

Imagem de capa (esporos de antraz) adaptada de:

<http://eden.cce.cornell.edu/disease/Pages/DiseaseBioterrorism.aspx>



Luís Ricardo Dias Castanheira

BIOTERRORISMO EXEMPLOS DE ARMAS BIOLÓGICAS

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2016

Eu, Luís Ricardo Dias Castanheira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011180080, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de setembro de 2016

(Luís Ricardo Dias Castanheira)

AGRADECIMENTOS

Chegado à última etapa da minha vida académica, gostaria de agradecer a todas as pessoas que direta e indiretamente contribuíram para este longo percurso, a espaços muito cansativo e exigente, mas também tremendamente gratificante.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todas as experiências que me proporcionou, permitindo o meu crescimento a nível humanístico.

Agradeço a todos os professores, que comigo contactaram nestes cinco anos, por tudo o que me ensinaram, e em especial, à minha tutora, a Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues, por todo o apoio que me prestou na realização desta monografia.

Manifesto também toda a minha gratidão para com os meus Pais, César e Carmo, e a minha Irmã, Carolina, pelo apoio e paciência.

Deixo, por último, um agradecimento especial à Rita, pelo carinho e ajuda nos momentos mais difíceis.

A Coimbra, que foi de facto uma lição de sonho e tradição!

RESUMO

O Bioterrorismo representa um risco real para a saúde pública em todo o mundo, sendo definido como a libertação intencional de vírus, bactérias ou outros agentes biológicos, com vista a causar a morte ou doença a pessoas, animais ou plantas. Esta monografia aborda a utilização de agentes microbiológicos, particularmente os bacteriológicos, como armas, assim como formas de combater ou debelar essa ameaça. As bactérias *Bacillus anthracis* (antraz) e *Yersinia pestis* (peste), assim como a toxina do botulismo, produzida por *Clostridium botulinum*, fazem parte do grupo de agentes que suscitam maior preocupação, quanto ao seu potencial uso por grupos terroristas, devido às elevadas taxas de morbidade e mortalidade a que estão associadas as doenças que provocam no Homem, quando não tratadas. Estes três agentes são assim abordados de forma mais aprofundada. A sociedade portuguesa, estando inserida no seio de uma Europa cada vez mais abalada pelo flagelo do terrorismo de índole religiosa, deve estar preparada para fazer face a este tipo de ameaças, em especial os profissionais de saúde.

Palavras-chave: armas microbiológicas, bioterrorismo, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, toxina botulínica.

ABSTRACT

Bioterrorism is a real risk to public health worldwide, defined as the deliberate release of viruses, bacteria or other biological agents, in order to cause death or illness in humans, animals or plants. This paper discusses the use of microbiological agents, particularly the bacteriological kind, as weapons, as well as ways to combat and quell this threat. The bacterium *Bacillus anthracis* (anthrax) and *Yersinia pestis* (plague), as well as the botulinum toxin, produced by *Clostridium botulinum*, are part of the group of agents which cause the biggest concern, regarding their potential use by terrorist groups, due to the high morbidity and mortality rates associated with the diseases they cause in humans, if not treated. These three agents are addressed in a more detailed manner. The Portuguese society, being inserted within a Europe increasingly shaken by the scourge of religious nature terrorism, must be prepared to cope with such threats, especially the health professionals.

Keywords: microbiological weapons, bioterrorism, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, botulinum toxin.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ARN:	Ácido ribonucleico
BTWC:	<i>Convenção sobre a Proibição do Desenvolvimento, da Produção e do Armazenamento das Armas Bacteriológicas (Biológicas) ou Tóxicas e sobre a Sua Destruição (“Biological and Toxin Weapon Convention”)</i>
CDC:	<i>Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (dos Estados Unidos da América)</i>
EUA:	Estados Unidos da América
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
WWI:	1ª Guerra Mundial
WWII:	2ª Guerra Mundial

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	1
2. EVENTOS HISTÓRICOS	6
3. BACILLUS ANTHRACIS	11
4. YERSINIA PESTIS	16
5. TOXINA DO BOTULISMO (CLOSTRIDIUM BOTULINUM)	19
6. CONCLUSÃO	21
7. BIBLIOGRAFIA	22

I. INTRODUÇÃO

As armas biológicas podem ser definidas, em sentido lato, como qualquer ferramenta de agressão humana, de origem orgânica, cujo princípio funcional se baseia nas disciplinas da Biologia, em particular a microbiologia, epidemiologia, fisiologia, psicologia, farmacologia, toxicologia, entre outras. Assim, as armas biológicas podem ter várias origens (vegetal, animal, fungos, vírus, entre outras).¹

Este trabalho vai incidir sobre a utilização de agentes microbiológicos, particularmente os bacteriológicos, como armas e possíveis formas de combater ou debelar essa ameaça. A título de curiosidade, a História do uso de agentes patogénicos como arma recua até ao período da Pré-História. Contudo, a primeira definição jurídica de “armas microbiológicas” surgiu apenas após a 1ª Guerra Mundial (WWI), quando se descobriu que várias embaixadas do Império Alemão, em países neutrais, haviam desenvolvido laboratórios microbiológicos nas suas instalações, no período da Guerra.¹

Para uma arma microbiológica ser eficaz, é necessária a obtenção de um microrganismo patogénico ou toxina, promovendo-se a sua multiplicação de tal forma que permita a manutenção da viabilidade e dos atributos patogénicos, e o desenvolvimento de um método através do qual o agente patogénico possa efetivamente atingir o Ser Humano (ou animais), em quantidade suficiente para causar doença.²

Os pormenores tecnológicos determinam frequentemente o número de pessoas que um ataque biológico pode potencialmente afetar. Por exemplo, esporos de antraz podem tanto atuar como uma “arma de destruição em massa”, se aplicados através de uma bomba de aerossolização ou, alternativamente, servir como arma de crime a um nível individual, se aplicados através de um único cigarro.¹ Ou seja, em princípio, a única forma “viável” de atingir um grande número de indivíduos passa pela dispersão atmosférica, em aerossóis, dos agentes patogénicos ou pela sua distribuição encoberta na comida ou rede de água, permitido assim que sejam inalados ou ingeridos pela população alvo.²

Para além do referido anteriormente, a produção e armazenamento de armas microbiológicas requer cuidados especiais, por forma a garantir a segurança dos trabalhadores (funcionários de um Estado com um programa de armamento biológico) ou membros da organização terrorista.¹

Este tipo de armamento pode ser usado em situações de Guerra Biológica, Bioterrorismo ou em atos criminosos isolados.

A Guerra Biológica é levada a cabo por Nações/Estados, visando enfraquecer ou incapacitar o inimigo. Neste sentido, as forças armadas de um país, a sua população, e a atividade agrícola ou pecuária podem ser alvo da libertação intencional de agentes biológicos, por parte das Forças Armadas de uma nação opositora. Este tipo de ataques pode, em teoria, causar a morte ou doença de milhares (ou mesmo milhões) de seres humanos e animais.²

Hoje em dia, a capacidade de “fazer a guerra biológica” é muito menos limitada por questões técnicas do que no passado, sendo apenas inibida pela preocupação com a opinião pública internacional ou pelo receio de retaliação, e as nações têm um grande número de opções para levar a cabo um programa de armas biológicas ofensivas.²

A capacidade para usar agentes biológicos em atos de Guerra é atualmente proibida pela “*Convenção sobre a Proibição do Desenvolvimento, da Produção e do Armazenamento das Armas Bacteriológicas (Biológicas) ou Tóxicas e sobre a Sua Destruição*” (daqui para a frente designada por BTWC), assinada em 1972 por uma série de nações. Portugal assinou a BTWC a 29 de junho de 1972 (em Washington), ratificando-a em 15 de maio de 1975. Ao longo do tempo, vários outros Estados têm vindo a assinar e ratificar a BTWC, sendo o mais recente exemplo a República de Angola, em 2016.^{2, 3, 4}

No entanto, a BTWC apresenta algumas falhas na sua conceção e no controlo da sua aplicação efetiva pelos Estados signatários (e que a ratificaram). Por exemplo, a BTWC não define especificamente quais os agentes biológicos ou toxinas proibidos/as, e quais as quantidades cuja detenção possa ser justificável, tendo em vista fins profiláticos, de proteção ou outros de carácter pacífico.^{2, 3} Isto permite uma interpretação subjetiva da BTWC. Muitos decisores políticos já sugeriram que se deveriam reforçar os mecanismos de controlo, passando a incluir inspeções sem aviso prévio a locais suspeitos de produção ou armazenamento de armas biológicas, por forma a dificultar o eventual desrespeito pela convenção.⁵ Tudo isto contribui para que seja relativamente fácil, para um Estado, esconder (ou mascarar) um programa de desenvolvimento e produção de armas biológicas dentro da sua infraestrutura biotecnológica.²

