

Melissa Micaela Amorim Sobral

**Biopreparação – Microrganismos Passíveis de Serem
Utilizados como Armas Biológicas**

Orientadora: Prof.^a Doutora Maria João Simões

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2017

Melissa Micaela Amorim Sobral

**Biopreparação – Microrganismos Passíveis de Serem
Utilizados como Armas Biológicas**

Dissertação defendida em provas públicas na
Universidade Lusófona de Humanidades e
Tecnologias no dia 5 de abril de 2018, perante o júri,
nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 63/2018,
de 9 de fevereiro de 2018, com a seguinte composição:

Presidente:

Profª Doutora Patrícia Mendonça Rijo

Arguente:

Profª Doutora Isabel Lopes de Carvalho

Vogais:

Profª Maria Dulce Santos

Profª Ana Mirco

Orientador:

Profª Doutora Maria João Simões

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

O facto de uma pandemia global não ter acontecido recentemente não deve ser confundido como sendo uma prova de que não irá acontecer num futuro próximo.

- Bill Gates

Agradecimentos

Esta dissertação é a etapa final de um percurso que, com mais alegrias que tristezas, ao fim de 5 anos chega ao fim.

Agradeço do fundo do coração aos meus pais, por terem investido em mim, porque sem eles não conseguiria ter chegado onde cheguei.

Agradeço ao meu irmão que também sempre me apoiou, mesmo nos momentos em que não o dizia.

Agradeço a compreensão dos meus amigos por todos os passeios que perdi. Eu sei que todos eles, cada um ao seu jeito, sempre me apoiaram quando precisei.

Agradeço aos amigos que fiz na faculdade porque, sem eles, estes 5 anos teriam sido muito mais difíceis e monótonos. Sei que fiz amizades para a vida e todos eles guardam um lugar especial no meu coração.

Agradeço por fim, mas também com muita importância, à Professora Maria João Simões e à Professora Ana Pelerito que sempre estiveram disponíveis para mim quando tive dúvidas e precisei de ajuda. Agradeço muito toda a atenção e toda a simpatia que me foi dada durante a elaboração desta dissertação, porque só assim foi possível fazer uma dissertação de que me orgulhe.

A todas estas pessoas mencionadas e a todas as outras que eu não referi, mas que foram importantes para mim nesta caminhada, um muito obrigada!

Resumo

A Biopreparação é tão antiga como a civilização humana, tendo sido cometida desde os tempos mais primórdios até aos mais recentes. Não lhe sendo atribuído o real potencial de ameaça, a Biopreparação tem sido durante séculos a arma ideal para um ataque, devido a ser facilmente praticada. As novas tecnologias, aliadas à engenharia genética, permitem a criação de novas espécies de agentes biológicos, ou a melhoria das espécies já existentes, tornando-os mais perigosos e temidos. O CDC agrupou os agentes biológicos em três categorias (A, B e C), de acordo com a sua perigosidade para a saúde pública e potencial uso. É na categoria A que se encontram os microrganismos mais perigosos, muitos deles utilizados, no passado, como armas biológicas.

Um ataque bioterrorista traz enormes consequências para um país e para o mundo, consequências que, de uma forma geral, são semelhantes para todas as Armas de Destruição em Massa. Seja um ataque biológico, químico ou nuclear, as consequências financeiras e psicológicas conseguem abalar uma nação, provocando o medo e o terror na população.

Em Portugal não há registos de ataques biológicos, no entanto existe a Diretiva Operacional Nacional N° 3 – NRBQ que indica o modo de atuação em casos de Bioterrorismo, em solo português.

Palavras-chave: bioterrorismo, armas biológicas, CDC, agentes biológicos

Abstract

Biopreparation is as old as human civilization, having been committed from the earliest times to the most recent. Not being given the real threat potential, Biopreparation has been for centuries the ideal weapon for an attack, due to being easily practiced. New technologies, combined with genetic engineering, allow the creation of new species of biological agents, or the improvement of existing species, making them more dangerous and feared. The CDC grouped biological agents into three categories (A, B and C), according to their hazards to public health and potential use. It is in Category A that the most dangerous microorganisms are found, many of them used in the past as biological weapons.

A bioterrorist attack has enormous consequences for a country and for the world, consequences which, in a general way, are similar for all Weapons of Mass Destruction. Be it a biological, chemical or nuclear attack, the financial and psychological consequences can shake a nation, causing fear and terror in the population.

In Portugal there are no records of biological attacks, however there is the National Operational Directive No. 3 - NRBQ which indicates the mode of action in cases of Bioterrorism, on portuguese soil.

Keywords: bioterrorism, biological weapons, CDC, biological agents

Siglas e Acrónimos

ANPC: Autoridade Nacional de Proteção Civil

APA: American Psychological Association

ATCC: American Type Culture Collection

AVA: Anthrax Vaccine Adsorbed

BSB: Batalhão de Sapadores Bombeiros do Porto

BVSMF: Bombeiros Voluntários de Santa Maria da Feira

CB: Restantes Corpos de Bombeiros

CBSC: Companhia de Bombeiros Sapadores de Coimbra

CBSS: Companhia de Bombeiros Sapadores de Setúbal

CCHF: Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo

CDC: Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CDOS: Comando Distrital de Operações de Socorro

CIA: Central Intelligence Agency

CVP: Cruz Vermelha Portuguesa

DEET: N, N-dietil-metatoluamida

DGAM: Direção-Geral da Autoridade Marítima/Polícia Marítima

DGS: Direção Geral da Saúde

DON: Diretiva Operacional Nacional

ELISA: Ensaio Imunoenzimático

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

ERAS: Equipa de Reconhecimento e Avaliação da Situação

EUA: Estados Unidos da América

FA: Forças Armadas

FBI: Federal Bureau of Investigation

FDA: Food and Drug Administration

FHV: Febres Hemorrágicas Virais

FNI: Ficha de Notificação Inicial

FR: Ficha de Reconhecimento

GNR: Guarda Nacional Republicana

ID₅₀: Dose Infeciosa Média

IM: Instituto de Meteorologia

INEM: Instituto Nacional de Emergência Médica

INML: Instituto Nacional de Medicina Legal

INRB: Instituto Nacional dos Recursos Biológicos

INSA: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

IR3535: Etilbutilacetilaminopropionato

LD₅₀: Dose Letal Média

LNIV: Laboratório Nacional de Investigação Veterinária

LVS: Estirpe Vacinal Viva

NRBQ: Nucleares, Radiológicos, Biológicos e/ou Químicos

OMS: Organização Mundial da Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

OPC: Órgãos de Polícia Criminal

PCOC: Posto de Comando Operacional Conjunto

PCR: Reação de Polimerização em Cadeia

PJ: Polícia Judiciária

PSP: Polícia de Segurança Pública

RAS-BICHAT: Sistema de Alerta Rápido para Ataques Biológicos e Químicos

RNA: Ácido Ribonucleico

RSB: Regimento de Sapadores de Bombeiros de Lisboa

SIS: Serviço de Informações de Segurança

SMPC: Serviços Municipais de Proteção Civil

SVES: Stock de Emergência da Vacina da Varíola

TO: Teatro de Operações

UE: União Europeia

UNSCOM: Comissão Especial da Organização das Nações Unidas

VECTOR: Centro Estatal de Investigação de Virologia e Biotecnologia

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Siglas e Acrónimos.....	iv
Índice Geral	vii
Índice de Figuras	x
1. Introdução.....	1
2. Perspetiva Histórica do Bioterrorismo	9
3. Doenças provocadas por Agentes da Categoria A.....	23
3.1. Antraz.....	23
3.1.1. Tipos de Antraz	24
3.1.2. Diagnóstico do Antraz	27
3.1.3. Tratamento e Prevenção do Antraz	27
3.1.4. O Antraz como Arma Biológica	29
3.2. Peste.....	29
3.2.1. Tipos de Peste	31
3.2.2. Diagnóstico da Peste	33
3.2.3. Tratamento e Prevenção da Peste.....	33
3.2.4. A Peste como Arma Biológica	35
3.3. Varíola	36

3.3.1. Tratamento e Vacinação contra a Varíola	38
3.3.2. Erradicação da Varíola	41
3.3.3. A Varíola como Arma Biológica	43
3.4. Botulismo.....	44
3.4.1. Tipos de Botulismo	45
3.4.2. Diagnóstico e Tratamento do Botulismo.....	47
3.4.3. Prevenção do Botulismo	49
3.4.4. Botox	49
3.4.5. O Botulismo como Arma Biológica.....	50
3.5. Tularémia	51
3.5.1. Tipos de Tularémia	53
3.5.2. Diagnóstico da Tularémia	55
3.5.3. Tratamento e Prevenção da Tularémia.....	56
3.5.4. A Tularémia como Arma Biológica	58
3.6. Febres Hemorrágicas Virais (FHV).....	59
3.6.1. Guia de Ajuda aos Profissionais de Saúde	63
3.6.2. Diagnóstico das Febres Hemorrágicas Virais	64
3.6.3. Tratamento das Febres Hemorrágicas Virais	66
3.6.4. Prevenção e Controlo das Infecções	66
3.6.5. As Febres Hemorrágicas Virais como Armas Biológicas.....	67
4. Consequências de um Ataque Bioterrorista.....	69

5. Modo de Atuação perante um Ataque Bioterrorista.....	73
6. Armas Biológicas vs Armas Químicas vs Armas Nucleares.....	78
7. Conclusão	82
Bibliografia.....	84

A fonte bibliográfica apresentada ao longo desta Dissertação é apresentada segundo a Norma APA (American Psychological Association).

Índice de Figuras

Figura 1 – <i>Ricinus communis</i> , a planta que produz a Toxina de Ricina.....	5
Figura 2 – Representação da imagem microscópica de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
Figura 3 – Planta da espécie <i>Symplocarpus foetidus</i> utilizada durante o cerco de Krissa	9
Figura 4 – Imagem alusiva à entrega dos cobertores infetados com Varíola aos Índios Delaware	11
Figura 5 – Fotografias de vivissecações realizadas na Unidade 731.....	14
Figura 6 – Atual Museu da Unidade 731, em Harbin, na China	15
Figura 7 – Reunião dos vários países aquando a assinatura da Convenção sobre Armas Biológicas, em 1972	18
Figura 8 – Primeira página do ‘Daily News’ dedicada aos ataques com <i>Bacillus anthracis</i> , em 2001, nos EUA	22
Figura 9 – Ciclo de infeção de <i>Bacillus anthracis</i>	24
Figura 10 – Feridas derivadas de uma infeção por Antraz Cutâneo: à esquerda o aparecimento da bolha, à direita a escara negra.....	25
Figura 11 – Imagem de um raio-x de um doente com Antraz por Inalação	26
Figura 12 – Imagem representativa da Peste Negra no século XIV	30
Figura 13 – Homem que, em 2012, contraiu Peste Bubónica	31
Figura 14 – Aparecimento do ‘bubão’ na zona da virilha	31
Figura 15 – Manifestação da Peste Septicémica	32
Figura 16 – Imagem de um raio-x aos pulmões infetados com Peste Pneumónica	33
Figura 17 – Imagem microscópica de <i>Yersinia pestis</i>	36

Figura 18 – Criança infectada com Varíola.....	36
Figura 19 – Evolução da Varíola, desde a erupção precoce até à queda das crostas	38
Figura 20 – Imagem representativa da primeira inoculação do cowpox, em 1796, por Edward Jenner.....	39
Figura 21 – Estátua comemorativa do 30º Aniversário da Erradicação da Varíola	42
Figura 22 – Boletim elaborado pela OMS onde é anunciada a erradicação da Varíola	43
Figura 23 – Imagem microscópica do Vírus da Varíola.....	44
Figura 24 – Adulto com Botulismo	45
Figura 25 – Imagem demonstrativa de Botulismo de Ferida	46
Figura 26 – Imagem microscópica da bactéria <i>Clostridium botulinum</i>	51
Figura 27 – Imagem microscópica de <i>Francisella tularensis</i> , corada com um anticorpo fluorescente.....	52
Figura 28 – Ferida resultante de Tularémia Ulcero-glandular	53
Figura 29 – Conjuntiva infectada com Tularémia Oculoglandular	54
Figura 30 – Imagem microscópica do vírus responsável pela Febre de Lassa.....	60
Figura 31 – Carraça responsável pela Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo	61
Figura 32 – Imagem microscópica do vírus Ébola	61
Figura 33 – Imagem microscópica do vírus Marburg	61
Figura 34 – Mosquito responsável pela transmissão do vírus da Febre Amarela	62
Figura 35 – Imagem microscópica do vírus responsável pelo Sarampo	62
Figura 36 – Consequências de uma FHV: à esquerda hemorragia subconjuntival e à direita extensos hematomas	65

Figura 37 – Exemplos de medidas a adotar e a evitar, divulgadas à população, no surto de Ébola de 2014, de forma a prevenir a transmissão do vírus	67
Figura 38 – Funcionário dos correios a ser desinfetado aquando o ataque com esporos de <i>Bacillus anthracis</i> nos Estados Unidos, em 2001	70
Figura 39 – Unidade de isolamento para um doente com Ébola, o que encarece o tratamento da doença.....	72
Figura 40 – Esquema que ilustra o Procedimento e as Instruções de Coordenação, durante um possível ataque bioterrorista em Portugal.....	77
Figura 41 – Instalações, na Coreia do Norte, onde se produzem armas nucleares.....	79
Figura 42 – Equipamento característico aquando um ataque com armas químicas	80

1. Introdução

Desde os primórdios da História que o Homem utiliza microrganismos como armas biológicas para se poder defender e atacar. Define-se como arma biológica qualquer microrganismo, ou suas toxinas, que usado de forma premeditada cause doença em humanos, animais ou plantas, ou que danifique a composição de alimentos ou água. O Bioterrorismo ou Biopreparação pode então ser definido como a libertação deliberada destes microrganismos de modo a causar a morte ou doença em pessoas, animais ou plantas. Ao mesmo tempo que cria o pânico e terror nas populações, o Bioterrorismo ameaça a economia do país (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Almeida, 2007).

O Homem é o alvo do Bioterrorismo, no entanto, o objetivo do ataque pode ser conseguido de uma forma direta ou indireta. Quando falamos de atingir o Homem diretamente temos como exemplo a transmissão do vírus da Varíola por contacto pessoal. A forma indireta de atingir o Homem passa por contaminar alimentos, água e/ou materiais que sejam necessários à sua sobrevivência. Por exemplo, a contaminação de rebanhos, plantações e locais de água potável leva à escassez de alimentos que, em consequências mais graves ou, por tempos mais prolongados, pode levar à morte por fome ou desidratação. Outras formas indiretas de Bioterrorismo poderiam passar por contaminar produtos biológicos que são utilizados na saúde como é o caso das vacinas, ou a contaminação de lãs e peles que são utilizadas para o fabrico de roupas (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Embora o cidadão comum não tenha muitos conhecimentos sobre o Bioterrorismo, por não ser abordado nos meios de comunicação, este é cada vez mais uma ameaça do século XXI. Aos ataques químicos e nucleares é-lhes dada mais importância devido ao seu historial e consequências, deixando para trás o conhecimento e a importância de um ataque bioterrorista que tem a capacidade de ser mais destrutivo que todos os outros. Para que haja um ataque utilizando armas biológicas é preciso que haja simultaneamente um alvo, que quanto mais vulnerável melhor, uma entidade com capacidade de atacar e ainda a intenção de perpetuar o ataque (Siegrist, 1999). Em relação às entidades com capacidade de provocar um ataque bioterrorista, falamos de grupos que querem usar os agentes biológicos apesar dos enormes riscos políticos e de grupos que podem adquirir o agente biológico e disseminá-lo. Há ainda grupos que, devido à sua organização, conseguem entregar e disseminar os agentes biológicos de forma secreta. Sendo assim, estas entidades podem ser divididas em três grupos:

- Entidades bem financiadas – este financiamento pode ser feito por um Estado, sendo que estas entidades são consideradas as mais perigosas e as que podem causar maiores danos, visto serem as que têm maior acesso aos agentes biológicos e ao conhecimento científico mais recente. Este conhecimento científico passa, por exemplo, por saber quais as melhores tecnologias existentes para conseguir disseminar os agentes biológicos e quais as melhores vias de transmissão para o fazer. Se estas entidades perpetuassem um ataque bioterrorista optariam por armas biológicas clássicas, como é o caso dos esporos de *Bacillus anthracis*, em que as consequências seriam graves, no entanto, a probabilidade de ocorrência de um ataque é baixa;
- Entidades menos financiadas – como consequência do baixo financiamento são menos sofisticadas e, como tal, optariam por agentes biológicos mais facilmente adquiridos e menos patogénicos, em que a intenção do ataque poderia ser, ou não, causar a morte. Um ataque perpetuado por estas entidades teria como finalidade chamar a atenção para a promoção de objetivos específicos pretendidos por essa entidade;
- Indivíduos/Grupos independentes – são o grupo mais pequeno cujos alvos normalmente são limitados, por exemplo, um local ou um indivíduo em particular. São vários os agentes biológicos que podem ser utilizados sendo que as consequências para a saúde pública seriam baixas, mas a probabilidade de ocorrência de um ataque é alta (Kortepeter & Parker, 1999) (Stern, 1999).

Atualmente um ataque bioterrorista tem mais probabilidade de ser levado a cabo por grupos religiosos e de extrema-direita que procuram vingança nos governos atuais, devido a não lhes atribuírem legitimidade. Estes grupos não se deixam afetar pela reação pública ou pelo medo das consequências por parte do governo, uma vez que os ataques são cometidos em nome de Deus. Como o objetivo final é criar o caos e terror na população, assim como mostrar a fragilidade do governo, estes grupos escolhem vítimas que, aos seus olhos, não fazem parte da sua raça ou então são de uma religião diferente (Stern, 1999).

A utilização de agentes biológicos como arma de guerra foi crescendo aos poucos, fazendo com que se desse início à chamada ‘Guerra Biológica’. Tendo em conta a evolução da Biologia, assim como a evolução do Homem nas estratégias de guerra, as armas biológicas são divididas em quatro gerações. A primeira geração é a mais simples em que os agentes biológicos eram pouco selecionados e pouco produzidos, recorrendo a instrumentos rudimentares, cuja aplicação era fraca, sendo exclusiva para sabotagem. Nesta geração não haviam instalações

específicas para o manuseamento destes microrganismos e a Microbiologia era ainda uma ciência nova e pouco estudada.

Durante a Primeira Guerra Mundial, tendo como base as descobertas na área da Microbiologia feitas no século XIX, através do desenvolvimento de novos métodos de isolamento, cultura e identificação de bactérias, começaram a desenvolver-se os primeiros programas de Guerra Biológica. Estes programas tornaram-se mais sofisticados, originando armas biológicas que passariam a ser conhecidas como Armas de Destruição em Massa, tendo em conta o seu potencial de destruição. Com o fim da Primeira Guerra Mundial os agentes biológicos passaram a ser mais estudados, assim como as suas formas de disseminação, para a produção de novas armas, originando a segunda geração de armas biológicas. Nesta geração as instalações já eram apropriadas para o manuseamento e produção destes agentes biológicos em larga escala, assim como já haviam testes de campo. A partir deste momento, reconhecendo-se a importância da Biologia e da Microbiologia na guerra, começou a haver o aparecimento mais acentuado de programas biológicos.

A terceira geração de armas biológicas apareceu com o uso de agentes biológicos geneticamente modificados, devido à evolução da Biotecnologia e da Genética no século passado.

A quarta e última geração de armas biológicas apareceu já neste século com a nanobiotecnologia que permite um maior desenvolvimento nas inovações tecnológicas (Rambauske, Cardoso, & Navarro, 2014) (Almeida M. E., 2007). A engenharia genética é hoje a principal ameaça à produção de armas biológicas, visto que o seu potencial é dos mais perigosos. Hoje é possível, através da manipulação genética dos microrganismos, criar agentes biológicos que tenham a capacidade de infetar os seres humanos de forma eficaz. Esta manipulação põe em risco a saúde pública visto que, para esses novos microrganismos não haveriam meios de diagnóstico, terapêutica e prevenção eficientes para os combater (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

As armas biológicas podem ser agentes de replicação e agentes não replicantes. Os agentes de replicação são aqueles que envolvem organismos vivos, como bactérias e vírus, sendo estes agentes também conhecidos como agentes infecciosos ou patogénicos. Os agentes não replicantes são toxinas produzidas por organismos específicos, sendo considerados venenos (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Anderson & Bokor, 2012).

O CDC (Centro de Controlo e Prevenção de Doenças) classifica os agentes biológicos em três categorias e de acordo com os seguintes critérios:

1. a elevada mortalidade/morbilidade da infeção causada pelo agente;
2. a infecciosidade;
3. a sua eficácia em baixas doses;
4. a facilidade de se encontrarem e reproduzirem;
5. a facilidade de disseminação;
6. as várias vias de transmissão;
7. o grau de patogenicidade;
8. o período de incubação curto da infeção causada pelo agente;
9. a ausência de tratamento da infeção;
10. a sua estabilidade durante o processo de produção, facilidade de armazenamento, transporte e disseminação;
11. o facto de serem de difícil deteção devido à ausência de cor e cheiro;
12. o facto de existir ou não vacina;
13. o facto de serem mais baratos que outras armas de destruição em massa (Braga, 2011).

A Categoria A engloba os agentes biológicos que apresentam um alto risco para a população devido a serem facilmente disseminados e transmitidos entre pessoas, serem altamente mortais e, ainda, devido a terem sido utilizados como armas biológicas. Estes agentes biológicos, aquando um ataque, exigem uma rápida intervenção por parte dos serviços de saúde, intervenção especializada, além de gerarem grande pânico e terror na população. São seis os agentes biológicos pertencentes à Categoria A:

- esporos de *Bacillus anthracis* responsável pelo Antraz;
- toxina de *Clostridium botulinum* responsável pelo Botulismo;
- bactéria *Yersinia pestis* responsável pela Peste;
- bactéria *Francisella tularensis* responsável pela Tularémia;
- vírus *Variola major* responsável pela Varíola;

- vírus responsáveis pelas Febres Hemorrágicas Virais (Jansen, Breeveld, Stijns, & Grobusch, 2014) (Braga, 2011) (Anderson & Bokor, 2012) (Rambauske, Cardoso, & Navarro, 2014).

A Categoria B engloba os agentes biológicos de segundo maior risco, visto serem microrganismos que já são ou poderão ser utilizados como armas biológicas. Estes agentes biológicos são relativamente fáceis de disseminar, provocando uma moderada morbidade e baixa mortalidade, sendo necessária uma maior vigilância epidemiológica assim como, uma maior capacidade de diagnóstico. A Categoria B engloba:

- *Brucella spp.s* responsável pela Brucelose;
- *Clostridium perfringens* que produz a Toxina Epsilon;
- *Burkholderia pseudomallei* responsável pela Melioidose;
- *Rickettsia prowazekii* responsável pela Febre do Tifo;
- *Coxiella burnetii* que origina a Febre Q;
- *Chlamydia psittaci* responsável pela Psitacose;
- *Ricinus communis* (Figura 1) que produz a Toxina de Ricina;
- *Burkholderia mallei* que é responsável pela Mormo;
- Encefalites Virais;
- Enterotoxina B estafilocócica;
- ameaças à segurança alimentar como as espécies de *Salmonella* e *Shigella*;
- ameaças à segurança da água como *Vibrio cholerae* que origina a Cólera e *Cryptosporidium parvum* que origina a Criptosporidiose.



Figura 1 – *Ricinus communis*, a planta que produz a Toxina de Ricina
<https://plants.ces.ncsu.edu/plants/all/ricinus-communis/>, acedido a 9 de março de 2017

A última categoria é a Categoria C que inclui os agentes biológicos de terceiro maior risco que, devido à sua mais manipulação, são considerados agentes biológicos emergentes. Por este motivo são necessárias mais pesquisas de forma a serem mais fácil e corretamente detetados, assim como prevenidas e tratadas as infecções que causam. Estes agentes biológicos, devido à manipulação, podem ser facilmente obtidos e disseminados, potenciam altas taxas de mortalidade e morbidade e têm capacidade para provocar um alto impacto nos sistemas de saúde. Fazem parte desta categoria microrganismos como o Vírus Nipah, o Hantavírus, o Vírus da Febre Amarela e *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (Figura 2), a bactéria responsável pela Tuberculose Multirresistente (Braga, 2011) (Anderson & Bokor, 2012) (Rambausk, Cardoso, & Navarro, 2014).

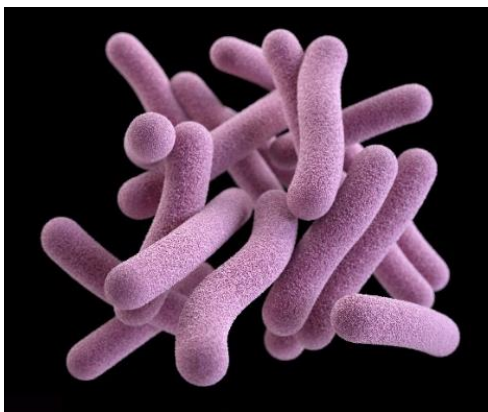


Figura 2 – Representação da imagem microscópica de *Mycobacterium tuberculosis*
<https://www.cdc.gov/media/subtopic/library/DiseaseAgents/img11.jpg>, acedido a 9 de março de 2017

Embora a população tema mais os agentes biológicos da Categoria A do que os outros agentes, o mais provável é que num ataque sejam mais utilizados microrganismos das Categorias B e C por serem mais fáceis de obter e produzir. A manipulação dos agentes biológicos da Categoria A é restrita e exige muitas precauções, enquanto que os agentes biológicos das Categorias B e C exigem menos técnicas, o que os torna mais propensos a serem utilizados (Anderson & Bokor, 2012).

