

# BACILLUS ANTHRACIS: A AMEAÇA DE UMA GUERRA BACTERIOLÓGICA<sup>1</sup>

Felipe Sparrenberger<sup>2</sup>

Ângela Taneja<sup>3</sup>

Elisandro Batisti de Camargo<sup>4</sup>

Geórgia Gambá<sup>5</sup>

Giselle Caon de Souza<sup>6</sup>

José Afonso Ribeiro Ramos Filho<sup>7</sup>

## O ANTRAZ

### Resumo:

**Introdução:** O antraz é uma doença infecciosa de elevada letalidade com grande interesse histórico. Descrita na Bíblia, foi um dos primeiros microorganismos identificados por Koch. Recentemente adquiriu grande interesse por sua potencialidade de uso em ataques de bioterrorismo.

**Objetivos:** Revisar a literatura sobre a entidade clínica denominada antraz, enfocando aspectos clínicos, microbiológicos, de diagnóstico e de tratamento, bem como formas de prevenção primária e secundária.

**Métodos:** Foi realizada uma busca em toda a base de dados do *Medline* até o ano 2001, usando como palavras-chave o descritor anthrax.

**Resultados:** Foram localizados cinquenta e três artigos de revisão. Destes foram selecionados alguns artigos de interesse para elaborar este de revisão.

**Conclusão:** A prevenção secundária (pós-exposicional) deve ser iniciada precocemente. O medicamento de escolha é a ciprofloxacina. Uma vez expostos, os indivíduos assintomáticos, além de receber a antibioticoterapia via oral, também têm que receber pelo menos as três primeiras doses de vacina de antraz. Caso tenham aparecido sinais de doença, a forma cutânea pode ser tratada oralmente, ao passo que, na doença por inalação, é essencial que sejam administradas altas doses de antibióticos parenterais e cuidados em unidade de terapia intensiva.

**Descritores:** 1. Antraz, 2. Bacillus Anthracis, 3. Bioterrorismo.

### Abstract:

**Introduction:** The Anthrax is an infectious disease with high lethality and a big historic interest. Described in the Bible, it was one of the primaries microorganisms identified by Koch. Recently Anthrax acquired a high interest due to its potential use in bioterrorists attacks.

**Objective:** To review the literature about the clinical entity named Anthrax, focusing on clinical and microbiological aspects, of diagnosis and treatment; also primary and secondary forms of prevention.

**Methods:** A search was done in all the data of Medline until 2001 using as keyword the identified Anthrax.

---

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Curso de Graduação em Medicina da Fundação Regional de Blumenau (FURB)

<sup>2</sup> Mestre em Epidemiologia, Professor da FURB

<sup>3</sup> Aluno do Curso de Graduação em Medicina da FURB

<sup>4</sup> Aluno do Curso de Graduação em Medicina da FURB

<sup>5</sup> Aluno do Curso de Graduação em Medicina da FURB

<sup>6</sup> Aluno do Curso de Graduação em Medicina da FURB

<sup>7</sup> Aluno do Curso de Graduação em Medicina da FURB

**Results:** 53 review's articles were found. From these articles some interesting of them were selected in order to built this review article.

**Conclusions:** The secondary prevention (post-exposure) must be started very early. The medicine chosen is ciprofloxacin. Once exposed, the asymptomatic person besides receiving the oral antibiotic therapy, also has to receive at least three primary doses of anthrax's vaccine. If some signs of the illness have already appeared, the skin can be treated orally, but if the illness is caused by inhalation then it is essential to administrate high doses of parenterals antibiotics and treatment in the intensive care unity.