Assim, apesar da assinatura da BTWC pela grande maioria das nações do Mundo (Figura 1), existem atualmente evidências claras de que alguns países continuam a desenvolver armas biológicas.⁶

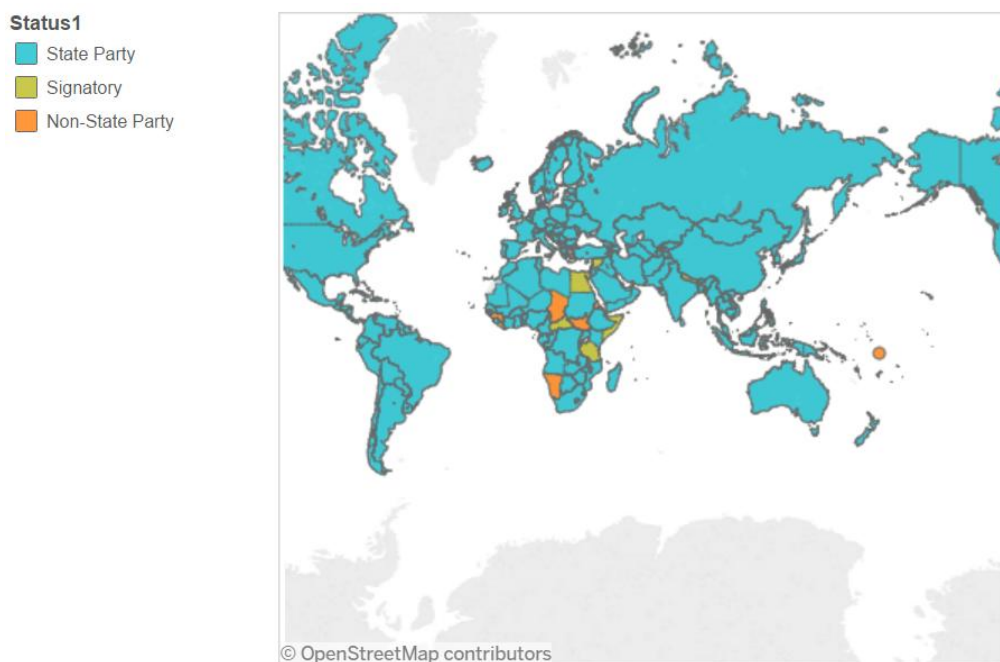


Figura 1: Mapa com a indicação dos 175 países que, até hoje, assinaram e ratificaram a BTWC, e os oito que apenas a assinaram.⁷

Os países que se acredita terem desenvolvido, nos últimos anos, programas de pesquisa em armamento biológico incluem antigas Repúblicas soviéticas (Rússia e Cazaquistão), Síria, Iraque, Irão, Líbia, Paquistão, Índia, Coreia do Norte, Israel, Egito, Taiwan, China, África do Sul, Cuba, Roménia, Bulgária, Reino Unido, França, Alemanha, Países Baixos, Noruega, Suécia e os Estados Unidos da América (EUA).⁶

Ao contrário das potências ocidentais (que acabaram com os seus programas após a adesão à convenção), o programa de desenvolvimento de armas biológicas da antiga União Soviética não terminou com a ratificação da BTWC (1975); situação que só foi revelada ao resto do mundo após a sua desintegração. O programa soviético cresceu principalmente durante as décadas de 70 e 80 do século XX, chegando a empregar mais de trinta mil cientistas e trabalhadores, assim como sete locais de produção e dois de armazenamento.⁶

O arsenal biológico acumulado por alguns Estados representa um sério risco à segurança internacional, pois existe a possibilidade de grupos terroristas poderem conseguir ter acesso a esse material (falhas de segurança ou através do caos gerado por uma revolução, por exemplo) ou de os próprios Estados decidirem utilizá-lo contra outras nações ou organizações opositoras.

Os *Centros de Controlo e Prevenção de Doenças* (CDC), dos EUA, definem o Bioterrorismo como a libertação intencional de vírus, bactérias ou outros agentes, visando causar a doença ou morte a pessoas, animais ou plantas ² (exclui-se como é lógico a aplicação regular de pesticidas ou herbicidas, no âmbito da atividade agrícola moderna).

O Bioterrorismo, assim como o terrorismo em geral, visa causar mortes (ataque ao Ser Humano), terror, pânico social ou perdas económicas elevadas. É geralmente motivado por crenças ideológicas, religiosas ou políticas. ² Existem alguns grupos terroristas, como o culto apocalítico japonês *Aum Shinrikyo*, que têm por objetivo causar vítimas em massa, recorrendo ao uso de armas biológicas. ²

As tentativas frustradas do grupo *Aum Shinrikyo* para lançar uma epidemia de antraz (por exemplo, em 1993, tentaram, sem sucesso, causar um surto de antraz, a partir do telhado de um edifício em Tóquio ⁸) demonstram a dificuldade (escolha correta de estirpes patogénicas, exigência técnica na criação de um aerossol, exigência de condições meteorológicas favoráveis, entre outros) da concretização de um ataque bioterrorista com sucesso. ^{2, 8} Provavelmente, a incerteza no resultado de ações com agentes microbiológicos desincentiva a sua utilização por grupos terroristas, levando-os a recorrerem mais frequentemente a armas convencionais. ²

Já o “Biocrime” implica a utilização de um agente biológico para matar ou causar doença a um único indivíduo ou a um pequeno grupo de indivíduos, motivada por vingança ou visando obter um ganho monetário por meio de extorsão, ² ou devido a outro tipo de razões pessoais/pato-psicológicas.

Em relação ao Bioterrorismo, este pode assumir três formas distintas: o “direto” contra populações humanas, o “indireto” contra animais (gado) ou plantações agrícolas, ou uma conjugação destes últimos, visando atingir pessoas e animais, por exemplo. ^{2, 5, 6}

O Bioterrorismo contra a atividade pecuária pode ser mais atrativo para os grupos terroristas, uma vez que os agentes biológicos tóxicos para animais são mais facilmente obtíveis e difíceis de monitorizar do que os agentes biológicos perigosos para o Homem. Um ataque biológico contra as unidades de produção pecuária de um país pode ter consequências económicas gravíssimas, mesmo sem causar diretamente qualquer morte humana.⁵

O fenómeno epizoótico de 2001, no Reino Unido, demonstrou que um agente patogénico animal altamente infeccioso pode constituir-se como uma arma muito poderosa para um (grupo) terrorista que deseje causar a doença generalizada na população pecuária de um país, e através disso perturbar enormemente a sua economia.⁶ Embora não tenha sido um ataque terrorista, este surto de febre aftosa (*Aphthae epizooticae*) custou ao Reino Unido entre oito a trinta biliões de libras esterlinas (afetando principalmente o setor agropecuário e turístico).^{2, 6} Ainda que este tipo de “agroterrorismo” em larga escala não tenha ocorrido até hoje, esta ameaça deve ser levada muito a sério, tendo em conta o grande impacto que pode ter.²

A necessidade, dos grupos terroristas, de operar abaixo do limiar de deteção pelas forças de segurança e o facto de trabalharem (geralmente) com meios relativamente limitados amputa seriamente a sua capacidade para desenvolver e construir armas biológicas que lhes permitam lançar um ataque em grande escala de forma bem-sucedida. Por outro lado, o sucesso deste tipo de atos é definido pelo grau de perturbação social e pânico que consegue gerar, e não necessariamente pelo número de vítimas que causa. Embora seja esporádico, o uso deliberado de agentes biológicos (por indivíduos/grupos terroristas) pode levar à ansiedade geral.²

Um fenómeno demonstrativo dos efeitos a longo prazo que o Bioterrorismo pode ter sobre a sociedade é o que se passa com o antraz nos EUA. Devido ao incidente de 2001 com antraz, sempre que há notícias de um pacote ou carta contendo um “pó branco” desconhecido e suspeito, as pessoas assumem (geralmente) que se trata de *Bacillus anthracis*. Estas cartas contêm na grande maioria dos casos substâncias inofensivas, como farinha, mas conseguem lançar o alerta geral.⁹ Estes atos, apesar de serem “ataques biológicos” simulados, constituem-se também como atos criminosos, pelos transtornos que causam (perda do dia de trabalho, mobilização de meios por parte das autoridades competentes, entre outros) e consequências psicológicas sobre as vítimas.

Atualmente existe um risco acrescido de má utilização (Bioterrorismo) de agentes microbiológicos, tendo em conta o acesso cada vez mais facilitado de indivíduos amadores a aparelhos e técnicas que, há alguns anos atrás, eram apenas acessíveis a cientistas profissionais.¹⁰ A proliferação do “do-it-yourself”, no campo da biologia, pode também ser um perigo em termos de segurança dos próprios operadores e do meio ambiente (fugas acidentais de agentes patogénicos).²

O Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas, dos EUA, apresenta uma lista, periodicamente revista em colaboração com o CDC, em que categoriza (A, B e C) vários agentes patogénicos, em função do grau de ameaça que representam para a sociedade.¹¹ Esta listagem pode ser consultada no Anexo I desta monografia. Na Categoria A, estão inseridos os agentes aos quais se atribui a prioridade mais elevada, em termos da preparação necessária das autoridades e sistema de saúde.