Além da questão de os agentes biológicos terem de ser de fácil obtenção e produção, estes para serem utilizados num ataque de bioterrorismo têm de ser estáveis durante a manipulação, o armazenamento e o transporte até ao local de disseminação. A forma de disseminação do agente tem grande importância porque o alvo do ataque terá de ser escolhido de acordo com esta. A disseminação pode ser feita por aerossóis, transmissão pessoa a pessoa, ou então por ingestão de água ou alimentos contaminados. Uma vez libertado, o microrganismo

tem ainda de permanecer no local de disseminação na dose necessária para infetar. Tendo em conta estas limitações, os agentes biológicos escolhidos para um ataque de bioterrorismo são adequados se reunirem várias características como:

- provocarem altas taxas de morbilidade e potenciais altas taxas de mortalidade;
- alta toxicidade e infecciosidade, ou seja, baixo ID₅₀ (dose infecciosa média);
- serem adequados para produção em larga escala, assim como para armazenamento até serem disseminados;
- permitirem ser disseminados de formas alargadas e aguentarem as diferentes condições do meio aquando a disseminação;
- serem relativamente estáveis no ambiente no qual foram libertados por períodos de tempo suficientes para infetar o alvo;
- poderem ser melhorados pela engenharia genética, de forma a torná-los ainda mais potenciais agentes de Bioterrorismo.

Todos estes fatores demonstram como é complicado obter um agente biológico para um ataque de bioterrorismo, porque não basta escolher um microrganismo patogénico que provoque maior mortalidade ou morbilidade, é preciso conjugar todas as propriedades anteriormente referidas (Rambauske, Cardoso, & Navarro, 2014) (Anderson & Bokor, 2012) (Jansen, Breeveld, Stijnis, & Grobusch, 2014).

Devido à pouca informação existente acerca de ataques com armas biológicas antes do aparecimento da Microbiologia é cada vez mais difícil para historiadores e microbiologistas diferenciar um ataque de bioterrorismo de uma epidemia natural. A esta dificuldade junta-se a passagem do tempo que também vai alterando o Passado.

Para começar a abordar o tema desta dissertação ‘Biopreparação – Microrganismos Passíveis de Serem Utilizados como Armas Biológicas’ é dada a conhecer a ‘Perspetiva Histórica do Bioterrorismo’, onde é possível ficar a entender o seu Passado negro. De seguida são apresentadas as ‘Doenças Provocadas por Agentes da Categoria A’ em que, com maior detalhe, são abordadas as doenças com maior risco para a saúde pública, devido ao seu perigo e difícil diagnóstico. Também será abordado o tratamento destas doenças, segundo o ‘Documento de Orientação sobre a Utilização de Medicamentos para o Tratamento e Profilaxia de Agentes Biológicos que possam ser utilizados como Armas de Bioterrorismo’, elaborado

pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). O capítulo seguinte será dirigido às ‘Consequências de um Ataque de Bioterrorismo’, onde serão reveladas as consequências de um ataque com armas biológicas, algumas delas catastróficas. No capítulo seguinte será abordado o ‘Modo de Atuação perante um Ataque de Bioterrorismo em Portugal’, segundo a Diretiva Operacional Nacional N° 3 – NRBQ, dando a conhecer quais os passos a seguir de forma a resolver o ataque. Para finalizar, o último capítulo desta dissertação é dirigido à comparação entre as Armas Biológicas e as outras Armas de Destruição em Massa, mostrando o grande potencial das Armas Biológicas para serem utilizadas como armas de ataque, no Futuro.

2. Perspetiva Histórica do Bioterrorismo

Não foi no século XXI que o Homem percebeu o potencial de utilizar microrganismos como armas biológicas para poder atacar os seus inimigos. O ataque biológico mais antigo que se conhece data do início do século XV a.C. em que houve a introdução propositada de troncos infetados com esporos de *Bacillus anthracis* no Egito, vitimando dezenas de pessoas, incluindo o próprio faraó. Este ataque é descrito na Bíblia como a quinta praga e é o primeiro ataque biológico documentado. Tendo em conta vários estudos, a utilização de fezes de animais nas flechas, por parte do Homem Neandertal, de forma a aumentar a letalidade das suas armas, é dos exemplos mais antigos de utilização de armas biológicas encontrados na literatura (Cardoso & Cardoso, 2011). No século XIV a.C. os Hititas, um povo indo-europeu, enviavam carneiros infetados com Tularémia para os seus inimigos, de forma a enfraquecê-los (Barras & Greub, 2014). Ainda na Antiguidade, no século VI a.C. os Assírios usavam cravagem, um fungo, para envenenar os poços de água potável dos seus inimigos. Durante o cerco de Krissa, Solon de Atenas utilizou repolho do pântano, uma planta da espécie *Symplocarpus foetidus* (Figura 3) com um odor muito desagradável, de forma a contaminar o abastecimento de água (Anderson & Bokor, 2012).



Figura 3 – Planta da espécie *Symplocarpus foetidus* utilizada durante o cerco de Krissa
<http://plantworld2.blogspot.pt/2015/04/symplocarpus-foetidus.html>, acedido a 13 de março de 2017

Já no século IV a.C., de acordo com o historiador grego Heródoto, os arqueiros Scythian mergulhavam as suas flechas numa mistura que continha cadáveres em decomposição e sangue humano. Tendo em conta uma interpretação mais moderna, esta combinação poderia ser uma mistura de *Clostridium perfringens* e *Clostridium tetani*, assim como veneno de serpente. Ainda na Era Antiga, no século III a.C., o comandante militar Aníbal de Cartagena, lançou para a frota do rei Eumenes II de Pérgamo, seu inimigo, vasos cheios de cobras

venenosas, tendo depois incendiado os barcos. Com este ataque as tropas de Pérgamo combatiam dois inimigos ao mesmo tempo (Anderson & Bokor, 2012) (Barras & Greub, 2014).

Durante a Idade Média o Homem percebeu que uma das formas mais eficientes para enfraquecer os inimigos era a contaminação das águas. Esta técnica foi utilizada em 1155 por Barbarossa, na Batalha de Tortona, em Itália, quando os poços de água foram envenenados com corpos humanos. Na Guerra dos 100 anos, entre 1337 e 1453, eram utilizados corpos de animais em decomposição contra os inimigos. Em 1346, um mongol de nome Gabriel de Mussis optou por outra técnica também muito utilizada e eficaz para atacar os inimigos, catapultar cadáveres infetados com Peste Bubónica. Em Caffa, atualmente Teodósia, na Ucrânia, os mongóis catapultaram, sobre as paredes das muralhas da cidade, corpos infetados com Peste. Este ataque resultou na vitória dos mongóis, mas deu início a um surto de Peste na Europa quando os sobreviventes da batalha regressaram a Itália. A fuga de ratos e pulgas infestados para os barcos que seriam levados até aos portos do Mediterrâneo ajudou à propagação do surto. Este exemplo de ataque foi também utilizado em 1422, durante a Peste Negra, pelas tropas lituanas, durante o cerco da cidade de Carolstein, em que os corpos dos soldados mortos, assim como excrementos, eram lançados contra os inimigos (Barras & Greub, 2014) (Anderson & Bokor, 2012) (Braga, 2011) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Em 1495, em Nápoles, Itália, os espanhóis misturaram no vinho dos seus inimigos franceses sangue de indivíduos leprosos (Barras & Greub, 2014). Em 1518, ao desembarcarem no México, os espanhóis traziam consigo diversas doenças infecciosas, nomeadamente a Varíola, o Sarampo e o Vírus Influenza que contaminaram a população indígena que nunca tinha sido exposta. Os conquistadores do império Inca ao correlacionarem o elevado número de mortes entre os indígenas com a Varíola começaram a enviar para a linha da frente soldados e escravos que transportavam panos de linho impregnados de secreções de doentes. Aquando o levantamento do acampamento, para regressarem a casa, todos os objetos contaminados eram abandonados ou oferecidos aos indígenas (Cardoso & Cardoso, 2011). Já no ano de 1650 o exército polaco, às ordens do general de artilharia Siemenowics, disparava, sobre os seus inimigos, esferas ocas com saliva de cães que estavam infetados com raiva. Em 1710, o exército russo repetiu a estratégia que já tinha sido utilizada em anos anteriores, catapultou, contra as tropas suecas, em Reval, Estónia, cadáveres infetados com Peste (Barras & Greub, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Na descoberta do Novo Mundo, a descoberta do continente Americano, a Varíola foi, em diversas ocasiões, a arma preferencial para atacar o inimigo. Durante o século XV, pensa-se que Pizarro, um explorador castelhano, se tenha apresentado aos indígenas da América do Sul com roupas contaminadas com Varíola. A Varíola foi a arma biológica eleita também durante a guerra franco-indígena, entre 1754 e 1767, em que, sob as ordens de Sir Jeffery Amherst, um oficial britânico, foram fornecidos aos índios, aliados dos franceses, cobertores infetados com Varíola. Também em 1763, a 24 de junho, durante a Rebelião de Pontiac, o exército britânico, sob o comando do capitão Ecuyer dos Royal Americans, enviou aos índios Delaware cobertores e lenços infetados com Varíola. A entrega destes cobertores e lenços que, tinham sido utilizados em hospitais por pessoas infetadas está representada na figura 4. Este ataque ocorreu porque estes índios eram aliados dos franceses que eram inimigos das tropas britânicas e, como tal, o capitão, que era um subalterno de Sir Jeffery Amherst, tinha receio de um ataque (Braga, 2011) (Anderson & Bokor, 2012) (Cardoso & Cardoso, 2011) (Barras & Greub, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).



Figura 4 – Imagem alusiva à entrega dos cobertores infetados com Varíola aos Índios Delaware
<http://www.nativeweb.org/pages/legal/amherst/drawing.jpeg>, acedido a 13 de março de 2017

Durante a Guerra Revolucionária entre os anos de 1775 e 1783, os colonos infetaram os adversários com o vírus da Varíola, mas, sem ficarem infetados, visto que todos tinham sido obrigados pelo General George Washington a submeter-se à ‘variolação’. Em 1785 também os tunisianos lançaram roupas infetadas, mas desta vez com a Peste, em La Calle, que era mantida por cristãos (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Anderson & Bokor, 2012) (Cardoso & Cardoso, 2011) (Barras & Greub, 2014). Em 1797, ao redor de Mantua, Itália, o exército de Napoleão

inundou as planícies de forma a aumentar a propagação da Malária e, assim, forçar a rendição dos inimigos (Anderson & Bokor, 2012) (Barras & Greub, 2014).

Foi durante o século XIX que as armas biológicas tiveram um maior desenvolvimento. Devido ao aparecimento da Microbiologia, descoberta feita por Louis Pasteur, Robert Koch, entre outros, passou a ser possível identificar e controlar, de forma sistemática e racional, agentes de doença humana, mas também de doença animal. A Microbiologia veio permitir aos cientistas isolar e produzir esses microrganismos patogénicos em grande escala. Em 1861 as tropas da União, nome dado para designar os Estados Unidos durante a Guerra Civil Americana, foram avisadas para não aceitarem qualquer bebida ou comida dada por civis desconhecidos, com medo de que fossem envenenados. As tropas que, em 1863, recuaram no Mississippi, foram deixando animais mortos em lagoas e poços de água potável, de forma a que as tropas da União não tivessem água para beber. Também em 1863 os Confederados vendiam a roupa dos doentes com Varíola e Febre Amarela às tropas da União. No século XIX houve também desenvolvimentos na utilização de microrganismos patogénicos como armas de ataque contra os animais. Louis Pasteur, cientista francês, utilizou como experiência, salmonelas como agentes de exterminação de ratos enquanto outros cientistas tentaram e conseguiram, com sucesso, utilizar a Cólera de frango para exterminar coelhos e a Disenteria para matar gafanhotos (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Barras & Greub, 2014).

A sofisticação das armas biológicas e o seu uso em massa chegou em peso no século XX, com a Primeira e Segunda Guerra Mundial, assim como com a Guerra Fria. Nestas Guerras existe uma grande documentação sobre as armas químicas, no entanto, a documentação sobre a utilização de armas biológicas é escassa.

Durante a Primeira Guerra Mundial, em 1915, os alemães, aparentemente, deram início a ataques de guerra biológica secreta contra cavalos e gado dos Aliados. Aquilo que os alemães, teoricamente, haviam feito teria sido a inoculação de bactérias produtoras de doenças em cavalos e gado que saíam dos Estados Unidos para serem entregues aos Aliados. Também neste ano, outro ataque utilizando armas biológicas, foi uma tentativa de espalhar Peste em São Petersburgo. Embora não esteja determinado o papel das tropas alemães na utilização de armas biológicas, 1915 foi considerado o início da Guerra Biológica Anti Animal, visto haver disso muitos relatos. A pedido do governo Alemão, em 1914, Anton Dilger, um cirurgião norte-americano especializado na Universidade de Johns Hopkins, foi enviado para o seu país, que era neutro na guerra, devido a um colapso nervoso. O cirurgião trouxe consigo da guerra

estirpes de *Bacillus anthracis* e *Burkholderia mallei*, agentes etiológicos do Antraz e Mormo, respetivamente, para iniciar um programa de inoculação para infetar cavalos. Após a produção das bactérias, estas eram entregues ao capitão Frederick Hinsch que as inoculava em cavalos que em Baltimore aguardavam o embarque para a Europa. Em 1916 um agente alemão foi preso na Rússia por ter intenção de espalhar agentes biológicos. Em 1917, a Alemanha foi acusada de envenenar poços com cadáveres humanos, na região de Somme, assim como foi acusada de deixar chocolates, frutas e brinquedos infetados em cidades romenas. Um ataque mais bem-sucedido foi levado a cabo também por um agente alemão que, na Mesopotâmia, infetou cerca de 4500 mulas com *Burkholderia mallei*. Todos estes relatos foram, ao longo do tempo, questionados e negados por parte dos Alemães. Tal como acontece quando há a propagação de doenças que ocorrem naturalmente, o impacto destes ataques biológicos não pode ser determinado, pois não é possível perceber se as pessoas adoeceram e morreram por doenças naturais ou por doenças propositadamente provocadas. Em 1918 acabou a primeira Guerra Biológica do Mundo, com o armistício de novembro, em que as partes envolvidas concordaram em parar o conflito (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Embora não haja muita documentação que comprove a eficácia da utilização de armas biológicas na guerra, o medo da combinação da Guerra Química com as ameaças de Bioterrorismo fez com que houvesse preocupação política a nível internacional. Devido a esta preocupação, a 17 de junho de 1925 foi assinado o Protocolo para a Proibição da Utilização na Guerra de Gases Asfixiantes, Venenosos ou Outros e de Métodos Bacteriológicos de Guerra. Este acordo foi assinado por 108 nações e ficou conhecido como o Protocolo de Genebra de 1925 em que, por acordo multilateral, foi proibida a utilização de agentes químicos e biológicos na guerra. Neste acordo ficou proibida a utilização de agentes biológicos como armas de guerra, mas não ficou proibida nem a sua investigação nem a sua produção. Devido a esta falta de proibição, países como a França, o Reino Unido, a Polónia, a Itália, a antiga União Soviética, o Canadá, a Holanda e a Bélgica, embora tenham aprovado o Protocolo, começaram a investigação sobre armas biológicas. Nesta época como os vírus ainda não estavam diferenciados das bactérias não foram mencionados no Protocolo, no entanto, em posteriores interpretações, considerou-se que o termo ‘Bacteriológico’ incluía além de bactérias, vírus, fungos e rickettsiae. Embora o acordo tenha sido assinado em 1925 só entrou em vigor a 8 de fevereiro de 1928. Os Estados Unidos da América (EUA) apenas aprovaram o Protocolo de

Genebra em 1975 (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Barras & Greub, 2014) (Protocolo de Genebra, s.d.).

Durante e após a Segunda Guerra Mundial foram também utilizadas diversas armas biológicas. Um dos vários acontecimentos nesta guerra foi levado a cabo pelos ingleses que testaram bombas de Antraz nas Ilhas Gruinard, fazendo com que a ilha, durante 50 anos, fosse fechada, devido ao sucesso da bomba (Ózsvári, Kasza, & Lakner, 2017). O país que teve uma grande investigação e utilização de armas biológicas, tendo um dos programas conhecidos mais ambiciosos, foi o Japão que, desde 1932 até ao final da Segunda Guerra Mundial, experimentou armas biológicas e químicas. Em 1937, na Manchúria, o governo japonês criou a Unidade 731, cujo nome oficial era Laboratório de Pesquisa de Prevenção de Epidemias do Exército. Esta Unidade foi criada tendo como base de inspiração o facto de os alemães, na Primeira Guerra Mundial, terem utilizado gases como armas de ataque. Nesta Unidade 731 os prisioneiros eram submetidos a diferentes tipos de experimentação, nomeadamente testes de armas e vivissecação (Figura 5).

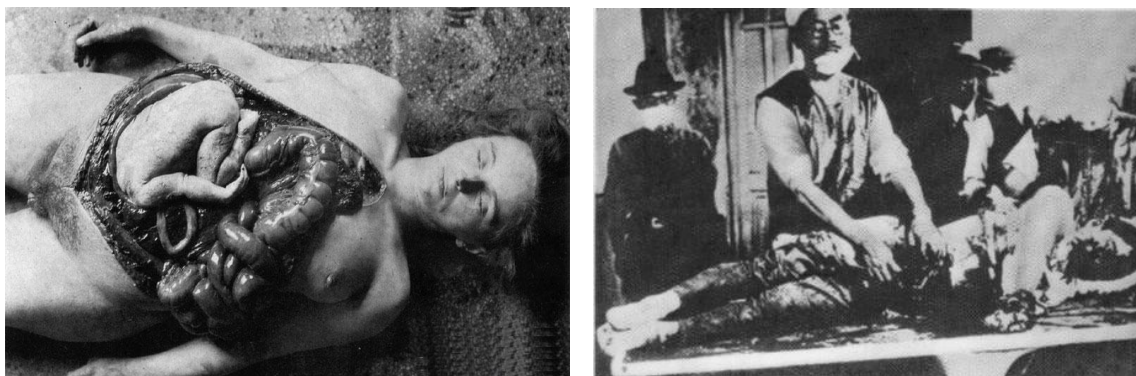


Figura 5 – Fotografias de vivissecações realizadas na Unidade 731
<http://www.unit731.org/Experiments.html>, acedido a 15 de março de 2017

Estas experiências eram realizadas em Ping Fan, Changchun, Nanking, entre outros locais, onde os cientistas japoneses inoculavam, nos prisioneiros, os microrganismos que causariam Cólera, Varíola, Botulismo, Peste Bubónica, Antraz e Tularémia. Os prisioneiros eram depois deixados sem tratamento para que os cientistas pudessem estudar os efeitos das diversas doenças. Com as pesquisas levadas a cabo pela Unidade 731, o exército japonês começou a desenvolver e, posteriormente, utilizar como armas, bombas de forma a espalhar microrganismos como *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae* e *Bacillus anthracis* que iriam contaminar reservas de água. Eram também utilizados aviões para contaminar alimentos e

roupas com pulgas infetadas com Peste, sempre em território chinês que não tivesse soldados japoneses. Além destes ataques, o Japão foi também acusado de utilizar armas biológicas contra a Mongólia e a antiga União Soviética em 1939 e ataques contra civis chineses de 1940 a 1944. Em 1940 o Japão utilizou a Peste como arma biológica contra Ninpo e Chin Hua e, em outubro desse mesmo ano, foi espalhado sobre Chuhsien, por um avião, arroz contaminado e pulgas. Deste ataque resultou um surto de Peste Bubónica nunca antes registado naquela cidade. O governo japonês foi ainda acusado de cometer ataques contra as tropas chinesas em 1942. Além da famosa Unidade 731, o Japão criou também a Unidade 100, cuja finalidade eram as armas bacteriológicas prontas para uso, ao contrário da Unidade 731 que se preparava para a Guerra Biológica através de pesquisa e desenvolvimento dessas armas. Não sabendo ao certo o número, estima-se que destes ataques japoneses tenham resultado milhares de mortes, incluindo também soldados japoneses que não conseguiram controlar a disseminação dos vários microrganismos. Só em Ping Fan estima-se que tenham morrido 3000 indivíduos e, pelo menos, 3000 prisioneiros de guerra de várias nacionalidades tenham sido utilizados nos testes da Unidade 731. Os prisioneiros que durante os testes não morriam eram sacrificados pelos cientistas japoneses quando deixavam de ter utilidade, por isso, não há prisioneiros que tenham deixado a Unidade 731 com vida. Após a Segunda Guerra Mundial, em 1945, devido à evacuação japonesa das fábricas de morte, na área de Harbin, onde estava localizada a Unidade 731, houve uma epidemia de Peste, possivelmente devido à libertação de milhares de animais infetados. O governo japonês veio, anos depois, dizer que estes atos contra a Humanidade foram horrorosos e lamentáveis (Anderson & Bokor, 2012) (Barras & Greub, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Atualmente é possível visitar as ruínas das antigas Unidades 100 e 731 (Figura 6) visto que estas são um museu.



Figura 6 – Atual Museu da Unidade 731, em Harbin, na China
<http://www.unit731.org/Harbin-museum.html>, acedido a 15 de março de 2017

Sob as ordens de Adolf Hitler, entre 1939 e 1945, a Alemanha ficou proibida de desenvolver armas biológicas. No entanto, contrariando estas ordens, vários cientistas alemães, com o apoio de altos oficiais nazis, realizaram pesquisas sobre os efeitos de várias vacinas e fármacos em prisioneiros de campos de concentração. Estes prisioneiros eram infetados com *Rickettsia prowazekii* e *Rickettsia mooseri* que causam a Febre de Tifo, com o vírus da Hepatite A ou com espécies de plasmodium que causam Malária. Estes estudos não pretendiam criar armas biológicas, mas sim perceber o mecanismo das doenças, de forma a serem produzidas vacinas e antibióticos mais eficientes. Ao contrário da Primeira Guerra Mundial em que houve muitos relatos de ataques alemães, nesta guerra o único ataque, com microrganismos, que se conhece ter sido feito por nazis foi em maio de 1945. Este ataque ocorreu no nordeste da Boémia, em que houve a contaminação de um reservatório com fezes (Braga, 2011) (Barras & Greub, 2014).

Também os Estados Unidos da América durante a Segunda Guerra Mundial utilizaram agentes biológicos como armas de ataque ao libertarem, pelo menos, 12 milhões de pulgas infetadas com *Yersinia pestis* e utilizarem aviões para pulverizar os microrganismos (Braga, 2011). Só durante o ataque a Changteickn, em 1941, estima-se que tenham havido 10 000 vítimas com 1700 mortes entre as tropas japonesas. Em 1942, por temerem um ataque nazi aos seus aliados, os Estados Unidos criaram o US War Research Service que tinha como finalidade criar um programa de utilização de armas biológicas. A unidade destacada para pesquisar e desenvolver o programa situava-se em Fort Detrick, a unidade responsável pelos testes no Mississippi e a unidade de produção em Indiana. O programa US War Research Service que estava em Fort Detrick, Maryland, foi desde 1943 até 1969, ano do seu encerramento oficial feito pelo presidente Nixon, o local de eleição do exército americano para o programa de armas biológicas. Com o fim da Segunda Guerra Mundial os Estados Unidos concederam imunidade aos crimes de guerra levados a cabo pelo Japão. Esta imunidade foi concebida tendo como moeda de troca os conhecimentos que os japoneses tinham adquirido durante os seus testes na Unidade 731. Com esta troca, os testes da Unidade 731 e o programa de armas biológicas dos Estados Unidos ficaram semelhantes. Esta semelhança incluía os mesmos agentes biológicos testados e simulações em que se usaram formas não letais de bactérias para testar o modo de dispersão. As amostras dos testes dos Estados Unidos e do Japão foram recolhidas e guardadas por espiões soviéticos que ajudaram ao desenvolvimento do programa de armas biológicas da

antiga União Soviética (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Anderson & Bokor, 2012) (Barras & Greub, 2014) (Braga, 2011).

Foram vários os relatos de ataques bioterroristas, a maior parte deles sem qualquer fundamento devido à falta de testemunhos e amostras dos alegados microrganismos utilizados, entre as décadas de 1950 e 1980. Nestas décadas decorriam a Guerra Fria, a Guerra da Coreia e do Vietname, a invasão do Afeganistão e a ditadura de Kampuchea. Na Guerra Fria, entre 1947 e 1990, foram relatados pelo governo soviético, testes que os Estados Unidos estariam a fazer contra esquimós no Canadá, originando uma epidemia de Peste. Existiram também, contra os Estados Unidos, acusações de estes serem os responsáveis pela epidemia de Cólera no sudeste da China e pela epidemia de Dengue em Cuba. Por outro lado, os Estados Unidos acusaram a União Soviética e os seus aliados de utilizarem armas biológicas no Afeganistão e em Laos. Durante a guerra da Coreia, a China, a Coreia do Norte e a antiga União Soviética acusaram os Estados Unidos de utilizarem, contra si, armas biológicas. Em 1952 um grupo internacional de cientistas, que tinha sido formado devido às queixas da Coreia do Norte, concluiu que estavam a ser utilizados testes com armas biológicas contra a China e a Coreia do Norte. Nestes testes estariam a ser utilizados mosquitos que transportavam o vírus responsável pela Febre Amarela e testados outros meios de disseminação de agentes infecciosos. Os Estados Unidos, que estavam a ser o alvo destas acusações, admitiram que tinham a capacidade de produzir estes agentes biológicos, mas negaram a sua utilização em guerra. Nesta altura a Cruz Vermelha Internacional sugeriu que fosse criada uma comissão especial que investigasse estas acusações, mas esta sugestão foi negada pelo governo chinês e norte-coreano (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Braga, 2011).

Em junho de 1969, a Grã-Bretanha propôs ao Comitê de Desarmamento da Organização das Nações Unidas (ONU) a proibição de desenvolver, armazenar e produzir armas biológicas, prevendo que seriam feitas vistorias sempre que houvesse relatos de alegadas violações do Tratado. Nos Estados Unidos, entre maio de 1971 e fevereiro de 1973, foram destruídas as amostras que se encontravam armazenadas, assim como grande parte da informação do programa. Esta destruição foi feita sob a orientação do Departamento da Agricultura, do Departamento da Saúde, Educação e Bem-Estar e do Departamento dos Recursos Naturais (Braga, 2011).