**Key words:** 1. Antraz, 2. Bacillus Anthracis, 3. Bioterrorism

## INTRODUÇÃO

O antraz, nome mais conhecido, ou carbúnculo pela CID-10, é uma doença causada por um bacilo gram-positivo, que pode assumir a forma de esporo. É uma enfermidade que acomete principalmente carneiros e o gado em geral, mas, em algumas circunstâncias naturais, pode atingir o homem. O nome da infecção tem origem no termo grego *antrakus*, que significa carvão. Foi assim denominado devido às lesões negras de sua forma cutânea.<sup>1</sup>

Esta doença atinge o homem de três formas diferentes: a forma cutânea, que é a mais comum e é pouco agressiva, com acometimento mais localizado, a forma inalatória, que é a mais agressiva, podendo levar o indivíduo infectado à morte em poucos dias e a forma gastrointestinal, que é causada pela ingestão de carnes contaminadas com o *Bacillus anthracis*.<sup>2</sup>

Trata-se de uma doença de grande interesse histórico. Possivelmente suas primeiras descrições datam de 1941 a.C.,<sup>2</sup> quando o agente teria sido responsável por duas pragas que afligiram o antigo Egito.

O poeta e cientista grego Virgil legou-nos ricos detalhes sobre a doença: “Se qualquer um usar uma roupa feita com uma lã infectada, seus membros logo serão atacados por pápulas inflamatórias e um horrível exsudato, e se ele demorar muito para retirar o material, uma violenta infecção cobrirá as partes onde este entrou em contato”.<sup>2</sup>

Em 1877, Koch relatou o crescimento do *Bacillus anthracis* in vitro e induziu a doença em animais saudáveis pela inoculação com culturas puras destes bacilos e tornou a recuperar as bactérias do organismo do animal doente. Estavam satisfeitas todas as condições dos postulados de Koch para que a bactéria fosse apontada como agente causal da moléstia. Na mesma época, John Bell reconheceu a forma inalatória do antraz e, pela formulação de padrões para a desinfecção da lã, foi possível reduzir a incidência desta doença na Inglaterra.<sup>2</sup>

Greenfield, Toussaint e Pasteur foram os pioneiros na vacinação do antraz.<sup>2</sup>

Na II Guerra Mundial, as armas biológicas foram o foco de pesquisas em países como Japão, Alemanha, EUA, entre outros.<sup>3</sup> Ao final da guerra, os EUA já tinham estocado 5000 bombas de antraz. A pesquisa e o desenvolvimento desta área continuaram até que o presidente Nixon fechou o programa e ordenou que todo o arsenal fosse destruído, em 1973. A Convenção Internacional de Armas Biológicas proibiu o seu uso, em 1975. No entanto, a pesquisa deste ramo continuou, tanto em alguns países que assinaram o tratado, quanto em outros que não o assinaram.<sup>1</sup>

Antes da Guerra do Golfo, as forças armadas americanas foram intensivamente treinadas para a guerra biológica, porque se suspeitava de que o Iraque tivesse um arsenal de armas biológicas. Em torno de 150.000 soldados foram vacinados com o toxóide do antraz. Em 1991, o Iraque admitiu para o comitê de inspetores das Nações Unidas que havia conduzido pesquisas para o uso ofensivo do antraz.<sup>2</sup>

A ocorrência natural do antraz é extremamente rara em seres humanos. No período de 1980 a 1998, apenas quatro casos foram reportados nos EUA. Registrou-se apenas duas

epidemias de antraz inalatório. A primeira ocorreu em 1937, em uma fábrica de lã de cabra em Manchester, New Hampshire, EUA. Um total de nove casos de antraz foi registrado, sendo que destes, cinco foram de antraz inalatório e causaram quatro óbitos. Os outros casos foram da forma cutânea da doença.<sup>4</sup>

A segunda epidemia ocorreu em 1979, em Sverdlovsk (atual Ekaterimburg) na Rússia. O acidente ocorreu em um laboratório militar de microbiologia, em uma tentativa frustrada de “aerossolizar” o *Bacillus anthracis*. Setenta e sete casos ocorreram nos seus arredores com uma letalidade de 86%. O período de incubação variou de um a quarenta e três dias.<sup>4</sup>

Nas últimas duas décadas do século XX, vários autores alertaram a comunidade mundial sobre os riscos de uma guerra biológica, na qual o antraz, conjuntamente com a varíola e a toxina botulínica, seriam os agentes com maior potencial de uso.<sup>2</sup>

Os recentes atos de terrorismo ocorridos nos EUA confirmam as previsões destes autores e justificam a importância do conhecimento deste mal.