As bactérias *B. anthracis* (antraz) e *Yersinia pestis* (peste), assim como a toxina do botulismo, produzida por *Clostridium botulinum*, encontram-se entre os agentes listados na Categoria A, e como tal serão tratadas de forma mais aprofundada neste trabalho.

2. EVENTOS HISTÓRICOS

O impacto que a doença tem sobre a capacidade de um adversário para lutar foi reconhecido pelos Romanos e, provavelmente, até antes dessa Era. A “guerra biológica” foi conduzida no passado para tentar promover surtos de doença, entre as tropas ou populações inimigas.²

A aplicação mais antiga de armas biológicas é a contaminação/envenenamento de fontes de água potável. No passado, isso era feito recorrendo a carcaças de animais, cadáveres humanos, fezes (contendo *Shigella sp.* e *Vibrio cholerae*²) ou plantas venenosas e seus derivados.⁶

Na Idade Média, catapultava-se estrume, cadáveres de vítimas da peste ou carcaças de animais sobre as muralhas de cidades inimigas sitiadas, na tentativa de induzir doença na população dessas cidades ou nos seus animais.^{2,6}

Existem relatos de várias tribos, por todo o mundo, usarem “flechas envenenadas”, cobertas com uma pasta feita a partir de carne em putrefação, para fazer a guerra. A eficácia

destas armas dependeria, assim, dos efeitos de agentes patogénicos (ressalvando que, na altura, não se sabia que eram estes a causa da doença).¹²

No século XVIII, os colonos europeus distribuíam intencionalmente cobertores que tinham sido usados por vítimas da varíola à população indígena americana.²

A descoberta das características patogénicas dos microrganismos, no século XIX, por Pasteur, Koch e outros, permitiu um grande avanço na compreensão da forma de transmissão das doenças infecciosas. Isso levou ao desenvolvimento da Microbiologia e a grandes avanços na prevenção e tratamento deste tipo de doenças, com enormes benefícios para a Humanidade. No entanto, esse conhecimento também permite a sua utilização para fins desviantes, como o desenvolvimento de armas microbiológicas.²

Durante a WWI, forças alemãs tentaram infetar cavalos com destino à Europa, a partir dos EUA, com mormo (*Burkholderia mallei*) e antraz. O mormo é uma doença bacteriana que afeta principalmente cavalos, no entanto *Burkholderia mallei* pode infetar seres humanos, burros, mulas e outros mamíferos (assim como o antraz).^{6, 13} Entre 1917 e 1918, mais de 200 mulas destinadas à exportação para as forças aliadas morreram, na Argentina, como resultado desses ataques. Espiões alemães tentaram criar surtos de antraz entre o gado (destinado à exportação), na Roménia e na Argentina. Estas ações fizeram parte de um programa maior de sabotagem biológica do Império Alemão, ao abrigo do qual se tentou infetar animais de carga, cavalaria e gado militar, entre 1915 e 1918, na Roménia, Espanha, Noruega, Argentina e EUA.⁶

A França foi o único outro país que se envolveu em atividades de sabotagem biológica, durante a WWI, tentando afetar animais destinados ao exército alemão.¹²

O Protocolo de Genebra, assinado em 1925, proíbe a utilização de armas bacteriológicas (ou de origem bacteriana) e químicas, em contexto de guerra.¹⁴ Este protocolo foi assinado e ratificado pela República Portuguesa.¹⁵

Entre 1918 e 1935, os donos de terras, no Estado de São Paulo, usaram, alegadamente, métodos semelhantes aos usados pelos Portugueses no Brasil, na época colonial, para disseminar o vírus da Varíola pela população indígena, visando assim a sua eliminação. A elite branca deste estado brasileiro conseguia obter, através dos hospitais, roupas que haviam sido usadas por vítimas mortais da varíola. Estas roupas seriam então

espalhadas, juntamente com outras oferendas, ao longo dos trilhos que se sabia serem usados pelos Índios. Graças a estas ações, a população indígena do estado de São Paulo foi quase totalmente erradicada.¹²

Na 2ª Guerra Mundial (WWII), as tropas japonesas distribuíram pulgas contaminadas pela peste (*Yersinia pestis*), na Manchúria² (região da China, ocupada pelo Império Japonês). Embora o programa de produção em massa de armas biológicas do Japão, na WWII, estivesse mais focado em atingir populações humanas, os japoneses são acusados de ter usado antraz e peste bovina (*Morbillivirus sp.*) contra a União Soviética e Mongólia, em 1940. Este parece ter sido o único episódio de utilização de armas biológicas contra gado e aves durante a WWII, apesar de toda a pesquisa desenvolvida pelas várias nações beligerantes nesse sentido.⁶

Também durante a WWII, os britânicos desenvolveram medidas retaliatórias, para aplicar em caso de serem atacados, pelos alemães, com armas biológicas. Assim, foram produzidos e armazenados 5 milhões de “bolos para gado”, contendo doses letais de esporos de antraz, que estariam reservados a ser largados em terras de pastagem alemãs, onde o gado iria comê-los. A destruição de rebanhos/manadas alemãs, através da infecção por antraz, representaria um duro golpe económico para o já muito desgastado setor agropecuário da Alemanha. Foi planeada uma operação designada *Operação Vegetariana*, cujo objetivo era acabar com a produção alemã de carne e leite, e que as bactérias patogénicas se espalhassem pela população humana. Sem acesso a antibióticos, este evento teria causado muitos milhares – talvez até milhões – de mortos. A *Operação Vegetariana* estava planeada para avançar no verão de 1944 (mesmo não tendo o Reino Unido sido alvo de ataques com armas biológicas, por parte da Alemanha), mas foi cancelada quando a invasão da Normandia pelas forças aliadas se revelou um sucesso.⁶

Em 1952, no Quênia, um grupo conhecido como *Mau Mau*, movimento de libertação nacionalista com origens no seio da tribo *Kikuyu*, provocou a morte a 33 cabeças de gado pertencentes a uma estação de missão britânica. Os britânicos acreditam que a arma usada por este grupo, para envenenar o gado, foi uma toxina de origem vegetal.⁶

A *Organização Mundial de Saúde* identificou a ameaça de guerra biológica e química oficialmente, em 1967, a meio da Guerra do Vietnam, após ter sido adotada a resolução da ONU 2162B (XXI), de 1966,¹⁶ condenando todas as ações contrárias ao Protocolo de

Genebra.² Em 1972, como foi referido anteriormente, foi assinada a BTWC, para proibir também o desenvolvimento, produção e armazenamento de armas biológicas e promover a sua destruição, complementando assim o estabelecido no Protocolo de Genebra (1925), que apenas proíbe a sua utilização. Para além disso, a BTWC engloba todo o tipo de armas biológicas, incluindo bactérias, vírus, fungos, priões, toxinas de origem vegetal, entre outras, ao passo que o Protocolo de Genebra apenas versa sobre “Métodos Bacteriológicos”.

Os EUA (até 1972) e, mais notavelmente, a União Soviética (até 1992) tinham grandes programas de armamento biológico, altamente desenvolvidos. Ambas as nações desenvolveram dez ou mais agentes, incluindo toxinas, como arma, com vista a matar ou incapacitar o Ser Humano ou/e para destruir colheitas e afetar animais.²

Em 1979, na cidade de Sverdlovsk (agora Ecaterimburgo, Rússia), ocorreu um surto epidémico de antraz. Os especialistas ocidentais assumiram que tal se deveu à contaminação accidental do ambiente com esporos potencialmente letais, pelo regime soviético, durante a transferência de grandes quantidades de *B. anthracis* para dentro de contentores. No entanto, as autoridades soviéticas atribuíram a epidemia ao consumo não intencional de carne contaminada. Em 1992, o presidente russo Boris Yelstin admitiu oficialmente que os desenvolvimentos militares soviéticos foram a causa da epidemia. Esta estendeu-se por toda a área a menos de 4 quilómetros de distância do laboratório militar.¹⁷ Este incidente causou, pelo menos, 64 vítimas mortais (humanas). Causou também a morte de, pelo menos, 8 animais (7 ovelhas e uma vaca).¹⁸