Com o aumento do número de alegadas utilizações de armas biológicas, que na maior parte serviam apenas como forma de ataque aos inimigos, várias nações começaram a perceber

os riscos epidemiológicos e a ineficácia do Protocolo de Genebra de 1925. Assim, tendo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a pressionar, a 10 de abril de 1972 foi assinada a Convenção sobre a Proibição do Desenvolvimento, Produção e Armazenamento de Armas Bacteriológicas (Biológicas) e à Base de Toxinas e sua Destruição. Esta convenção ficou conhecida como Convenção sobre Armas Biológicas (Figura 7). A Convenção foi assinada por 103 nações, incluindo os Estados Unidos, o Reino Unido, o Iraque e a antiga União Soviética. Embora fosse assinada em 1972, a Convenção sobre Armas Biológicas só entrou em vigor a 26 de março de 1975, tendo então, desde aí, sido revista de forma a que sejam cumpridos os acordos feitos (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Armas Biológicas, s.d.) (Barras & Greub, 2014).



Figura 7 – Reunião dos vários países aquando a assinatura da Convenção sobre Armas Biológicas, em 1972
<https://www.un.org/disarmament/education/presentations/bwc.html>, acedido a 15 de março de 2017

Estes acordos passam por proibir:

- (i) a posse de agentes biológicos, exceto se estes forem utilizados para fins “profiláticos, de proteção ou outros fins pacíficos”
- (ii) o desenvolvimento de tecnologias que se destinem à dispersão de agentes biológicos para fins militares ofensivos
- (iii) destruição de stocks existentes (Barras & Greub, 2014).

Mesmo com este documento assinado foram vários os países que continuaram a desenvolver programas de investigação sobre armas biológicas. Estes programas continuaram a ser desenvolvidos com a ‘desculpa’ de que é difícil definir quais são os limites a partir dos

quais a investigação deixa de ser para defesa e passa a ser para possíveis ataques (Barras & Greub, 2014).

Em 1972, todos os registos sobre o desenvolvimento e utilização de armas, para uso secreto por parte da Central Intelligence Agency (CIA), como venenos de cobra e outras toxinas, foram destruídos (Braga, 2011).

Um dos assuntos mais discutidos e questionados durante anos foi a misteriosa explosão no Instituto Soviético de Microbiologia e Virologia em Sverdlovsk, na Rússia, a 3 de abril de 1979. Deste acidente resultaram pelo menos 66 vítimas, a maioria civis, que foram infetadas pela inalação de *Bacillus anthracis*, sendo que se acredita terem sido infetadas muitas mais pessoas. Durante anos este surto foi atribuído à contaminação do ambiente, feita por trabalhadores soviéticos que transferiam grandes quantidades da bactéria em contentores que permitiram a libertação de alguns esporos. Embora este surto tenha ocorrido a apenas 4 km de um laboratório onde era feita pesquisa sobre armas biológicas, os soviéticos atribuíram o surto ao consumo não intencional de carne contaminada. Só em 1992 é que o presidente da Rússia, Boris Yelstin, admitiu, oficialmente, que o surto de Antraz em 1979 tinha sido provocado por uma libertação aérea accidental de esporos de *Bacillus anthracis* do laboratório da zona (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Barras & Greub, 2014) (Cardoso & Cardoso, 2011). Durante a ditadura de Saddam Hussein o Iraque iniciou um programa de armas biológicas que, entre outros agentes, incluía *Bacillus anthracis*, sendo que estes agentes não chegaram a ser usados na Guerra do Golfo na década de 90. Em 1995, o Iraque revelou aos inspetores das Nações Unidas que o seu programa de Guerra Biológica era muito maior do que tinha anteriormente admitido. Por este motivo, em 1996, o Iraque viu as suas instalações de pesquisa e produção de armas biológicas serem destruídas pela Comissão Especial da ONU (UNSCOM) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Braga, 2011).

Ainda na década de 70, em 1978, um exilado búlgaro chamado Georgi Markov foi atacado em Inglaterra, mais propriamente em Londres, com um dispositivo disfarçado de guarda-chuva. Este dispositivo, em contacto com o tecido subcutâneo, deixou uma ‘bolinha’ na perna do búlgaro enquanto este esperava o autocarro. O homem morreu alguns dias depois do ataque. Durante a autópsia foi descoberto um *pellet* como se fosse projetado para ser preenchido com outro material. Este assassinato foi mais tarde revelado ter sido cometido pelo governo búlgaro comunista e a técnica para cometer o assassinato tinha sido fornecida pela antiga União Soviética. Em Paris, França, dez dias antes do assassinato de Georgi Markov um outro exilado

búlgaro, Vladimir Kostov, sofreu uma tentativa de homicídio. No metro, Vladimir Kostov sentiu uma dor aguda nas costas e, ao virar-se, viu um homem a fugir com um guarda-chuva. Só duas semanas após a morte de Georgi Markov, aquando a ida ao médico para que lhe fossem examinadas as costas, é que Vladimir Kostov percebeu que o médico lhe tinha removido das costas um *pellet*. Este *pellet* era constituído por liga exótica de irídio e platina que continha ricina. A única coisa que não permitiu que o *pellet* fosse deixado mais profundo que o tecido subcutâneo foi a roupa pesada que Vladimir Kostov usava. A ricina, contida no *pellet*, foi mantida por num invólucro de cera, desenhado para derreter à temperatura corporal, que, felizmente para Vladimir Kostov não derreteu e, como tal, não permitiu a libertação da toxina (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

No período contemporâneo cada vez mais há a preocupação de um potencial uso de armas biológicas, tendo um especial alerta para indivíduos ou grupos que não sejam financiados por um Estado. Os Estados Unidos da América têm sido dos países mais afetados, registando vários casos desde a década de 80. Em 1984 o culto religioso Bhagwan Shree Rajneesh contaminou bufês de saladas em vários restaurantes em Dalles, Oregon, com *Salmonella typhimurium*. Deste ataque resultaram 751 casos de salmonelose, 45 deles que necessitaram de hospitalização, não havendo nenhuma vítima mortal. À época não se percebeu como é que as saladas tinham sido infetadas, percebendo-se, só em 1986, que as saladas tinham sido contaminadas como forma de influenciar as eleições locais (Jansen, Breeveld, Stijnis, & Grobusch, 2014) (Anderson & Bokor, 2012) (Barras & Greub, 2014) (Cardoso & Cardoso, 2011). Em março de 1992, em Tyson's Corner, Virgínia, um homem foi preso e acusado de inventar uma história falsa em que tinha pulverizado os seus colegas de quarto com um fluido que, alegadamente, teria *Bacillus anthracis*. A casa que partilhava foi imediatamente colocada sob quarentena e, enquanto os resultados dos testes não eram divulgados pelo laboratório, 20 pessoas foram tratadas para uma possível exposição a esporos de *Bacillus anthracis*, incluindo uma mulher grávida (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Três anos depois, em maio de 1995, foi preso um supremacista branco de nome Larry Wayne Harris que, depois de ter conseguido *Yersinia pestis*, pretendia disseminá-la. Este homem, vivendo no Ohio, era um microbiologista qualificado que tinha conseguido três embalagens desta bactéria através da American Type Culture Collection (ATCC), uma organização que vende espécies biológicas a cientistas de todo o mundo. Nesta altura a posse de *Yersinia pestis* não era crime, fazendo com que este acontecimento demonstrasse que é possível obter estas espécies perigosas de forma legal,

bastando entregar os documentos legítimos para tal (Anderson & Bokor, 2012) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Em 1995, dois membros do Minnesota Patriots Council, uma milícia radical, foram condenados por planejar um ataque utilizando ricina nas maçanetas das portas, de forma a envenenar agentes do Internal Revenue Service e agentes do US Marshals (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Também nos Estados Unidos em 1996, num centro médico em Dallas, no Texas, os trabalhadores do laboratório foram convidados, por email, para se dirigirem à sala de descanso onde existiam donuts e queques. Oito destes trabalhadores desenvolveram diarreia e, em análises, deram positivo para *Shigella dysenteriae*. O responsável por este acontecimento foi um trabalhador do laboratório (Anderson & Bokor, 2012). Em fevereiro de 1998 Larry Wayne Harris, que já havia sido preso por pretender disseminar *Yersinia pestis* em 1995, ameaçou libertar esporos de *Bacillus anthracis* e foi preso pelo Federal Bureau of Investigation (FBI). Durante a busca pelas culturas da bactéria foram descobertos oito sacos que tinham escrito ‘biológico’. Depois de se realizarem testes laboratoriais os bacilos apreendidos revelaram-se uma versão inofensiva que era usada em vacinas (Anderson & Bokor, 2012) (Stern, 1999). Neste mesmo ano foram condenados alguns membros da República do Texas por ameaçarem assassinar o Presidente Bill Clinton e a procuradora-geral Janet Reno, entre outros oficiais, com agentes biológicos (Stern, 1999).

Como visto pelos exemplos anteriores, os Estados Unidos sempre foram um país com grande número de ataques bioterroristas, no entanto, foi em 2001 que o Bioterrorismo ganhou força e voltou a ter uma grande importância para os governos.

Após os ataques de 2001 ao World Trade Center e ao Pentágono foram relatados casos de Antraz. Em outubro de 2001 foi confirmada a presença de *Bacillus anthracis* num indivíduo que trabalhava numa empresa de comunicações, na Flórida. Com a confirmação deste caso iniciou-se uma investigação nacional que culminou com a confirmação de 22 casos de Antraz, entre 4 de outubro e 20 de novembro de 2001. Destes 22 casos, 11 foram Antraz Pulmonar e 11 Antraz Cutâneo, sendo que, dos 11 casos de Antraz Pulmonar cinco foram fatais. Estes casos de Antraz foram conseguidos através de envelopes infetados com esporos, que estavam endereçados a empresas de comunicação e ao governo. 91% dos casos aconteceram com indivíduos que eram manipuladores do correio ou então que tinham estado expostos a locais de trabalho onde o correio teria sido processado ou recebido. Com este ataque os Estados Unidos ficaram expostos, pela primeira vez, ao Antraz como arma de Bioterrorismo (Jernigan, et al.,

2002). A população norte-americana ficou tão alarmada com os ataques que estes foram notícia de primeira página de vários jornais (Figura 8). Passaram-se anos até que se conseguisse descobrir quem tinha sido o culpado pelos ataques de 2001. Foi a 19 de fevereiro de 2010 que o FBI e o Serviço de Inspeção Postal concluíram a investigação sobre os casos de Antraz de 2001. Esta investigação revelou que o culpado pelos ataques tinha sido um microbiologista civil no Instituto de Investigação Médica do Exército dos Estados Unidos da América de Doenças Infeciosas, de nome Bruce Ivins, que teria agido sozinho (Anderson & Bokor, 2012).



Figura 8 – Primeira página do ‘Daily News’ dedicada aos ataques com *Bacillus anthracis*, em 2001, nos EUA
<http://www.nature.com/nature/journal/v481/n7381/full/481261a.html>, acedido a 16 de março de 2017

Em 2003, na Carolina do Sul, também nos Estados Unidos, foi encontrada na sala de conferências do escritório do senador americano Bill Frist uma carta endereçada à Casa Branca que continha ricina (Cardoso & Cardoso, 2011). Neste mesmo ano, mas em Londres, Inglaterra, a 7 de janeiro foi encontrada uma pequena quantidade de material que continha ricina. Estas amostras de material vieram de um edifício ao qual tinham sido feitas rusgas dois dias antes (Braga, 2011).

3. Doenças provocadas por Agentes da Categoria A

Como referido na Introdução, os agentes biológicos da Categoria A, segundo a classificação do CDC, são aqueles que apresentam maior perigo para a Saúde Pública por serem facilmente disseminados e transmitidos entre pessoas. Devido às suas características, estes agentes exigem uma rápida intervenção para conter a sua disseminação e tratar os infetados. As doenças que estes microrganismos originam são o Antraz, a Peste, a Varíola, o Botulismo, a Tularémia e as Febres Hemorrágicas Virais. Todas estas doenças, devido à sua importância e perigo, serão abordadas com maior detalhe neste capítulo.

3.1. Antraz

O Antraz, ou Carbúnculo, é uma doença infecciosa grave, provocada por *Bacillus anthracis*, uma bactéria Gram positivo em forma de bastonete. Tendo sido a primeira doença para a qual se estabeleceu uma origem microbiana, em 1876, por Robert Koch, o Antraz foi também, em 1881, por Louis Pasteur, a primeira doença para a qual se desenvolveu uma vacina bacteriana viva eficaz (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Podendo ser encontradas, de forma natural, nos solos em todo o mundo, *Bacillus anthracis* são bactérias mais comuns na América Central e do Sul, Caraíbas, África Subsaariana, Ásia Central e do Sudoeste, Europa do Sul e Leste (Antraz: Informação Básica, 2015).

O Antraz está desde a antiguidade associado a pragas, sendo que no Êxodo estão descritas a quinta e sexta pragas como sendo Antraz em animais domésticos e Antraz Cutâneo no Homem (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Devido a ser uma zoonose, os animais, domésticos ou selvagens, ficam infetados quando ingerem alimentos ou pasto contaminado com os esporos de *Bacillus anthracis*. Por este motivo, a doença é mais comum em países onde os programas veterinários de saúde pública não existem ou são deficientes, em que não há a vacinação rotineira dos animais contra o Antraz. O Homem fica infetado quando contacta com os esporos de *Bacillus anthracis* por inspiração, ingestão de alimentos e água contaminados ou, ainda, devido a cortes na pele. Quando os esporos entram no organismo humano passam à forma vegetativa, levando a que as bactérias se dispersem e multipliquem, originando toxinas que levam à doença (Figura 9).

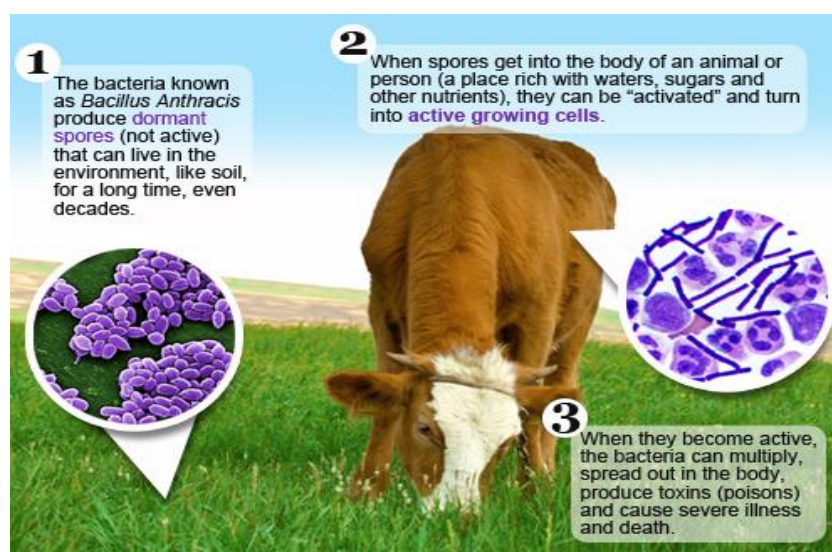


Figura 9 – Ciclo de infecção de *Bacillus anthracis*
<https://www.cdc.gov anthrax/basics/>, acessido a 20 de março de 2017

São conhecidos três fatores de virulência da bactéria responsável pelo Antraz: uma cápsula antifagocítica e duas exotoxinas, uma que causa edema e outra que é letal (Antraz: Informação Básica, 2015) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). O facto de os esporos de *Bacillus anthracis* sobreviverem durante anos no solo é também um fator de virulência importante e que tem de ser tido em conta (Cordeiro, Pelerito, & Nuncio, 2014).

Desde 1949 que em Portugal o Antraz é uma doença de notificação obrigatória, em humanos e animais. Visto que o Homem é infetado a partir dos animais, a vacinação de animais domésticos como vacas e cabras tornou-se de carácter voluntário desde 1975, de forma a evitar infeções em humanos. O último caso de Antraz em animais registou-se em 1985. Em humanos foi registado um caso de Antraz em 2013, sendo que a incidência desta doença em Portugal é muito baixa. Esta conquista é o reflexo positivo das intensas campanhas de vacinação animal que foram levadas a cabo na década de 50 (Cordeiro, Pelerito, & Nuncio, 2014).

3.1.1. Tipos de Antraz

Atualmente o CDC reconhece que existem quatro tipos de Antraz: Cutâneo, por Inalação, Gastrointestinal e por Inoculação. O tipo de Antraz que o indivíduo desenvolve depende da forma como os esporos entram no organismo. De uma forma geral, esta entrada ocorre através da pele, dos pulmões ou do sistema gastrointestinal, e os sintomas podem levar entre 1 dia a 2 meses para aparecerem (Antraz: Informação Básica, 2015).

- Antraz Cutâneo – é o tipo de Antraz mais comum, mais de 95% dos casos, e o menos perigoso, sendo que os locais de infecção mais frequentes são a cabeça, o pescoço, os antebraços e as mãos. Os esporos de *Bacillus anthracis* entram no organismo pela pele, normalmente devido a um corte, e a infecção geralmente desenvolve-se entre 1 a 7 dias após a exposição. A doença aparece com grupos de pequenas bolhas que progridem para uma úlcera, cuja base desenvolve uma escara negra que é característica da doença e que, após desaparecer, deixa uma cicatriz (Figura 10). A lesão é geralmente indolor e, consoante a extensão do edema, os doentes podem ter febre, cefaleias e mal-estar. Com o tratamento adequado a maioria dos doentes sobrevive, sendo que, sem tratamento, 20% dos doentes morrem (Antraz Cutâneo, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Antraz: Sintomas, 2014).



Figura 10 – Feridas derivadas de uma infecção por Antraz Cutâneo: à esquerda o aparecimento da bolha, à direita a escara negra

<http://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bacilos-gram-positivos/antraz>,
acedido a 20 de março de 2017

- Antraz Gastrointestinal – é o tipo de Antraz que se desenvolve quando há a ingestão de carne crua ou malcozinhada que estava infetada com os esporos. Nesta forma de Antraz é afetado o trato gastrointestinal superior, nomeadamente a cavidade oral e esófago, estômago e intestinos. A infecção desenvolve-se, tal como no caso do Antraz Cutâneo, entre 1 a 7 dias após a exposição. A manifestação clínica começa com sintomas muito inespecíficos como náuseas, vômitos e febre, aos quais se podem seguir o edema das glândulas linfáticas no pescoço, dor de garganta, dor abdominal severa, diarreia com sangue, tal como hematémese. Sem tratamento mais de 50% dos doentes morre, mas com o tratamento correto 60% dos doentes sobrevive (Antraz Gastrointestinal, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Antraz: Sintomas, 2014).

- Antraz por Inalação – é a forma mais mortal sendo que com tratamento agressivo apenas cerca de 55% dos doentes sobrevive e, sem tratamento, a taxa de sobrevivência é de 10 a 15%. Este tipo de Antraz aparece quando o Homem inspira os esporos de *Bacillus anthracis* que se instalam na zona torácica (Figura 11). A infecção desenvolve-se, geralmente, dentro de uma semana, no entanto pode levar até dois meses a aparecer. Estes doentes podem apresentar febre e calafrios, dispneia, confusão ou vertigem, náuseas, tosse não produtiva e cefaleias. Em alguns casos pode aparecer um edema associado no tórax e no pescoço. A manifestação clínica começa nos gânglios linfáticos, antes de se espalhar para o resto do corpo e, em infeções mais severas, origina problemas respiratórios graves seguidos de choque e morte, entre 24 a 36 horas (Antraz: Sintomas, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Antraz Inalatório, 2014).



Figura 11 – Imagem de um raio-x de um doente com Antraz por Inalação
<http://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bacilos-gram-positivos/antraz>,
acedido a 20 de março de 2017

- Antraz por Inoculação – identificado em toxicodependentes que consomem heroína no norte da Europa, é o tipo de Antraz mais recentemente classificado pelo CDC. É talvez o Antraz mais difícil de reconhecer e tratar, além de se espalhar pelo corpo com maior rapidez. Os sintomas passam por febre e calafrios, inchaço em torno da ferida, aparecimento de grupos de pequenas bolhas e formação de abscessos profundos sob a pele ou o músculo onde a droga foi injetada. A manifestação clínica é então muito semelhante à do Antraz Cutâneo sendo que, nesta forma de Antraz, há também o aparecimento de um centro negro nas bolhas, no local de injeção da droga (Antraz: Sintomas, 2014) (Antraz por Injeção, 2014).

3.1.2. Diagnóstico do Antraz

O diagnóstico do Antraz é complicado visto que, para se ter uma suspeita tem de haver um possível historial de exposição. De todos os tipos de Antraz, o Antraz Cutâneo é o mais fácil de diagnosticar visto que há o desenvolvimento de uma pápula pruriginosa indolor, vesícula ou úlcera, na qual se desenvolve uma escara negra. Relativamente ao Antraz por Inalação, o diagnóstico é mais difícil, porque além de os sintomas serem inespecíficos, só se suspeita ser Antraz se houver suspeita de exposição a aerossóis que possam conter esporos de *Bacillus anthracis*. No caso do Antraz Gastrointestinal o diagnóstico também é difícil porque só se pensa em Antraz se houver história de ingestão de carne contaminada em casos de surto. Atualmente a forma mais rápida de detetar a presença de *Bacillus anthracis* numa amostra é através da técnica de Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) em tempo real. A amostra analisada pode ser sangue, líquido cefalorraquidiano, secreções respiratórias ou pele lesada, dependendo do tipo de Antraz de que se suspeita (Antraz: Diagnóstico, 2015) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

3.1.3. Tratamento e Prevenção do Antraz

Qualquer que seja o tipo de Antraz, todos eles são mortais se não houver o tratamento adequado em tempo útil. Visto ser de origem bacteriana o tratamento é feito com antibióticos, incluindo orais e intravenosos. Devido a não ser uma doença comum e para a qual os profissionais de saúde não estão alertados, quando há sintomas de uma possível infeção por *Bacillus anthracis* é de extrema importância a rapidez a que é feito o diagnóstico. Desta forma, o doente começa o tratamento o mais rapidamente possível e, com isso, a probabilidade de sobreviver e recuperar totalmente aumenta. Mesmo sem a confirmação laboratorial de um caso de Antraz, cabe aos médicos, de acordo com a história clínica do doente, selecionar o antibiótico que melhor se adequa à situação. Sendo assim, existem protocolos que recomendam os antibióticos a serem administrados e por quanto tempo, de forma a minimizar as consequências para a saúde do doente potencialmente exposto a esporos de *Bacillus anthracis*. Se o indivíduo já manifesta sintomas os antibióticos tratam, se o indivíduo ainda não os manifesta então os antibióticos vão prevenir o seu aparecimento. Atualmente, se há suspeitas de infeção por *Bacillus anthracis* os indivíduos são sujeitos a 60 dias de antibióticos combinados com 6 doses de vacina contra o Antraz, regime que deve ser começado o mais cedo possível. O tratamento

ou profilaxia é feito durante 60 dias visto ser este o tempo que os esporos podem levar até libertarem as suas toxinas e originarem a doença.

O tratamento, por norma, começa por ser feito por via parentérica, sendo que poderá ser substituído por terapêutica oral aquando a melhoria do doente. Nas situações em que a terapêutica é feita de uma forma profilática, nos casos de pós-exposição, esta é apenas oral. Na União Europeia (UE) a ciprofloxacina é o antibiótico de primeira linha, tanto para o tratamento como para a profilaxia pós-exposição. No caso de ser para tratamento, a ciprofloxacina começa por ser administrada por via intravenosa, 400 mg duas vezes ao dia. Quando o doente começa a melhorar, a terapêutica passa a ser oral em que são administrados 500 mg de ciprofloxacina, duas vezes ao dia. A posologia para o tratamento assim como a de profilaxia pós-exposição são as posologias padrão para um adulto. Outras quinolonas, como a levofloxacina e a ofloxacina, tal como a doxiciclina podem ser administradas em adultos, em alternativa à ciprofloxacina (Judd, Young, Lesperance, & Malone, 2010) (Antraz: Prevenção, 2016) (Tratamento e Profilaxia, 2014). Uma outra forma de tratar o Antraz é o uso de antitoxinas. O raxibacumab é um anticorpo monoclonal que consegue neutralizar as toxinas produzidas pelos esporos de *Bacillus anthracis*. Este fármaco foi aprovado nos Estados Unidos para ser utilizado no tratamento do Antraz por Inalação, assim como em alternativa quando as outras terapêuticas não estão disponíveis ou, não são adequadas (Antraz: Tratamento, 2016) (Judd, Young, Lesperance, & Malone, 2010) (Tratamento e Profilaxia, 2014).

Para que o Homem se consiga proteger contra o Antraz existe uma vacina, embora esta não esteja disponível para a população em geral. Aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), a Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA) protege contra o Antraz Cutâneo e por Inalação (Antraz: Prevenção, 2016). Esta vacina é considerada inativada porque é composta por estirpes de *Bacillus anthracis* que não conseguem causar infeção. A vacina exerce efeito devido ao seu ‘antígeno protetor’ que leva a que o organismo produza anticorpos que vão impedir que os esporos provoquem a doença. Hoje em dia a vacina pode ser administrada em duas situações: como prevenção ou como componente do tratamento, aliada aos antibióticos. Como dito anteriormente, a vacina não está disponível para toda a população, sendo administrada apenas a indivíduos que têm maior risco de poder contrair Antraz. Estes indivíduos são essencialmente militares do exército, alguns trabalhadores de laboratórios e indivíduos que trabalhem com animais ou produtos de origem animal, como é o caso de veterinários. A licença original para a produção da vacina contra o Antraz foi emitida em 1970 e, desde aí, mais de um milhão de

indivíduos foram vacinados (Judd, Young, Lesperance, & Malone, 2010) (Antraz: Prevenção, 2016).

