipopigmentação ou ambas.

Edema: excesso de líquido nos tecidos fora dos vasos sanguíneos

Endossoma: vesícula resultante da endocitose.

Eritrema: hiperemia da pele, caracterizada por manchas de aspecto e tamanho variáveis.

Heptâmero: estrutura formada por sete unidades distintas.

Imunofluorescência: é uma técnica que permite a visualização de antígenos nos tecidos ou em suspensões celulares utilizando corantes fluorescentes.

Linfadenopatia: é o crescimento de um ou mais linfonodos (também chamados de gânglios linfáticos).

Metaloprotease de zinco: enzima carregadora de zinco (co-fator) é caracterizada por uma curta cauda N-terminal, um único domínio transmembrana e uma longa região C-terminal, contendo o domínio catalítico e um motivo ligador de zinco.

Meningite: infecção das meninges por bactérias ou vírus. A infecção causa alterações características no líquido cerebro-espinhal.

Necrose: é o estado de morte de um tecido ou parte dele em um organismo vivo.

Peptídeos catiônicos: Também chamados de CAPs são responsáveis pela defesa das células, seu efeito antimicrobiano é atribuído ao caráter anfipático, semelhante ao dos detergentes naturais, que lhes permite interagir tanto com componentes hidrofílicos, quanto hidrofóbicos do envelope bacteriano.

Polimerizar: ato de reunir moléculas iguais, com formação de moléculas maiores.

Psoríase: doença cutânea inflamatória, crônica, comum, determinada geneticamente, caracterizada por placas escamosas arredondadas, eritematosas, secas. As lesões têm predileção por unhas, couro cabeludo, genitália, superfícies extensoras e a região lombosacral. A epidermopiose acelerada é considerada como a característica patológica fundamental na psoríase.

Plasmídeo: são moléculas circulares duplas de DNA que estão separadas do DNA cromossômico.

Quimioprofilaxia: é a prevenção de patologias por meio do uso de medicamentos.

Quinases: são enzimas que catalizam uma reação específica: a fosforilação de proteínas.

Quelação: processo pelo qual substâncias minerais se transformam em formas digeríveis.

Septicemia: doença sistêmica causada pela invasão e multiplicação de microrganismos patogênicos na corrente sanguínea.

Tissular: o mesmo que tecidual, referente aos tecidos em histologia.

Toxemia: presença no sangue de produtos tóxicos, produzidos por microrganismos ou por células dos tecidos. Estado que caracteriza os pacientes na fase aguda de processos infecciosos graves.