O maior ataque biológico, de índole terrorista, que já ocorreu em solo americano foi perpetrado, em 1984, por um culto religioso, no Estado de Oregon. O referido culto procurou influenciar o resultado de uma eleição, envenenando os apoiantes dos seus oponentes políticos. Para isso, cultivaram *Salmonella typhimurium* num laboratório secreto, dentro do seu rancho, e espalharam depois as bactérias por restaurantes (contaminando as casas de banho e os buffets de saladas) da cidade de *The Dalles*. Pouco antes do dia da eleição, as salas de Urgência de hospitais e clínicas ficaram cheias de pessoas com queixas de náuseas e diarreia extremadas. O ataque causou doença a 751 pessoas, não havendo mortes a registar.¹³ Só dois anos mais tarde, em 1986, e por acaso, é que se descobriu que este incidente tinha sido planeado e não apenas uma intoxicação alimentar accidental, o que demonstra a dificuldade na deteção de um ataque biológico quando os agentes e métodos

utilizados imitam os surtos acidentais que acontecem regularmente, e outros indicadores de sensibilização/desconfiança estão ausentes ou não são levados em conta.²

O Iraque, sob a ditadura de Saddam Hussein, iniciou um programa de desenvolvimento de armamento biológico, nomeadamente de *B. anthracis* e vários vírus, mas essas armas não chegaram a ser usadas durante a Guerra do Golfo (1990-91).¹⁷ O Iraque nunca chegou a empregar armas biológicas, no campo de batalha ou sobre populações, mas pode ter fornecido treino e colaborado com grupos terroristas no campo do armamento biológico.^{19,20}

O Iraque e a União Soviética testaram e desenvolveram a toxina botulínica como arma. Uma única grama desta toxina (na forma cristalina) seria o suficiente para causar a morte a um milhão de pessoas (por inalação). Sabe-se que o Iraque produziu 20.000 litros de toxina botulínica durante a Guerra do Golfo, 12.000 dos quais foram utilizados em testes de campo e para encher ogivas. Acredita-se ainda que o Irão, Coreia do Norte e Síria tenham já tentado produzir esta toxina como arma.²¹

Em 1998, as autoridades japonesas descobriram que o grupo *Aum Shinrikyo* tentou atacar o metropolitano de Tóquio com esporos de antraz ou com a toxina de *Clostridium botulinum* em, pelo menos, oito ocasiões, entre 1990 e 1995. Todas essas tentativas falharam, devido ao uso de estirpes não-patogénicas e a dificuldades técnicas em criar um aerossol. Por esta altura o *Aum Shinrikyo* tinha milhares de membros e uma enorme estrutura financeira (milhões de dólares); possuíam inclusive uma quinta, com ovelhas, na Austrália, onde podiam testar as suas armas. Esta situação prova que, mesmo que os recursos financeiros, estruturais e logísticos sejam consideráveis, realizar com sucesso um ataque biológico em grande escala é mais difícil do que possa parecer.²

A série de ataques com antraz nos EUA, em 2001, teve como alvo altos representantes políticos, pivôs de canais de televisão e editores de jornais. Embora os alvos tenham sido figuras proeminentes da sociedade americana, nas vítimas do ataque incluem-se também alguns trabalhadores em redações de jornais, trabalhadores dos correios, do Capitólio e um funcionário de um hospital. Os esporos de antraz usados no ataque foram finamente separados para que pudessem permanecer no ar por mais tempo, fornecendo assim, potencialmente, mais oportunidades para que pudessem ser inalados. Este incidente resultou na morte de cinco pessoas, tendo outras 17 pessoas adoecido.⁹ A totalidade dos

indivíduos que inalaram os esporos de antraz, em quantidade suficiente para causar doença, sentiu mal-estar e teve febre. ²² Provavelmente, milhares de pessoas foram contaminadas nestes ataques, tendo-lhes sido aconselhado o uso de antibióticos (profilaxia pós-exposição ²²) por um longo período de tempo. A limpeza dos vários edifícios afetados neste episódio custou ao governo americano cerca de 320 milhões de dólares. O impacto deste ataque ainda é sentido, hoje em dia nos EUA, através do número de cartas e pacotes suspeitos, contendo pó branco, regularmente enviados para os gabinetes de representantes políticos e outros locais. No resto do mundo, este é também um fenómeno regular. ²

3. *BACILLUS ANTHRACIS*

O Antraz é uma doença, causada por *B. anthracis*, que ocorre naturalmente no meio ambiente, afetando principalmente animais herbívoros, tais como cavalos, vacas, ovelhas e cabras, ²² embora também possa afetar os seres humanos que entram em contato com animais infetados ou seus produtos. ²³ Os esporos constituem a forma infecciosa e são encontrados nos solos de todo o mundo. São extremamente resistentes, podendo permanecer no ambiente durante décadas. Podem causar infeção, no hospedeiro, através de arranhões na pele, por inalação, ou por se comer carne contaminada (insuficientemente cozinhada). Embora seja transmissível dos animais para o Homem, o antraz não é transmitido de pessoa para pessoa. ²²

A disponibilidade dos esporos, a alta taxa de mortalidade, a facilidade de produção em massa, estabilidade ambiental e potencial de dispersão como uma nuvem de aerossóis fazem do antraz um candidato ideal para perpetrar um ataque bioterrorista. Além disso, a sua dispersão aérea é inodora e incolor, o que aumenta certamente o seu poder de atração como arma de destruição em massa. ²²

Apresentação Clínica

O antraz pode apresentar-se de várias formas no Homem: cutânea, gastrointestinal e inalatória. A cada ano, são reportados cerca de 2000 novos casos de antraz cutâneo (incidência natural), em todo o mundo, constituindo 95% de todas as infeções de antraz que ocorrem naturalmente. Esta forma da doença é mais comum entre os indivíduos que trabalham com animais infetados, ocorrendo normalmente a introdução de esporos na pele das mãos, antebraços, face e pescoço. A infeção cutânea (Figura 2) tem um período de

incubação de 5 dias (em média), começando como uma pápula e formando, posteriormente, uma vesícula cheia de fluido, designada de "pústula maligna." A subsequente formação de uma crosta negra, conhecida como "escara", é a razão pela qual a doença adquiriu o nome de "Antraz" (a palavra grega para "carvão" é *anthrakis*). Depois de 1 a 2 semanas, as escaras secam e soltam-se naturalmente. A infecção cutânea apresenta uma taxa de mortalidade inferior a 1%, se for tratada; sem tratamento, pode levar a uma taxa de mortalidade de cerca de 20%.^{22, 24}

A infecção gastrointestinal é muito rara no Homem (desde 1941 que não há casos registados nos EUA), sendo adquirida através da ingestão de esporos, presentes em carne simultaneamente contaminada e mal cozinhada.²² Os esporos adquiridos podem germinar no trato gastrointestinal superior ou inferior, podendo causar náuseas e vômitos, inclusive com sangue, dores de garganta, diarreias, febre, entre outro sintomas.²⁴ Se não tratada, a infecção evolui para uma situação de septicemia. A mortalidade associada fixa-se entre os 25 a 60%, dependendo da altura em que é iniciado o tratamento.²²



Figura 2: Antraz cutâneo²⁴

Outra forma da doença é a inalatória (Figura 3), que também é muito rara no Homem. Esta é a forma mais mortífera, apresentando uma taxa de mortalidade de 85 a 90% na ausência de adequada profilaxia e tratamento. No entanto, com tratamento, cerca de 55% dos pacientes sobrevivem.²⁵ O seu diagnóstico precoce é crucial. Esta forma da doença ocorre principalmente entre os trabalhadores industriais que manuseiam peles, lã ou couros contaminados, inalando acidentalmente os esporos.²²



Figura 3: Antraz inalatório²²

O “antraz inalatório” começa por afetar os gânglios linfáticos da zona do peito, espalhando-se depois pelo resto do corpo, causando graves problemas respiratórios e choque séptico.²⁵

Numa fase inicial da infeção, podem ser experienciados sintomas como febre, mal-estar, fadiga e tosse seca. Após esta fase, o paciente pode passar por um período de melhoria clínica, seguido por um rápido declínio do seu estado de saúde (insuficiência pulmonar aguda, dispneia, sudorese, estridor e cianose). Enquanto os bacilos se vão replicando, vão também libertando toxinas que provocam a necrose

dos tecidos, resultando em mediastinite hemorrágica e edema. O choque séptico e, conseqüentemente, a morte ocorrem, geralmente, 2 dias após o início da situação de insuficiência pulmonar (acumular de líquido na região pulmonar).²²

Tratamento e profilaxia

O antraz que ocorre naturalmente é sensível a penicilinas, tetraciclina, e muitos outros antibióticos. No entanto, dentro do contexto de um ataque bioterrorista, a resistência a estes medicamentos é altamente provável (técnicas de engenharia genética), pois sabe-se que os soviéticos produziram linhagens de *B. anthracis* resistentes a antibióticos, durante a Guerra Fria.²²

Assim, para os indivíduos que apresentam sinais de infeção, o CDC recomenda o tratamento, por via intravenosa, com ciprofloxacina ou doxiciclina, juntamente com mais um ou dois agentes antibacterianos, sendo assim possível dar resposta a estirpes multirresistentes. Num cenário de atentado em larga escala, o número elevado de pessoas afetadas pode tornar impraticável a terapia intravenosa, sendo nesse caso recomendada a ciprofloxacina por via oral.²² Atualmente não está autorizado, em Portugal, qualquer medicamento contendo doxiciclina destinado a ser administrado por via intravenosa.²⁶