3.1.4. O Antraz como Arma Biológica

Os esporos de *Bacillus anthracis* reúnem características que os tornam excelentes armas biológicas: são facilmente libertados nos alimentos, na água e até no ar, são de pequeno tamanho e facilmente disseminados, devido à ausência de cheiro ou sabor. Além disto podem ser encontrados na natureza ou produzidos em laboratório, podendo permanecer um longo período de tempo no ambiente. Sendo que o Antraz por Inalação é a forma mais grave e que, sem tratamento rápido e adequado, a taxa de mortalidade é alta, a melhor forma de dispersar esporos de *Bacillus anthracis*, num hipotético ataque, seria através do ar. Através desta forma de disseminação e por ação do vento facilmente milhares de pessoas ficariam contaminadas (Antraz: a ameaça, 2017).

As doses infetantes variam consoante o tipo de Antraz. Através de estudos experimentais em primatas infere-se que a dose letal média (LD₅₀) para o Antraz por Inalação em humanos é de 2500 a 55 000 esporos, e para o Antraz Cutâneo é cerca de 10 000 ou menos esporos. Não é conhecida a dose letal média para o Antraz Gastrointestinal (Section VIII-A: Bacterial Agents) (Antraz: Agente e Patogénese, 2013) (Anthrax in humans and animals, 2008). Embora o Antraz já tenha sido utilizado anteriormente como arma biológica, atualmente não se sabe qual o impacto de um ataque através da libertação dos esporos no ar. Em 1970 a OMS estimou que, da libertação de 50 kg de pó contendo 6×10^{15} esporos de *Bacillus anthracis*, numa cidade com 5 milhões de pessoas, num país desenvolvido, haveria até 100 000 mortes (Antraz: Uso como Arma Biológica, 2013).

3.2. Peste

Aquela que se pensa ser a mais antiga referência à Peste Bubónica está registada no livro bíblico de I Samuel em que se encontra descrito que por volta de 1320 a.C. os Filisteus roubaram a Arca da Aliança aos Israelitas. Os Filisteus, ao voltarem para casa, viram aparecer ratos nas suas terras que levaram à morte e destruição porque o Senhor, como estava contra aquela cidade, afligiu os seus cidadãos com um surto de tumores nas virilhas (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Até aos finais do século IXX existiram três grandes pandemias de Peste. A primeira pandemia foi no século VI, chamada de Praga de Justiniano que, tendo começado em

541 d.C. se prolongou por duzentos anos, matando mais de 25 milhões de pessoas. A segunda pandemia ocorreu no século XIV ficando conhecida como ‘A Peste Negra’ ou ‘A Grande Peste’. Esta pandemia, que se encontra retratada na figura 12, teve início na China em 1334, espalhou-se por toda a Constantinopla e depois pela Europa, causando cerca de 50 milhões de mortes. A terceira pandemia, chamada ‘Praga Moderna’, ocorreu já no século IXX tendo início na China na década de 1860 e depois em Hong Kong em 1894, matando cerca de 10 milhões de pessoas por todo o mundo, em vinte anos (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Peste: História, 2015) (Peste, 2017).



Figura 12 – Imagem representativa da Peste Negra no século XIV
<http://brasilecola.uol.com.br/historiag/pandemia-de-peste-negra-seculo-xiv.html>, acedido a 22 de março de 2017

Desde a década de 1990 que a maioria dos casos de Peste em humanos ocorreram em África. Em 2013 houve 126 mortes, de 783 casos notificados em todo o mundo, e em 2015 dos 320 casos notificados, 77 pessoas morreram. A Peste é endémica em vários países da África, da Ásia, das Américas e da antiga União Soviética, sendo que os três países mais endémicos são Madagáscar, a República Democrática do Congo e o Peru (Peste, s.d.) (Peste, 2017).

A Peste é das doenças mais antigas que se conhece, sendo provocada por *Yersinia pestis*, bacilo Gram negativo, uma bactéria zoonótica encontrada essencialmente em pulgas e em pequenos animais, nomeadamente roedores, que estas parasitam. Tendo em conta que o ciclo de transmissão envolve pulgas e roedores, o Homem é um hospedeiro accidental, podendo ser infetado através de mordidas de pulgas, contacto com fluidos/tecidos de animais infetados ou por inalação de gotículas infecciosas (Peste: Ecologia e Transmissão, 2015) (Peste, 2015) (Peste, 2017).

3.2.1. Tipos de Peste

As três formas clínicas mais comuns da Peste são Peste Bubónica, a Peste Septicémica e a Peste Pneumónica. A via de infeção vai determinar qual a forma clínica que se manifesta. Após o período de incubação de 3 a 7 dias, os doentes começam a manifestar sintomas muito semelhantes aos da Gripe, nomeadamente calafrios, cefaleias, dores no corpo, um início súbito de febre, fraqueza, vômitos e náuseas (Peste, s.d.) (Peste, 2017) (Peste: Sintomas, 2015).

- Peste Bubónica – é a mais comum, chamada de Peste Negra (Figura 13), resultando da mordida de uma pulga infetada. A bactéria circula pelo sistema linfático até ao nódulo linfático mais próximo, onde se replica, e origina o chamado ‘bubão’, característico desta Peste, que resulta de nódulos linfáticos inchados e dolorosos. O ‘bubão’ (Figura 14) manifesta-se entre 1 a 8 dias após a infeção e é acompanhado de outros sintomas como prostração, dores abdominais e torácicas, taquicardia, hipotensão, oligúria, para além dos sintomas semelhantes aos da Gripe, referidos anteriormente (Peste: Sintomas, 2015) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Peste, 2017) (Peste, s.d.).



Figura 13 – Homem que, em 2012, contraiu Peste Bubónica
<http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2012/07/americano-contrai-versao-de-pestes-que-dizimou-europa-na-idade-media.html>,
acedido a 22 de março de 2017

Figura 14 – Aparecimento do ‘bubão’ na zona da virilha
<https://www.cdc.gov/plague/faq/>, acessido a 22 de março de 2017



- Peste Septicémica – frequentemente mortal, pode aparecer devido a uma mordida de pulga ou devido ao contacto com fluidos corporais/tecidos de animais infetados. Esta Peste pode ainda ser secundária a uma Peste Bubónica não tratada. A bactéria espalha-se pela corrente sanguínea, originando febre, calafrios, dores abdominais, uma fraqueza extrema, choque e, em alguns casos, pode haver o aparecimento da Coagulação Intravascular Disseminada que leva ao sangramento de órgãos. É também característico o aparecimento de cianose acral e necrose, especialmente nos dedos das mãos e dos pés (Figura 15), assim como de tecidos como o do nariz (Peste: Perguntas Frequentes, 2015) (Peste, s.d.) (Peste: Sintomas, 2015).



Figura 15 – Manifestação da Peste Septicémica
<https://www.cdc.gov/plague/faq/>, acedido a 22 de março de 2017

- Peste Pneumónica – embora seja a menos comum, é a única forma que ocorre por transmissão entre humanos, através de gotículas de secreções respiratórias infetadas. Este tipo de Peste pode ocorrer na sequência de uma Peste Bubónica ou Septicémica quando há a propagação das bactérias até aos pulmões (Figura 16). Estes doentes desenvolvem rapidamente uma pneumonia que origina dispneia e dor no peito. Por vezes podem também desenvolver insuficiência respiratória e choque. É típico desta forma de Peste, cerca de 24 horas após o aparecimento dos sintomas, haver tosse produtiva que origina expectoração sanguinolenta. A Peste Pneumónica sem tratamento tem uma taxa de mortalidade próxima de 100% (Peste, s.d.) (Peste, 2017) (Peste: Sintomas, 2015) (Peste: Ecologia e Transmissão, 2015) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).



Figura 16 – Imagem de um raio-x aos pulmões infectados com Peste Pneumónica
<https://www.cdc.gov/plague/faq/>, acedido a 22 de março de 2017

3.2.2. Diagnóstico da Peste

A Peste não é colocada na lista de doenças prováveis. Se há sintomas de um possível caso de Peste, seja em indivíduos residentes em zonas endémicas ou em indivíduos que tenham viajado para lá, deve ser feito um diagnóstico que permita confirmar ou excluir a doença. No caso da Peste Septicémica e da Peste Pneumónica não há sinais visíveis que ajudem ao diagnóstico, ao passo que, no caso da Peste Bubónica, a presença do ‘bubão’ pode ajudar a diagnosticar a doença. Acompanhando os vários sintomas característicos de cada tipo de Peste, a existência de uma mordida de pulga também ajuda ao diagnóstico. Seja como for, em qualquer caso de suspeita de Peste devem ser feitos exames laboratoriais que permitam confirmar o diagnóstico, através da identificação de *Yersinia pestis*, utilizando amostras de sangue, expetoração ou líquido do ‘bubão’. Em locais onde os laboratórios não sejam de rápido acesso pode ser utilizado o Teste de Vareta Rápida que foi validado para detetar, de forma rápida, o antígeno de *Yersinia pestis*. As amostras devem sempre ser recolhidas com medidas de proteção individual e devem ser encaminhadas, também em segurança, para laboratórios que façam testes de diagnóstico de Peste (Peste, s.d.) (Peste: Diagnóstico, 2015).

3.2.3. Tratamento e Prevenção da Peste

Em pleno século XXI a Peste continua a matar e o motivo não é a resistência da bactéria aos antibióticos existentes. As mortes por Peste ocorrem por esta doença não ser uma hipótese de diagnóstico nos países desenvolvidos ou por não haver antibióticos nos países em desenvolvimento (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Atualmente, o tratamento começa assim que há suspeitas, com a administração de gentamicina ou estreptomicina, os fármacos de

primeira linha para o tratamento da Peste. O tratamento tem duração de 10 a 14 dias em que, para a gentamicina, uma das doses padrão é a administração de 2,5 mg/Kg, por via intravenosa ou intramuscular, duas vezes ao dia. Para a estreptomicina a dose padrão para um adulto é 1 grama, também por via intravenosa ou intramuscular, duas vezes ao dia. Em alternativa a estes fármacos pode ser administrada ciprofloxacina que serve tanto para a terapêutica como para a profilaxia pós-exposição, ao passo que os outros dois fármacos só servem para o tratamento. A antibioterapia profilática é feita durante 7 dias em que são administrados 500 mg de ciprofloxacina, por via oral, duas vezes ao dia (Tratamento e Profilaxia, 2014). A antibioterapia moderna tem sucesso contra a Peste, principalmente se for administrada nas primeiras 24 horas após o aparecimento dos sintomas, no entanto, sem o correto tratamento, a doença tem uma taxa de mortalidade entre 30 e 60% (Peste, 2017). A taxa de sobrevivência tem uma relação direta com a precocidade do diagnóstico e início do tratamento antibiótico. Todos os doentes com diagnóstico confirmado de Peste Pneumónica devem ser isolados nas primeiras 48 horas após o início do tratamento. As pessoas que tenham estado em contacto com o doente devem ser examinadas e mantidas sob vigilância médica, fazendo antibioterapia profilática (Peste, s.d.) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Peste: Perguntas Frequentes, 2015) (Peste: Diagnóstico, 2015). A antibioterapia preventiva vai depender do tipo de Peste e do momento no qual o indivíduo contactou com o doente. Esta profilaxia está indicada para indivíduos que se saiba que tenham estado expostos à Peste, devido, por exemplo, ao contacto próximo com um doente com Peste Pneumónica ou, que tenham tido contacto direto com fluidos ou tecidos infetados (Peste: Recursos para Clínicos, 2015).

Antes da utilização dos antibióticos a vacinação foi uma das armas utilizadas para combater a Peste. A primeira vacina contra a Peste Bubónica foi criada por um médico russo, Waldemar Mordechai Wolff Haffkine, em 1897 e era constituída por bactérias mortas (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Devido ao facto de as vacinas não demonstrarem ser muito eficazes contra a Peste, atualmente estas não estão recomendadas no controlo de surtos, sendo apenas administradas em indivíduos de alto risco. Estes indivíduos são, por exemplo, o pessoal de laboratório que esteja constantemente exposto ao risco de contaminação ou os militares que se encontrem em zonas endémicas onde não se controla a exposição a ratos e pulgas (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Peste, 2017).

No que toca à Peste as medidas preventivas são tão importantes como o seu rápido diagnóstico e correto tratamento, principalmente em áreas onde a doença ainda é endémica. As

medidas preventivas pretendem informar as pessoas sobre a Peste, nomeadamente dando a conhecer que esta é uma doença zoonótica, assim como aconselhar a tomar as devidas precauções. Estas medidas preventivas passam por evitar criar ambientes que sejam favoráveis à presença de roedores e isso passa por, por exemplo, evitar acumular lixo perto de casa, do trabalho e áreas de lazer. Aquando o manuseamento de animais que possam estar infetados utilizar luvas de forma a evitar o contacto entre a pele e as bactérias do animal. Usar repelente sempre que se possa estar exposto a pulgas, por exemplo, durante caminhadas, assim como desparasitar os animais domésticos e limitar a sua circulação em zonas endémicas visto que estes são uma forma de transmissão da doença ao Homem. Não mexer em carcaças de animais que estejam em áreas endémicas, medidas para evitar as mordidas de pulgas e o contacto direto com tecidos humanos infetados, ou indivíduos que estejam infetados com Peste Pneumónica, podem ajudar a prevenir a doença (Peste, 2017) (Peste: Prevenção, 2015).

3.2.4. A Peste como Arma Biológica

Ao longo dos séculos *Yersinia pestis* foi utilizada como arma biológica devido a estar disponível e poder ser produzida em grandes quantidades. Atualmente há a particularidade de que pode ser geneticamente modificada para se tornar mais patogénica e/ou resistente aos antibióticos existentes. Um ataque com *Yersinia pestis* (Figura 17) seria mais facilmente executado e bem-sucedido através da libertação dos microrganismos no ar, sob a forma de aerossóis. Assim, haveria o aparecimento de Peste Pneumónica que é contagiosa, tem uma grande taxa de mortalidade e, não tem o aparecimento do ‘bubão’ característico da Peste Bubónica. A OMS, em 1970, estimou que se fossem libertados 50 kg de pó contendo 6×10^{15} de *Yersinia pestis*, sob a forma de aerossóis, numa cidade desenvolvida com 5 milhões de habitantes, haveriam cerca de 36 000 mortes. Além destas mortes 15 000 pessoas ficariam incapacitadas, sendo que as consequências poderiam ser mais devastadoras visto que este relatório não teve em conta os casos secundários que apareceriam devido à transmissão entre pessoas. Um surto de Peste Pneumónica poderia acontecer em áreas urbanas, em zonas não endémicas, e as pessoas infetadas não teriam de ter fatores de risco para a exposição, como serem veterinários ou trabalhadores rurais (Peste: Uso como Arma Biológica, 2013). Através de estudos laboratoriais em animais, as doses letal e infetante demonstraram ser muito baixas, sendo necessárias menos de 100 unidades formadoras de colónia (Section VIII-A: Bacterial Agents).



Figura 17 – Imagem microscópica de *Yersinia pestis*
<http://www.bbc.com/news/health-34603116>, acessado a 22 de março de 2017

3.3. Varíola

A Varíola foi uma das mais devastadoras doenças que o Homem já conheceu, tendo causado vários surtos ao longo dos tempos e matado milhares de pessoas (Figura 18). Em média, 3 em cada 10 doentes morriam e aqueles que sobreviviam ficavam com marcas graves, incluindo cicatrizes e cegueira (O que é a Varíola?, 2016) (História da Varíola, 2016). Esta doença é causada pelo vírus da Varíola, pertencente à família dos Ortopoxvírus, e a sua origem permanece ainda desconhecida. As erupções típicas da Varíola foram encontradas em três múmias do século III a.C., no Império Egípcio, e a descrição mais antiga de uma doença semelhante à Varíola remonta ao século IV d.C., na China (Varíola, s.d.) (História da Varíola, 2016) (O que é a Varíola?, 2016) (Varíola: Transmissão, 2016).



Figura 18 – Criança infetada com Varíola
<http://www.merckmanuals.com/pt-ca/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/v%C3%ADrus-da-var%C3%ADola/var%C3%ADola>, acessado a 24 de março de 2017

Até hoje a Varíola ocupa um lugar único na História sendo a única doença humana a ter sido erradicada do mundo (Vacinas contra a Variola, s.d.).

A Varíola é transmitida entre humanos, sendo que o vírus pode ser transmitido por contacto direto entre pessoas ou então por contacto com objetos contaminados, como por exemplo roupas e lençóis. Por este motivo, quem contactava com objetos contaminados deveria sempre usar luvas para evitar a infeção. Os doentes passam por várias fases da doença, sendo que cada fase tem os seus próprios sinais e sintomas. O contágio começa a partir do momento em que aparecem as primeiras feridas na boca e na garganta, permanecendo até ao momento em que a última crosta cai, o que torna a Varíola uma doença altamente contagiosa (Varíola: Transmissão, 2016) (Varíola: Sinais e Sintomas, 2016). A doença divide-se então em 6 fases:

- Período de Incubação – é a primeira fase da doença, uma fase não contagiosa, que pode durar entre 7 e 19 dias. Este período é aquele em que a pessoa já está infetada, mas ainda não manifesta a doença;
- Sintomas Iniciais – aparecem os primeiros sintomas que são febre alta, cefaleias, dores no corpo e por vezes, vómitos. Esta fase dura entre 2 a 4 dias e o doente deixa de conseguir realizar as suas atividades diárias normais. Já pode haver contágio, no entanto este é mais marcante nas próximas duas fases;
- Erupção Precoce – tem cerca de 4 dias de duração e agora sim o doente começa, sem dúvidas, a ser contagioso. Começam a aparecer as primeiras erupções, sob a forma de pequenas manchas vermelhas na cavidade bucal. Estas erupções começam a rebentar e espalham o vírus para a garganta. Assim que as feridas na boca começam a romper, outras erupções aparecem na pele começando pelo rosto e alastrando-se para os braços, pernas, mãos e pés. Num prazo de 24 horas todo o corpo tem erupções e, com estas, a febre vai diminuindo. Ao quarto dia as erupções ganham no seu interior um líquido espesso e opaco que pode fazer com que a febre suba novamente e permaneça alta até serem formadas as crostas. A evolução da doença a partir desta fase pode ser vista na figura 19;
- Erupção Pustulosa e Crostas – esta fase é também contagiosa e dura cerca de 10 dias. As feridas transformam-se em pústulas e, após 5 dias, começam a formar uma crosta. Ao final de duas semanas a maioria das pústulas ganha crosta;

- Queda das Crostas – esta fase dura cerca de 6 dias e é aquela em que as crostas começam a cair, deixando marcas na pele. O contágio permanece e três semanas após as erupções a maioria das crostas terá caído;
- Ausência de Crostas – é a última fase, durando cerca de quatro semanas, em que após o início das erupções todas as crostas terão desaparecido e, com o cair das crostas, o contágio desaparece (Varíola: Sinais e Sintomas, 2016).



Figura 19 – Evolução da Varíola, desde a erupção precoce até à queda das crostas
<https://www.cdc.gov/smallpox/symptoms/index.html>, acedido a 24 de março de 2017

3.3.1. Tratamento e Vacinação contra a Varíola

Não existem tratamentos comprovados contra a Varíola. Perante um caso de Varíola o doente seria tratado exclusivamente com terapêuticas de suporte, obrigatoriamente numa sala de isolamento, de preferência com pressão negativa. Para tratar possíveis infeções bacterianas secundárias à doença podem ser administrados antibióticos. O cidofovir e a ribavirina, dois antivirais, são possíveis candidatos para o tratamento da Varíola. Há outros antivirais que, em testes laboratoriais, demonstraram poder ajudar a tratar esta doença ou, a impedir o seu agravamento (Varíola: Prevenção e Tratamento, 2016) (Tratamento e Profilaxia, 2014). O tecovirimat, o cidofovir e o brincidofovir demonstraram ser eficazes no tratamento em animais que apresentavam doenças semelhantes à Varíola. No entanto, como nenhum foi testado em humanos que estivessem infetados com a doença, não se sabe até que ponto estes fármacos apresentariam eficácia contra a mesma. Mesmo não havendo a comprovação de que seriam fármacos que conseguiriam tratar a Varíola, o CDC Strategic National Stockpile, nos Estados Unidos, tem armazenados stocks de tecovirimat e cidofovir. O uso destes fármacos pode ser considerado no caso de haver uma emergência de saúde pública que envolva a Varíola. O CDC Strategic National Stockpile possui a maior reserva de produtos farmacêuticos e médicos para

que, em emergências de saúde pública graves, consiga garantir as quantidades necessárias para salvar vidas (Varíola: Prevenção e Tratamento, 2016).

Ao contrário do tratamento da Varíola, que não tem eficácia comprovada, está provada que a vacinação é a única forma que existe de prevenir a doença. Se hoje houvesse um surto de Varíola a melhor forma de o controlar seria através da vacinação (Varíola: Prevenção e Tratamento, 2016). A vacinação como hoje nós a conhecemos teve como antecessora a ‘variolação’. No século XVIII, na Europa, era um método utilizado em que o pus das pústulas resultantes da infeção com o vírus era inoculado, em indivíduos saudáveis, com o objetivo de proteger esses indivíduos contra a doença. Esta inoculação fazia com que os indivíduos saudáveis desenvolvessem sintomas semelhantes aos da doença, nomeadamente a febre e a erupção cutânea, mas causava menos mortes que a Varíola que era transmitida por contágio. A primeira vacina, no mundo, a ser desenvolvida foi a vacina contra a Varíola, em 1796, por um médico inglês de nome Edward Jenner (Vacinas contra a Variola, s.d.). Ao longo de vários anos Edward Jenner verificou que, quando ocorriam surtos de Varíola, os leiteiros que ordenhavam as vacas não adoeciam. Após várias observações, o médico verificou que estes trabalhadores eram portadores da chamada Varíola Bovina, uma doença que era menos grave que a Varíola humana. Equacionando a hipótese de que, devido à Varíola Bovina estes indivíduos não contraíam a Varíola humana, a 14 de maio de 1796, Jenner inoculou numa criança o *cowpox*, o vírus da Varíola Bovina (Figura 20). Esta inoculação foi repetida várias vezes na criança sendo que posteriormente se seguiram inoculações noutras pessoas (Cabral & Pita, 2015) (História da Varíola, 2016). Depois de ter sido muito aceite, a vacinação foi progressivamente substituindo a ‘variolação’ sendo que, na década de 1800, o vírus *cowpox* que era o vírus utilizado na vacina até então, foi alterado para o vírus *vaccinia* (História da Varíola, 2016).

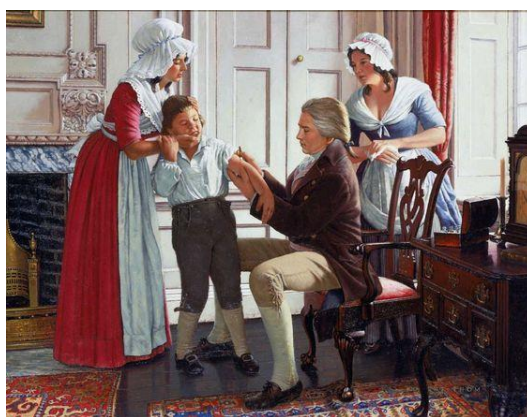


Figura 20 – Imagem representativa da primeira inoculação do *cowpox*, em 1796, por Edward Jenner
<https://www.pinterest.pt/pin/298785756505137183/>, acedido a 24 de março de 2017

Em 1961 foi desenvolvida uma alternativa à administração desta vacina que, até então, era feita da mesma forma que a maioria das outras. A partir daí a vacinação contra a Varíola passou a ser feita recorrendo a uma agulha bifurcada, ou seja, uma agulha de duas pontas, que era mergulhada numa solução que continha a vacina. Quando era removida da solução a agulha transportava uma gotícula da vacina que era depois inoculada na pele, geralmente no braço, através de várias picadas, em poucos segundos. Esta técnica não permitia uma picada profunda, mas causava alguma dor, podendo haver também a formação de algumas gotas de sangue (Princípios Básicos da Vacina contra a Varíola, 2016) (Vacinas contra a Variola, s.d.). Foi com esta técnica que se realizou a campanha de erradicação da Varíola, depois de se perceber que esta técnica necessitava apenas de $\frac{1}{4}$ de vacina, uma quantidade muito menor quando comparada com outras técnicas. Além disto, esta técnica era mais simples e fácil de executar, tornando a vacinação mais rentável e eficiente (Vacinas contra a Variola, s.d.).

Devido ao facto de a Varíola atualmente estar erradicada, o vírus já não existe na natureza, assim como a vacina já não está disponível para a população. No entanto, existem stocks desta vacina que estão guardados para um eventual surto que possa ocorrer (Varíola: Prevenção e Tratamento, 2016). Estas vacinas são constituídas pelo vírus vaccinia vivo que, embora seja semelhante ao vírus da Varíola, é menos nocivo. Após a vacinação a pessoa fica protegida contra a doença por um período de 3 a 5 anos. Passado este tempo a capacidade de proteção diminui, sendo que, para uma proteção a longo prazo, é necessária uma vacinação de reforço (Varíola: Noções Básicas sobre Vacinas, 2016). Devido ao vírus nesta vacina ser vivo, as pessoas podem desenvolver alguns sintomas da doença após a vacinação, como a febre, as erupções cutâneas, as cefaleias e as dores no corpo (Varíola: Noções Básicas sobre Vacinas, 2016). O sucesso da vacinação é observável visto que, em 3 a 4 dias, deve aparecer uma lesão vermelha e pruriginosa no local de inoculação (Varíola: Quem deve Receber Vacinação, 2016). Mesmo com todas as reações adversas que possam aparecer devido à vacinação, com a vacinação está provado que a infeção pode ser prevenida ou substancialmente reduzida, se for realizada alguns dias após a exposição ao vírus. Por este motivo, qualquer pessoa que esteja exposta à Varíola deve ser vacinada porque os riscos da vacinação são muito menores que os riscos de contrair a doença (Varíola: Noções Básicas sobre Vacinas, 2016). Consoante o tempo em que é feita a vacinação o grau de proteção varia sendo que o ideal, como em todas as vacinas, é a pessoa ser vacinada antes de contactar com o vírus.