## MICROBIOLOGIA

O agente causador do antraz é a bactéria *Bacillus anthracis*, um bacilo de grandes dimensões, encapsulado, gram-positivo, imóvel, que, em sua forma esporulada, mede de 1 a 1,5 micrômetros por 3 a 10 micrômetros. Ela se desenvolve dentro de um animal infectado e o diagnóstico é feito através da cultura do sangue ou dos tecidos infectados. A esporulação somente ocorre quando a forma vegetante é exposta em uma atmosfera e as condições são desfavoráveis para a continuação de sua multiplicação nesta forma.<sup>5</sup>

Os esporos podem sobreviver por até duzentos anos. São bastante resistentes ao calor e a desinfetantes químicos. A sua destruição ocorre em uma temperatura ao redor de 140 graus Celsius, mantida por três horas. Sobrevivem 70 horas em uma solução de cloreto de mercúrio a 0,1%. Apresentam a propriedade de permanecer viáveis por longos períodos em derivados animais, no solo e no meio industrial. A cápsula polipeptídica e as toxinas são os fatores de virulência do bacilo.<sup>5</sup>

As condições do solo que favorecem a viabilidade *Bacillus anthracis*, no solo, são: pouca depressão no solo, pouca erosão, profundezas rica em aluviais, pH entre 6 e 8, nutrição adequada (presença de nitrogênio e material orgânico), alta umidade relativa do ar (maior do que 20%), temperatura variando entre 10 a 45 graus Celsius (ótima entre 20-30 graus Celsius) e a presença de alguns cátions, como cálcio e outros.<sup>6</sup>

Alguns fatores climáticos, como tempestades ou primavera chuvosa com verão seco, podem reativar o foco de antraz no solo.<sup>6</sup> A ação do homem manipulando a terra (preparando o solo para ser usado como pasto, ou realizando obras de engenharia, como açudes, rodovias, ferrovias, diques ou fundações para casas e indústrias) também pode produzir este efeito.<sup>6</sup>

Após o início da contaminação, a infectibilidade só pode ser mantida através do reabastecimento de um ciclo biótico-abiótico. Durante a fase biótica, o *Bacillus anthracis* se reproduz em animais e, quando os hospedeiros morrem, os esporos de antraz são liberados no ambiente. Durante a fase abiótica, estes esporos persistem no solo, principalmente em sua forma inativa. A persistência do antraz na terra não está somente relacionada com a alta resistência dos seus esporos, mas também a sua capacidade de formar um ciclo biológico natural, germinação na forma vegetativa, multiplicação e reesporulação. Portanto, o *Bacillus anthracis* é parte da flora normal da terra que serve como uma área incubadora ou uma área de concentração. O seu papel como um reservatório natural e fonte de infecção por *Bacillus anthracis* são de extrema importância.<sup>6</sup>

## FORMAS CLÍNICAS

Como já foi mencionado, a doença apresenta-se sob três formas clínicas: inalatória, cutânea e gastrointestinal.

A - ANTRAZ INALATÓRIO: a inalação de esporos (partículas de 1 a 5  $\mu\text{m}$ ) para dentro de espaços alveolares é seguida por ativação de macrófagos que ingerem os esporos, alguns dos quais sofrem lise e destruição. Os esporos sobreviventes são transportados via linfática para linfonodos do mediastino. O período de incubação após a exposição varia de um a seis dias. Após a germinação, a doença cursa rapidamente: a replicação bacteriana libera toxinas, levando à hemorragia, edema e necrose. Broncopneumonia típica não ocorre. Estudos de necropsia realizados após o acidente de Ekaterimburg demonstraram linfadenite torácica hemorrágica e hemorragia mediastinal em todos os pacientes, metade dos quais apresentaram também meningite hemorrágica. Estes estudos pós-morte revelaram em onze dos quarenta e dois pacientes examinados, uma lesão pneumônica focal, hemorrágica e necrótica, análoga ao Complexo de Ghon, associado à tuberculose. O quadro clínico divide-se em dois estágios. No primeiro ocorrem manifestações inespecíficas, como febre, dispnéia, tosse, cefaléia, vômito, calafrios, fraqueza muscular, dor abdominal e torácica, com duração de algumas horas até poucos dias. No segundo estágio ocorre desenvolvimento súbito de febre, dispnéia, diaforese e choque. Linfadenopatia maciça e expansão do mediastino levam a estridores em alguns casos; mais da metade dos pacientes desenvolvem meningite hemorrágica com meningismo, delírio e obnubilação. Cianose e hipotensão progridem rapidamente, a morte ocorre dentro de horas. Nos casos fatais, o intervalo médio entre o início dos sintomas e a morte é de três dias. As alterações metabólicas que ocorrem paralelamente à deterioração do quadro clínico são: hipocalcemia, hipoglicemia profunda, hipercalemia, depressão e paralisia do centro respiratório, hipotensão, anóxia, alcalose respiratória e acidose terminal.<sup>7</sup>

B - ANTRAZ CUTÂNEO: ocorre após deposição do organismo em pele com solução de continuidade. Segue-se a germinação dos esporos nos tecidos da pele e a produção de toxinas que resulta em edema local. Uma mácula ou pápula pruriginosa inicial amplia-se em úlcera circular no segundo dia; logo, vesículas de um a três mm podem aparecer, com descarga clara ou serossangüínea, contendo numerosos microorganismos. A lesão caracteriza-se por diminuição da sensação dolorosa, depressão e escara negra, freqüentemente associada com edema local extenso. A escara seca, descasca e cai nas próximas uma ou duas semanas, deixando cicatriz permanente, se o tratamento não for feito de forma correta. Linfangite e linfadenite dolorosa podem ocorrer em associação com sintomas sistêmicos.<sup>7</sup>

C. ANTRAZ GASTROINTESTINAL: inicia dois a cinco dias após ingestão de carne contaminada. Existem duas formas, ambas raras. Na forma intestinal são acometidos mais freqüentemente íleo terminal e ceco, ocorrendo severa dor abdominal, hematêmese, melena e/ou hematoquezia, ascite e ocasionalmente diarreia aquosa profusa.<sup>7</sup> A variante orofaríngea apresenta-se como úlcera oral ou esofágica, podendo ocorrer linfadenopatia regional, edema e sépsis.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Testes rápidos de detecção, como o PCR, ainda não estão amplamente difundidos. O diagnóstico pode tornar-se aparente através do reconhecimento astuto de um achado radiológico inusual, identificação microbiológica ou achados patológicos específicos. Um alargamento do mediastino em Rx de tórax de paciente com evidência de sintomas gripais é sugestivo de antraz de inalação e exige ação imediata. Linfadenite necrosante hemorrágica em adulto previamente saudável é patognomônico de antraz inalatório. Meningite hemorrágica aumenta a suspeita de infecção pelo antraz.<sup>7</sup>

O teste microbiológico mais utilizado é a hemocultura, que demonstra crescimento do organismo em 6 a 24 horas, com diagnóstico presuntivo em 12 a 24 horas e o confirmatório em um a dois dias. Cultura do escarro e gram não são usados para diagnóstico, devido à falta de processo pneumônico. Se a suspeita é de antraz cutâneo, gram e cultura do fluido vesicular confirmarão o diagnóstico.<sup>7</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Após adentrar no organismo, o bacilo prolifera e apresenta-se resistente à fagocitose leucocítica (por uma ação capsular) acumulando-se nas lesões. Se o sistema de defesa do organismo falhar e não contiver a infecção, a bactéria penetra no sistema linfático e começa a multiplicar-se. A bacilemia e a concentração de toxinas na circulação aumentam rapidamente, cursando com febre, coma e morte dentro de poucas horas.<sup>2</sup> No período que antecede à morte ocorre um aumento dramático do número de bactérias.

A resistência à infecção pelos esporos depende da habilidade do hospedeiro responder à invasão. Em animais resistentes, o sítio da infecção torna-se infiltrado por grande número de leucócitos, o que não ocorre com animais susceptíveis. A toxina do *Bacillus anthracis* é composta por três tipos de proteínas que agem sinergicamente: PA= antígeno protetor (fator II), que pode prevenir a formação do edema; EF= fator de edema (fator I) e LF = toxina letal (fator III). O fator III sozinho ou em combinação com o fator I não é tóxico, mas quando combinado com o fator II torna-se tóxico.<sup>8</sup> Os níveis de toxinas são proporcionais ao número de bactérias presentes. Inicialmente, o hospedeiro está hábil a conter a infecção sob controle, entretanto, horas antes da morte, o hospedeiro entra em crise, na qual esta habilidade é perdida, levando à anóxia e falência respiratória (bacteremia maciça). A crise ocorre por destruição dos macrófagos do hospedeiro com liberação de substâncias tóxicas (lise de macrófagos). A ação de LF sobre os macrófagos leva à liberação de superóxidos (a lise pode ser prevenida com a adição de antioxidantes). Durante a infecção, a interleucina-1beta e outras citocinas podem acumular-se em altas concentrações dentro dos macrófagos. Quando a concentração de toxinas atinge um máximo, ocorre a lise dos macrófagos, com maciça liberação de citocinas no corpo.<sup>8</sup>

## VACINAS

A prevenção primária do antraz depende fundamentalmente das vacinas. Desenvolveram-se dois tipos: animal e humana.

Em 1935, Sterne produziu uma vacina animal com a toxina de uma cepa não capsulada (atenuada) que foi administrada com dose única e reforços anuais. Altamente imunogênica e bem tolerada na maioria das espécies, ainda retinha um pouco de sua virulência em cabras e lhamas. Por isto, seu uso foi limitado em seres humanos.<sup>9</sup> Apesar do aprimoramento dos métodos de imunização esta preparação é essencialmente a mesma que a administrada atualmente. A vacina da cepa Sterne atua inibindo a formação da cápsula e sua conseqüente fagocitose e opsonização.

As primeiras vacinas para uso humano foram desenvolvidas em 1940 na União Soviética e em 1950 na Grã-Bretanha e nos Estados Unidos. A vacina americana induz altos níveis de anticorpo somente com PA (antígeno protetor), enquanto que a vacina inglesa induz níveis baixos de anticorpo com PA, mas grandes medidas de anticorpo contra o LF (fator letal) e EF (fator edema).<sup>9</sup> A Rússia e a China utilizaram cepas vivas atenuadas (aerossol, escarificação ou injeção subcutânea), enquanto que as vacinas americana e inglesa cepas mortas.<sup>9</sup>

A vacina americana atualmente utilizada é denominada MDPH-PA (produzida até fevereiro/98 pelo Departamento de Saúde Pública de Michigan) ou MDPH-AVA (vacina adsorvida contra o antraz). É manipulada e distribuída pela BioPort Corporation Lansing.<sup>9</sup>

Está indicada para militares; trabalhadores rurais e industriais que lidam com produtos animais em áreas de alta incidência; veterinários e quando há risco de exposição a esporos.<sup>10</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) não recomenda a vacinação em massa. Assim, recomenda-se a vacinação para os indivíduos que têm um risco elevado de exposição ocupacional ao antraz.

A dose é de 0,5 ml SC em 0,2 e 4 semanas e aos 6,12 e 18 meses, seguidos por reforços anuais.<sup>10</sup>

A vacina apresenta alguns inconvenientes como o grande número de doses e a incidência de reações locais e algumas vezes sistêmicas, principalmente em mulheres.

Quanto às precauções e contra-indicações, a vacinação em mulheres grávidas deve ser realizada somente se o benefício for maior do que o risco. A vacinação durante a amamentação não está contra-indicada. Indivíduos que tiveram reação anafilática após uma dose prévia de AVA ou a algum componente da vacina não devem ser vacinados. Pessoas que tiveram história prévia de infecção pelo bacilo também não devem ser vacinados. A vacinação em doença aguda severa ou moderada deve ser adiada até a recuperação, já os pacientes com doença leve podem receber a vacina.<sup>10</sup>

Nos EUA, duas abordagens em direção a uma melhoria na vacina têm sido feitas. Primeiro, uma vacina de PA puramente química tem sido pesquisada. Segundo, busca-se uma vacina viva com PA que também contenha outros elementos imunogênicos e apresente o antígeno de maneira mais eficaz.<sup>9</sup>

Embora não haja nenhum estudo em humanos que observe especificamente a eficácia de vacinas contra o antraz inalatório, diversos estudos em animais existem.<sup>11</sup>

A utilização da imunização contra o antraz, na pré-exposição e pós-exposição, como instrumento na guerra biológica tornou-se extremamente importante. Assim, inúmeras pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de alcançar a vacina ideal.

## TRATAMENTO

A prevenção secundária (pós-exposicional) é mantida mais sessenta dias e iniciada precocemente. Em adultos, mulheres grávidas e imunodeprimidos, a ciprofloxacina é usada na dose de 500 mg VO a cada 12 horas. A amoxicilina também pode ser usada em caso de sensibilidade positiva (500 mg de 8-8 horas) ou doxiciclina (100 mg VO a cada 12 horas). Para crianças, o tratamento também inclui as mesmas drogas.<sup>7</sup> Uma vez expostos, os indivíduos assintomáticos, além de receber a antibioticoterapia VO, também têm que receber pelo menos as três primeiras doses de vacina de antraz.<sup>7</sup>

Segundo recomendações do CDC, Centro de Controle de Doenças norte-americanas, o uso de penicilina e amoxicilina somente ocorrerá quando houver contra-indicação na administração da ciprofloxacina ou doxiciclina.<sup>12</sup>

Muitas cepas do *Bacillus anthracis* são sensíveis à penicilina, tetraciclina, eritromicina, clindamicina, cloranfenicol, macrolídeos, aminoglicosídeos, relatos de vancomicina e cefalosporinas de primeira geração. Estas drogas administradas oralmente são usualmente efetivas no antraz cutâneo (30 mg/kg de penicilina V em quatro doses iguais por 5-6 dias).<sup>12</sup> O tratamento do antraz cutâneo geralmente previne a progressão da doença sistêmica, embora não possa evitar a formação de cicatriz. A terapia tópica não é usada.<sup>7</sup>

A forma cutânea pode ser tratada oralmente, ao passo que na doença por inalação é essencial que sejam administradas altas doses de antibióticos parenterais e cuidados em unidade de terapia intensiva ao primeiro sinal da doença. Na ausência de informações relativas à sensibilidade antibiótica, o tratamento recomendado atualmente é ciprofloxacina 400mg IV, a cada 8-12 horas ou doxiciclina 200mg IV, seguido de 100 mg IV, a cada 12 horas.<sup>12</sup> O uso de imunoglobulinas deve ser sempre considerado.<sup>12</sup> Em adição à rápida administração de antibióticos, deve-se ficar atento quanto ao desequilíbrio ácido-básico, ventilatório e glicêmico.<sup>7</sup> O tratamento da forma pulmonar somente será efetivo se a doença for reconhecida antes do desenvolvimento da bacteremia.<sup>12</sup> Todas as pessoas com febre ou evidência de doença sistêmica em uma área endêmica para o antraz deverão ser tratadas para essa doença até ser excluída etiologia.<sup>7</sup>

Em crianças, a terapia inicial inclui ciprofloxacina 20-30 mg/ Kg/ dia IV divididas em 2 doses diárias sem exceder 1g/ dia. O tratamento de mulheres grávidas é o mesmo de mulheres adultas não grávidas e o tratamento de pacientes imunodeprimidos é o mesmo de adultos e crianças imunocompetentes. Mas deve-se ter alguns cuidados. As quinolonas devem, em princípio, ser evitadas durante a gestação, assim como as tetraciclina (que podem resultar em hepatopatia para a gestante e retardo do crescimento esquelético no feto).<sup>12</sup> O *Working Group on Civilian Defense*, um grupo de pesquisadores sobre o antraz, composto por vinte e um médicos norte-americanos, recomenda que a doxiciclina pode ser usada em mulheres grávidas como terapia e profilaxia pós-exposição, se o teste de sensibilidade do antibiótico for positivo ou em caso de alergia à penicilina ou ciprofloxacina. Também em crianças, a doxiciclina pode ser usada (exceto em menores de nove anos, devido à interferência no crescimento ósseo e à descoloração dentária) nestas mesmas situações.<sup>7</sup>

Resistência natural do *Bacillus anthracis* ao sulfametoxazol, trimetopim, cefuroxime, cefotaxime sódico, aztreonam e ceftazidime já foram relatadas, não estando, portanto, indicadas estas drogas no tratamento ou na profilaxia pós-exposição.

### Referências:

1. Gordon, SM. The threat of bioterrorism: a reason to learn more about anthrax and smallpox. *Cleve Clin J Med*. 1999;66(10):592-5, 599-600.
2. Shafazand S, Doyle R, Ruoss S, Weinacker A, Raffin TA. Inhalational anthrax: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest*. 1999;116(5):1369-76.
3. Broad WJ. Obtenção é difícil, mas não é impossível. *Folha de São Paulo* 2001 13 out;F2.
4. Watson A, Keir D. Information on which to base assessments of risk from environments contaminated with anthrax spores. *Epidemiol Infect*. 1994;113(3):479-90.
5. Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander AM. Anthrax as a potential biological warfare agent. *Arch Intern Med*. 1998;158(5):429-34
6. Cherkasskiy BL. A national register of historic and contemporary anthrax foci. *J Appl Microbiol*. 1999;87(2):192-5.
7. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *Working Group on Civilian Biodefense*. *JAMA*. 1999;281(18):1735-45.
8. Duesbery NS, Vande Woude GF. Anthrax toxins. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55(12):1599-609.
9. Nass M. Anthrax Vaccine: Model of a Response to the Biologic Warfare Threat. *Anthrax vaccine. Model of a response to the biologic warfare threat*. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13(1):187-208, viii.
10. Modlin JF, Snider Jr DE, Brooks DA et al. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(1):85-100.
11. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson T, Pratt M. The effectiveness and safety of vaccines against human anthrax: a systematic review. *Vaccine*. 1998;16(9-10):880-4.
12. Johns Hopkins Center for Civilian Biodefense Studies in collaboration with the Infectious Diseases Society of America, Anthrax Information for Clinicians, October 24, 2001. (Online). Available: <http://www.hopkins-biodefense.org/anthrax102201.htm> (Out. 28, 2001)

Rua General Arthur Koehler, 363/12 – Vila Nova.  
89012-580 Blumenau – SC  
**sparrenb@furb.br**