Uma vez que os testes de suscetibilidade estejam disponíveis, a terapêutica pode ser mudada para penicilina-G intravenosa ou outros antibióticos. Infelizmente, muitas vezes, quando os sintomas aparecem, em indivíduos com antraz inalatório, o tratamento já não tem grandes hipóteses de ser eficaz. No entanto, se o indivíduo sobreviver, a terapêutica com antibióticos deve ser continuada durante 60 dias, para prevenir o reaparecimento da doença. Após a melhoria clínica, a terapêutica pode ser alterada para os antibióticos por via oral.²²

Outra opção para o tratamento é a utilização de antitoxinas, ou seja, anticorpos contra as toxinas produzidas por *B. anthracis*. Atualmente, existem alguns tipos de antitoxinas disponíveis para o tratamento do antraz, sendo que estas devem ser utilizadas juntamente com outras opções terapêuticas.²⁷ Em 2012, foi aprovado, nos EUA, o *Raxibacumab* (injetável), indicado para o tratamento, juntamente com antibióticos, do antraz inalatório. O *Raxibacumab* é um anticorpo monoclonal (IgG) humano. Uma vez que foram observadas, em alguns estudos, reações à sua infusão (erupção cutânea, urticária, prurido, entre outras), os indivíduos que forem tratados com *Raxibacumab* devem ser pré-medicados com difenidramina (anti-histamínico). A dose, o volume de infusão, os diluentes e a velocidade de infusão podem variar, em função do peso do paciente; como tal, a consulta de um farmacêutico é altamente recomendada quando se usa *Raxibacumab*.²²

14

Devido à elevada taxa de mortalidade da infeção respiratória, quando não se inicia o tratamento antes da sua manifestação sintomática, o CDC recomenda a profilaxia em todos os indivíduos que, tendo sido potencialmente expostos a esporos aerossolizados, não apresentem sintomas ou sinais de infeção (ver Anexo 3).²²

A Figura 4 demonstra a razão que justifica a toma profilática de antibióticos durante 60 dias consecutivos, uma vez que os esporos de *B. anthracis*, após a entrada num hospedeiro humano, podem permanecer num estado de latência por 60 dias.²⁸

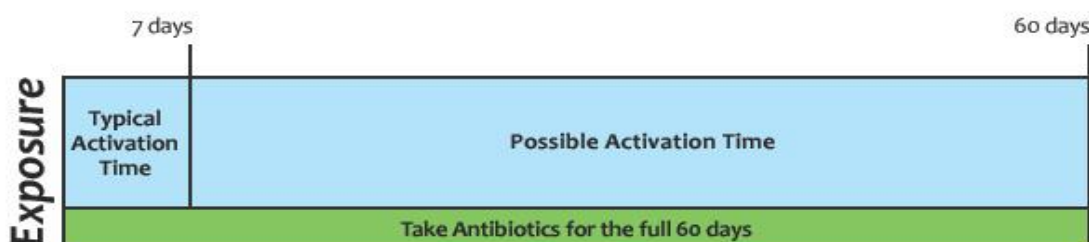


Figura 4: Profilaxia com antibióticos²⁸

Há já uma vacina contra o antraz, à base de proteínas, que pode também ser administrada a indivíduos potencialmente expostos. Esta vacina protege contra o antraz cutâneo e inalatório, e está aprovada nos EUA para administração, antes da exposição a *B. anthracis*, a indivíduos em risco, nomeadamente certo tipo de pessoal militar, entre outros.²² Para ser eficaz, esta vacina, administrada por via intramuscular, necessita de ser tomada cinco vezes ao longo de 18 meses, devendo ser realizados reforços anuais para manter a imunidade. O CDC recomenda que o uso desta vacina possa também ser considerado na profilaxia de pós-exposição inalatória, em determinadas situações, como um ataque bioterrorista envolvendo antraz. Nesse caso, as pessoas que fossem expostas deveriam receber três doses da vacina, ao longo de quatro semanas, fazendo igualmente a antibioterapia durante 60 dias, para prevenir a doença.²⁸ Isto permitiria um nível otimizado de proteção. Atualmente, esta vacina está licenciada apenas para a configuração única de pré-exposição, sendo improvável que, num futuro próximo, largas quantidades estejam disponíveis para ser usadas numa campanha de vacinação em massa, após um eventual ataque terrorista.²²

Deteção/Diagnóstico e novos desenvolvimentos

Devido à elevada letalidade e potencial do antraz para ser usado como arma, os sistemas de deteção/diagnóstico para *B. anthracis* têm sido extensivamente estudados. Os ataques de 2001, nos EUA, destacam a necessidade de sistemas de deteção em tempo real, no terreno, rápidos e precisos.²³

Atualmente, os agentes infecciosos são normalmente detetados e identificados recorrendo a ensaios microbiológicos/bioquímicos convencionais, que muitas vezes requerem o isolamento e/ou o cultivo de grandes quantidades desses agentes, demorando vários dias até poderem apresentar resultados. Pode ainda recorrer-se a técnicas mais rápidas, baseadas no método de amplificação em cadeia de sequências de ácidos nucleicos, designado, na forma inglesa, “*Polymerase Chain Reaction*” (PCR), ou em ensaios imunológicos convencionais, que apesar da elevada sensibilidade e especificidade que fornecem, não permitem ainda o seu uso no terreno, em tempo real. A pesquisa desenvolvida atualmente em biossensores tem por objetivo aumentar a precisão, sensibilidade, velocidade e a capacidade de monitorização em tempo real. O constituinte essencial de um biossensor é a sonda de reconhecimento, que deve ser sensível e específica para a deteção da molécula-alvo (ácidos nucleicos, proteínas/antígenos, metabolitos). No caso de *B. anthracis*, as proteínas

presentes nos complexos que formam as suas toxinas (“antigénio protetor”, fator letal e fator causador de edema) ou os genes que as codificam podem ser potenciais alvos para essas sondas.²³

Muita investigação tem sido feita relativamente a sistemas para a deteção de *B. anthracis* ou diagnóstico da infeção por antraz. Têm sido investigados: sistemas baseados na deteção de ácido desoxirribonucleico (ADN); sistemas baseados na deteção de atividade das toxinas, em reações químicas específicas; sistemas de deteção baseados em anticorpos, tendo como alvo antigénios de superfície dos esporos, toxinas, entre outros (sendo que a descoberta de anticorpos resistentes a altas temperaturas, sem cadeias leves, permitiu grandes desenvolvimentos nesta área); sistemas baseados na utilização de fagos (vírus) e nas propriedades dos peptídeos; sistemas baseados em aptâmeros (oligonucleótidos – ADN ou ácido ribonucleico (ARN) - de cadeia simples que se ligam com alta afinidade e especificidade a uma variedade de alvos, incluindo toxinas, devido à sua estrutura tridimensional); sistemas baseados em ácidos nucleicos peptídicos (polímeros artificiais, similares ao ADN e ARN, que permitem a ligação covalente de vários ligandos - marcadores); sistemas baseados em “quimeras proteína-ADN” (peptídeos/fragmentos de anticorpos ligados covalentemente a fitas de ADN – “caudas” – permitindo a deteção por PCR em tempo real).²³

Concluindo, têm sido desenvolvidos sistemas muito avançados, que, no futuro, prometem tornar possível a deteção rápida, a baixo custo e ultrasensível de esporos de antraz, no terreno, ou a deteção de anticorpos anti-antraz no soro de um indivíduo, por exemplo. Isto seria sem dúvida uma grande mais-valia para as autoridades sanitárias, que, na eventualidade de um ataque bioterrorista em larga escala, teriam que dar uma resposta rápida a um grande número de situações.