Atualmente existe o Stock de Emergência da Vacina da Varíola (SVES) que foi criado pelos estados membros da OMS, através da consolidação das doações que foram feitas ao longo do programa de erradicação da Varíola. O SVES consiste num estojo de vacinas que é mantido na sede da OMS em Genebra, Suíça, vacinas que são regularmente testadas quanto à sua potência. Estima-se que existam cerca de 2,4 milhões de doses que, após reconstituição, podem ser administradas com agulhas bifurcadas. A outra parte constituinte do SVES é a armazenagem das vacinas que, em caso de necessidade internacional, a pedido da OMS, serão usadas. Existem armazenadas cerca de 31,01 milhões de doses de vacina contra a Varíola em França, Alemanha, Japão, Nova Zelândia e Estados Unidos da América (Vacinas contra a Variola, s.d.).

3.3.2. Erradicação da Varíola

Em 2010 comemorou-se o 30º aniversário da erradicação da Varíola, um feito conseguido devido à colaboração de vários países em todo o mundo (O Programa de Erradicação da Varíola, 2010). Este feito foi comemorado com uma estátua na sede da OMS, em Genebra, como pode ser visto na figura 21.

A OMS em 1959 iniciou um plano para conseguir livrar o mundo da Varíola, só que, devido à falta de fundos, de pessoal, de doações de vacinas e de compromissos dos países, esta campanha não correu como o planeado (História da Varíola, 2016). O Programa de Erradicação Intensificada começou em 1967 com acordos em vários países. Desta vez os laboratórios dos países endémicos seriam capazes de produzir mais vacinas, para além de haver campanhas de vacinação em massa e sistemas de vigilância, de forma a detetar novos casos. Quando este Programa começou a Varíola já havia sido erradicada da América do Norte em 1952 e da Europa em 1953. Assim, os maiores esforços centravam-se na América do Sul, África e Ásia, que eram, ainda, os locais endémicos. Com a implementação de todos os planos que haviam sido traçados pelo Programa, em 1971 a Varíola foi erradicada da América do Sul, seguindo-se a Ásia em 1975 e a África em 1977 (História da Varíola, 2016).



Figura 21 – Estátua comemorativa do 30º Aniversário da Erradicação da Varíola
<http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en/>, acedido a 24 de março de 2017

No final de 1975 e 1977, uma menina de três anos do Bangladesh e uma mulher da Somália foram os últimos casos naturais conhecidos de Varíola major e Varíola minor, respetivamente. Em 1978 Janet Parker, uma fotógrafa médica, trabalhava no andar de cima do Departamento de Microbiologia Médica, em Inglaterra, onde decorria uma pesquisa sobre a Varíola, quando foi infetada. A 11 de agosto Janet ficou doente, tendo, a 15 de agosto, desenvolvido uma erupção cutânea que só foi diagnosticada como sendo Varíola nove dias depois. Janet Parker morreu a 11 de setembro de 1978, tendo sido a última pessoa a morrer com Varíola (História da Varíola, 2016).

A 8 de maio de 1980, a 33ª Assembleia Mundial da Saúde, principal órgão decisor da OMS, declarou oficialmente que a Varíola era a primeira doença a ser erradicada do mundo. Este feito é considerado a maior conquista da saúde pública internacional, sendo que a Varíola permanece, até hoje, como a única doença infecciosa a conseguir esta distinção (História da Varíola, 2016) (Varíola, s.d.). Para comemorar esta conquista a OMS criou um Boletim a anunciar a erradicação da Varíola (Figura 22).

Após a erradicação da Varíola, feito que, para além da vacinação, se deveu ao facto de o único hospedeiro do vírus ser o Homem, as autoridades de saúde pública e os cientistas perceberam a necessidade de se realizarem mais pesquisas. Para que estas pesquisas fossem feitas foi acordado que haveria stocks de vírus armazenados em alguns laboratórios. Atualmente existem apenas dois locais que estão autorizados a armazenar e a manipular o vírus da Varíola: o CDC em Atlanta, nos Estados Unidos, e o Centro Estatal de Investigação de Virologia e Biotecnologia (VECTOR) em Koltsovo, na Rússia. Estes locais armazenam e manipulam o vírus sob a supervisão do Comité Consultivo para Investigação do Vírus da Varíola da OMS, que reúne anualmente (História da Varíola, 2016) (Varíola, s.d.).

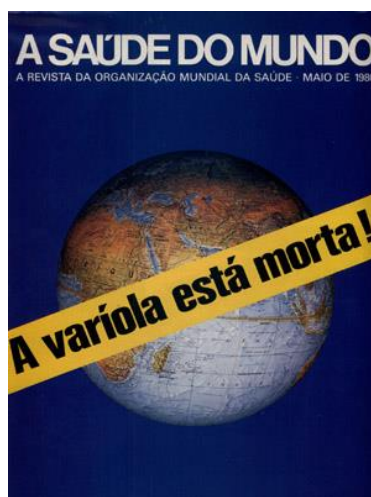


Figura 22 – Boletim elaborado pela OMS onde é anunciada a erradicação da Varíola
<https://agencia.fiocruz.br/simp%C3%B3sio-internacional-vai-celebrar-30-anos-de-erradica%C3%A7%C3%A3o-da-var%C3%ADola>, acedido a 24 de março de 2017

3.3.3. A Varíola como Arma Biológica

Mesmo depois de erradicada, a Varíola continua a ser uma preocupação, visto que o vírus tem um grande potencial para ser utilizado como arma biológica. Com uma dose infetante baixa, cerca de 10 a 100 microrganismos, o vírus (Figura 23) é transmitido entre pessoas sendo que, a libertação através de aerossóis é a forma mais eficaz de se obter um elevado número de casos. Além disto, grande parte da população é suscetível à infeção, devido ao fato de que depois da erradicação da doença a vacinação ter sido interrompida. Atualmente, o impacto de um surto de Varíola seria mais desastroso do que no passado, visto que há uma maior prevalência de indivíduos imunodeprimidos assim como há uma maior mobilidade das pessoas. Outros fatores que permitem ao vírus da Varíola ser uma excelente arma biológica são o facto de a doença ter apenas tratamento de suporte, assim como ser facilmente confundida com outras doenças como a Varicela. Além disto, a Varíola tem uma alta taxa de morbilidade e mortalidade e um período de incubação longo e assintomático. Todas estas características, aliadas ao facto de o vírus poder ser sequenciado em laboratório, através de outros Orthopoxvirus, assim como não haver uma vacina disponível para ser administrada à população, permitem que este possa ser utilizado num ataque bioterrorista (Varíola: Epidemiologia, 2014) (Varíola: Uso como Arma Biológica, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Outro ponto a ter em conta é que este vírus é altamente infeccioso e estável, podendo manter-se fora do hospedeiro por muito tempo, além de poder ser recuperado de crostas até 13 anos após a colheita (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Devido à Varíola ter sido erradicada, um reaparecimento da doença é pouco provável e, de certo modo, negligenciado, sendo que, no caso de o improvável acontecer, todo o mundo seria posto em alerta devido às consequências para a saúde pública. O stock de vacinas detido pela OMS permite assegurar a vacinação imediata da população, sendo que as reservas não chegam para vacinar todas as pessoas e, como tal, haveria um surto com consequências desastrosas (Varíola, s.d.) (Vacinas contra a Variola, s.d.).

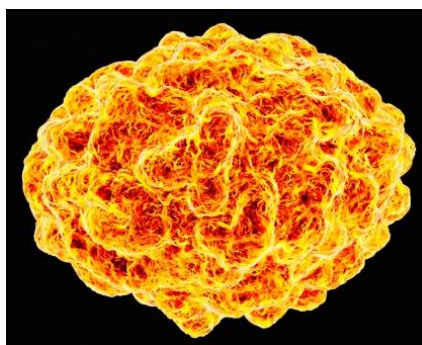


Figura 23 – Imagem microscópica do Vírus da Varíola

<http://www.nature.com/news/forgotten-nih-smallpox-virus-languishes-on-death-row-1.16235>, acedido a 24 de março de 2017

3.4. Botulismo

O Botulismo é uma doença grave provocada por toxinas produzidas por *Clostridium botulinum* ou, por vezes, por estirpes de *Clostridium butyricum* e *Clostridium baratii*. Estas bactérias são anaeróbicas e podem ser encontradas em todo o mundo nos solos, plantas, água e trato intestinal de animais (Botulismo, 2017) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Nigam & Nigam, 2010). Os esporos produzidos pela bactéria são resistentes ao calor e, na ausência de oxigénio, germinam dando origem à forma vegetativa bacteriana que se multiplica e produz as toxinas botulínicas. São conhecidas sete toxinas, do tipo A ao tipo G, sendo que apenas as toxinas botulínicas dos tipos A, B, E e F causam Botulismo em humanos. Seja qual for o tipo de toxina que está presente, o Botulismo não é transmissível de pessoa a pessoa (Botulismo, 2016).

Esta doença é muito grave e frequentemente mortal, embora seja rara, sendo causada por neurotoxinas que são das substâncias mais letais que se conhecem. A toxina botulínica impede que a acetilcolina seja libertada do terminal nervoso pré-sináptico, levando ao bloqueio neuromuscular (Bellamy, Paton, Barkham, & Leo, 2001) (Botulismo, 2016).

3.4.1. Tipos de Botulismo

Para fins de vigilância, o CDC classifica o Botulismo em quatro categorias: Botulismo Alimentar, Botulismo Infantil, Botulismo de Ferida e ‘Outros’ Botulismos (Botulismo: Vigilância, 2017).

- Botulismo Alimentar – embora seja raro, sem o correto diagnóstico e tratamento imediato, 5 a 10% dos casos resultam em morte, o que torna esta doença potencialmente fatal. Este tipo de Botulismo é causado pela ingestão de alimentos que, devido ao seu incorreto processamento, permitem a sobrevivência dos esporos, os quais germinam e a forma vegetativa bacteriana produz a toxina botulínica. Esta situação é mais frequente em alimentos enlatados caseiros, devido à incorreta esterilização. Os sintomas podem aparecer dentro de horas até 10 dias após o consumo do alimento contaminado, sendo que as primeiras manifestações clínicas são difíceis de associar à doença (Figura 24). A toxina botulínica é neurotóxica e, como tal, afeta o sistema nervoso, sendo que os primeiros sintomas passam por uma acentuada fadiga, fraqueza, vertigens, visão dupla e turva, ptose, boca seca, disfagia e disartria. Em alguns casos podem também aparecer vômitos, diarreia e inchaço abdominal. Com a evolução da doença os sintomas neuromusculares progridem, levando a fraqueza no pescoço e nos braços, começando também a paralisia respiratória. Devido à raridade da doença, só nesta altura é que os profissionais de saúde suspeitam de Botulismo. Em todo este processo o doente mantém-se consciente e sem febre (Botulismo: Sintomas, 2017) (Botulismo, 2016) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Em Portugal desde 1999 que este Botulismo é de notificação obrigatória. Em 2005 e 2006 foram registados 7 e 10 casos, respetivamente, e em 2015 foram registados 3 casos, sem nenhum óbito declarado (Neto, Silva, Cardoso, Silva, & Barreira, 2009) (Comunicado, 2015).



Figura 24 – Adulto com Botulismo
<https://www.todamateria.com.br/botulismo/>, acedido a
27 de março de 2017

- Botulismo Infantil – ocorre principalmente em bebés com menos de 6 meses de idade, sendo causado pela ingestão de alimentos com esporos que, no trato gastrointestinal do bebé, germinam e libertam a toxina. Na maioria das crianças com mais de 6 meses de idade e nos adultos esta forma de Botulismo não acontece devido ao facto de as defesas naturais do intestino se irem desenvolvendo. Com estas defesas a bactéria tem a germinação dos esporos e multiplicação impedidos. Os bebés que desenvolvem Botulismo Infantil manifestam sintomas como a constipação, a perda de apetite, a fraqueza, a letargia e ainda dois sintomas que são mais notórios, uma extraordinária perda do controlo da cabeça e um choro alterado, fraco (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Botulismo, 2016) (Botulismo: Vigilância, 2017) (Botulismo: Sintomas, 2017). Em Portugal, em 2009, foi registado o primeiro caso de Botulismo Infantil, num menino com um mês de idade que, além do leite materno, era alimentado com mel e uma infusão de folhas de camomila. Ambos os alimentos eram provenientes da Moldávia, de onde os pais da criança eram naturais (Saraiva, et al., O primeiro caso de Botulismo Infantil em Portugal, 2013).

- Botulismo de Ferida – esta forma de Botulismo ocorre quando os esporos de *Clostridium botulinum* germinam dentro de feridas abertas com libertação bacteriana da toxina (Figura 25). É uma forma de Botulismo rara, sendo que os indivíduos que estão mais expostos são os toxicodependentes que se injetam. Os sintomas são semelhantes aos do Botulismo Alimentar, no entanto podem levar 2 semanas para se manifestarem (Botulismo, 2016) (Botulismo: Vigilância, 2017) (Tipos de Botulismo, 2017).



Figura 25 – Imagem demonstrativa de Botulismo de Ferida
<https://pt.slideshare.net/marianaamorim775/botulismo-36966676>, acedido a 10 de maio de 2017

- ‘Outros’ Botulismos – nesta categoria estão incluídos os casos de Botulismo em que a via de transmissão é desconhecida. Se o doente, adulto, tem Botulismo e não há história de ingestão de alimentos suspeitos de contaminação, nem feridas, o caso é integrado nesta classe. Nesta categoria incluem-se o Botulismo Iatrogénico e a Toxemia Intestinal do Adulto. O Botulismo Iatrogénico é provocado por uma sobredosagem, accidental, de toxina botulínica que, como veremos mais adiante, é utilizada no conhecido ‘Botox’. A Toxemia Intestinal do Adulto é um tipo de Botulismo semelhante ao Botulismo Infantil, no entanto é muito raro de acontecer (Tipos de Botulismo, 2017) (Botulismo: Vigilância, 2017).

A OMS considera, além do Botulismo Alimentar, Infantil e de Ferida, a existência do Botulismo por Inalação. Este caso de Botulismo não ocorre naturalmente e é raro, estando associado a situações, acidentais ou intencionais, em que há a libertação das toxinas em aerossóis. A manifestação clínica começa a ocorrer entre 1 a 3 dias após a exposição e é muito semelhante ao Botulismo Alimentar, resultando em último caso, em paralisia muscular e insuficiência respiratória. No caso de haver suspeita de exposição à toxina botulínica através de aerossóis, a roupa do doente deve ser despida e armazenada em sacos de plástico até ser lavada com água e sabão. O doente deve tomar banho e ser imediatamente descontaminado (Botulismo, 2016).

3.4.2. Diagnóstico e Tratamento do Botulismo

Há outras doenças cujos sintomas se assemelham ao Botulismo e, por isso, é difícil para os profissionais de saúde conseguirem perceber que estão perante essa doença e não outra semelhante. Doenças como a Síndrome de Guillain-Barré e a Miastenia Gravis podem ser confundidas com o Botulismo. Devido a também não ser uma doença muito conhecida e frequente, os médicos só suspeitam de Botulismo depois de excluídas as outras hipóteses (Botulismo: Diagnóstico e Tratamento, 2017) (Bellamy, Paton, Barkham, & Leo, 2001). Um diagnóstico confirmado de Botulismo geralmente é feito baseado na história clínica do doente e em exames clínicos, seguidos da confirmação através de exames laboratoriais. Os exames laboratoriais podem incluir a comprovação da presença da toxina botulínica no soro, nas fezes ou nos alimentos suspeitos de contaminação, ou uma cultura de *Clostridium botulinum* em fezes, feridas ou alimentos (Botulismo: Diagnóstico e Tratamento, 2017) (Botulismo, 2016). Para o diagnóstico desta doença não se recorre à pesquisa de anticorpos contra a toxina

botulínica porque, aquando a exposição a esta toxina, normalmente não há resposta do sistema imunitário em produzir anticorpos. Esta falta de produção de anticorpos deve-se ao facto de se precisar uma pequena quantidade de toxina para matar (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Qualquer um dos tipos de Botulismo pode ser fatal e, como tal, é considerado uma emergência médica que necessita de tratamento imediato (Tipos de Botulismo, 2017). Cerca de 5% dos doentes morre, normalmente devido a problemas respiratórios ou devido às consequências da paralisia prolongada. Aqueles doentes que sobrevivem levam semanas a meses para se recuperarem e, por anos, podem sofrer de fadiga e falta de ar (Botulismo: Informação para Profissionais de Saúde, 2017). O Botulismo pode ser tratado com uma antitoxina botulínica que, ao bloquear a ação da toxina que circula no sangue, previne a progressão da doença. Esta antitoxina deve ser administrada o mais rapidamente possível para evitar a morte do doente, sendo que, se for administrada antes de ocorrer a paralisia total é possível prevenir e encurtar os sintomas, assim como diminuir o tempo de recuperação. Está aprovada a antitoxina equina trivalente que contém anticorpos contra as toxinas A, B e E, as toxinas mais comuns associadas a casos acidentais de Botulismo. A dose desta antitoxina não é padronizada devido às suas diferentes propriedades sendo que, aquando a sua administração, deve ser consultado o impresso que é fornecido com o frasco. Nos casos mais graves de Botulismo pode haver a necessidade de tratamentos de suporte, especialmente ventilação mecânica, que se pode prolongar por semanas ou meses, devido à paralisia respiratória que, com este tratamento melhora aos poucos, mas de forma lenta. Nestes casos há doentes que morrem com infeções ou outros problemas devido a permanecerem paralisados durante um longo tempo (Tipos de Botulismo, 2017) (Botulismo, 2016) (Botulismo: Diagnóstico e Tratamento, 2017) (Tratamento e Profilaxia, 2014). O Botulismo de Ferida é a única situação em que se administram antibióticos, depois da ferida ser tratada cirurgicamente, de forma a remover o local onde a bactéria produz a toxina. Os antibióticos utilizados neste caso são a penicilina G e o metronidazol. Quando perante o Botulismo Alimentar, os médicos podem recorrer à indução do vômito ou ao uso de enemas para tentar remover os alimentos infetados que ainda estejam presentes no intestino (Botulismo, 2016) (Botulismo: Diagnóstico e Tratamento, 2017) (CBRNE - Botulism Medication, 2015).

3.4.3. Prevenção do Botulismo

Existe uma vacina contra o Botulismo, mas devido a ter demonstrado efeitos secundários adversos e uma eficácia que não foi corretamente testada, esta é raramente utilizada (Botulismo, 2016). A prevenção do Botulismo Infantil é difícil porque a bactéria responsável pela produção da toxina botulínica além de se encontrar nos solos e na poeira, pode também ser encontrada em casa. Mesmo depois de pisos, bancadas ou tapetes serem limpos pode haver a presença de *Clostridium botulinum* que pode infectar a criança. O Botulismo de Ferida pode ser prevenido se a pessoa procurar cuidados médicos para feridas que mostrem estar infectadas e, tendo em conta que é um Botulismo mais comum em toxicodependentes, é desaconselhável a injeção de drogas de rua (Botulismo: Prevenção, 2017). O Botulismo Alimentar é aquele que mais facilmente pode ser prevenido e, por isso, as organizações de saúde dão-lhe tanta importância, alertando para as boas práticas de preparação de alimentos e a higiene dos locais onde os alimentos são preparados. Com estas boas práticas o Botulismo Alimentar pode ser prevenido pela inativação da bactéria e dos seus esporos em produtos esterilizados por calor através de temperaturas muito altas. Outra forma de prevenir o Botulismo Alimentar passa por inibir o crescimento da bactéria e a formação da toxina através de temperaturas de refrigeração combinadas com um conteúdo de sal e/ou condições de meio acídicas. Para uma melhor prevenção é preciso treinar as pessoas que manipulam os alimentos, assim como educar os consumidores e, para isso, a OMS criou as ‘cinco chaves’ que ajudam a prevenir a doença:

1. manter os alimentos limpos;
2. separar os alimentos crus dos alimentos cozidos;
3. cozinhar bem os alimentos;
4. manter os alimentos a temperaturas seguras de confeção;
5. utilizar água e matérias-primas seguras (Botulismo, 2016).

Estas medidas de prevenção são seguidas por empresas, no entanto a maioria dos casos de Botulismo Alimentar aparece com alimentos de confeção caseira, por isso os produtos preparados em casa devem também seguir estes pontos chaves definidos pela OMS.

3.4.4. Botox

A toxina produzida por *Clostridium botulinum* é uma das toxinas mais letais que se conhece, no entanto é chamada de ‘veneno milagroso’ sendo utilizada como um produto farmacêutico. A toxina do tipo A é o conhecido Botox que, injetado, tem vários usos na área da

cosmética e na área clínica (Botulismo, 2016). Na área da cosmética o Botox é utilizado para corrigir linhas, vincos e rugas na face, queixo e pescoço. Esta toxina tem também um papel muito importante na área clínica sendo aplicada para corrigir problemas oftálmicos como o estrabismo e as distonias focais, espasmos hemifaciais e vários distúrbios do movimento espástico. Além destas aplicações que já são feitas na prática clínica, há relatos que encorajam a utilização da toxina no tratamento de cefaleias, hiperhidrose e hipersalivação. Para a injeção desta toxina é preciso haver um bom conhecimento da anatomia funcional dos músculos miméticos, de forma a evitar complicações e minimizar os efeitos adversos que, embora leves e passageiros, existem. As doses têm também de ser bem calculadas, de forma a evitar sobredosagens que levem ao aparecimento do Botulismo Iatrogénico (Nigam & Nigam, 2010).

3.4.5. O Botulismo como Arma Biológica

São vários os motivos que fazem da toxina botulínica um dos mais temidos microrganismos que podem ser utilizados como armas biológicas. A toxina botulínica é extremamente potente e origina altas taxas de mortalidade, é de fácil produção e transporte e os doentes infetados necessitam de cuidados intensivos prolongados (Dhaked, Singh, Singh, & Gupta, 2010). Esta toxina pode ser utilizada como arma biológica através da contaminação de água e alimentos ou através do ar, sendo que, através deste segundo meio a disseminação é menos eficaz, devido à instabilidade da toxina na forma de aerossóis (Patočka, Šplíňo, & Měrka, 2005) (Toxina Botulínica como Arma Biológica, 2012). O facto de a população não estar vacinada contra o Botulismo, aliado ao facto de ser precisa uma pequena quantidade para infetar, torna a toxina botulínica uma arma biológica ainda melhor. Todos estes motivos fazem com que, num hipotético ataque com *Clostridium botulinum* (Figura 26), o único sinal seja um aumento do número de indivíduos infetados com sintomas semelhantes aos de uma intoxicação alimentar (Patočka, Šplíňo, & Měrka, 2005).

Como já referido, as toxinas botulínicas são as mais letais que se conhecem sendo que 1 grama, sob a forma de aerossol, pode matar até 1.5 milhões de pessoas (Toxina Botulínica como Arma Biológica, 2012). A dose letal média para o Botulismo por Inalação é de aproximadamente 2 ng/kg, três vezes maior que para os casos de Botulismo Alimentar (Botulismo, 2016).



Figura 26 – Imagem microscópica da bactéria *Clostridium botulinum*
<https://www.cdc.gov/botulism/definition.html>, acedido a 27 de março de 2017

3.5. Tularémia

A Tularémia é uma doença grave e potencialmente fatal, causada pela bactéria *Francisella tularensis*, uma bactéria Gram negativo que é possível ser encontrada especialmente no hemisfério norte, nomeadamente em algumas zonas da América do Norte, Europa e Norte da Ásia. São vários os animais que servem de reservatório para esta bactéria, sendo que, por isso, a Tularémia tem dois ciclos, o terrestre e o aquático. No ciclo terrestre os reservatórios mais típicos são os coelhos, as lebres e os esquilos enquanto que no ciclo aquático os animais reservatório mais comuns são os castores, os ratos almiscarados e os ratos arvícolas (Tularémia: Perguntas Frequentes, 2015) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009) (Tularémia, s.d.). A bactéria *Francisella tularensis* pode entrar no organismo humano através da pele, boca, olhos e pulmões. O Homem pode ser infetado através de picadas de moscas e mosquitos, assim como mordidas de carraça, animais que são os vetores, permitindo que a doença perpetue o ciclo. As outras formas de o Homem poder ser infetado passam pela inalação de aerossóis ou poeiras agrícolas contaminadas, contacto com tecidos e secreções de animais infetados, ingestão de água e alimentos contaminados e pelo contacto com solos ou lama contaminados. Até hoje não estão relatados casos de transmissão de Tularémia entre humanos, havendo sim relatos de infeção por Tularémia adquirida em laboratório (Tularémia, s.d.) (Tularémia: Transmissão, 2015) (Tularémia, s.d.) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009). A comercialização de animais selvagens que são capturados em zonas endémicas da doença e que depois são vendidos noutras regiões, não endémicas, como animais domésticos, é uma das mais prováveis formas de infetar o Homem com Tularémia. Exemplos destes casos que originaram surtos são os acontecimentos em 1973, na Europa de Leste, quando hamsters foram caçados para

posteriormente serem comercializados e em 2002, nos Estados Unidos, quando cães da pradaria infectados foram vendidos em países europeus (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009).

Em 1911, no condado de Tulare, na Califórnia, ocorreu um surto em roedores de uma doença semelhante à Peste. Foi G. W. McCoy quem descobriu a doença depois de isolar uma bactéria Gram negativo à qual deu o nome de *Bacterium tularense*. O primeiro caso desta doença confirmado em humanos ocorreu em 1914. O termo ‘Tularémia’ foi designado em 1921 depois de Edward Francis descrever que a transmissão desta doença era feita por sangue infectado, através de moscas de veado. Em 1926 descreveu-se a transmissão por carraças. O nome atual, *Francisella tularensis* (Figura 27), foi designado em 1959 quando os soviéticos, em homenagem às contribuições de Edward Francis para se compreender a doença, propuseram mudar o nome da bactéria (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002).

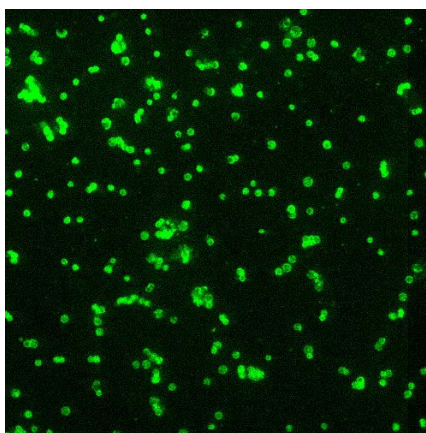


Figura 27 – Imagem microscópica de *Francisella tularensis*, corada com um anticorpo fluorescente
https://phil.cdc.gov/phil/details_linked.asp?pid=1905, acedido a 29 de março de 2017

A Tularémia em 1995 deixou de ser uma doença presente na lista de doenças de declaração obrigatória nos EUA, no entanto, em 2000 voltou a integrar a lista devido ao potencial de *Francisella tularensis* para ser utilizada como arma biológica. Já na Europa, em 2003, um comunicado indicava que a Tularémia deveria passar a ser uma doença com vigilância epidemiológica. Em Portugal, a Tularémia é uma doença de notificação obrigatória. Por não ser uma doença de notificação obrigatória à OMS as incidências mundiais são desconhecidas. O que se sabe é que, por ser uma zoonose, a infeção no Homem aparece maioritariamente devido ao contacto com animais, sendo que os surtos em humanos são frequentemente simultâneos com os surtos em animais (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009).

3.5.1. Tipos de Tularémia

A Tularémia manifesta-se de diferentes formas sendo que os casos podem ser do mais assintomático possível até a uma septicémia aguda, que resulta numa morte rápida. As manifestações clínicas vão depender da virulência da bactéria, da quantidade de bactéria que infeta o organismo, da via pela qual esta entrou no organismo e da situação imunológica do doente que, pode ou não, permitir que haja infeção sistémica (Carvalho, Nuncio, & Moraes, 2009). A Tularémia tem um período de incubação de 3 a 5 dias, sendo que há situações em que este período pode variar entre 1 a 21 dias. Conforme a via de entrada da bactéria no organismo humano há sintomas que são específicos, mas seja qual for a forma pela qual a doença se manifesta há sintomas que são transversais (Tularémia: Sinais e Sintomas, 2015) (Carvalho, Nuncio, & Moraes, 2009). Os sintomas iniciais e mais comuns a todas as formas de Tularémia mimetizam uma síndrome gripal, como febre repentina, por vezes alta, arrepios e cefaleias, acompanhados de diarreia, vômitos, tosse seca, mialgias e artralgias (Tularémia: Perguntas Frequentes, 2015) (Carvalho, Nuncio, & Moraes, 2009). Numa fase posterior os sintomas evoluem para suores, astenia e anorexia, para além da febre e dos arrepios já presentes (Carvalho, Nuncio, & Moraes, 2009).

- Tularémia Ulcero-glandular – é a forma mais comum que corresponde a cerca de 75% dos casos. Aparece após uma picada de mosca ou mordida de carraça que previamente se haviam alimentado num animal contaminado, ou por contacto com tecidos/fluidos de animais infetados. Cerca de 3 a 6 dias após a infeção, no local de entrada da bactéria, na pele, aparece uma úlcera mole e geralmente indolor que pode manter-se durante meses (Figura 28). Ao aparecimento da úlcera segue-se o edema dos gânglios linfáticos regionais, normalmente nas axilas ou nas virilhas. Esta forma de Tularémia, mesmo com ausência de tratamento, raramente é fatal, com uma taxa de mortalidade inferior a 3%, no entanto a recuperação pode ser prolongada (Tularémia: Transmissão, 2015) (Tularémia: Sinais e Sintomas, 2015) (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Carvalho, Nuncio, & Moraes, 2009).



Figura 28 – Ferida resultante de Tularémia Ulcero-glandular
<https://www.cdc.gov/tularemia/signssymptoms/>, acedido a 29 de março de 2017

- Tularémia Glandular – é semelhante à Tularémia Ulcero-glandular no modo como o Homem é infetado e no prognóstico da doença, sendo que a diferença está no facto de nesta forma de Tularémia haver ausência de úlcera (Tularémia: Sinais e Sintomas, 2015) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009).
- Tularémia Oculoglandular – esta infeção é também uma variação da Tularémia Ulcero-glandular, mas nesta a bactéria tem como meio de entrada no organismo humano o olho, infetando a conjuntiva, como se pode ver na figura 29. Os sintomas incluem o aparecimento de úlceras e nódulos na conjuntiva, irritação e inflamação do olho e inchaço das glândulas linfáticas na frente da orelha. A estes sintomas juntam-se as equimoses, a vasculite e a linfadenite. Esta sintomatologia advém do facto de o Homem transferir as bactérias dos dedos para os olhos, aquando a manipulação de animais infetados (Tularémia: Sinais e Sintomas, 2015) (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009)



Figura 29 – Conjuntiva infetada com Tularémia Oculoglandular
<http://bjo.bmj.com/content/91/9/1206.full>, acedido a 29 de março de 2017

- Tularémia Orofaríngea ou Gastrointestinal – adquire uma forma ou outra, dependendo do local onde a bactéria coloniza, mas a infeção aparece devido à ingestão de alimentos ou água contaminados. A Tularémia Orofaríngea dá sintomas como dores de garganta dolorosas, úlceras na boca, amigdalite ou faringite exsudativa. Há casos em que podem ocorrer estomatites, assim como linfadenopatia cervical ou retrofaríngea. A Tularémia Gastrointestinal pode manifestar-se como uma ligeira diarreia, mas pode persistir originando uma doença fatal aguda com ulceração extensa do intestino, tudo dependendo da dose infetante (Tularémia: Sinais e Sintomas, 2015) (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009).

- Tularémia Pneumónica – esta forma ocorre raramente, mas é de todas a mais grave, sendo adquirida através da inalação de aerossóis ou poeiras contaminadas por *Francisella tularensis*. Esta Tularémia pode ainda ser secundária às outras formas de Tularémia já referidas que, por não terem sido tratadas, permitem à bactéria invadir a corrente sanguínea e chegar aos pulmões. A doença pode manifestar-se de uma forma aguda através de faringite, bronquite, linfadenite e pleuropneumonia, no entanto os sintomas iniciais costumam indicar doença sistémica, mas sem sinais que sejam claros de uma doença respiratória. A tosse seca e dor no peito iniciais seguem-se a expectoração, dispneia, hemoptise e taquipneia (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002) (Tularémia: Sinais e Sintomas, 2015) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009).

- Tularémia Tífica – é caracterizada por uma combinação de sintomas gerais sem existirem sintomas localizados, ao contrário do que acontece nas outras formas da doença. Esta forma de Tularémia é menos frequente, cerca de 25% dos casos, mas tem uma taxa de mortalidade alta, de 30 a 60%. As manifestações clínicas desta doença, por não serem específicas, podem levar a que esta Tularémia seja confundida com a Febre Tifoide. Em alguns casos os doentes apresentam diarreia e cólicas intensas, podendo haver também septicémia sem linfadenopatia (Tularémia: Sinais e Sintomas, 2015) (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009).

- Tularémia Séptica – esta forma de Tularémia é grave e muitas vezes fatal, sendo que, tal como acontece na Tularémia Tífica, a manifestação clínica não é específica, passando por febre, diarreia e vómitos. Os doentes com Tularémia Séptica podem apresentar sintomas que indiquem uma infeção, assim como confusão mental e entrada em coma. Se a Tularémia Séptica não for tratada a tempo o doente pode entrar em choque séptico, desenvolvendo complicações típicas do Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica que leva a coagulação intravascular disseminada e hemorragia, culminando na falência de vários órgãos (Carvalho, Nuncio, & Morais, 2009).

3.5.2. Diagnóstico da Tularémia

Como é uma doença rara e os sintomas não são característicos, é difícil diagnosticar um caso de Tularémia. Por este motivo, é de extrema importância que o doente informe o médico se houve alguma mordida de carraça ou se esteve em contacto com animais mortos ou

que pudessem estar infetados (Tularémia: Diagnóstico e Tratamento, 2015). Sempre que os profissionais de saúde desconfiem que estão perante um caso de Tularémia as amostras para análise devem ser corretamente recolhidas e é preciso alertar o laboratório da suspeita, para que este possa adotar os procedimentos necessários. Embora o crescimento da bactéria em cultura seja difícil e a sua manipulação apresente risco de infeção para o pessoal do laboratório, este é o meio definitivo para se poder confirmar a doença. Para isso podem ser utilizados esfregaços das lesões cutâneas, esfregaços faríngeos, aspirados gástricos, entre outros, dependendo da forma de Tularémia que se está a manifestar. Naquelas situações em que é provável que a doença seja efetivamente Tularémia, mas ainda não há confirmação, podem ser feitos diagnósticos presuntivos através do teste de amostras utilizando anticorpos fluorescentes diretos, PCR ou Coloração Imunohistoquímica. Há muitos diagnósticos que são feitos recorrendo também a testes serológicos utilizando aglutinação bacteriana ou ensaio imunoenzimático (ELISA). Um senão destes métodos é que não estão apropriados para diagnosticar a Tularémia Pneumónica (Ellis, Oyston, Green, & Titball, 2002) (Tularémia: para Clínicos, 2016) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

3.5.3. Tratamento e Prevenção da Tularémia

Se um doente com Tularémia não for tratado corretamente pode desenvolver uma doença prolongada que durante meses se pode manifestar por mal-estar, fraqueza, perda de peso, entre outros sintomas. Antes da antibioterapia que hoje se utiliza no tratamento desta doença, a mortalidade da Tularémia Ulcero-glandular andava à volta dos 4% e a mortalidade da Tularémia Tífica rondava os 35%. Embora possa ser fatal, a maioria dos casos resolve-se com uma correta antibioterapia, o que fez com que com o tratamento adequado, a mortalidade global por Tularémia descesse para de 1 a 2,5% (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Atualmente os antibióticos de primeira linha para o tratamento da Tularémia são os aminoglicosídeos como a estreptomicina e a gentamicina que têm propriedades bactericidas. Os doentes que apresentem uma doença menos grave podem ser tratados com antibióticos alternativos, como o caso das tetraciclina que têm efeito bacteriostático. O tratamento tem uma duração média de 10 a 21 dias, em que podem ser administrados 2,5 mg/kg de gentamicina, duas vezes ao dia ou 1 grama de estreptomicina, por via intramuscular, duas vezes ao dia. Cabe ao médico escolher o antibiótico que melhor se adequa à situação, tendo em conta o estadió da doença. Seja qual for o antibiótico escolhido, o tratamento deve começar o mais rapidamente possível e, mesmo com

tratamento, os sintomas podem prolongar-se por várias semanas, sendo que a maioria dos doentes recupera totalmente. Em alternativa aos aminoglicosídeos ou como profilaxia pós-exposição pode ser administrada ciprofloxacina, 500 mg por via oral, duas vezes ao dia (Tularémia: Diagnóstico e Tratamento, 2015) (Tularémia: para Clínicos, 2016) (Tularémia, 2016) (Tularémia: Perguntas Frequentes, 2015) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Tratamento e Profilaxia, 2014). Em casos de Tularémia não é necessário isolar os doentes devido a não haverem relatos de transmissão entre humanos. Os hospitais devem adotar as precauções padrão, como as roupas e lençóis contaminados com fluidos corporais terem de ser desinfetados de acordo com procedimentos hospitalares próprios. No caso de autópsias os procedimentos que possam produzir aerossóis ou gotículas devem ser evitados, de forma a minimizar a transmissão da doença (Tularémia: para Clínicos, 2016).

Até recentemente havia uma vacina que era administrada a pessoal de laboratório que manuseasse a bactéria. Essa vacina está a ser analisada pela FDA, mas não está disponível para a população, por isso não existe uma vacina comercializada que proteja contra a Tularémia (Tularémia: Prevenção, 2015). Tanto os Estados Unidos como a Europa têm feito pesquisas para desenvolver uma vacina que possa proteger a população contra uma infeção propositada com *Francisella tularensis* (WHO Guidelines On Tularaemia, 2007). Esta pesquisa começou na década de 1930 quando L. Foshay desenvolveu uma vacina de células inteiras e mortas, mas esta provou ter uma eficácia limitada. Já nas décadas de 40 e 50 a antiga União Soviética desenvolveu uma vacina viva e atenuada que foi usada em humanos. Em 1961, no Instituto de Pesquisas Médicas do Exército dos Estados Unidos para Doenças Infeciosas, H. T. Eigelsbach e C. M. Downs purificaram e caracterizaram uma nova estirpe da vacina à qual deram o nome de estirpe vacinal viva (LVS). Esta vacina demonstrou proteger os humanos contra os aerossóis contaminados com *Francisella tularensis* (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). A vacina LVS continua em estudos nos Estados Unidos. Em alguns pontos do Mundo, como em algumas partes da antiga União Soviética, uma vacina viva atenuada continua a ser usada para imunizar milhões de pessoas contra a Tularémia (WHO Guidelines On Tularaemia, 2007).

Continuam a existir relatos de Tularémia apenas em países do hemisfério norte, sendo, por isso, importante a prevenção da doença (WHO Guidelines On Tularaemia, 2007). Algumas medidas de prevenção passam por:

- utilizar repelentes na pele contendo N, N-dietil-meta-toluamida (DEET) ou pulverizar as roupas com repelentes de insetos que contenham permetrina, picaridina ou etilbutilacetilaminopropionato (IR3535);
- remover as carraças com pinças de pontas finas e utilizar luvas aquando o manuseamento de animais, especialmente pequenos mamíferos que possam estar infetados ou mortos;
- não ingerir água que aparente não estar tratada nem a utilizar para a confeção de alimentos;
- vestir calças, camisolas com mangas compridas e meias altas para evitar as mordidas de carraça e picada de moscas;
- durante a jardinagem, ou outras atividades de corte de relva, utilizar máscaras para minimizar o risco de inalar a bactéria (Tularémia: Prevenção, 2015) (Tularémia: Perguntas Frequentes, 2015).

3.5.4. A Tularémia como Arma Biológica

Embora seja a forma mais rara, num ataque bioterrorista a bactéria *Francisella tularensis* seria mais facilmente utilizada sob a forma de aerossol, de forma a infetar as pessoas por inalação, levando ao aparecimento de Tularémia Pneumónica primária. Em situações graves e/ou não tratadas, as Tularémias Pneumónicas poderiam levar ao aparecimento de Tularémias Tíficas ou Sépticas, comprometendo a vida dos doentes (Tularémia: Perguntas Frequentes, 2015) (Tularémia: Uso como Arma Biológica, 2013). Como arma biológica optar-se-ia por estirpes com grande virulência, de modo a encurtar o período de incubação, para que o surto se iniciasse logo nas primeiras 7 horas após a disseminação, sendo que este período poder-se-ia prolongar até 14 dias. Tal como na Peste, um possível ataque com *Francisella tularensis* ocorreria em zonas urbanas e não em zonas rurais, onde a Tularémia pode aparecer naturalmente. Assim seriam infetadas várias pessoas e não só os indivíduos que apresentassem fatores de risco à doença, como é o caso dos trabalhadores agrícolas (Tularémia: Uso como Arma Biológica, 2013). Esta bactéria é altamente infecciosa, bastando 10 microrganismos injetados subcutaneamente e 10 a 50 microrganismos em aerossóis para causar Tularémia (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Tularémia: Perguntas Frequentes, 2015).

3.6. Febres Hemorrágicas Virais (FHV)

As Febres Hemorrágicas Virais referem-se a um grupo de doenças causadas por várias famílias de vírus, sendo consideradas um grande risco para a saúde pública. Este risco advém de as Febres Hemorrágicas Virais apresentarem altas taxas de mortalidade, serem facilmente espalhadas em ambiente hospitalar e serem de difícil diagnóstico (Febre Hemorrágica Viral, 2014) (Febre Hemorrágica Viral, s.d.) (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014). As FHV podem ser descritas como doenças febris agudas que se manifestam por um mal-estar e prostração generalizada, levando à danificação do sistema vascular, comprometendo a capacidade do organismo para se regular visto que são vários os órgãos afetados. Não sendo obrigatória, a maioria destas doenças leva a hemorragias que, por si só, raramente comprometem a vida do doente (Febre Hemorrágica Viral, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

Os vírus que representam as Febres Hemorrágicas Virais apesar de pertencerem a cinco famílias taxonómicas diferentes partilham algumas características como:

1. serem vírus de Ácido Ribonucleico (RNA) e terem envelopes lipídicos;
2. estarem restritos a áreas geográficas onde vivem os hospedeiros dos quais dependem para sobreviver, animais ou insetos chamados de reservatório natural;
3. a ocorrência de surtos não é de fácil previsão, sendo que, ocorrendo em humanos, são esporádicos e irregulares;
4. o Homem não é um reservatório natural, sendo infetado quando entra em contacto com animais infetados ou é picado por um inseto infetado;
5. salvo raras exceções não há tratamentos medicamentosos nem cura e, em algumas situações pode haver transmissão da doença entre humanos (Famílias de Vírus, 2013) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

São então cinco as famílias de vírus que causam as Febres Hemorrágicas Virais: Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae, Flaviviridae e Paramyxoviridae.

- Arenaviridae – estes vírus são zoonóticos, mantidos na natureza por roedores, sendo que cada vírus tem um reservatório natural associado a uma espécie de roedor. Existe apenas uma exceção ao reservatório destes vírus que é o vírus Tacaribe que foi isolado em morcegos e mosquitos. Esta família de vírus inclui, entre outros, aqueles que originam a Febre

de Lassa (Figura 30), a Febre Hemorrágica Argentina e a Febre Hemorrágica Boliviana. Estes vírus são divididos em dois grupos: Velho Mundo ou Complexo Lassa e Novo Mundo ou Complexo Tacaribe, podendo os roedores ser encontrados na Europa, Ásia, África e Américas. O Homem é infetado quando, por um desequilíbrio do ecossistema, contacta com excrementos ou materiais contaminados com excrementos de roedores infetados (Arenaviridae, 2013) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014).

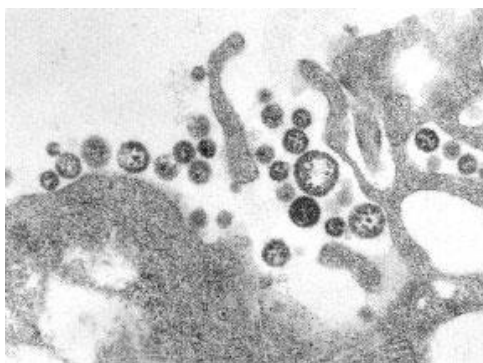


Figura 30 – Imagem microscópica do vírus responsável pela Febre de Lassa
<https://www.cdc.gov/vhf/lassa/>, acedido a 3 de abril de 2017

- Bunyaviridae – esta família de vírus inclui cinco géneros: *Tospovirus* que infetam apenas plantas, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* e *Hantavirus* que infetam o Homem através de roedores, picadas de artrópodes como mosquitos e mordidas de carraças. Dos *Phlebovirus* destaca-se o vírus da Febre do Vale do Rift (Bunyaviridae, 2013). O vírus da Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo (CCHF), pertencente ao género *Nairovirus*, infeta o Homem através da picada da carraça (Figura 31) de animais infetados como veados e ovelhas. É também característica a transmissão entre pessoas através de sangue e fluidos corporais infetados de seres humanos ou animais (Bunyaviridae, 2013) (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014). Os Hantavírus são transmitidos por contacto com roedores infetados e/ou os seus excrementos. O primeiro vírus a ser identificado foi chamado de Hantaan, sendo que a doença é conhecida como Febre Hemorrágica com Síndrome Renal que é descrita no Velho Mundo (Bunyaviridae, 2013) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).



Figura 31 – Carraça responsável pela Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo
<https://www.cdc.gov/vhf/cremean-congo/transmission/index.html>, acedido a 3 de abril de 2017

- Filoviridae – são dois os vírus que pertencem a esta família e que podem causar febres hemorrágicas em humanos e primatas não humanos: o vírus Ébola (Figura 32) e o vírus Marburg (Figura 33). O vírus Marburg foi reconhecido em 1967, em Marburg, na Alemanha, enquanto o vírus Ébola foi identificado em 1976, em comunidades do Zaire e Sudão. Estes vírus são ambos zoonóticos sendo que o Homem é infetado a partir de morcegos de frutas. A transmissão entre humanos também é possível através do contacto com sangue e fluidos corporais de um doente (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Filoviridae, 2014) (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014).

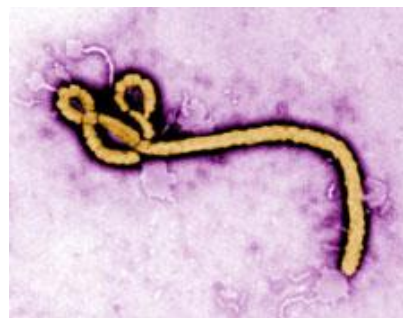


Figura 32 – Imagem microscópica do vírus Ébola
<https://www.cdc.gov/niosh/topics/ebola/>, acedido a 3 de abril de 2017

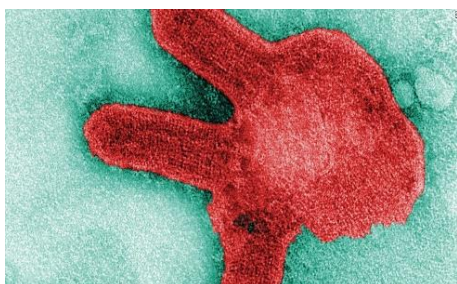


Figura 33 – Imagem microscópica do vírus Marburg
<http://edition.cnn.com/2014/10/07/health/uganda-marburg-death/>, acedido a 3 de abril de 2017

- Flaviviridae – os vírus desta família pertencem todos ao mesmo género, *Flavivirus* sendo causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O mosquito *Aedes aegypti* (Figura 34) é o responsável pela transmissão da Febre Amarela, sendo que os vírus Zika, Dengue, da Febre do Nilo Ocidental e da Encefalite Japonesa também são transmitidos ao Homem através da picada de mosquitos vetores. Através da mordida de carraças o Homem é infetado com os vírus que são responsáveis pela Encefalite Transmitida por Carraças, a Doença de Kyasanur, a Doença de Alkhurma e a Febre Hemorrágica de Omsk (Flaviviridae, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).



Figura 34 – Mosquito responsável pela transmissão do vírus da Febre Amarela
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/diseases/yellow-fever>, acedido a 3 de abril de 2017

- Paramyxoviridae – o vírus do Sarampo, representado na figura 35, e o vírus da Papeira são os dois mais reconhecidos nesta família (Paramyxoviridae, 2014).

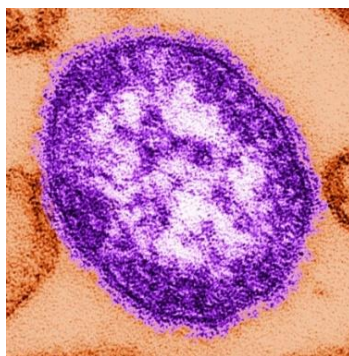


Figura 35 – Imagem microscópica do vírus responsável pelo Sarampo
<https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=10707>, acedido a 3 de abril de 2017

3.6.1. Guia de Ajuda aos Profissionais de Saúde

Em 2016 a OMS elaborou um guia de forma a ajudar os profissionais de saúde a controlar os doentes com Febres Hemorrágicas Virais. Neste guia a OMS focou-se em quatro doenças, por serem aquelas que apresentam maior risco devido à transmissão entre humanos: Ébola, Marburg, Febre de Lassa e Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo (CCHF).

Cada um destes vírus tem como reservatório natural um animal, sendo que o Homem é infetado quando contacta com esses animais, vivos ou mortos, ou então quando os consome crus ou malcozinhados. A partir daqui é possível a transmissão da doença entre pessoas, nomeadamente durante a prestação de cuidados de saúde ou funerais, em que há o contacto com sangue ou fluidos corporais infetados, como vómitos, suor ou excrementos. Os familiares, os cuidadores e os profissionais de saúde tornam-se grupos de risco devido ao contacto próximo. Outra forma de transmissão das doenças entre humanos passa por relações sexuais com homens doentes, visto que os vírus Lassa, Marburg e Ébola permanecem no sémen até três meses após a recuperação clínica. Pode também haver transmissão por contacto com objetos reutilizados contaminados com fluidos corporais, nomeadamente materiais médicos como agulhas, utensílios utilizados na alimentação e lençóis. Está também descrita a transmissão do vírus do Ébola através da amamentação, sendo que, embora não esteja claro por quanto tempo o vírus permanece no leite, é desaconselhável que mulheres doentes ou com suspeitas de doença amamentem.

A gravidade da doença vai depender:

- da capacidade do sistema imunitário do doente para combater a doença;
- do modo de transmissão;
- da dose infetante;
- do tempo a que o doente esteve exposto ao vírus;
- da fase da doença em que esta se encontra;
- da estirpe do vírus.

Embora estas doenças sejam agrupadas em Febres Hemorrágicas Virais, a hemorragia não é assim tão comum, sendo que aparece em menos de 20% dos doentes com Febre de Lassa e em menos de 50% dos doentes com Ébola ou Marburg. Por este motivo os profissionais de saúde têm de conseguir identificar um caso de Febre Hemorrágica Viral com base nas outras manifestações clínicas que o doente apresente.

- Ébola e Marburg – com um período de incubação de 2 a 21 dias, estas doenças geralmente começam a manifestar-se como uma síndrome gripal com febre e fraqueza extrema, acompanhadas de cefaleias, anorexia, soluços, artralgias e mialgias. A estes sintomas juntam-se depois náuseas, vômitos e diarreia, podendo haver também disfagia. Aquando hemorragia, esta só aparece em fases mais avançadas da doença.
- Febre de Lassa – o período de incubação é de 6 a 21 dias, tendo a particularidade de que cerca de 80% dos doentes apresenta uma infeção leve em que não há manifestação clínica observável, sendo muitas vezes apenas diagnosticada serologicamente. O inchaço do rosto e do pescoço são sinais clássicos da doença, mas só cerca de 10% dos doentes é que os manifesta. Quando há faringite exsudativa e perda auditiva convalescente a Febre de Lassa torna-se mais evidente, sendo mais facilmente detetada. O vírus, como já referido, é excretado no sémen, sendo também excretado por 3 a 9 semanas após a infeção, na urina.
- Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo – o período de incubação depende da forma como o Homem foi infetado, podendo ir de 3 a 7 dias. A manifestação da doença é súbita incluindo cefaleias, febres altas, vômitos, artralgias, dores abdominais e de costas. Nesta doença a hemorragia é mais comum, sendo que começa nos primeiros 2 a 3 dias após infeção, podendo durar até 2 semanas. Os locais mais comuns de hemorragia são o nariz, o útero, o trato respiratório e o sistema gastrointestinal, sendo assim detetadas epistaxe, menorragia, hemoptise e hematémese (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014).