4. *YERSINIA PESTIS*

Y. pestis causou mais de 200 milhões de mortes em todo o mundo, nas suas múltiplas epidemias e três pandemias. A pandemia mais famosa é a que teve início em 1346, conhecida como "Peste negra", devido ao odor fétido e às equimoses massivas observadas na fase avançada da doença.²² Os hospedeiros naturais de *Y. pestis* são animais roedores (ratazanas, entre outros), sendo a sua transmissão ao homem efetuada, geralmente, através da mordida de pulgas provenientes de animais infetados. Os seres humanos também podem ser

infetados ao entrar em contacto com tecidos infetados, fluidos corporais, ou gotículas respiratórias de animais/pessoas infetados ou mortos.²⁹

Apresentação Clínica

Existem três formas diferentes da doença (Figura 5): bubónica, septicémica e pneumónica.²²



Figura 5: Formas da doença³⁰

Na peste bubónica, os sintomas aparecem, em média, 2 a 6 dias após a mordida de uma pulga.²² Pode causar febre, arrepios, fraqueza³⁰ e, geralmente, forma-se um quadro de necrose hemorrágica junto ao local da mordida, conduzindo à formação de bubões - nódulos linfáticos inchados e macios nas virilhas, axila ou na região cervical, com rubor e edema associados.²² As bactérias multiplicam-se no nódulo linfático mais próximo do local de entrada, e se o doente não for tratado com antibióticos, as bactérias podem invadir o resto do organismo³⁰, levando a choque septicémico e até mesmo a coagulação intravascular disseminada. Essa situação pode levar a que as bactérias atinjam os pulmões, desenvolvendo uma pneumonia secundária, e nesse caso a transmissão a outras pessoas torna-se possível.²²

A peste septicémica pode ocorrer como sendo o primeiro sintoma (minoria de casos – não desenvolvem bubões) da peste, ou pode desenvolver-se a partir da forma bubónica não tratada. Pode resultar de mordidas de pulgas infetadas ou da manipulação de um animal infetado.³⁰

A peste pneumónica é uma infeção do trato respiratório, que pode resultar da inalação das bactérias, sendo esta a forma mais provável na sequência de um ataque bioterrorista.²² A peste pneumónica primária é a forma mais letal da infeção por *Y. pestis*. Geralmente, os pacientes não tratados estão destinados a morrer em 6 dias (período de incubação de cerca de 3 dias, e mais 3 dias após o início dos sintomas).³¹ Os sintomas

iniciais incluem febre, dores de cabeça, mau estar, náuseas e vômitos. Em geral, até às 24 horas após o início dos sintomas, aparece uma tosse produtiva e com sangue.²² A infecção é letal porque as bactérias atingem a corrente sanguínea, resultando em septicemia, ou simplesmente pela destruição da arquitetura do pulmão, inviabilizando a sua função.³¹

Controlo da infecção, tratamento e profilaxia

A peste bubónica exige precauções no contacto com os fluidos corporais e a segregação dos doentes até à conclusão do tratamento de, pelo menos, 3 dias com antibióticos apropriados. No caso da peste pneumónica devem ser tomadas todas as precauções quanto à dispersão aérea de gotículas e os doentes mantidos em salas de isolamento a pressão negativa. É aconselhado o uso de bata, luvas, proteção para os olhos e máscaras para impedir a propagação da peste pneumónica.²²

Numa situação epidémica de peste pneumónica, os indivíduos que apresentem tosse ou temperatura corporal igual ou superior a 38,5 °C devem começar o tratamento com antibióticos (ver Anexo 2). Embora, numa situação normal, seja recomendada a via de administração intravenosa, num cenário de epidemia, em que há um grande número de pessoas afetadas, é mais prático o recurso à ciprofloxacina e doxiciclina por via oral. Os indivíduos afetados devem ser isolados até que tenham completado um ciclo de, pelo menos, 48 horas de tratamento com antibióticos e a sua melhoria clínica seja evidente. Independentemente da existência ou não de sintomas, todos os indivíduos que tenham tido contato (a menos de 2 metros) com doentes com peste pneumónica devem receber antibióticos, em regime de profilaxia (ver Anexo 3). Os indivíduos que desenvolvam sintomas durante o tratamento profilático devem procurar, urgentemente, atendimento médico e começar terapia intravenosa.²²

Atualmente, não está disponível no mercado qualquer vacina contra *Y. pestis*.³² Durante mais de meio século, foi usada uma vacina (não viva) para prevenir a peste, em regiões endémicas do mundo, mas esta vacina foi descontinuada pelo fabricante, em 1998. Uma vacina viva atenuada foi, durante muito tempo, usada na Europa, mas também já não está disponível comercialmente.³¹ Estão em desenvolvimento novas vacinas contra a peste, mas não se espera que estejam disponíveis comercialmente no futuro imediato.³²

5. TOXINA DO BOTULISMO (*CLOSTRIDIUM BOTULINUM*)

Esta neurotoxina é causa do botulismo (uma doença rara, extremamente debilitante), sendo produzida essencialmente por *Clostridium botulinum*, embora as espécies *Clostridium butyricum* e *Clostridium baratii* também possam produzi-la ocasionalmente.³³ Estas bactérias podem ser encontradas no solo, por todo o mundo. Os esporos destas espécies são capazes de sobreviver num grande intervalo de temperaturas, resistindo bastante tempo no ambiente. No seu estado vegetativo, estas bactérias produzem a toxina botulínica em ambientes pobres em oxigénio, com baixa concentração de sal e de açúcares, e pouco ácidos. Existem 7 formas diferentes da toxina botulínica (tipos A a G), com mecanismos de ação semelhantes. Os tipos A, B, e E são, mais frequentemente, os responsáveis pela doença no Homem, enquanto os tipos C e D causam doença em outros animais. A toxina botulínica é a substância mais tóxica conhecida, sendo 100.000 vezes mais letal do que o gás *Sarin* e 15.000 vezes mais letal que o gás *VX*. A elevada letalidade deve-se à ação de uma enzima, contida na toxina, que bloqueia a transmissão colinérgica, resultando em paralisia flácida - provoca a morte por comprometimento respiratório, paralisando o diafragma.²¹

Os casos de botulismo podem surgir, principalmente, através do consumo de comida contaminada com a toxina botulínica (normalmente comida enlatada preparada de forma inadequada), da infeção de feridas por *C. botulinum* (que produz e liberta a toxina, permitindo a sua absorção sistémica) ou da ingestão dos esporos desta espécie (os esporos germinam no intestino e, posteriormente, as toxinas são rapidamente absorvidas, através do epitélio intestinal²¹).³³ O botulismo não é passível de ser transmitido de pessoa para pessoa.^{21, 34}

No entanto, o cenário mais provável, num ataque bioterrorista, será a tentativa de difusão da toxina botulínica por aerossolização. Apesar dos esforços desenvolvidos por alguns países (ver *Eventos históricos*), é difícil implementar este agente como uma arma de destruição em massa, devido à rápida degradação da toxina no ambiente.²¹

Independentemente das circunstâncias que levam ao seu aparecimento, o botulismo é sempre potencialmente fatal, sendo considerado uma emergência médica.³³

Apresentação Clínica

A toxina botulínica danifica as junções neuromusculares e outros locais de neurotransmissão colinérgica, originando problemas nos nervos cranianos e fraqueza

muscular. A recuperação ocorre através da regeneração neuronal, com a substituição dos neurónios danificados, sendo que, em adultos, esse processo pode levar semanas ou meses.²¹

A transmissão por via aérea (apenas da toxina) é a mais suscetível de ser usada num ataque terrorista. Neste caso, é expectável o aparecimento de sintomas entre as 12 e 80 horas após o ataque. Os indivíduos com botulismo não desenvolvem febre e permanecem com todas as funções sensoriais intactas. Podem apresentar diplopia, ptose, visão turva, reação pupilar lenta, xerostomia, disfonia, disartria e disfagia. Eventualmente, a progressão da disfagia obriga à intubação do doente.^{21, 35} Sem tratamento, a situação clínica pode evoluir para a paralisia dos braços, pernas, tronco e músculos respiratórios.³⁵

Tratamento, profilaxia e precauções

Na sequência de um eventual ataque, a pele e as roupas contaminadas devem ser lavadas com sabão e água; outros objetos devem ser desinfetados com uma solução de hipoclorito a 0,1%.²¹

A principal resposta a um episódio de botulismo é dar suporte com fluidos, nutrição, e, muitas vezes, ventilação mecânica, ou seja, tentam-se reduzir os sintomas. Adicionalmente, podem ser administrados anticorpos (antitoxinas) equinos ou humanos contra a toxina botulínica. A administração de antitoxinas pode prevenir a progressão ou encurtar o curso da doença. Estas têm uma semi-vida de 5 a 8 dias em circulação, e atuam através da neutralização da toxina botulínica que ainda não esteja ligada aos terminais nervosos do doente. Por conseguinte, devem ser administradas o mais rapidamente possível após o diagnóstico clínico de botulismo, uma vez que as toxinas botulínicas se ligam irreversivelmente aos terminais, e como tal, as antitoxinas não conseguem reverter os efeitos das toxinas já ligadas, apenas impedem que as restantes toxinas se liguem a mais terminais nervosos. Geralmente, as antitoxinas não são recomendadas quando a exposição ocorreu mais de 72 horas antes da administração.²¹ Estas antitoxinas podem, também, ser administradas em regime de profilaxia.³⁶

O botulismo pode resultar em morte por insuficiência respiratória. No entanto, nos últimos 50 anos, a taxa de mortalidade associada ao botulismo caiu de cerca de 50% para entre 3 a 5%, devido ao surgimento das máquinas de respiração assistida. Ainda assim, alguns doentes morrem devido a infeções ou outros problemas relacionados com o facto de permanecerem paralisados durante semanas ou meses.³⁷

6. CONCLUSÃO

Escolhi desenvolver a minha monografia sobre este tema em particular, devido ao contexto que se vive atualmente após uma série de ataques terroristas por toda a Europa (Paris, França, 7 de janeiro de 2015 e 13 de novembro de 2015; Bruxelas, Bélgica, 22 de março de 2016; Nice, França, 14 de julho de 2016). Esta série de eventos suscitou a minha curiosidade sobre a possibilidade de ocorrência de ataques com armas biológicas. Como tal, descobri que muito trabalho (centenas de estudos científicos) tem sido desenvolvido em torno do tema “Bioterrorismo”.

A probabilidade de um ataque bioterrorista ser efetivamente levado a cabo com sucesso não é muito alta, dadas as dificuldades técnicas e restrições de segurança. No entanto, mesmo que o número de vítimas seja suscetível de ser muito reduzido, o impacto de um ataque bioterrorista pode ainda assim ser bastante elevado (efeitos sociais).² Por outro lado, há vários países que possuem armas biológicas, o que representa um risco, ou as pretendem desenvolver/adquirir, muitas vezes com a intenção de as empregar sobre populações civis.²²

Após os ataques com esporos de antraz, em 2001, o bioterrorismo deixou de ser apenas uma ameaça teórica e passou a ser uma preocupação real. Estes ataques demonstraram que uma resposta rápida por parte das autoridades e dos profissionais de saúde pode mitigar o impacto do bioterrorismo.²² Os agentes da categoria A representam a maior ameaça e constituem o maior desafio à capacidade de resposta dos profissionais de saúde. *B. anthracis*, *Y. pestis* e a toxina botulínica estão incluídos nesta categoria, uma vez que as doenças que provocam no Homem estão associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, quando não tratadas.

Os profissionais de saúde podem e devem elevar o seu nível de preparação para lidar com fenómenos de bioterrorismo, garantindo que estão familiarizados com os agentes biológicos mais perigosos, podendo assim efetuar o seu reconhecimento e gestão clínico/a. Já foi demonstrado que o estado de prontidão para responder eficientemente, na eventualidade de um ataque, pode reduzir o número total de vítimas em 75%.³⁸

Por último, considero que as medidas destinadas a reforçar as capacidades de diagnóstico e tratamento, juntamente com a educação da população e o treino das autoridades e profissionais de saúde, no combate a episódios de bioterrorismo, aumentam

também a habilidade da sociedade em geral no combate a surtos naturais (epidemias e pandemias).

7. BIBLIOGRAFIA

1. ROZSA, L. - A proposal for the classification of biological weapons sensu lato. **Theory in Biosciences**. ISSN 1611-7530. 133:3 (2014) 129–34. doi: 10.1007/s12064-014-0204-0.
2. JANSEN, H. J. *et al.* - Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. **Clinical Microbiology and Infection**. ISSN 1198-743X. 20:6 (2014) 488–496. doi: 10.1111/1469-0691.12699.
3. **Decreto n.º 208/73** - [Consult. 29 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.gddc.pt/siii/docs/dec208-1973.pdf>.
4. **The Biological Weapons Convention** - [Consult. 29 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.unog.ch/80256EE600585943/(httpPages)/04FBBDD6315AC720C1257180004B1B2F?OpenDocument>.
5. YEH, J. Y. *et al.* - Countering the Livestock-Targeted Bioterrorism Threat and Responding with an Animal Health Safeguarding System. **Transboundary and Emerging Diseases**. 60 (2013) 289–297. doi: 10.1111/j.1865-1682.2012.01349.x.
6. YEH, J. Y. *et al.* - Animal Biowarfare Research: Historical Perspective and Potential Future Attacks. **Zoonoses and Public Health**. 59:8 (2012) 536–544. doi: 10.1111/j.1863-2378.2012.01505.x.
7. **About the BWC** - [Consult. 29 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.unog.ch/80256EE600585943/(httpPages)/77CF2516DDC5DCF5C1257E520032EF67?OpenDocument>.
8. TAKAHASHI, H. *et al.* - Bacillus anthracis bioterrorism incident, Kameido, Tokyo, 1993. **Emerging Infectious Diseases**. 10:1 (2004). doi: 10.3201/eid1001.030238.
9. FAJARDO, G. C. *et al.* - Comparing Electronic News Media Reports of Potential Bioterrorism-Related Incidents Involving Unknown White Powder to Reports Received by the United States Centers for Disease Control and Prevention and the Federal Bureau of

Investigation: USA, 2009–2011. **Journal of Forensic Sciences**. 60 (2015). doi: 10.1111/1556-4029.12608.

10. LEDFORD, H. - Biohackers gear up for genome editing Ecologists embrace their urban side. **Nature**. 524 (2015) 398– 399.

11. **Priority Pathogens** - [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.niaid.nih.gov/topics/biodefenserelated/biodefense/pages/cata.aspx >.

12. CARUS, W. S. - The History of Biological Weapons Use: What We Know and What We Don ' t. **Health Security**. 13:4 (2015) 219–255. doi: 10.1089/hs.2014.0092.

13. GILL, K. M. - **Agroterrorism: the risks to the United States food supply and national security**. - [Consult. 28 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.thefreelibrary.com/Agroterrorism%3a+the+risks+to+the+United+States+food+supply+and...-a0406709594>.

14. **1925 Geneva Protocol** - [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.un.org/disarmament/wmd/bio/1925-geneva-protocol/>.

23

15. Decreto-Lei n.º 8/2014, de 21 de março. DR, 1.ª série — N.º 57 — 21 de março de 2014.

16. **UN historical archives on the BWC** - [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://legal.un.org/avl/pdf/ha/cpdpsbttwd/cpdpsbttwd_ph_e.pdf>.

17. BARRAS, V.; GREUB, G. - History of biological warfare and bioterrorism. **Clinical Microbiology and Infection**. ISSN 1198-743X. 20:6 (2014) 497–502. doi: 10.1111/1469-0691.12706.

18. MESELSON, M. *et al.* - The Sverdlovsk Anthrax Outbreak of 1979. **Science**. 266 (1994) 1202–1208.

19. **Iraq's Biological Warfare Program** - [Consult. 1 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/iraq_wmd_2004/chap6.html>.

20. **Iraq's Biological Weapons Program** - [Consult. 1 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://jcpa.org/article/what-is-known-about-iraqs-biological-weapons-program-could-it-be-the-source-of-americas-anthrax-attack/>>.
21. WEANT, K. A. *et al.* - Being Prepared Bioterrorism and Mass Prophylaxis: Part II. **Advanced Emergency Nursing Journal**. 36:4 (2014) 307–317. doi: 10.1097/TME.0000000000000034.
22. WEANT, K. A. *et al.* - Being Prepared Bioterrorism and Mass Prophylaxis: Part I. **Advanced Emergency Nursing Journal**. 36:3 (2014) 226–238. doi: 10.1097/TME.0000000000000029.
23. KIM, J. *et al.* - Advances in Anthrax Detection: Overview of Bioprobes and Biosensors. **Applied Biochemistry and Biotechnology**. ISSN 1559-0291. 176:4 (2015) 957–977. doi: 10.1007/s12010-015-1625-z.
24. **Anthrax symptoms** - [Consult. 2 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.cdc.gov/anthrax/basics/symptoms.html>>.
25. **Inhalation anthrax** - [Consult. 2 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.cdc.gov/anthrax/basics/types/inhalation.html>>.
26. **Pesquisa da substância ativa "doxiciclina"** - [Consult. 14 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>>.
27. **Anthrax treatment** - [Consult. 2 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.cdc.gov/anthrax/medical-care/treatment.html>>.
28. **Anthrax prevention** - [Consult. 3 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.cdc.gov/anthrax/medical-care/prevention.html>>.
29. **Y. pestis transmission** - [Consult. 5 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.cdc.gov/plague/transmission/index.html>>.
30. **Plague symptoms** - [Consult. 5 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.cdc.gov/plague/symptoms/index.html>>.
31. BUTLER, T. - **Yersinia pestis** - [Consult. 5 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.antimicrobe.org/new/b246.asp>>.

32. **Plague** - [Consult. 6 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.cdc.gov/plague/faq/>.
33. **Kinds of botulism** - [Consult. 13 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.cdc.gov/botulism/definition.html>.
34. **Botulism** - [Consult. 13 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://emergency.cdc.gov/agent/botulism/factsheet.asp>.
35. **Botulism symptoms** - [Consult. 13 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.cdc.gov/botulism/symptoms.html>.
36. **Botulism Facts** - [Consult. 13 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://emergency.cdc.gov/agent/botulism/hcpfacts.asp>.
37. **Botulism Treatment** - [Consult. 7 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.cdc.gov/botulism/testing-treatment.html>.
38. ACKERMANN, G. A.; MORAN, K. S. - **Bioterrorism and threat assessment** - [Consult. 29 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:www.blixassociates.com/wp-content/uploads/2011/03/No22.pdf>.

Bibliografia de Figuras:

Figura 1: [Consult. 29 ago. 2016]. Disponível em:

<URL:http://www.unog.ch/80256EE600585943/(httpPages)/04FBBDD6315AC720C1257180004B1B2F?OpenDocument>.

Figura 2: [Consult. 29 ago. 2016]. Disponível em:

<URL:http://www.cdc.gov/anthrax/basics/symptoms.html>.

Figura 3: WEANT, K. A. *et al.* - Being Prepared Bioterrorism and Mass Prophylaxis: Part I. **Advanced Emergency Nursing Journal**. 36:3 (2014) 226–238. doi: 10.1097/TME.000000000000029.

Figura 4: [Consult. 3 set. 2016]. Disponível em:

<URL:http://www.cdc.gov/anthrax/medical-care/prevention.html>.

Figura 5: [Consult. 5 set. 2016]. Disponível em:

<URL: https://www.cdc.gov/plague/symptoms/index.html>.

ANEXO I

Lista de agentes patogénicos categorizados

CDC Bioterrorism Agents

Category A
➤ Anthrax (<i>Bacillus anthracis</i>)
➤ Botulism (<i>Clostridium botulinum</i> toxin)
➤ Plague (<i>Yersinia pestis</i>)
➤ Smallpox (variola major)
➤ Tularemia (<i>Francisella tularensis</i>)
➤ Viral hemorrhagic fevers (filoviruses [e.g., Ebola, Marburg] and arenaviruses [e.g., Lassa, Machupo])

Category B
➤ Brucellosis (<i>Brucella</i> species)
➤ Epsilon toxin of <i>Clostridium perfringens</i>
➤ Food safety threats (e.g., <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i>)
➤ Glanders (<i>Burkholderia mallei</i>)
➤ Melioidosis (<i>Burkholderia pseudomallei</i>)
➤ Psittacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>)
➤ Q fever (<i>Coxiella burnetii</i>)
➤ Ricin toxin from <i>Ricinus communis</i> (castor beans)
➤ Staphylococcal enterotoxin B
➤ Typhus fever (<i>Rickettsia prowazekii</i>)
➤ Viral encephalitis (alphaviruses [e.g., Venezuelan equine encephalitis, eastern equine encephalitis, western equine encephalitis])
➤ Water safety threats (e.g., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>)

Category C
➤ Emerging infectious diseases such as Nipah virus and hantavirus

Category A Diseases/Agents

The U.S. public health system and primary healthcare providers must be prepared to address various biological agents, including pathogens that are rarely seen in the United States. High-priority agents include organisms that pose a risk to national security because they

- can be easily disseminated or transmitted from person to person;
- result in high mortality rates and have the potential for major public health impact;
- might cause public panic and social disruption; and
- require special action for public health preparedness.

Category B Diseases/Agents

Second highest priority agents include those that

- are moderately easy to disseminate;
- result in moderate morbidity rates and low mortality rates; and
- require specific enhancements of CDC's diagnostic capacity and enhanced disease surveillance.

Category C Diseases/Agents

Third highest priority agents include emerging pathogens that could be engineered for mass dissemination in the future because of

- availability;
- ease of production and dissemination; and
- potential for high morbidity and mortality rates and major health impact.

From CDC | Bioterrorism Agents/Diseases (by Category) | Emergency Preparedness & Response (<http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>)

[Consult. 31 ago. 2016]. Disponível em:
http://fas.org/biosecurity/resource/documents/CDC_Bioterrorism_Agents.pdf

ANEXO 2

Tratamento de infecções causadas por alguns agentes da Categoria A da classificação do CDC

Table 2. Category A agent treatment

Agent	Therapeutic options	Dosage
<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)	Antibiotic therapy involves a two-drug regimen, one from list A and one from list B	
	<i>List A</i>	
	First-line	
	Ciprofloxacin	400 mg IV every 8 hr
	Alternative agents	
	Levofloxacin	750 mg IV every 24 hr
	Moxifloxacin	400 mg IV every 24 hr
	Meropenem	2 g IV every 8 hr
	Imipenem	1 g IV every 6 hr
	Doripenem	500 mg IV every 8 hr
	Vancomycin	60 mg/kg/day IV divided every 8 hr ^a
	Penicillin-susceptible:	
	Penicillin G	4 million units IV every 4 hr
	Or	
	Ampicillin	3 g IV every 6 hr
	<i>List B</i>	
	First-line	
	Clindamycin	900 mg IV every 8 hr
	Linezolid	600 mg IV every 12 hr
	Alternative agents	
	Doxycycline	200 mg initially, then 100 mg IV every 12 hr
	Rifampin	600 mg IV every 12 hr
	Antibiotic therapy for possible/confirmed meningitis should include three or more antibiotics with at least one having bactericidal activity and one being a protein synthesis inhibitor	
	<i>Bactericidal agent (fluoroquinolone)</i>	
	First-line	
	Ciprofloxacin	400 mg IV every 8 hr
	Alternative agents	
Levofloxacin	750 mg IV every 24 hr	
Moxifloxacin	400 mg IV every 24 hr	
<i>Bactericidal agent (β-lactam)</i>		
First-line		
Meropenem	2 g IV every 8 hr	
Alternative agents		
Imipenem	1 g IV every 6 hr	
Doripenem	500 mg IV every 8 hr	
Penicillin G	4 million units IV every 4 hr	
Ampicillin	3 g IV every 6 hr	

(Continues)

ANEXO 2 (CONT.)

Tratamento de infecções causadas por alguns agentes da Categoria A da classificação do CDC

Table 2. Category A agent treatment (*Continued*)

Agent	Therapeutic options	Dosage
	<i>Protein synthesis inhibitor</i>	
	First-line	
	Linezolid	600 mg IV every 12 hr
	Alternative agents	
	Clindamycin	900 mg IV every 8 hr
	Rifampin	600 mg IV every 12 hr
	Chloramphenicol	1 g IV every 6-8 hr
	<i>Antitoxins</i>	
	Raxibacumab	Adults and pediatrics >50 kg: 40 mg/kg IV Pediatrics 15-50 kg: 60 mg/kg IV Pediatrics <15 kg: 80 mg/kg IV
	Anthrax immune globulin ^b	Still under investigation
<i>Yersinia pestis</i> (Plague)	First-line	
	Streptomycin	1 g IM every 12 hr
	Gentamicin	5 mg/kg IM or IV once daily
	Alternative agents	
	Doxycycline	100 mg IV every 12 hr
	Chloramphenicol	25 mg/kg IV every 6 hr
	Ciprofloxacin	400 mg IV every 12 hr
<i>Francisella tularensis</i> (Tularemia)	First-line	
	Streptomycin	1 g IM every 12 hr
	Gentamicin ^b	5 mg/kg IM or IV once daily
	Alternative agents	
	Doxycycline	100 mg IV every 12 hr
	Chloramphenicol	15 mg/kg IV every 6 hr
	Ciprofloxacin ^b	400 mg IV every 12 hr

Note. ^aMaintain serum trough concentrations of 15-20 mcg/ml.

^bNot Food and Drug Administration approved for this indication.

Retirado de:

WEANT, K. A. *et al.* - Being Prepared Bioterrorism and Mass Prophylaxis: Part I.
Advanced Emergency Nursing Journal. 36:3 (2014) 226-238. doi:
 10.1097/TME.000000000000029.

ANEXO 3

Profilaxia pós-exposição a alguns agentes da Categoria A da classificação do CDC

Table 3. Category A agent postexposure prophylaxis

Agent	Therapeutic options	Duration
<i>Bacillus anthracis</i> (anthrax)	<i>First-line</i>	60 days
	Ciprofloxacin 500 mg PO every 12 hr	
	Doxycycline 100 mg PO every 12 hr	
	<i>Alternative agents^a</i>	
	Levofloxacin 750 mg PO once daily ^b	
	Moxifloxacin 400 mg PO once daily	
	Clindamycin 600 mg every 8 hr PO	
	<i>If penicillin susceptible:</i>	
	Amoxicillin 1 g every 8 hr PO	
	Penicillin VK 500 mg every 6 hr PO	
<i>Yersinia pestis</i> (plague)	Doxycycline 100 mg PO every 12 hr	7 days
	Ciprofloxacin 500 mg PO every 12 hr ^c	
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Ciprofloxacin 500 mg PO every 12 hr ^c	10 days
	Doxycycline 100 mg PO every 12 hr	14–21 days

Note. ^aIn order of preference.

^bNo safety data are available for levofloxacin beyond 30 days.

^cNot Food and Drug Administration approved for this indication.

Retirado de:

WEANT, K. A. *et al.* - Being Prepared Bioterrorism and Mass Prophylaxis: Part I.
Advanced Emergency Nursing Journal. 36:3 (2014) 226–238. doi:
10.1097/TME.0000000000000029.