3.6.2. Diagnóstico das Febres Hemorrágicas Virais

Muitas vezes há a confirmação de um surto de Febres Hemorrágicas Virais devido à morte de profissionais de saúde que assistem doentes em estado grave ou que morrem de repente. Conseguir facilmente distinguir perante qual FHV é que estamos é um processo difícil devido às manifestações clínicas, na maioria das vezes, não serem específicas, sendo, por isso, de extrema importância os testes laboratoriais (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014). Na Figura 36 é possível ver consequências das FHV, mas que, por muitas vezes serem manifestações tardias, não permitem um diagnóstico mais precoce.

Os profissionais de saúde devem considerar como suspeita de FHV qualquer doente que apresente um estado febril grave acompanhado de evidências de envolvimento vascular como petéquias, hipotensão postural, rubor da face e tórax. Há que ter em conta o detalhe de uma possível viagem do doente para países que se saibam ser endémicos para as doenças. Nestas situações os exames laboratoriais são úteis, mas não são esclarecedores visto que cada doença tem as suas particularidades, dependendo da fase em que se encontra (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).



Figura 36 – Consequências de uma FHV: à esquerda hemorragia subconjuntival e à direita extensos hematomas

http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947417336, acedido a 3 de abril de 2017

Para se poder confirmar um diagnóstico de Febre Hemorrágica Viral há três testes laboratoriais possíveis, visto que a maioria dos doentes apresenta uma virémia detetável. Estes testes podem ser feitos com amostras de sangue, seja soro ou plasma, que podem ser frescas ou congeladas. O teste escolhido para confirmar o diagnóstico, de entre os três testes, é aquele que melhor se adequa à fase da doença para a qual há suspeita. Durante a fase aguda da doença é utilizado o PCR que dá indicação da presença do vírus no sangue ou nos tecidos. Na fase de convalescença da doença, num máximo de 8 a 12 semanas após o início da mesma, opta-se pela deteção de anticorpos IgM, através de ELISA, que demonstram uma infeção recente. Passados meses ou anos da fase aguda da doença como os anticorpos podem persistir, pode-se fazer a deteção de anticorpos IgG que permitem confirmar uma infeção passada. Durante a colheita e manuseamento das amostras devem ser tomadas todas as precauções de forma a evitar novas infeções, visto que estes vírus são altamente infecciosos (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

3.6.3. Tratamento das Febres Hemorrágicas Virais

O tratamento das Febres Hemorrágicas Virais é muito complicado visto que estas doenças não são totalmente compreendidas, assim como os medicamentos antivirais específicos são limitados, aliado ao facto de não haver um consenso de opinião quanto ao tratamento mais adequado (National Guidelines for Recognition & Management of Viral Haemorrhagic Fevers, 2015). O mais importante no tratamento destas doenças é minimizar o risco de infeção e fornecer ao doente os cuidados médicos necessários. Durante o tratamento é preciso dar cuidados de suporte ao doente, sendo que a hospitalização deve ser rápida, mas cuidada, de forma a não provocar mais danos no sistema vascular. Por isso, sempre que possível, devem ser evitados cateteres e outras administrações intravenosas (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). De forma a monitorizar a progressão da doença e ajudar os médicos no tratamento, ao longo do tempo são feitos testes laboratoriais hematológicos, à função hepática, entre outros. Nas FHV é comum os doentes desenvolverem anemia que é contrariada com a transfusão de concentrados de glóbulos vermelhos. Para controlar a Coagulação Intravascular Disseminada pode ser administrada heparina, sendo que este fármaco além de necessitar de monitorização deve ser administrado logo no início dos sintomas. Esta administração, no entanto, não é comum de ser feita porque, para a maioria dos casos, aquando o diagnóstico de FHV, já não é possível administrar heparina visto já estar presente o evento hemorrágico (National Guidelines for Recognition & Management of Viral Haemorrhagic Fevers, 2015) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997). Em específico para o tratamento da Febre de Lassa e Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo pode ser administrada ribavirina, um antiviral. Mesmo com este tratamento as taxas de mortalidade destas doenças continuam altas (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014).

3.6.4. Prevenção e Controlo das Infeções

É de extrema importância que perante um caso de Febre Hemorrágica Viral sejam tomadas todas as precauções, de forma a prevenir novas infeções e controlar a infeção já existente (Figura 37). Se todas as precauções forem tomadas é possível evitar a transmissão das doenças e conter um possível surto. Algumas medidas a implementar passam por lavar bem as mãos, limpar e desinfetar todos os equipamentos utilizados no tratamento dos doentes, manusear os lençóis infetados com luvas, eliminar os resíduos de uma forma segura e não reutilizar instrumentos médicos infetados. Limitar o acesso ao doente e rotular de forma clara

todas as amostras do mesmo, para serem analisadas, são também procedimentos de extrema importância. Em todo o processo de prestação de cuidados os profissionais de saúde devem estar vestidos com equipamentos de proteção individual, como luvas, máscara e bata, e muito importante, devem ser treinados de forma a atuar para tentar conter o surto (Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker, 2014) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).



Figura 37 – Exemplos de medidas a adotar e a evitar, divulgadas à população, no surto de Ébola de 2014, de forma a prevenir a transmissão do vírus

<http://eboladelara.weebly.com/treatment-andor-prevention.html>, acedido a 4 de abril de 2017

3.6.5. As Febres Hemorrágicas Virais como Armas Biológicas

Os vírus que fazem parte do grupo das Febres Hemorrágicas Virais são considerados potentes armas biológicas, principalmente se estes forem libertados em países não endémicos. Visto que estes vírus causam doenças com altas taxas de mortalidade e morbilidade, a sua utilização como armas biológicas torna um possível ataque num grave problema de saúde pública. Estes vírus têm a particularidade de serem muito estáveis no sangue por longos períodos de tempo, permitindo-lhes serem isolados semanas depois da amostra de sangue de um doente ter sido recolhida e armazenada à temperatura ambiente ou no frigorífico (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

São várias as características dos vírus das Febres Hemorrágicas Virais que os tornam excelentes armas biológicas:

- são altamente infecciosos, tendo uma dose infetante baixa, bastando 1 a 10 microrganismos;
- são estáveis como aerossóis, tornando fácil a sua disseminação por via aérea;
- as vacinas que existem contra os mesmos não estão disponíveis ou estão disponíveis de forma limitada;
- provocam um grande pânico e medo na população em geral;
- são poucas as opções de tratamento que existem;
- estes vírus podem ser produzidos em laboratório em grandes quantidades (VHF: Agentes e Patogénese, 2012) (Vírus da Febre Hemorrágica como Armas Biológicas, 2012) (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

4. Consequências de um Ataque Bioterrorista

O objetivo do Bioterrorismo não é necessariamente provocar o maior número de mortos ou feridos, sendo que, se isso acontecer, a dimensão do ataque tornar-se-á inevitavelmente dramática. Um ataque bioterrorista pode simplesmente ser executado para criar o pânico, para mostrar à população que esta é um alvo fácil e que um acontecimento destes é passível de ser executado sem grandes dificuldades. As consequências destes ataques são várias, podendo ser, entre outras, de nível psicológico, ambiental e económico (Ózsvári, Kasza, & Lakner, 2017) (The Economic, Political, and Social Impacts of Bioterrorism, 2006).

As consequências psicológicas são talvez as mais devastadoras que advêm de um ataque bioterrorista porque provocam ansiedade, medo, terror e depressão nas pessoas que são atingidas e/ou nos seus familiares, muitas vezes por meses ou anos. Por exemplo, os efeitos colaterais de algumas doenças como o Antraz Cutâneo, a Varíola e a Peste Bubónica que, devido a poderem desfigurar o corpo trazem consigo sequelas para o resto da vida, são das consequências psicológicas mais marcantes. Os indivíduos que atuam logo após um ataque bioterrorista, como bombeiros, socorristas, polícias, entre outros, são também dos mais afetados devido a presenciarem situações devastadoras e traumatizantes (Anderson & Bokor, 2012). Depois dos ataques com esporos de *Bacillus anthracis* em 2001, nos Estados Unidos, foram vários os países a ficar alerta devido ao pânico que estes ataques geraram na população (Figura 38). Este pânico levou a que fossem feitas várias denúncias sobre ‘pó branco’ em aviões ou cartas, denúncias que se revelaram serem brincadeiras, mas que não deixaram a população menos apreensiva (Braga, 2011). As consequências psicológicas resultantes de um ataque bioterrorista não são só as imediatas em que, perante o ataque, as pessoas têm medo de ser infetadas, ficam agitadas ou andam sempre preocupadas com os seus familiares. As consequências tardias são também preocupantes visto que a população, por não se esquecer do ataque pelo qual passou, anda sempre alerta com medo de um novo ataque, o que, em muitos casos, condiciona a vida quotidiana.



Figura 38 – Funcionário dos correios a ser desinfetado aquando o ataque com esporos de *Bacillus anthracis* nos Estados Unidos, em 2001
<http://www.npr.org/2011/02/15/93170200/timeline-how-the-anthrax-terror-unfolded>, acedido a 6 de abril de 2017

Outra das grandes consequências de um ataque bioterrorista são os efeitos negativos a nível da economia. Nos Estados Unidos, depois dos ataques de 2001, foram gastos 27 milhões de dólares pela Agência de Proteção Ambiental para limpar os edifícios do Capitólio, para além de que as atividades na Câmara dos Deputados e no Senado foram interrompidas (Anderson & Bokor, 2012). Não são só os gastos para desinfetar os locais alvo dos ataques que são contabilizados, são também tidas em conta as consequências nos mercados financeiros e o facto de o país diminuir as receitas com o turismo. O aumento da compra de produtos farmacêuticos para o tratamento da doença resultante do ataque e os gastos na prestação de cuidados de saúde são também incluídos, uma vez que há doenças que exigem tratamentos delicados e muitas vezes prolongados. Quem, de certa forma, beneficia com um ataque bioterrorista são as indústrias farmacêuticas, uma vez que aumentam as vendas de antibióticos, antidepressivos, entre outros medicamentos, que são imprescindíveis para o tratamento das doenças e/ou tratamento das consequências psicológicas (Braga, 2011).

É muito importante ter em mente que o ataque pode não ser direccionado diretamente ao Homem, mas sim a animais e plantas e, nesses casos, as consequências para a economia do país podem também ser devastadoras. Se houver um ataque em que vários rebanhos venham a morrer ou a ficar doentes, a única alternativa pode ser o abate dos animais e, com esse abate, a economia do país pode ter grandes prejuízos. Estes prejuízos podem advir de a carne vendida e exportada ser uma grande fonte de rendimentos. O mesmo acontece se destes rebanhos houver uma grande dependência para a produção de lãs, couros ou até medicamentos que, com o

ataque, fica comprometida. O prejuízo com as plantas é o mesmo ou ainda pior, tendo em conta que, atualmente, estas são produzidas de forma a serem todas geneticamente iguais, o que faz com que a plantação tenha toda o mesmo destino. No caso dos animais, alguns podem conseguir sobreviver visto que estes não são produzidos por engenharia genética, o que lhes permite ter diferentes mecanismos de sobrevivência. O que aconteceu em Queensland, na Austrália, em 1984 demonstra a fragilidade da economia de um país aquando um ataque bioterrorista. Houve uma denúncia, por parte de um prisioneiro, ameaçando os gados de serem atacados com febre aftosa se certas medidas nas prisões não fossem conseguidas. As autoridades acabaram por perceber que a ameaça era falsa, mas esta serviu para o Governo perceber que as consequências económicas seriam enormes, uma vez que em Queensland existia cerca de 60% da indústria de carne australiana (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).

As consequências médicas têm sobretudo a ver com o número de feridos e mortos que resultam do ataque bioterrorista, sendo que este número vai depender, em muito, do microrganismo que é utilizado (Figura 39). As consequências vão depender se o microrganismo escolhido tem capacidade para provocar muitos mortos e/ou feridos ou se é um microrganismo que foi escolhido mais para provocar alarme social. Por exemplo, não se pode comparar um ataque bioterrorista com *Salmonella entérica*, que provoca a Salmonelose, com um ataque bioterrorista com esporos de *Bacillus anthracis* que provoca o Antraz. A Salmonelose é uma doença muito mais simples de diagnosticar e tratar, o que faz com que o ataque tenha mais como objetivo alarmar a população do que provocar mortos. Estas consequências a nível médico têm principalmente a ver com diagnósticos e tratamentos tardios, devido a serem utilizados microrganismos que estão na origem de doenças raras e, como tal, a grande maioria dos profissionais de saúde não as conhece. Os diagnósticos tardios advêm não só da inexistência de casos reais, mas também da falta de conhecimento das doenças. Este desconhecimento impossibilita que as equipas médicas estejam aptas para diagnosticar casos raros da forma mais rápida possível para que, assim, se minimize o número de mortos e/ou feridos.



Figura 39 – Unidade de isolamento para um doente com Ébola, o que encarece o tratamento da doença
<http://www.bbc.com/news/uk-scotland-34483584>, acedido a 6 de abril de 2017

Em relação às consequências ambientais, estas têm a ver com o local onde foi perpetuado o ataque. Muitos dos microrganismos utilizados como armas biológicas num ataque podem permanecer no meio ambiente, como por exemplo nos solos, por longos períodos de tempo, o que leva à questão ‘o que deve ser feito ao local de ataque?’. A esta questão só há duas respostas: o local fica interditado, por vezes por anos, proibindo qualquer pessoa de lá viver, ou é permitido aos habitantes que voltem a morar no local sendo que são proibidas quaisquer plantações no mesmo. A segunda hipótese é mais difícil de concretizar, a não ser que haja uma vigilância diária muito apertada, visto que, pelo facto de os solos ainda estarem contaminados, pode haver ressurgimento da doença.

Para ajudar a combater e/ou a prevenir as consequências de um ataque bioterrorista, os farmacêuticos têm um papel muito importante devido aos seus conhecimentos de química, farmacologia, fisiopatologia, toxicologia, entre outros. Com estes conhecimentos os farmacêuticos podem integrar comités de farmácia e terapêutica para desenvolver planos, de forma a organizar os stocks de medicamentos que existem para tratar as doenças resultantes de um possível ataque. Os farmacêuticos podem também participar nos comités que trabalham para controlar as infeções, através do seu contributo para estabelecer políticas e procedimentos que auxiliem no saber agir perante um ataque bioterrorista. Durante o ataque bioterrorista os farmacêuticos podem colaborar com as equipas médicas na escolha dos medicamentos mais adequados para a doença. Além destas ajudas, estes profissionais podem ajudar nas equipas que tentam educar os cidadãos sobre as medidas a tomar e evitar, assim como ajudar os trabalhadores das equipas de descontaminação sobre alguns dos procedimentos a seguir (Anderson & Bokor, 2012).

5. Modo de Atuação perante um Ataque Bioterrorista

Desde os ataques com esporos de *Bacillus anthracis* nos Estados Unidos da América, em setembro de 2001, todo o Mundo ficou alerta para um possível novo ataque e Portugal não foi exceção. Como consequência das ameaças e incidentes que existiram no país, em sequência dos ataques americanos, Portugal elaborou uma Diretiva Nacional para Incidentes envolvendo Agentes Nucleares, Radiológicos, Biológicos e/ou Químicos (NRBQ) onde estava descrito o modo de atuação, em território português. Esta diretiva permaneceu até outubro de 2010, data em que se percebeu que o documento já não estava atualizado no modo de atuação em caso de ataques com as armas acima referidas. Por este motivo, elaborou-se uma nova diretiva, a Diretiva Operacional Nacional (DON) N° 3 – NRBQ, que permanece em vigor até hoje. Embora no nosso país não hajam muitos episódios envolvendo agentes biológicos, percebeu-se que esse motivo não era válido para não haver um documento que auxiliasse as equipas de intervenção no modo de atuação. O objetivo da DON N°3 passa por assegurar que em caso de ataque são mobilizados os meios e recursos necessários, humanos e técnicos, de uma forma eficiente, eficaz e apropriada, de forma a garantir que há uma rápida resposta. Este documento abrange todo o território continental, assim como todas as entidades e organizações que estão envolvidas nos processos de proteção e socorro em emergências que envolvam agentes NRBQ.

Sempre que haja um ataque com armas biológicas num país estrangeiro, mas que traga consequências além-fronteiras, as informações desse ataque são transmitidas pelas autoridades do Estado onde o ataque ocorreu. Em Portugal, as informações são recebidas pela Direção Geral de Saúde (DGS) e pela Autoridade Nacional de Proteção Civil (ANPC) por intermédio do sistema RAS-BICHAT (Sistema de Alerta Rápido para Ataques Biológicos e Químicos) da União Europeia. É depois obrigação da ANPC, sob a tutela política do Ministério da Administração Interna, em colaboração com as outras entidades nacionais envolvidas para intervir nestas situações, desenvolver as ações que são consideradas relevantes. O objetivo é garantir que a população portuguesa seja informada dos acontecimentos, assim como das medidas que devem ser adotadas para que esta se possa proteger.

Tendo consciência de que num ataque envolvendo agentes biológicos é de extrema importância avaliar rapidamente a situação e reconhecer os locais alvo do ataque, foram constituídas as Equipas de Reconhecimento e Avaliação da Situação (ERAS) NRBQ. Estas equipas têm como tarefa fazer uma rápida avaliação da situação, além de reconhecerem o local do ataque, sendo que estas informações são reportadas ao escalão superior. Na fase inicial de

avaliação é estabelecido um perímetro de segurança de, pelo menos, 50 metros sendo que, depois de se confirmar a existência de um agente biológico o perímetro é ajustado pela equipa especializada. As informações recolhidas pela ERAS NRBQ são na grande maioria o fator determinante para que os meios complementares de intervenção sejam acionados.

Quando qualquer cidadão alerta os centros ‘112’, os Corpos de Bombeiros ou as Centrais das Forças e Serviços de Segurança com informações sobre uma situação suspeita de ataque bioterrorista, estas são transmitidas ao Comando Distrital de Operações de Socorro (CDOS). Esta transmissão de informação é feita com recurso à Ficha de Notificação Inicial (FNI) sendo que o seu preenchimento é faseado. O destinatário do primeiro alerta apenas deve preencher os campos com os dados que lhe tenham sido disponibilizados no momento do alerta. Após o preenchimento da FNI deve ser, de imediato, enviada uma cópia ao CDOS da área da ocorrência. Quando recebe a Ficha de Notificação Inicial, o CDOS passa-a à Equipa de Avaliação e Reconhecimento da Situação NRBQ, sendo que esta deve preencher a Ficha de Reconhecimento (FR).

Perante um ataque bioterrorista em Portugal, a entidade responsável por coordenar as operações é a Autoridade Nacional de Proteção Civil, sendo que depois são várias as entidades intervenientes nestas operações, sejam elas de proteção ou de socorro:

- Autoridade Nacional de Proteção Civil (ANPC)
- Guarda Nacional Republicana (GNR)
- Polícia de Segurança Pública (PSP)
- Polícia Judiciária (PJ)
- Forças Armadas (FA) – Exército
- Regimento de Sapadores de Bombeiros de Lisboa (RSB)
- Batalhão de Sapadores Bombeiros do Porto (BSB)
- Companhia de Bombeiros Sapadores de Setúbal (CBSS)
- Companhia de Bombeiros Sapadores de Coimbra (CBSC)
- Bombeiros Voluntários de Santa Maria da Feira (BV SMF)
- Restantes Corpos de Bombeiros (CB)
- Instituto de Meteorologia (IM)

- Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM)
- Direcção-Geral da Autoridade Marítima/Polícia Marítima (DGAM)
- Cruz Vermelha Portuguesa (CVP)
- Direcção-Geral da Saúde (DGS)
- Instituto Nacional de Medicina Legal (INML)
- Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP (INSA, IP)
- Instituto Nacional dos Recursos Biológicos, IP – Laboratório Nacional de Investigação Veterinária (INRB, IP/LNIV)
- Serviço de Informações de Segurança (SIS)
- Câmaras Municipais / Serviços Municipais de Protecção Civil (SMPC)

Todas estas entidades têm de se organizar e cooperar entre si, de modo a que sejam seguidas as prioridades de ação que permitem perceber a dimensão do ataque e pôr em prática os procedimentos necessários (Figura 40). As prioridades de ação são as seguintes:

1. Mobilizar para o Teatro de Operações (TO) isto é, o local onde se concentram as forças militares, os meios que sejam adequados para se poder confirmar a presença de agentes biológicos e, consequentemente, classificar o ataque como bioterrorista;
2. Através das Forças de Segurança, e com o apoio das entidades técnicas especializadas, garantir que são implementadas as medidas de segurança no local, nomeadamente a delimitação e a manutenção de um perímetro de segurança;
3. Garantir que no Teatro de Operações é rapidamente montado um Posto de Comando Operacional Conjunto (PCOC) que permita assegurar que há, em permanência, o comando e controlo da situação, integrando o apoio técnico necessário para serem tomadas as decisões;
4. Garantir que são implementadas as medidas de protecção necessárias quer para os operacionais envolvidos, quer para a população em geral;
5. Garantir que, sempre que necessário, é feita a montagem e operação de linhas de descontaminação;

6. Assegurar que o local alvo do ataque é permanentemente monitorizado;
7. Garantir que se averiguam todas as pessoas que possam ter estado em contacto com a fonte de contaminação;
8. Através do INEM garantir que é feita a triagem e a estabilização médica das vítimas no local, assim como o seu transporte para as unidades de saúde adequadas. Devem ser protegidos todos os bens transportados pelas vítimas, para que estes possam ser alvo de investigação criminal e de recolha de vestígios;
9. Assegurar os procedimentos necessários para uma eventual evacuação da população na área afetada pelo ataque bioterrorista, ou outras medidas que sejam necessárias;
10. Garantir que desde o início das operações para resolver o incidente as Câmaras Municipais, nomeadamente os SMPC, estão envolvidos;
11. Assegurar que, através dos Órgãos de Polícia Criminal (OPC), é feita uma correta análise da situação no que respeita à origem da mesma, avaliando possíveis atos negligentes ou intencionais;
12. Garantir as condições necessárias para a recolha de todos os eventuais vestígios que possam servir como prova de um possível ato negligente ou intencional;
13. Garantir a correta atuação com as vítimas mortais, respeitando os procedimentos forenses, assegurando a articulação entre as várias entidades competentes. O objetivo é criar as condições necessárias para que se realizem os procedimentos técnicos que permitem identificar os cadáveres.

Para demonstrar que estas ações resultam em caso de ataque e de forma a validar e adequar melhor os procedimentos operacionais, são testados os pressupostos nos quais a DON Nº 3 assenta. Este teste é feito através de exercícios periódicos, com cenários que permitem mimetizar um ataque bioterrorista a nível municipal, distrital ou nacional (Directiva Operacional Nacional Nº3 - NRBQ, 2010).

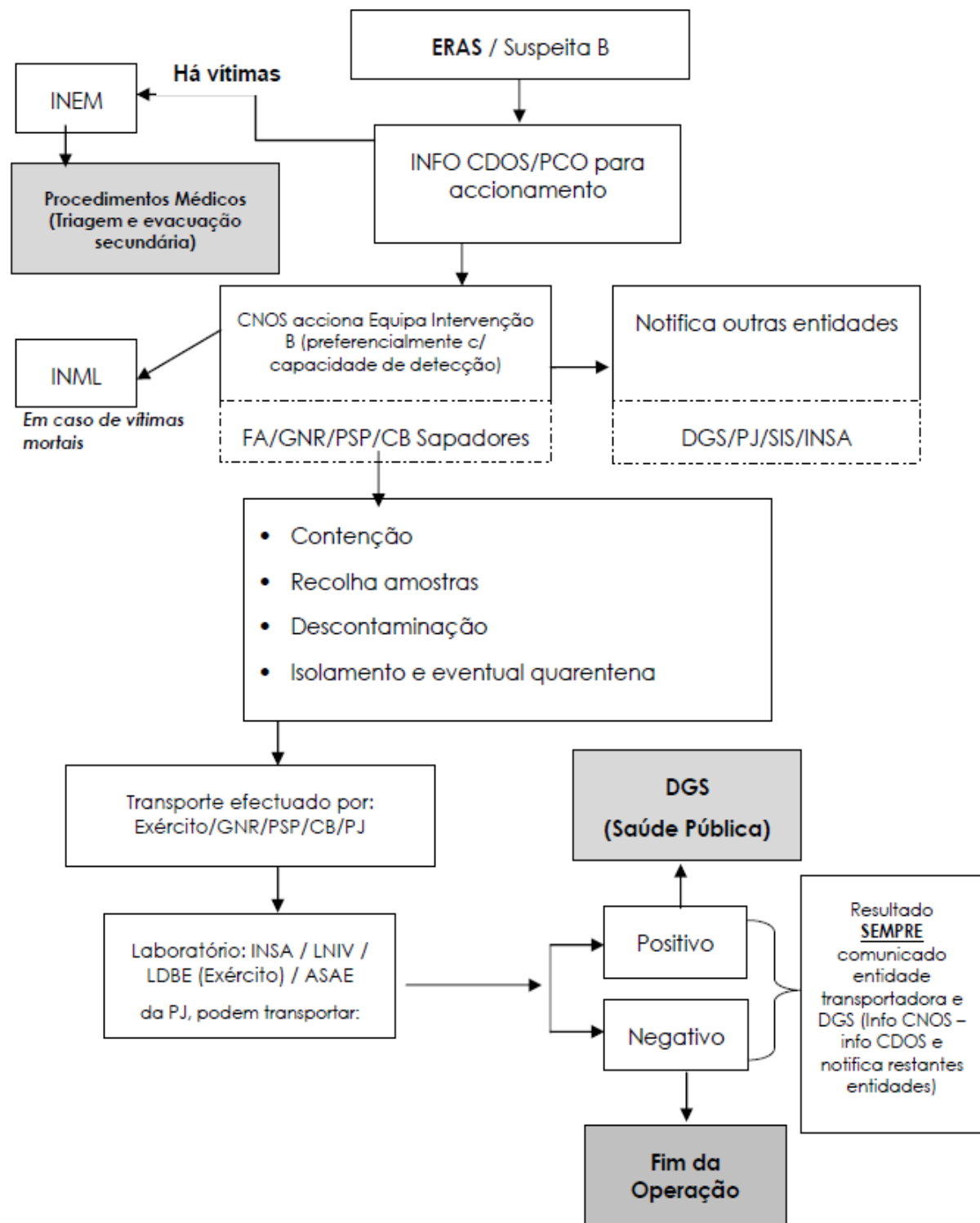


Figura 40 – Esquema que ilustra o Procedimento e as Instruções de Coordenação, durante um possível ataque bioterrorista em Portugal
Diretiva Operacional Nacional N° 3

6. Armas Biológicas vs Armas Químicas vs Armas Nucleares

As armas biológicas, químicas e nucleares são consideradas Armas de Destruição em Massa devido a partilharem características como serem altamente mortais, serem facilmente lançadas contra a população e serem acessíveis. Esta acessibilidade é devida ao facto de estas armas poderem ser produzidas e utilizadas por indivíduos mal-intencionados cujo objetivo é provocar efeitos catastróficos. Por estes motivos, todas estas armas, individualmente ou combinadas, apresentam um sério risco quando usadas de forma maldosa, o que faz com que todos os Governos estejam em alerta permanente (Falkenrath, Newman, & Thayer, 1998). As armas nucleares são consideradas as mais destrutivas sendo que, em certas circunstâncias, as armas biológicas podem conseguir o mesmo efeito devastador ou, um efeito ainda maior. Por exemplo, em condições favoráveis, uma bomba de hidrogénio de 1 megaton – unidade que permite quantificar a energia que é libertada em explosões – poderia provocar entre 570 000 a 1 900 000 vítimas. Uma bomba de 100 kg de esporos de *Bacillus anthracis* poderia provocar entre 1 a 3 milhões de vítimas. As armas químicas são as menos devastadoras, em comparação com as outras, sendo precisos 100 kg de gás Sarin concentrado para provocar cerca de 8 000 vítimas (Ózsvári, Kasza, & Lakner, 2017) (Siegrist, 1999).

Em relação às condições para se produzirem estas armas, as infraestruturas necessárias são diferentes, sendo que são mais exigentes para a produção de armas nucleares. Para se produzir uma arma nuclear é precisa uma infraestrutura única, com uma tecnologia muito avançada. Neste caso as instalações têm de ser específicas para a produção destas armas, o que faz com que estas sejam facilmente observáveis e reconhecidas (Figura 41). No caso da produção de armas químicas e biológicas as instalações, de uma forma geral, exigem tecnologias menos avançadas e, como tal, menor investimento monetário. Estas armas podem ser produzidas em instalações já existentes onde pode estar sediada, por exemplo, uma indústria química ou um laboratório, o que faz com que as instalações não sirvam para a exclusiva produção destas armas. Enquanto que no caso das armas nucleares se prova que as instalações servem para a sua produção, o mesmo não acontece com as instalações para produção de armas químicas e biológicas. Estas instalações passam despercebidas uma vez que é difícil comprovar que aquele local serve para a produção de armas e que não é um local de pesquisa, uma vez que o equipamento utilizado em ambas as funções é semelhante (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997).



Figura 41 – Instalações, na Coreia do Norte, onde se produzem armas nucleares
<https://www.usnews.com/news/articles/2016-06-08/north-korea-restarts-nuclear-bomb-plutonium-production>,
acedido a 10 de abril de 2017

Relativamente ao efeito das armas, as armas nucleares são aquelas que têm um efeito imediato, em segundos, ao passo que as armas químicas têm um efeito entre minutos a horas. Já as armas biológicas têm um efeito mais tardio, entre dias a semanas, dependendo do microrganismo.

Em relação à proteção do atacante (Figura 42), esta é possível no caso de serem utilizadas armas químicas ou biológicas, através da utilização de fatos protetores (Sidell, Takafuji, & Franz, 1997) (Ózsvári, Kasza, & Lakner, 2017). Em termos de alcance das várias armas, isto é, a capacidade que estas têm para se dispersarem e provocar danos, as armas nucleares são aquelas que têm o maior alcance, podendo destruir, em segundos, uma cidade inteira. Este poder destrutivo demonstra o porquê de, no caso de ataque com armas nucleares, o atacante não ter como se defender. As armas químicas alcançam mais pessoas consoante a direção do vento, visto que são mais frequentemente propagadas por aerossóis, enquanto que as armas biológicas conseguem atingir uma maior extensão geográfica, dependendo também da forma de disseminação do microrganismo em causa (Cirincione, Wolfsthal, & Rajkumar, 2005) (Ózsvári, Kasza, & Lakner, 2017).



Figura 42 – Equipamento característico aquando um ataque com armas químicas
<http://news.nationalgeographic.com/news/2013/08/130828-chemical-weapons-syria-attack-military-action-science-world/>, acedido a 10 de abril de 2017

No caso das armas biológicas, são várias as pessoas que podem ser afetadas, desde veterinários a médicos, passando por indivíduos que estão a passear por um jardim ou que estão a fazer exercício físico num determinado local. Tudo depende do microrganismo usado e, mais uma vez, da via de disseminação escolhida. Num ataque com armas biológicas é preciso ter em conta que não são só as pessoas na zona do ataque que são afetadas, uma vez que há doenças que se transmitem entre humanos. No caso das armas químicas, são afetadas as pessoas que estejam no local onde o químico é lançado, juntamente com os trabalhadores das equipas de resgate, como bombeiros e polícias, uma vez que acorrem ao local de ataque. Como já referido anteriormente, no caso das armas nucleares sabe-se que vão ser afetadas todas as pessoas na zona onde a arma é lançada e, em algumas situações, pessoas que estão a quilómetros de distância da zona do ataque. Por este motivo não é possível prever todos os locais que poderão ser afetados e, com isso, não é possível prever quais as pessoas que poderão ser afetadas. Num ataque com armas nucleares não é possível, nem útil, isolar as pessoas infetadas porque serão pessoas que mais tarde desenvolverão algum tipo de doença oncológica ou que, devido à explosão da arma nuclear, ficam com graves queimaduras na pele. O não isolamento das pessoas infetadas também acontece no caso das armas químicas, uma vez que a transmissão entre humanos não é normal. Só no caso de ataques com armas biológicas é que o isolamento dos infetados é de extrema importância para minimizar as transmissões entre humanos, sendo que este isolamento depende da doença em causa (Ózsvári, Kasza, & Lakner, 2017).

Se num ataque com armas biológicas o isolamento das pessoas é importante, já os locais alvo de ataque são de difícil reconhecimento e, por isso, são de difícil encerramento, se

é que este é possível. No caso de ataque com armas químicas o local onde foi libertado o químico é facilmente bem detetado e fechado, sendo que a desinfecção é muito importante para evitar novos casos (Ózsvári, Kasza, & Lakner, 2017). O local alvo de um ataque com armas nucleares torna-se inutilizado e inabitado, uma vez que os solos e o ar ficam contaminados com grandes quantidades de radiação.

Em termos de utilização, as armas nucleares são as menos prováveis de serem utilizadas devido às consequências catastróficas que advêm de um ataque, assim como ao facto de estarem constantemente sob vigilância. Por contrário, as armas químicas são as mais fáceis de serem utilizadas. Devido a essa facilidade as armas químicas são aquelas que, ainda hoje no século XXI, são usadas como armas de guerra (FEMA). As armas biológicas têm um grande potencial para serem utilizadas, como demonstra a História, porque podem provocar várias mortes deixando todas as infraestruturas intactas, evitando os danos colaterais económicos que advêm da necessidade de as reabilitar (Siegrist, 1999).

7. Conclusão

Desconhecido por muitos e ignorado por outros, o Bioterrorismo é uma forma de ataque tão séria como qualquer outra, devendo-lhe ser dado o crédito que foi ganhando ao longo dos anos. Mesmo olhando para o Passado não é possível prever o Futuro, no entanto é possível aprender com a História e, assim, prevenir novos ataques com armas biológicas. Com o conhecimento dos ataques registados até hoje, e de modo a minimizar as consequências de um novo ataque, uma das prioridades dos Governos deveria ser a elaboração de normas que permitissem ajudar as equipas de intervenção num ataque bioterrorista. Estas normas deveriam ainda permitir auxiliar a população que não sabe como agir perante um ataque.

Os microrganismos mais letais e temidos são também os menos acessíveis e fáceis de manipular, no entanto, devido a já terem sido utilizados como armas biológicas, nada nos garante que estes não voltem a ser utilizados no futuro. Dos seis agentes biológicos pertencentes à categoria A, segundo o CDC, o microrganismo responsável pela Varíola é o único que se encontra guardado em laboratório sobre grandes medidas de vigilância. Sendo assim, um surto de Varíola só se inicia perante uma grave falha na vigilância do laboratório que detém este microrganismo. O mesmo não acontece com as outras cinco doenças que podem ser responsáveis por surtos a qualquer momento e de uma forma completamente inesperada, visto que os microrganismos responsáveis pelas mesmas se encontram naturalmente no meio ambiente. Um ataque bioterrorista com microrganismos da categoria A é improvável, visto que têm de estar reunidas várias condições para que o surto se inicie, mas não é impossível. Por este motivo é de extrema importância a atenção dada a estes microrganismos porque, uma vez iniciado um surto, é muito difícil contê-lo. Esta contenção é dificultada pela falta de precisão no conhecimento do local onde o surto teve início, mas também pelo atraso nos diagnósticos e tratamentos das doenças. Este atraso no diagnóstico das doenças advém de os profissionais de saúde não estarem treinados para atuar nestas situações nem sequer terem experiência em reconhecer a maioria destas doenças.

Embora a sociedade, de uma forma geral, nem saiba que o Bioterrorismo existe, este está presente nas mais simples tarefas diárias como, por exemplo, a confeção dos alimentos. Como foi apresentado nesta dissertação, o Bioterrorismo pode ter as mais variadas formas de disseminação, podendo ter como alvo algo essencial para a vida humana, como é o caso da ingestão de água.

O Mundo já está atento ao uso de armas químicas e nucleares, no entanto ainda continua ‘adormecido’ no que toca ao uso de armas biológicas. É preciso informar a população sobre o Bioterrorismo e quais as consequências, de forma a que esta passe a estar mais atenta ao uso de armas biológicas, tal como está atenta ao uso das outras Armas de Destruição em Massa.

Bibliografia

Almeida, L. M. (2007). Doenças Emergentes e Bioterrorismo. Referência, 5, pp. 37-48.

Almeida, M. E. (2007). O desenvolvimento biológico em conexão com a guerra. PHYSIS: Revista de Saúde Coletiva, 17(3), pp. 545-564.

Anderson, P. D., & Bokor, G. (2012). Bioterrorism: Pathogens as Weapons. Journal of Pharmacy Practice, 25(5), 521-529.

Anthrax in humans and animals. (2008). World Health Organization, 4^a. Obtido em 20 de Março de 2017, de OMS: http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax_webs.pdf

Antraz Cutâneo. (21 de Julho de 2014). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/anthrax/basics/types/cutaneous.html>

Antraz Gastrointestinal. (21 de Julho de 2014). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/anthrax/basics/types/gastrointestinal.html>

Antraz Inalatório. (21 de Julho de 2014). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/anthrax/basics/types/inhalation.html>

Antraz por Injeção. (21 de Julho de 2014). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/anthrax/basics/types/injection.html>

Antraz: a ameaça. (20 de Março de 2017). Obtido de CDC: <https://www.cdc.gov/anthrax/bioterrorism/threat.html>

Antraz: Agente e Patogénese. (1 de Maio de 2013). Obtido em 20 de Março de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/anthrax>

Antraz: Diagnóstico. (1 de Setembro de 2015). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/anthrax/basics/diagnosis.html>

Antraz: Informação Básica. (2015 de Setembro de 2015). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov anthrax/basics/>

Antraz: Prevenção. (14 de Janeiro de 2016). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov anthrax/medical-care/prevention.html>

Antraz: Sintomas. (23 de Julho de 2014). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov anthrax/basics/symptoms.html>

Antraz: Sintomas. (23 de Julho de 2014). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov anthrax/basics/symptoms.html>

Antraz: Tratamento. (14 de Janeiro de 2016). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov anthrax/medical-care/treatment.html>

Antraz: Uso como Arma Biológica. (1 de Maio de 2013). Obtido em 20 de Março de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/anthrax#overview&1-3>

Arenaviridae. (18 de Junho de 2013). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/arenaviridae.html>

Armas Biológicas. (s.d.). Obtido em 15 de Março de 2017, de UNODA: <https://www.un.org/disarmament/wmd/bio/>

Barras, V., & Greub, G. (Junho de 2014). History of biological warfare and bioterrorism. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), pp. 497–502.

Bellamy, R., Paton, N. I., Barkham, T., & Leo, Y. S. (2001). Bioterrorism: Key Facts About Anthrax, Smallpox, Plague and Botulism. *SMA News*, Vol.33, No.11, p. 5.

Botulismo. (Dezembro de 2016). Obtido em 27 de Março de 2017, de WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/en/>

Botulismo. (8 de Maio de 2017). Obtido em 10 de Maio de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/botulism/>

Botulismo: Diagnóstico e Tratamento. (8 de Maio de 2017). Obtido em 10 de Maio de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/botulism/testing-treatment.html>

Botulismo: Informação para Profissionais de Saúde. (19 de Abril de 2017). Obtido em 10 de Maio de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/botulism/health-professional.html>

Botulismo: Prevenção. (8 de Maio de 2017). Obtido em 10 de Maio de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/botulism/prevention.html>

Botulismo: Sintomas. (8 de Maio de 2017). Obtido em 10 de Maio de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/botulism/symptoms.html>

Botulismo: Vigilância. (18 de Abril de 2017). Obtido em 10 de Maio de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html>

Braga, G. C. (10 de Fevereiro de 2011). Bioterrorismo: Proposta de um Plano de Contigência Hospitalar a Implementar Face a uma Ameaça. 27-54. (I. d. Salazar, Ed.) Porto, Portugal. Obtido em 5 de Março de 2017, de <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/50109/2/TESE%20Bioterrorismo.pdf>

Bunyaviridae. (14 de Novembro de 2013). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/bunyaviridae.html>

Cabral, C., & Pita, J. R. (2015). 3. Cinquenta anos do Programa Nacional de Vacinação em Portugal (1965-2015). Em *Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade* (pp. 1-32). Coimbra.

Cardoso, D. R., & Cardoso, T. A. (2011). Bioterrorismo: dados de uma história recente de riscos e incertezas. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(supl. 1), pp. 821-830.

Carvalho, I. L., Núncio, M., & Morais, J. D. (2009). TULARÉMIA. *Acta Médica Portuguesa*, 22(3), pp. 281-290.

CBRNE - Botulism Medication. (21 de Abril de 2015). Obtido em 8 de Julho de 2017, de Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/829125-medication>

Cirincione, J., Wolfsthal, J., & Rajkumar, M. (2005). *Deadly Arsenals: Nuclear, Biological, and Chemical Threats* (2^a ed.). Washington.

Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker. (13 de Abril de 2014). Obtido em 3 de Abril de 2017, de WHO: https://www.unicef.org/cbsc/files/VHF_pocket_book_Guinea-2014.pdf

Comunicado. (26 de Setembro de 2015). Obtido em 10 de Maio de 2017, de DGS: <http://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral/comunicado-conjunto.aspx>

Cordeiro, R., Pelerito, A., & Núncio, S. (2014). Carbúnculo: uma doença rara em Portugal? Obtido em 20 de Março de 2017, de INSA: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2344/3/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_9_2014_artigo7.pdf

Dhaked, R. K., Singh, M. K., Singh, P., & Gupta, P. (Novembro de 2010). Botulinum toxin: Bioweapon & magic drug. Obtido em 27 de Março de 2017, de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3028942/>

Directiva Operacional Nacional N°3 - NRBQ. (18 de Outubro de 2010). Autoridade Nacional de Protecção Civil. Lisboa, Portugal.

Ellis, J., Oyston, P. C., Green, M., & Titball, R. W. (Outubro de 2002). Tularemia. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, 15(4), pp. 631–646.

Falkenrath, R. A., Newman, R. D., & Thayer, B. A. (1998). *America's Achilles' Heel: Nuclear, Biological, and Chemical Terrorism and Covert Attack*. Cambridge.

Famílias de Vírus. (18 de Junho de 2013). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/index.html>

Febre Hemorrágica Viral. (s.d.). Obtido em 3 de Abril de 2017, de WHO: http://www.who.int/topics/haemorrhagic_fevers_viral/en/

Febre Hemorrágica Viral. (29 de Janeiro de 2014). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/>

FEMA. (s.d.). Radiological Material and Nuclear Weapons. Obtido em 10 de Abril de 2017, de http://doc.nv.gov/uploadedFiles/docnvgov/content/About/Human_Resources/SAAT.M6.V.060111.ppt

Filoviridae. (7 de Abril de 2014). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/filoviridae.html>

Flaviviridae. (1 de Abril de 2014). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/flaviviridae.html>

História da Varíola. (30 de Agosto de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html>

Jansen, H. J., Breeveld, F. J., Stijnis, C., & Grobusch, M. P. (Junho de 2014). Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), pp. 488–496.

Jernigan, D. B., Raghunathan, P. L., Bell, B. P., Brechner, R., Bresnitz, E. A., & al., e. (Outubro de 2002). Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax, United States, 2001: Epidemiologic Findings. *Emerging Infectious Diseases*, 8(10), pp. 1019-1028.

Judd, K., Young, J., Lesperance, A., & Malone, J. (14 de Maio de 2010). Treatment of Anthrax Disease Frequently Asked Questions. Obtido em 20 de Março de 2017, de PACIFIC NORTHWEST NATIONAL LABORATORY: http://www.pnl.gov/main/publications/external/technical_reports/PNNL-18710.pdf

Kortepeter, M. G., & Parker, G. W. (Julho-Agosto de 1999). Potential Biological Weapons Threats. *Emerging Infectious Diseases*, 5(4), pp. 523-527.

National Guidelines for Recognition & Management of Viral Haemorrhagic Fevers. (2015). Obtido em 4 de Abril de 2017, de <http://www.health.gov.za/index.php/component/phocadownload/category/277-ebola?download=1164:vhf-guideline-final-7-dec-2015>.

Neto, C., Silva, A., Cardoso, L., Silva, S., & Barreira, J. L. (2009). Botulismo: um receio latente. *NASCER E CRESCER*, Vol.18, No.1, pp. 25-28.

Nigam, P. K., & Nigam, A. (Janeiro-Março de 2010). BOTULINUM TOXIN. Obtido em 27 de Março de 2017, de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856357/>

O Programa de Erradicação da Varíola. (Maio de 2010). Obtido em 24 de Março de 2017, de WHO: <http://www.who.int/features/2010/smallpox/en/>

O que é a Varíola? (7 de Junho de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/about/index.html>

Ózsvári, L., Kasza, G., & Lakner, Z. (2017). 3.2. Historical and economic aspects of bioterrorism. Em M. Daróczi, E. Robak, & S. Vinogradov, *Management, Organizations and Society* (pp. 179-186). Budapeste: Agroinform.

Paramyxoviridae. (26 de Fevereiro de 2014). Obtido em 3 de Abril de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/virus-families/paramyxoviridae.html>

Patočka, J., Šplíno, M., & Měrka, V. (2005). BOTULISM AND BIOTERRORISM: HOW SERIOUS IS THIS PROBLEM? *ACTA MEDICA (Hradec Králové)*, 48(1), pp. 23-28.

Peste. (s.d.). Obtido em 22 de Março de 2017, de WHO: <http://www.who.int/csr/disease/plague/en/>

Peste. (10 de Setembro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/>

Peste. (Abril de 2017). Obtido em 22 de Março de 2017, de WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/>

Peste: Diagnóstico. (14 de Setembro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/diagnosis/index.html>

Peste: Ecologia e Transmissão. (14 de Setembro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/transmission/index.html>

Peste: História. (14 de Setembro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/history/index.html>

Peste: Perguntas Frequentes. (14 de Setembro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/faq/index.html>

Peste: Prevenção. (14 de Setembro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/prevention/index.html>

Peste: Recursos para Clínicos. (5 de Outubro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/healthcare/clinicians.html>

Peste: Sintomas. (14 de Setembro de 2015). Obtido em 22 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/plague/symptoms/index.html>

Peste: Uso como Arma Biológica. (27 de Fevereiro de 2013). Obtido em 22 de Março de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/plague#overview&1-3>

Princípios Básicos da Vacina contra a Varíola. (7 de Junho de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/vaccine-basics/who-gets-vaccination.html>

Protocolo de Genebra. (s.d.). Obtido em 15 de Março de 2017, de UNODA: <https://www.un.org/disarmament/wmd/bio/1925-geneva-protocol/>

Rambauske, D., Cardoso, T. A., & Navarro, M. B. (2014). Bioterrorismo, riscos biológicos e as medidas de biossegurança aplicáveis ao Brasil. *PHYSIS: Revista de Saúde Coletiva*, 24(4), pp. 1181-1205.

Saraiva, M., Cunha, I. C., Bonito, C. C., Pena, C., Toscano, M. M., Lopes, T. T., . . . Calhau, M. A. (2013). O primeiro caso de botulismo infantil em Portugal. No.5, 2ª série, pp. 17-18.

Saraiva, M., Cunha, I. C., Bonito, C. C., Pena, C., Toscano, M. M., Lopes, T. T., . . . Calhau, M. A. (2013). O primeiro caso de Botulismo Infantil em Portugal. Obtido em 22 de Março de 2017, de INSA: http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/PublicacoesRepositorio/Documents/observacoesN52013_artigo6.pdf

Section VIII-A: Bacterial Agents. (s.d.). Obtido em 20 de Março de 2017, de CDC: https://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/bmbl5_sect_viii_a.pdf

Sidell, F. R., Takafuji, E. T., & Franz, D. R. (1997). *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, D. C.: Borden Institute Walter Reed Army Medical Center.

Siegrist, D. W. (Julho-Agosto de 1999). The Threat of Biological Attack: Why Concern Now? *Emerging Infectious Diseases*, 5(4), pp. 505-508.

Stern, J. (Julho-Agosto de 1999). The Prospect of Domestic Bioterrorism. *Emerging Infectious Diseases*, 5(4), pp. 517-522.

The Economic, Political, and Social Impacts of Bioterrorism. (2006). Obtido em 6 de Abril de 2017, de THE MILKEN INSTITUTE: http://binet-repository.weebly.com/uploads/2/1/0/0/21005390/measuringtodayterroristthreat_68p.pdf

Tipos de Botulismo. (8 de Maio de 2017). Obtido em 10 de Maio de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/botulism/definition.html>

Toxina Botulínica como Arma Biológica. (9 de Abril de 2012). Obtido em 27 de Março de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/botulism#overview&1-3>

Tratamento e Profilaxia. (18 de Novembro de 2014). Obtido em 20 de Março de 2017, de EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500049399.pdf

Tularémia. (s.d.). Obtido em 29 de Março de 2017, de WHO: <http://www.who.int/topics/tularemia/en/>

Tularémia. (27 de Setembro de 2016). Obtido em 29 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/>

Tularémia: Diagnóstico e Tratamento. (26 de Outubro de 2015). Obtido em 29 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/diagnosistreatment/index.html>

Tularémia: para Clínicos. (27 de Setembro de 2016). Obtido em 29 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/clinicians/index.html>

Tularémia: Perguntas Frequentes. (26 de Outubro de 2015). Obtido em 29 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/faq/index.html>

Tularémia: Prevenção. (26 de Outubro de 2015). Obtido em 29 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/prevention/index.html>

Tularémia: Sinais e Sintomas. (26 de Outubro de 2015). Obtido em 29 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/signssymptoms/index.html>

Tularémia: Transmissão. (26 de Outubro de 2015). Obtido em 29 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/transmission/index.html>

Tularémia: Uso como Arma Biológica. (6 de Setembro de 2013). Obtido em 29 de Março de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/tularemia#overview&1-3>

Vacinas contra a Variola. (s.d.). Obtido em 24 de Março de 2017, de WHO: <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/vaccines/en/>

Variola. (s.d.). Obtido em 24 de Março de 2017, de WHO: <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en/>

Variola: Epidemiologia. (24 de Fevereiro de 2014). Obtido em 24 de Março de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/smallpox#overview&1-2>

Variola: Noções Básicas sobre Vacinas. (7 de Junho de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/vaccine-basics/index.html>

Variola: Prevenção e Tratamento. (7 de Junho de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/prevention-treatment/index.html>

Variola: Quem deve Receber Vacinação. (7 de Junho de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/vaccine-basics/who-gets-vaccination.html>

Variola: Sinais e Sintomas. (7 de Junho de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/symptoms/index.html>

Variola: Transmissão. (7 de Junho de 2016). Obtido em 24 de Março de 2017, de CDC: <https://www.cdc.gov/smallpox/transmission/index.html>

Variola: Uso como Arma Biológica. (24 de Fevereiro de 2014). Obtido em 24 de Março de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/smallpox#overview&1-3>

VHF: Agentes e Patogénese. (21 de Junho de 2012). Obtido em 4 de Abril de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/vhf>

Vírus da Febre Hemorrágica como Armas Biológicas. (21 de Junho de 2012). Obtido em 4 de Abril de 2017, de CIDRAP: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/vhf#overview&1-3>

WHO Guidelines On Tularaemia. (29 de Março de 2007). Obtido de CDC: <https://www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf>