

EPIDEMIA DA VACA LOUCA

Méd. Vet. João Carlos Camargo Pimentel (autor)

Cati – Regional Agrícola de São Paulo

jccpimentel@cati.sp.gov.br

INTRODUÇÃO

A **Doença ou Mal da Vaca Louca** é conhecida tecnicamente como Encefalopatia Espongiforme Bovina (ECB) - optamos por usar a abreviatura inglesa, BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy), como é conhecida internacionalmente.

A BSE é uma das várias Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (TSE, - "Transmissible Spongiform Encephalopathy") causadas por um novo tipo de agente de doença, o príon patogênico, em várias espécies animais (incluindo a humana).

As TSE são grupos de doenças cuja compreensão é dificultada por várias razões. Uma delas é exatamente a complexidade do comportamento do agente. Um agente de comportamento tão estranho que:

- ✓ embora não sendo vivo, se multiplica no hospedeiro causando sua morte.
- ✓ que, embora sendo totalmente semelhante quimicamente a uma proteína normalmente codificada pelo próprio código genético do hospedeiro, "surge" algumas vezes como "do nada", a partir de uma mudança aleatória em sua conformação espacial normal e causa uma doença fatal.
- ✓ que, sendo ingerido por outro indivíduo, pode causar várias TSE específicas em diversas espécies animais, após períodos de tempo extremamente longos (vários anos ou mesmo décadas após a ingestão) cuja presença mais freqüente em algumas famílias de seres humanos e em algumas linhagens de animais mimetiza o comportamento de doenças genéticas.
- ✓ que resiste a temperaturas e a radiações de alta energia capazes de destruir todos os outros agentes de doenças já conhecidos.

Além disso, a compreensão desse problema de saúde necessita de certos conceitos relacionados às doenças animais e humanas, seja individualmente ou populacionalmente.

TRANSMISSIBILIDADE

Podemos dividir as doenças em dois grandes grupos:

- ✓ as causadas por agentes inanimados ("não-vivos") e
- ✓ as causadas por agentes vivos.

DOENÇAS CAUSADAS POR DEFICIÊNCIAS MINERAIS NA ALIMENTAÇÃO.

O fornecimento de sal mineral aos bovinos nada mais é que uma tentativa de prevenir uma série de deficiências minerais. A falta de fósforo e/ou de cálcio na alimentação, por exemplo, causa dificuldade de crescimento nos animais jovens. A falta de cobalto causa emagrecimento e falta de apetite.

Da mesma maneira que a falta, o excesso de um nutriente pode prejudicar. Envenenamentos podem ser causados pelo uso inadequado de substâncias químicas usados no manejo do gado (como inseticidas, carrapaticidas e mesmo medicamentos), das pastagens (inseticidas, fungicidas, herbicidas) e de instalações (como agentes químicos de tratamento de madeira).

O flúor presente naturalmente na água de bebida causa manchas nos dentes e enfraquecimento dos ossos em ruminantes que o ingerem em doses tóxicas. Também existem intoxicações causadas por tóxicos de origem biológica.

Muito embora seja produzida por um agente vivo, a toxina produzida por fungos que se multiplicam na *Brachiaria decumbens* é uma molécula de proteína tóxica ("inanimada") que irá causar, após uma série de transformações dentro do organismo dos bezerros que a ingerem, uma intoxicação que culminará com uma foto-sensibilização cutânea (conhecida como "requeima"). Um bezerro "intoxicado" não transmite essa doença para outro bezerro. Uma deficiência nutricional também não é transmitida para os companheiros de rebanho.

Em um sentido restrito, doenças "transmissíveis" são aquelas causadas por agentes vivos de doenças. Assim, elas podem ser adquiridas por um animal ou por um ser humano, através do contato físico direto com outro indivíduo (animal ou humano), que alberga o agente de doença. Ou, ela pode ser adquirida indiretamente, através da contaminação do ambiente pelo agente de doença oriundo do indivíduo doente através da água, pelo ar, pelos alimentos ou por objetos contaminados. A isto podemos chamar de transmissão "horizontal".

A bactéria *Brucella abortus*, por exemplo, agente causador de um tipo de aborto epidêmico em bovinos, geralmente é adquirida pela fêmea suscetível (novilha ou vaca sadia e não vacinada) quando ela entra contato direto (lambendo líquidos fetais e a placenta, por exemplo, oriundos de uma vaca que alberga essa bactéria) ou quando ela ingere pastagens que foram, há algum tempo (até em torno de seis meses) contaminadas pela placenta e/ou pelos líquidos fetais de uma fêmea

doente que nelas pariu. As doenças transmissíveis também podem ser "verticalmente adquiridas", isto é, passar da mãe para a prole, quando da gestação ou da amamentação. A mesma *Brucella abortus* pode ser transmitida através da amamentação e durante a gestação (evento algumas vezes referido como "infecção congênita" ou adquirida "*in utero*", ou seja, ainda durante a gestação).

Em um sentido mais amplo, as doenças de origem genética também são "transmissíveis", pois problemas genéticos são transmitidos dos pais para os descendentes. No entanto, o termo "transmissível" normalmente é reservado para as doenças causadas por agentes vivos.

RELAÇÃO HOSPEDEIRO-PARASITA

Quando um agente vivo (referido genericamente como "**parasito**") invade um novo indivíduo (genericamente, um "**hospedeiro**"), ocorre uma interação entre suas forças de ataque e as forças de resistência do animal ou do ser humano. Esta interação, ao ocorrer dentro organismo do hospedeiro, pode resultar em uma doença, em função de certas características do agente e do hospedeiro. Damos o nome de **infecção** a essa invasão e multiplicação dos parasitos dentro dos hospedeiros.

Muitas espécies de helmintos, fungos, bactérias e vírus - são agentes causadores de doenças transmissíveis. Estes agentes são extremamente diferentes entre si, embora todos tenham uma característica comum: possuem ácidos nucléicos próprios, específicos, que os tornam seres particularíssimos, diferentes de todos os outros. O que os torna "seres vivos" é o fato de apresentarem, em sua constituição, ou DNA ou RNA (ou ambos) e o usarem para se multiplicar, para se reproduzir.

A ação patogênica dos agentes de doença pode variar muito. Alguns parasitas vivem dentro do tubo gastrointestinal (como o verme causador da hemoncose dos bezerros e novilhos). Outros vivem dentro da árvore respiratória (como o que causa a pneumonia verminótica dos bezerros). Eles se alimentam de sangue (ou de líquido celular e extracelular ricos em nutrientes) com o único "objetivo", se assim podemos dizer, de produzirem descendentes. Assim, enfraquecem os animais hospedeiros e o resultado é um conjunto de sinais reconhecido como a doença. A ação patogênica também pode se dar através da produção de proteínas (quando da multiplicação do agente dentro do hospedeiro) que têm uma ação nociva direta sobre suas células e órgãos.

Este é o caso do carbúnculo sintomático, da gangrena gasosa, do tétano e de muitas doenças causadas por bactérias infecciosas. Vírus, como os que causam a Febre aftosa e a Raiva, agem invadindo as células do hospedeiro, liberando seu ácido nucléico dentro delas e obrigando a maquinaria metabólica celular a produzir novas partículas virais iguais a eles.

Para o parasita, o hospedeiro nada mais é que o ambiente em que vive. A relação hospedeiro-parasita é, pois, um fenômeno ecológico. No entanto, precisamos considerar não apenas a interação individual entre um parasita e um hospedeiro, mas também as interações entre as populações do hospedeiro e do parasita. Se o parasita consegue viver em mais que uma espécie de hospedeiro, aumenta então a complexidade dessa interação. Isto ocorre quando os parasitas ultrapassam as barreiras entre as espécies de hospedeiros.

A "barreira inter-específica" é a barreira natural que impede que um agente de doença que afeta uma espécie animal também acometa outra espécie animal. Agentes de doenças ultrapassam com maior ou menor facilidade essas "barreiras inter-específicas". O vírus da febre aftosa, por exemplo, invade indivíduos de espécies de animais biungulados (animais de casco fendido como bovinos, bubalinos, suínos, ovinos e caprinos). Ele tem certa facilidade em transpor a "barreira inter-específica" que separa cada uma dessas espécies animais. Mas o vírus da febre aftosa não consegue, normalmente, acometer os solípedes (animais de casco simples, como os eqüídeos, os asininos e os muares). Dizemos que existe uma "barreira natural" colocada pelas defesas orgânicas dos solípedes em relação à febre aftosa em decorrência da qual o vírus da Febre aftosa não consegue atacar os solípedes. O vírus da raiva, por outro lado, consegue saltar as barreiras entre quase todas as espécies de mamíferos. Quase todos os mamíferos terrestres, incluindo os seres humanos, podem ser acometidos pela raiva.

ZONOSSES

Quando se fala em seres humanos e doenças de animais, é necessário introduzir o conceito de "zoonose", uma classe particular das doenças de animais. Zoonoses são aquelas doenças causadas por agentes que podem afetar indistintamente seres humanos e animais vertebrados. Vale dizer, são agentes que ultrapassaram naturalmente a "barreira inter-específica" que separa seus hospedeiros animais dos humanos.

Zoonoses podem ser transmitidas aos seres humanos a partir do contato físico com animais vertebrados vivos ou a partir do consumo de produtos deles originados.

A raiva é um exemplo de zoonose adquirida a partir de contato físico, como a mordida de um cão ou de um morcego rábicos ("doentes de raiva"). O vírus, presente na saliva dos animais, invade o hospedeiro pela lesão causada pela mordida.

A salmonelose é um exemplo de zoonose que pode ser transmitida a partir do consumo de produtos animais. Os agentes causadores, bactérias do gênero *Salmonella* sp, podem estar presentes em carnes e/ou ovos de animais (mamíferos e aves).

A brucelose é um exemplo de zoonose que pode ser transmitida através de ambos os mecanismos: consumo de produtos animais (leite ou queijo feito com leite de vacas brucélicas) e de contato com a placenta e os líquidos placentários e fetais liberados durante o parto de uma vaca brucélica ("que está doente de brucelose"). Veterinários, pecuaristas e peões devem "tomar muito cuidado" quando lidam com rebanhos brucélicos ou de status brucélico desconhecido.

As TSE geralmente são transmitidas dentro de uma mesma espécie animal porque, normalmente, os agentes causadores das TSE têm muita dificuldade em transpor a "barreira inter-específica".

Mas a BSE conseguiu realizar esta façanha em relação aos seres humanos. A BSE, uma nova doença que se pensava afetar apenas bovinos, mostrou que também era uma zoonose.

Todas estas informações nos levam ao fator econômico que está por trás da situação criada pelo aparecimento da BSE.

Uma das variáveis mais importantes na tomada de decisão para o consumo de qualquer produto, dentro do ponto de vista do consumidor, é exatamente o risco assumido quando se decide consumi-lo.

A maior parte das pessoas, especialmente as bem informadas, exigem alimentos cujo consumo não traga risco nenhum a elas ou a seus filhos.

É exatamente a "transmissibilidade" da BSE para seres humanos, a partir do consumo de produtos bovinos, que vem causando enorme consternação e prejuízo econômico em vários países do mundo, desde meados da década de 90. Mais especificamente desde março de 1996, quando funcionários do governo da Grã-Bretanha reconheceram que era extremamente provável que a BSE podia ser transmitida a seres humanos através do consumo de produtos bovinos. Da mesma maneira que veterinários, pecuaristas e peões se acautelam em relação à brucelose, muitos consumidores de carne bovina produzida no Reino Unido "passaram a tomar cuidado" com a carne bovina.

Como resultado, na época, o consumo deste produto caiu cerca de 30%. E também como resultado de um pavor dos consumidores de que seu inocente bife pudesse transmitir a ele e a sua família uma doença fatal, surgiram diversos métodos de certificação da produção e de rastreabilidade do produto do prato à mesa que hoje em dia dão tanto trabalho administrativo ao pecuarista.

As encefalopatias espongiformes transmissíveis animais e humanas

Informações básicas sobre a alteração espongiforme

O Sistema Nervoso Central (SNC), dos homens e dos animais, é um conjunto de órgãos encarregado de processar informações vindas, não apenas do exterior, mas também do interior do organismo. Seus principais órgãos são o cérebro, o cerebelo, a medula espinhal e o tronco cerebral (região de transição entre o início da medula espinhal e o cérebro). O SNC contém bilhões de neurônios, células com mais centenas de ramificações chamadas de dendritos e uma principal, chamada de axônio, além de um corpo celular.

Contém também as células de um tecido chamado "glia", especializado em "suportar", apoiar, alimentar e proteger os neurônios.

Ao exame microscópico de fatias muito finas do cérebro, cerebelo e tronco cerebral de pacientes humanos e animais de TSE podemos ver lesões na forma de aglomerados de vacúolos de 10 a 30 μm de diâmetro (1 μm é a milésima parte do milímetro).

Outras técnicas mostram que dentro desses vacúolos existem depósitos de uma proteína conhecida como "amilóide". Esses vacúolos esbranquiçados, disseminados por entre células arroxeadas presentes na fatia, sugerem uma forte semelhança com os "buracos" de uma esponja de banho. A esta imagem, obtida com a análise de pequenos pedaços de cérebro, damos o nome de "alteração esponjiforme". Talvez porque também lembrem ramalhetes de flores, alguns pesquisadores também dão a essas imagens o nome de "placas floridas". Esta imagem é a que fornece um diagnóstico definitivo de que o ser humano ou o animal em questão adquiriu uma TSE. Mas não é só esta imagem que é igual para todas as TSE. Em todos os seres humanos ou animais cujos exames "são positivos" para esta imagem, também podem ser encontrados príons patogênicos.

Informações básicas sobre o príon

Pesquisadores mostraram a existência de uma proteína que ocorre nas membranas das células de animais, plantas e leveduras. Eles a batizaram de Proteína Príon (PrP). Os neurônios, as células nervosas dos animais, são especialmente ricos dela.

Nos neurônios existem duas formas, no sentido de "configuração espacial" ou "conformação", dessa proteína. No entanto, ambas possuem a mesma seqüência de aminoácidos. Isto é, embora possuam a mesma estrutura primária (que é dada pela seqüência de aminoácidos), suas estruturas secundárias são totalmente diferentes entre si.

Até recentemente, a uma dada estrutura primária, correspondia uma dada estrutura secundária. Ou seja, a estrutura secundária também dependia da seqüência de aminoácidos.

No caso da PrP, uma mesma estrutura primária pode determinar duas estruturas secundárias diferentes.

A primeira configuração da PrP é a configuração normal (abreviada PrP^C) e encontrada em seres humanos e animais saudáveis. A segunda configuração da PrP é o príon patogênico e é abreviada PrP^{SC}. Esta forma é encontrada no SNC das pessoas e animais que sofrem de encefalopatias espongiformes.

A configuração normal - a PrP^C - é uma proteína muito solúvel em água e parece estar ligada a processos fisiológicos que resultam no crescimento e na atividade funcional dos neurônios.

Mas o que faz essa proteína normal?. A formação e manutenção da atividade mental que conhecemos como memória, a capacidade de resistir a estímulos que causam tremores e convulsões e a proteção de células nervosas da retina contra a morte celular programada (conhecida como apoptose) são algumas das funções relacionadas à configuração normal, a PrP^C. Mas ela pode ter outras, pois recentemente, um pesquisador constatou que a forma alterada da proteína também pode ser encontrada nos músculos de animais afetados pelas TSE.

O mecanismo patogênico postulado para algumas TSE é que ocorre uma alteração espontânea da proteína normal PrP^C, **esporadicamente**, a uma taxa de uma pessoa para cada milhão de pessoas por ano. A PrP^C se transforma, dessa maneira, na forma patogênica, o príon PrP^{SC}.

É importante notar que, para essas TSE esporádicas, essa mudança ocorre na proteína **já formada** e atuando em seu local de atividade fisiológica (ou dentro das células ou ancorada a suas membranas plasmáticas). Não é uma mutação que ocorre no gene que codifica a proteína; mas sim na própria proteína, após ela já ter sido formada e estar desempenhando seu papel!

Mas existe outra afirmação ainda mais controversa nessa teoria. A proteína modificada recém aparecida em um cérebro animal ou humano tem a capacidade de, por contato, obrigar as proteínas normais já existentes nas células cerebrais a tomar sua forma. Ou seja, ela transforma as proteínas normais em cópias dela mesmo. Estas cópias são tão perigosas quanto a original para a saúde do indivíduo. Assim a reação em cadeia que acontece dentro do SNC do indivíduo acaba resultando nas doenças que conhecemos como encefalopatia espongiforme.

Existem outras TSE, de origem genética, em que ocorrem mutações nos próprios genes que codificam a PrP^C (que passam a codificar o príon PrP^{SC}). Nas TSE de origem genética, a PrP^{SC} já "nasce alterada", por assim dizer, do processo de síntese celular. Estas TSE, hereditárias ou familiares, são transmitidas dos pais para os filhos. Dentro destas famílias, a incidência da TSE é muito maior que na população como um todo.

Normalmente a maior parte das TSE incide de maneira esporádica nas populações humanas e animais. A seguinte tabela mostra as TSE atualmente conhecidas. Vamos analisá-las melhor, mas antes precisamos conhecer o conceito de incidência.

Encefalopatias espongiformes transmissíveis de ocorrência natural	
Humana	Animal
Doença de Creutzfeldt-Jakob Esporádica (_s CJD)	Paraplexia enzoótica dos ovinos (Scrapie)
Doença de Creutzfeldt-Jakob Familiar (_F CJD)	Encefalopatia transmissível do Mink (ETM)
Doença de Creutzfeldt-Jakob latrogênica (_I CJD)	Doença consumptiva crônica dos cervídeos americanos (CWD – Chronic wasting disease)
Kuru	Encefalopatia espongiforme bovina (BSE)
Síndrome de Gerstmann-Straussler- Scheiker (GSSS)	Encefalopatia espongiforme felina (FSE)
Insônia familiar fatal (IFF)	Encefalopatia de ungulados exóticos em zoológico (grande kudu, niala, órix)
Doença de Alpers	
Nova variante de doença de Creutzfeldt-Jakob (_v CJD)	

Informações básicas sobre a incidência das TSE

A taxa de incidência de uma doença mede o número de casos que ela aparece, em um determinado período de tempo, em uma população (humana ou animal). Assim, a taxa de incidência dá uma idéia do risco a que estão submetidas as pessoas do grupo (ou as cabeças de um rebanho) em relação a essa doença. Calculada para as diversas doenças de interesse, ajuda a dar uma idéia do tamanho do problema sanitário da população (ou do rebanho). Um pecuarista cujo rebanho é acometido por diversas doenças, possivelmente vai querer controlar em primeiro lugar aquela que afeta maior número de animais, aquela cuja incidência é maior. O responsável por um órgão público encarregado da defesa da saúde humana, também.

As TSE, (esporádicas e as de origem genética), ocorrem em todas as populações humanas do planeta. Felizmente, a incidência dessa doença é extremamente baixa, da ordem de 1 caso da doença para cada milhão de pessoas por ano. Isso significa que o Brasil inteiro deve ter uns 170 casos de TSE, a cada ano.

Um pecuarista que cria mil bezerros por ano poderia perder apenas um animal a cada mil anos (!) para conseguir uma incidência de 1 morte por milhão, em seu rebanho.

O risco de adquirir uma TSE é extremamente baixo, se o compararmos com o risco de aquisição de outras doenças ou eventos causadores de mortes, como as

normalmente enfrentadas pelas populações humanas (como malária, AIDS, tuberculose, assassinatos, acidentes etc). Exemplificando, atualmente, a incidência de AIDS no Brasil alcança cerca de 150 casos para cada milhão de habitantes. Como a incidência das TSE humanas situa-se em torno de um caso para cada milhão de pessoas, podemos dizer que existe no Brasil um risco cerca de 150 vezes maior de uma pessoa vir a adquirir a AIDS do que adquirir uma TSE.

Se as TSE são assim tão raras, porque então tanta preocupação?

De forma geral, as populações de países desenvolvidos estão dando cada vez mais atenção às doenças humanas como causadoras de sofrimento. Qualquer que seja a sua causa (infecciosa, parasitária, degenerativa, genética, ambiental ou social) e mesmo que sua incidência seja extremamente baixa, a maior parte dos governos desses países é levada a combater toda doença humana com bastante rigor.

Como zoonoses são causas importantes de risco à saúde humana, os sistemas de prevenção de doenças animais nos rebanhos (e no restante da cadeia de produção, pois agentes de doenças podem se instalar ou se desenvolver durante a industrialização, o transporte e o armazenamento dos alimentos de origem animal) também estão ficando mais rigorosos a cada dia que passa.

O fato é que esta atitude preventiva em relação a doenças tende a resultar em um aumento da expectativa de vida das pessoas. Esta é a razão pela qual se dá atenção a quaisquer tipos de doenças já conhecidas ou emergentes; mesmo àquelas que possuem taxas de incidência extremamente baixas, como as TSE. As pessoas simplesmente querem viver cada vez mais e melhor, com saúde.

Esta é a razão da existência de sistemas de vigilância sanitária desenhados para combater doenças em todos os níveis.

Mas existe outra forte razão para se manter sistemas de vigilância epidemiológica eficientes. O fato é que a taxa de incidência extremamente baixa de uma doença não significa que ela continuará assim extremamente baixa, indefinidamente. Uma doença não combatida pode vir a aumentar fortemente sua incidência transformando-se em uma epidemia de números cada vez maiores.

Basicamente, o que acontece em qualquer epidemia é que há uma "alimentação positiva" do número de novos casos. Os casos cada vez mais numerosos ajudam a criar cada vez mais casos e a epidemia avança. E aí a mortalidade aumenta.

A Doença de Creutzfeldt Jakob

As encefalopatias espongiformes humanas

- ✓ Algumas TSE humanas são doenças genéticas, causadas por mutações nos genes da PrP.

- ✓ Outras TSE se comportam como infecções, nas quais o agente da doença invade um novo hospedeiro a partir de um outro hospedeiro, doente ou em incubação.
- ✓ E ainda, TSE como sendo a primeira doença conhecida causada por um novo princípio patogênico, a alteração da conformação de uma proteína celular normal, a PrP^c.

Todas essas diferentes formas de TSE criam um "todo" muito complexo.

A mais freqüente das TSE humanas é a Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Até março de 1996, três formas de CJD eram conhecidas: a esporádica, a familiar (ou hereditária) e a infecciosa (ou iatrogênica).

Os serviços de vigilância epidemiológica de todos os países que relatam seus dados estatísticos informavam taxas de incidência para a CJD muito semelhantes entre si: em torno de um novo caso para cada milhão de habitantes, por ano.

No Reino Unido, estas três formas reunidas também apresentavam essa incidência de cerca de 1 caso por milhão de habitantes por ano. Mas, em março de 1996, as autoridades governamentais reconheceram a existência da nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, a vCJD. Reconheceram também, em vista das evidências científicas acumuladas, que a única explicação plausível para a vCJD era que o agente causador da doença da vaca louca havia saltado a barreira interespecífica entre os bovinos e os humanos. Assim, estudaremos mais profundamente os números da incidência das TSE humanas no Reino Unido.

A DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

Os médicos alemães Alfons Maria Jakob (1884-1931) e Hans Gerhard Creutzfeldt (1885- 1964) relataram, na década de 20 do século passado, a doença que leva seus nomes. A CJD é sempre letal: não há tratamento, vacina ou antídoto para qualquer uma das TSE.

A CJD aparece mais freqüentemente entre a quinta e a sexta décadas de vida do paciente. Seus sinais são, entre outros, demência de rápida progressão, perda da memória, diminuição da atividade social, depressão, distúrbios da fala, distúrbios psiquiátricos (depressão, principalmente), movimentos mioclônicos (abalos musculares involuntários), tremores, falta de coordenação dos movimentos associados ao andar (ataxia) e postura rígida.

O período médio de tempo que vai do início dos sintomas até a morte do paciente é de cerca de 4 a 6 meses. Poucos pacientes conseguem sobreviver 1 a 2 anos após o início dos sinais. Estes se devem a uma grande e rápida perda de neurônios do Sistema Nervoso Central (isto é, de neurônios cerebrais). O diagnóstico clínico é feito através da observação dos sinais no paciente, da obtenção de um traçado de eletro-encefalograma típico e da análise de imagens de ressonância magnética do cérebro.

No entanto, pode haver confusão diagnóstica com outras doenças do SNC, como a Doença de Alzheimer. Apenas a demonstração das lesões espongiformes típicas em exames histológicos de tecidos cerebrais (obtidos por biópsia ou por necropsia) confirma o diagnóstico.

CJD ESPORÁDICA

A primeira forma da CJD é a forma esporádica, abreviada aqui como sCJD. São casos aos quais não se pode associar nenhum fator de risco biológico ou comportamental ao paciente. Eles ocorrem espontaneamente nas diversas populações humanas do planeta, atingindo homens e mulheres em proporções semelhantes. Já conhecemos uma causa destes casos esporádicos: é a alteração que ocorre espontaneamente na proteína PrP^C levando-a a se transformar em príon PrP^{Sc}. Outra é uma mutação no gene que produz a PrP nas células somáticas ("todas as células da pessoa", menos suas células germinativas). A PrP^C produzida por esse gene tem uma taxa de alteração para PrP^{Sc} maior que a produzida pelo gene normal.

Nos Estados Unidos da América, nação reconhecida pela excelência de suas estatísticas em saúde humana, ocorrem cerca de 250 novos casos de sCJD por ano. Monitorando as incidências das doenças humanas nos EUA, através da análise de atestados de óbito de todo o país, o *Center for Disease Control* (CDC) informa que a taxa de mortalidade por sCJD permaneceu constante entre 1987 e 2003. Para o período de tempo que vai de 1987-1990, a taxa de mortalidade de sCJD foi de 0,98 casos para cada 1 milhão de habitantes. Segundo o CDC, entre 1995-1998 ocorreram nos EUA 1,03 casos de sCJD para cada 1 milhão de habitantes. O número de mortes de pessoas com menos de 30 anos que morreram de sCJD foi extremamente baixo: menos de 1 para 200 milhões de pessoas por ano.

AS TSE FAMILIARES

A TSE familiares são transmitidas através dos gametas que se unem para formar um novo indivíduo. Isto implica que, uma pessoa com TSE familiar teve um ancestral em que ocorreu uma mutação no gene da Proteína Príon (a PrP) em suas células germinativas. Essa mutação torna a PrP produzida pelo indivíduo muito mais predisposta a se alterar em PrP^{Sc}. Esse gene mutante é passado dos pais para a prole de modo dominante. Isto significa que há necessidade da herança de apenas uma cópia do gene mutante para que um indivíduo desenvolva a doença. O gene mutante pode ser transmitido através do pai ou da mãe para o filho ou para a filha porque está localizado em um cromossomo autossômico (i.e., um cromossomo não sexual).

A CJD FAMILIAR

Cerca de 10 a 15% dos novos casos anuais de CJD, conhecidos como CJD familiar (fCJD), ocorrem em algumas famílias espalhadas pelo mundo. Por exemplo, em algumas famílias de judeus originados na Líbia, a taxa de incidência

de CJD é cerca de 30 vezes mais alta que a taxa de incidência da população em geral.

Hoje se sabe que este gene - que codifica a produção da PrP dos indivíduos destas famílias - apresenta uma mutação no códon 200. Foram identificadas diversas mutações que produzem o príon PrP^{Sc}. Outras mutações também foram identificadas em outros genes, mas sem causar a doença. No entanto, sua importância reside no fato de que podem tornar o indivíduo mais suscetível a adquirir a forma clássica ou esporádica da doença.

SÍNDROME DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER

A Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSSS) também tem causa genética e é herdada de maneira autossômica e dominante. No entanto, ela é ainda mais rara que os três tipos de CJD (1 caso para 10 milhões de habitantes por ano). Seus sinais são incoordenação progressiva dos movimentos associados ao andar (ataxia locomotora progressiva de origem cerebelar) e demência progressiva (que pode estar ausente). Ocorre na quarta ou quinta década de vida do paciente. Outro sinal, que a diferencia da CJD familiar, é sua longa duração clínica: em torno de 2 a 10 anos de curso. O exame histopatológico do cérebro também mostra a alteração espongiforme.

INSÔNIA FAMILIAR FATAL

Recentemente descrita, esta doença também é uma encefalopatia espongiforme de origem genética. Seu sinal é uma insônia intratável, isto é, uma incapacidade total para dormir. Ela ocorre devido a duas mutação no gene da PrP, nos resíduos dos aminoácidos D178N e M129. À necropsia, o exame mostra severa atrofia do tálamo, um centro de neurônios localizado bem no interior do cérebro.

DCJ INFECCIOSAS

Cerca de 1% dos casos de DCJ -são infecções adquiridas indiretamente de outro ser humano. Estas CJD são causadas por procedimentos ou intervenções médicas. São os casos de DCJ iatrogênica (iDCJ). Os procedimentos e cirurgias são aplicação de Hormônio do Crescimento Humano (*Human Growth Hormone*, HGH), implante de córnea e de enxertos de dura-máter, a membrana de tecido conjuntivo protetor que reveste o encéfalo e a medula espinal.

O problema é que estes materiais podem estar contaminados com príons PrP^{Sc} se forem obtidos inadvertidamente de cadáveres de pessoas com CJD (esporádica ou familiar) não diagnosticada. Basta que a pessoa doadora tenha morrido ainda na fase de incubação da doença (quando não há sinais clínicos evidentes da doença).

Outra causa de iCJD é a utilização de instrumentos contaminados em cirurgias realizadas em órgãos do Sistema Nervoso Central. Algumas pessoas têm adquirido CJD após serem submetidas a intervenções cirúrgicas ou a exames

realizados com instrumentos médicos utilizados anteriormente em pacientes de sCJD, como eletrodos usados em eletroterapia cerebral para tratamento de doenças como epilepsia. O fato é que os médicos desconheciam que métodos normais de esterilização, como autoclavagem e passagem em solução de aldeído fórmico, não conseguem inativar o PrP^{Sc}. Assim, estes materiais médicos (órgãos, hormônios e equipamentos cirúrgicos) transmitem o PrP^{Sc} para as pessoas nas quais são usados em seguida.

KURU, A DOENÇA TRIBAL DEVIDA A CANIBALISMO

Em meados do século XX um surto de uma doença muito estranha entre os nativos da ilha de Papua, na Nova Guiné, ajudou a lançar luzes sobre o problema das encefalopatias espongiformes transmissíveis. Na década de 50 e 60, uma epidemia de doença neurológica denominada "kuru" estava grassando entre algumas tribos do povo Fore, isoladas geograficamente no interior da ilha, e matando especialmente mulheres e crianças.

Daniel Carleton Gajdusek, pesquisador americano, realizou um estudo epidemiológico e descobriu que todas as pessoas afetadas pela doença tinham participado de um ritual de luto. Neste ritual os parentes do morto se alimentavam de partes de seus corpos (incluindo os cérebros).

A hipótese mais aceita sobre sua origem é que um primeiro nativo tenha falecido de uma sCJD. Ao ter seu cérebro ingerido pelos seus parentes, ele tornou-se uma fonte de infecção para estas pessoas. Estas pessoas, após um longo período de incubação, adoeceram por sua vez. E, vindo a falecer, tornaram-se fonte de infecção para outras pessoas, seus parentes; que também os devoraram ritualisticamente. E, assim por diante, com ciclos de novos doentes e de novo canibalismo ritual, a epidemia progrediu.

Como era comum, por razões sociais, uma maior participação de crianças e mulheres nesse canibalismo ritual, a probabilidade delas desenvolverem a doença era maior. Após a proibição do ritual pelo governo, a taxa de incidência declinou muito rapidamente. Hoje em dia o kuru é muito raro. São indivíduos de meia-idade ou já idosos que se contaminaram ainda na infância. Tribos vizinhas que praticavam o mesmo ritual, mas isoladas em termos de parentesco com as tribos afetadas, não desenvolveram a doença. Gajdusek, que ganhou o Prêmio Nobel de Medicina de 1976 pelo estudo epidemiológico no qual demonstrou a infecciosidade do kuru, também achava que o agente causador era um "vírus lento", o tipo de agente infeccioso que toda a comunidade científica pensava ser o causador das TSE.

A NOVA VARIANTE DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB (vCJD)

O tipo até então desconhecido de CJD, e reconhecido pelo governo do Reino Unido em março de 1996, foi chamado de "nova variante da CJD". Abreviadamente, vCJD. Diferentemente da forma esporádica da doença (a sCJD),

em que os doentes são pessoas entre 50 e 70 anos, a vCJD é uma doença cerebral que acomete, preferencialmente, pessoas jovens.

No Reino Unido, a idade média da ocorrência da morte no caso da vCJD é de 28 anos. Enquanto isso, nos Estados Unidos, por exemplo, a idade média com que a pessoa afetada pela sCJD vem a falecer é de 68 anos.

A sCJD e a vCJD são diferentes clinicamente. O diagnóstico da vCJD é baseado em um quadro de critérios clínicos desenvolvido no Reino Unido. Ao início do quadro clínico da vCJD em pessoas afetadas no Reino Unido, os sinais são preponderantemente de ordem psiquiátrica ou sensorial. Mais tardiamente ocorrem sinais neurológicos, incoordenação motora ao andar e tremores involuntários nas mãos além de postura rígida do corpo.

O eletro-encefalograma não tem a aparência típica do EEG da sCJD. Esse diagnóstico só pode ser confirmado através de exame de material do SNC. Exames histopatológicos do cérebro e do cerebelo (obtidos através de biópsia ou de necropsia) mostram forte alteração espongiiforme. Como ocorre com todas as outras TSE, ainda não existe tratamento eficiente para a vCJD.

O período de incubação da vCJD provavelmente se situa entre "muitos anos" a "algumas décadas". Isto significa que uma pessoa que tenha consumido produtos derivados de bovinos (industrializados ou não) que tenham sido contaminados pelo príon da BSE pode levar anos ou décadas para desenvolver os primeiros sinais da doença desde o momento em que tenha ingerido o príon PrP^{Sc} causador da BSE.

INCIDÊNCIA DA CJD NO REINO UNIDO

O Reino Unido é o grupo de nações formado pela Inglaterra, Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte (além de algumas ilhas do Canal da Mancha pertencentes à família real britânica). Foi no Reino Unido onde apareceu não apenas a vCJD, mas também onde a Doença da Vaca Louca, a BSE, começou e atingiu seus maiores números.

Até novembro de 2008 haviam sido registrados 164 casos de vCJD no Reino Unido. Outros casos ocorreram na França (6 casos), Canadá, Irlanda, Itália e EUA (apenas uma pessoa afetada). Quase todas os casos ocorreram entre pessoas que viveram anos no Reino Unido, entre 1980 e 1996, durante a fase crítica da grande epidemia de BSE que ocorre no rebanho bovino britânico.

Em todos os casos de vCJD, o indivíduo afetado viveu pelo menos um certo tempo em um país cujo rebanho bovino apresentava a BSE. A suposição atual dos cientistas que assessoram o governo britânico é que todas essas pessoas tenham se infectado através da ingestão de produtos contaminados com o príon patogênico PrP^{Sc} bovino. Isto é, que o PrP^{Sc} bovino saltou a barreira interespecífica que separava humanos dos bovinos.

A tabela seguinte mostra a incidência absoluta das várias formas da CJD no Reino Unido, divididas por tipo, mais a GSSS, de 1990 a 2008.

O gráfico mostra os mesmos dados. Note o aparecimento da vCJD a partir de 1995. Note também uma tendência de aumento da sCJD, talvez devida a um aumento não na taxa de incidência real, mas a um aumento na eficiência de diagnósticos dos médicos e do sistema de vigilância governamental (agora mais preocupados com a doença).

Mortes pelas diversas formas de DCJ no Reino Unido, com diagnóstico definitivo, entre 1900 e 2008. Dados da Unidade de Vigilância Nacional de CJD e Unit (NCJDSU), baseada no Western General Hospital, Edimburgo, Escócia						
Ano	Esporádica	Iatrogenica	Familiar	GSS	vCJD	Total de mortes
1990	28	5	0	0	-	33
1991	32	1	3	0	-	36
1992	45	2	5	1	-	53
1993	37	4	3	2	-	46
1994	53	1	4	3	-	61
1995	35	4	2	3	3	47
1996	40	4	2	4	10	60
1996	60	6	4	1	10	81
1998	63	3	3	2	18	89
1999	62	6	2	0	15	85
2000	50	1	2	1	28	82
2001	58	4	4	2	20	88
2002	72	0	4	1	17	94
2003	79	5	4	2	18	108
2004	50	2	4	2	9	67
2005	66	4	8	5	5	88
2006	68	1	6	3	5	83
2007	62	2	7	1	5	77
2008	71	5	2	3	1	82
Total	1.031	60	69	36	164	1.360

As encefalopatias espongiformes animais - O scrapie - coçando até morrer

Vimos que as doenças causadas por príon se devem a uma modificação na conformação espacial da PrP, uma proteína que existe normalmente nas células. Este novo tipo de mecanismo de doenças está abrindo novos caminhos na pesquisa de outras doenças neurodegenerativas humanas, como a Doença de Alzheimer, a Doença de Huntington e o Mal de Parkinson, muito mais frequentes que os diversos tipos de CJD.

Embora estas não sejam TSEs, são importantes porque apresentam sinais clínicos semelhantes e também porque acumulam proteínas anormais e insolúveis

no SNC. Para se ter uma idéia da importância destas doenças, basta dizer que a Doença de Alzheimer atinge cerca de 20% das pessoas com mais de 65 anos de idade, em todo o mundo. Esta importância é um dos motores que está fazendo avançar a pesquisa de príons.

No entanto, alguns pesquisadores pensam que os agentes causadores das encefalopatias transmissíveis são um tipo de vírus cujo ácido nucléico (DNA ou RNA) ainda não foi descoberto simplesmente porque sua detecção é extremamente difícil. O agente das TSE poderia, por exemplo, ser um virino (um tipo de vírus tão simples que é constituído apenas por uma molécula de ácido nucléico envolta por uma membrana que se origina da célula do hospedeiro).

Até o advento do conceito do príon, os agentes causadores das TSEs eram conhecidos como "vírus lentos" porque, caracteristicamente, essas doenças apresentavam períodos de incubação muito longos, da ordem de anos ou décadas. Nada medido em termos de dias ou semanas, como as doenças causadas por bactérias e vírus conhecidas até então.

Em 1972, Stanley Prusiner, então médico residente de neuropsiquiatria, perdeu um paciente com CJD e ficou intrigado pela forma como após o início dos sinais clínicos, esta doença rapidamente afetou o cérebro do paciente, poupando todos os outros órgãos. Sabia-se então que duas doenças humanas (o CJD e o kuru) e duas doenças animais (o "scrapie" e a Encefalopatia Transmissível do Mink, relatada em 1965 nos EUA) eram causadas por "vírus lentos".

Como já existia grande quantidade de conhecimento científico experimental especialmente sobre o scrapie, Prusiner começou a estudá-lo. Ele criou o conceito do príon em 1982, já trabalhando como um pesquisador do Departamento de Neurologia da Universidade da Califórnia.

Em 1997, o Instituto Karolinska de Estocolmo agraciou Prusiner com o Premio Nobel de Medicina pela "sua descoberta dos príons como um novo princípio biológico de infecção". Em razão de sua importância para o desenvolvimento do conceito do príon, de suas características e da possibilidade de ter originado a BSE, vamos dar uma olhada na história e em algumas características do scrapie.

O SCRAPIE

Semelhantemente a CJD humana, o scrapie é uma doença neurodegenerativa dos ovinos que mostra ao exame histológico do SNC as alterações espongiiformes típicas das TSE, entre elas a alteração espongiiforme e perda de neurônios (além da formação de placas amilóides, achada em alguns casos). Também afeta caprinos, mas mais raramente.

Embora conhecido desde o século XVIII na Europa, o scrapie foi relatado cientificamente apenas em 1913, alguns anos apenas antes da CJD. O scrapie é endêmico especialmente no Reino Unido. Um pesquisador britânico, baseado em

relatórios respondidos por ovinocultores de forma voluntária e anônima, calculou que cerca de um terço dos rebanhos ovinos britânicos teria scrapie. A taxa de incidência seria de 1 caso por 100 ovelhas por ano. No entanto, outros pesquisadores refutaram esses números.

O scrapie também ocorre na Finlândia (onde é conhecida como *Rida*), na França (*Tremblante du Mouton*) e na Alemanha (*Traberkrankheit*). Também é relatado por países asiáticos e africanos, pelo Canadá e Estados Unidos. Nos Estados Unidos, em rebanhos de ovinos reconhecidamente afetados dos quais os doentes são retirados tão logo apresentem sinais de scrapie, apenas um ou dois animais estão afetados, clinicamente ou em incubação, em determinado ponto do tempo.

No entanto, até 50% dos animais podem estar incubando ou doentes clinicamente um dado ponto do tempo nos rebanhos de ovinocultores que não combatem o scrapie. Estes países mantêm programas governamentais para sua erradicação.

O Brasil também reconhece surtos esporádicos de scrapie (em português, *Paraplexia Enzoótica dos Ovinos*). A Austrália e a Nova Zelândia, grandes produtores de ovinos, relatam à OIE, suportados por estudos de vigilância epidemiológica passiva e ativa, afirmam que estão livres do scrapie.

Os sinais clínicos do Scrapie

Os ovinos afetados naturalmente apresentam scrapie entre 18 meses e 3 anos de idade. O período de incubação médio relatado se situa entre 1 a 2 anos. Os sinais iniciais são mudanças comportamentais como intensificação do estado de alerta e da agressividade. A seguir aparecem outros sinais nervosos como tremores musculares, convulsões e perda da coordenação motora necessária ao andar. O andar torna-se desequilibrado e hesitante. O animal pode desenvolver um movimento oscilatório quando está parado.

O sinal mais evidente é um "coçar patológico". O animal coça-se usando a boca e as patas ou esfregando-se contra objetos de maneira tão violenta que perde tufo de pelos da pelagem e provoca escoriações na pele. Geralmente o prurido se inicia perto da região da cauda e progride para a parte externa das pernas, para os flancos, o dorso e as paletas.

A lã das regiões não afetadas torna-se sem brilho, embaçada. Edemas de pele, dermatites e infecções cutâneas secundárias podem ocorrer da agressão auto-infligida à pele. À medida que a doença progride, os animais afetados deixam de se alimentar, perdem massa muscular e emagrecem.

O curso da doença pode variar entre 10 dias a 6 meses. Quando consome todas as reservas corporais de energia e nutrientes, o animal cai ao chão sem forças para andar, onde pode ficar caído durante horas ou dias. Deixados à própria sorte sempre acabam morrendo, mas geralmente são sacrificados.

Doença genética ou infecciosa?

Entre as décadas de 40 e 70 havia muita dúvida sobre se o scrapie seria uma doença genética ou infecciosa. Existem famílias dentro das raças ovinas cujos animais são mais suscetíveis ao scrapie que animais de outras famílias. Algumas famílias de certas raças, por exemplo, apresentavam alta incidência de scrapie entre seus animais. Em rebanhos de outras famílias, a incidência era muito baixa ou mesmo nula. Isto levava a pensar que o "scrapie" pudesse ser uma doença genética, causada pela herança de um ou mais genes defeituosos. Mas podia indicar também transmissão maternal de um agente de doença, durante a gestação ou a lactação.

Proprietários de rebanhos de ovinos de linhagens sabidamente suscetíveis, mas indenes (i.e. que nunca tinham sido afetados pela doença) sabiam que não podiam introduzir reprodutores provenientes de rebanhos afetados mesmo se estivessem sadios clinicamente.

Se isso ocorresse, estes rebanhos receptores também iriam apresentar a doença, cerca de dois anos após a introdução dos novos carneiros e ovelhas. Os produtores imputavam isso à disseminação de um ou mais genes trazido pelos reprodutores.

Por outro lado, sabia-se também que ovinos de linhagens suscetíveis trazidos a pastagens que tinham sido ocupadas anteriormente por rebanhos com ovinos doentes também vinham a adoecer, mesmo não tendo sido juntados diretamente a animais doentes nem sadios do rebanho. Alguns imputavam isso a agentes de doenças desconhecidos.

Na década de 30 pesquisadores franceses já haviam mostrado que o scrapie era transmissível inoculando material da medula nervosa de ovinos doentes em ovinos sadios e conseguindo reproduzir a doença. Na década de 40 um acidente vacinal demonstrou que o agente do scrapie era resistente ao formol, um agente de desinfecção muito poderoso. Esse produto químico é usado na fabricação de vacinas por ser capaz de destruir todos os tipos de vírus até então conhecidos. O pesquisador produziu uma vacina contra "louping-ill", uma doença de ovinos causada por vírus, usando medula espinal de animais doentes tratada com formol (com o objetivo de inativar o vírus do "louping-ill" para desta maneira usá-lo como vacina). Mais de 1.000 ovinos em que a vacina foi aplicada contraíram scrapie. Isto significou que os ovinos dos quais a medula espinal foram retirados estavam incubando scrapie (um fato que ele desconhecia). Pior, significava que o agente do scrapie resistia ao tratamento com formol (um fato que todo mundo desconhecia).

No scrapie, fatores de suscetibilidade genética das diversas famílias dentro das raças interagem com as diversas linhagens de agentes da doença para causar um padrão de doença compatível com doenças genéticas e infecciosas. Com o avanço do conhecimento genético, descobriu-se que o tempo de incubação após

inoculação com um complexo de agentes do scrapie estava sob controle de um único gene com dois alelos sendo que o alelo dominante conferia suscetibilidade a um agente de doença transmissível por inoculação. Usando essa informação, um programa de reprodução erradicou o scrapie de um rebanho de 40 mil ovelhas, através de seleção de reprodutores adequados.

Em 1954 foi demonstrado que o agente do scrapie podia passar por filtros capazes de reter bactérias, uma característica dos vírus (agentes muito menores que as bactérias). Filtrados obtidos de órgãos macerados (e.g. cérebro, medula espinhal, hipófise, fluido cérebro-espinhal, glândula adrenal, baço, gânglios linfáticos, pâncreas e fígado) e inoculados através da via intracerebral em ovinos, caprinos e camundongos, também conseguiram reproduzir a doença com sinais semelhantes ao do hospedeiro original, o ovino. Na década de 60 experimentos demonstraram que o scrapie era transmitido matematicamente. Um embrião proveniente de ovelha e carneiro de rebanhos sadios foi implantado em ovelha sadia (mas filha de ovelha que adoeceu de scrapie). A ovelha e o filho (o embrião implantado) desenvolveram scrapie. Um embrião deixado na mãe natural, um animal controle, não desenvolveu scrapie.

Rebanhos experimentais afetados e não afetados pela doença foram estudados da seguinte forma. As ovelhas (sadias clinicamente) de ambos os rebanhos foram acasaladas com carneiros provenientes de rebanhos afetados. A incidência de scrapie nos filhos desses acasalamentos era maior (62%) nos rebanhos afetados que nos rebanhos não afetados (32%).

Em estudos experimentais, a transmissão lateral foi também encontrada. Ovelhas de rebanhos não afetados foram colocados em contato com animais de rebanhos afetados. No entanto, o acasalamento só foi permitido entre animais do mesmo grupo: ovelhas de rebanho não afetado acasalaram com carneiros de rebanho não afetado e ovelhas de rebanho afetado acasalaram com carneiros de rebanho afetado. Cerca de 25% dos animais nascidos do acasalamento de ovelhas e carneiros de rebanhos não afetados também desenvolveram o scrapie.

Os pesquisadores achavam que o scrapie era causado por um "vírus lento" por causa do longo período de incubação,- até 5 anos, após inoculação para os animais apresentarem a doença. No entanto, o agente do scrapie teria que ser um tipo de vírus com características muito diferentes dos conhecidos até então, em função de suas características de resistência a agentes físicos e químicos. Vírus possuem ou DNA ou RNA e, assim, são sensíveis a essas substâncias.

Estudos nas décadas de 50 e 60 mostraram que o agente do scrapie resistia à temperatura de 100°C e ao tratamento com formol, fenol, clorofórmio e éter, substâncias capazes de inativar, i.e. destruir, os vírus até então conhecidos. Isto é, se fosse um vírus, o agente do scrapie teria de ser muito diferente dos vírus conhecidos. Outros estudos também revelaram que o agente do scrapie era resistente a raios ultravioleta e a raios ionizantes e também à ação da enzima ribonuclease e do produto químico acetililenoamina. Todos estes agentes físicos

e substâncias têm ação destruidora sobre os ácidos nucléicos e, portanto, são capazes de inativar a infectividade dos tipos de vírus conhecidos.

Mais uma indicação de que o agente do scrapie não era um vírus foi a impossibilidade de se detectar respostas inflamatórias e/ou imunitárias em animais infectados natural ou experimentalmente. Estas reações são características de infecções causadas por agentes de doenças infecciosas. A falta dessas reações levou alguns pesquisadores a pensar que o agente do scrapie pudesse ser muito semelhante aos componentes celulares normais - proteínas, por exemplo - e que o animais infectados fossem, portanto tolerantes a sua presença.

Durante a década de 60 e 70, a transmissão experimental para camundongos e hamsters continuou. Vinte e duas linhagens de príons de scrapie derivadas de diferentes rebanhos de ovinos foram descobertas. Essas linhagens diferem uma das outras em certas características em função da raça de camundongo em que são inoculadas. Variando-se a raça (e a família, dentro da raça) do camundongo, a duração do período de incubação da doença de cada príon se modifica.

A localização das alterações espongiformes produzidas no cérebro também é característica de cada linhagem do agente, nos camundongos de diferentes origens. A análise de cortes de até 12 sítios cerebrais distintos (como o córtex, cerebelo, tronco cerebral etc) possibilitou a criação de um perfil de lesões.

Com os trabalhos de Prusiner, a maior parte dos pesquisadores tem reconhecido como correta a hipótese do príon e o conhecimento na área aumenta aceleradamente.

O gene que codifica para maior predisposição por parte de algumas famílias de ovinos foi identificado ao gene que codifica para a PrP sadia (PrP^c, em que o "c" superescrito quer dizer "de origem celular"). A PrP, em sua forma patológica, nada mais é que a PrP^{sc}. Agora podemos entender que o "sc" é abreviatura de scrapie. PrP^{sc} hoje em dia é usado para denotar o príon patogênico de todas as TSEs, incluindo as humanas.

A agregação da informação oriunda dessas diferenças em termos de período de incubação e do perfil de lesões cerebrais permitiu identificar as diferentes linhagens do príon do scrapie. Mais tarde, estes testes foram aplicados aos príons recolhidos de bovinos afetados por BSE. Eles permitiram deduzir que havia apenas uma linhagem de príon patogênico bovino e que essa linhagem não pertencia a nenhuma das linhagens conhecidas de príons de scrapie. Além disso, determinaram que o padrão da doença era similar para todas as raças de gado bovino de maneira que fatores de susceptibilidade genética não eram importantes nesta espécie animal.

Saúde pública

Em relação à saúde pública, o conhecimento de que o scrapie era uma TSE e que o ser humano também era afetado por TSEs (a CJD e o kuru) levou a estudos epidemiológicos que procuraram determinar eventual associação entre a ingestão de carne e/ou vísceras de ovinos com a aquisição de TSE por seres humanos.

Eles sempre resultaram negativos. Isto é, a ingestão de carne e vísceras de ovinos por parte dos seres humanos não era fator de risco para a aquisição da CJD.

No início da epidemia da BSE, esta informação foi estendida pelos cientistas para a BSE. Eles pensavam que o agente causador da doença da vaca louca era o mesmo agente do scrapie (i.e., que o agente da BSE fosse qualquer dos agentes do scrapie não modificados).

O público consumidor de carne bovina, tanto no Reino Unido quanto dos países importadores, foi tranquilizado com base nesta informação e na pressuposição de que a BSE era provavelmente causada pelo agente do scrapie (que teria saltado a barreira interespecífica ovino-bovino). Isto é, como os estudos epidemiológicos mostravam que o agente do scrapie não causava a CJD e como a BSE deve ter sido causado por este agente, então deveria ser seguro consumir produtos derivados de animais que se mostram sadios clinicamente, mas que podiam estar dentro do período de incubação da BSE. Uma informação que não se revelou verdadeira, como sabemos.

Os números da epidemia de BSE

Desde abril de 1985 veterinários clínicos de campo estavam relatando, ao serviço de vigilância de saúde animal do Reino Unido, casos de bovinos que apresentavam, ao exame clínico, sinais associados a disfunções do Sistema Nervoso Central. Eram os casos iniciais de uma epidemia que avançou muito rapidamente. Quando a doença foi descrita em novembro de 1986 pelos pesquisadores, ocorriam cerca de 8 casos por mês. Ao final de outubro de 1987, quando foi relatada na **Veterinary Record**, a revista da associação dos veterinários britânicos, a incidência já era de 70 casos por mês. No auge da epidemia, dezembro de 92 e janeiro de 93, mais de 3.500 casos ocorreram por mês. Em 2003, ocorreram 51 casos por mês. Atualmente estão ocorrendo cerca de 23 casos por mês.

Os sinais nervosos eram desordens comportamentais causadas por alterações do estado mental (apreensão, nervosismo, agressividade), falta de coordenação dos membros durante a marcha e incapacidade de se levantar. O animal afetado deixava de se alimentar e rapidamente perdia condição corporal. Como não respondia a nenhum tratamento, em duas a três semanas era necessário seu sacrifício. A doença incidia apenas sobre animais adultos, a maior parte entre vacas entre 4 a 5 anos de idade, mas também ocorria em machos. Rebanhos

bovinos leiteiros eram mais afetados que os rebanhos de corte. Todas as raças de bovinos eram afetadas.

Ao exame histopatológico, as lesões tomavam a forma de vacuolizações simétricas, não inflamatórias, nos neurônios e no tecido intersticial da substância cinzenta do cérebro e da medula.

Os pesquisadores sabiam que estas lesões eram típicas do scrapie, da TME, da CJD e do kuru, as TSE já bem conhecidas. Um estudo epidemiológico foi realizado para conhecer os fatores comuns a todos rebanhos afetados, para monitorar a incidência da doença dentro de cada rebanho e entre os rebanhos das diferentes regiões do Reino Unido, para coletar dados clínicos dos animais e para levantar hipóteses sobre a causa da doença.

Foram levantados desde o pedigree dos animais até a utilização de insumos como medicamentos, hormônios, antibióticos, vermífugos, inseticidas organofosforados e piretróides, herbicidas e os constituintes usados na formulação de rações (entre outros).

Os pesquisadores também procuraram saber se havia ligação da doença com a política de compras do proprietário (se o rebanho era "aberto" ou "fechado"), estágio da prenhez do animal, idade ao início dos sinais e estação do ano. Em função da semelhança com o scrapie, o estudo também procurou saber se havia contato direto ou indireto (uso de mesmas pastagens ou instalações) de bovinos com ovinos na propriedade.

A conclusão foi que a doença estava associada ao uso de apenas um produto: a farinha de carne e ossos (seja comprada para "balancear" rações na propriedade seja constituinte de rações compradas, prontas para uso).

Essa farinha, conhecida nos países de língua inglesa como MBM (de "Meat and Bone Meal"), resulta da "transformação" industrial dos corpos de animais alguns dos quais, por alguma razão, não podem ser destinados ao consumo humano.

Tais animais são chamados eufemisticamente de "Animais Four-D". Os "D" são as iniciais das palavras inglesas "Disabled" (animais incapacitados, por alguma razão, para atividades básicas necessárias à sobrevivência e à produção, como se alimentar ou andar), "Diseased" (isto é, doentes), "Dying" (no próprio processo de morrer, isto é, em estado agônico) e "Dead" (já mortos na fazenda).

Animais "downer cows" (animais que por qualquer razão não conseguem se levantar) são animais "disabled" ou "diseased". A causa do problema pode ser uma simples fratura (coluna, quadril ou membro distal) ou uma doença metabólica não transmissível (hipocalcemia), mas também pode ser uma doença infecciosa.

Independentemente da causa do problema que os retirava da cadeia alimentar humana, os animais 4-D eram (e ainda parecem ser, em alguns países) utilizados para a fabricação de farinha de carne e ossos.

Essa farinha era (e ainda parece ser) usada para constituir rações para alimentar animais da mesma espécie que as usadas em sua produção. Tal decisão tecnológica resultou na transformação de bovinos de seres herbívoros em "seres carnívoros comedores de indivíduos da mesma espécie possivelmente contaminados com agentes de doenças".

Uma situação exatamente igual à descrição pelo professor Gaydusek da cadeia de causa-efeito que produziu a epidemia de kuru entre nativos da Papua-Nova Guiné (no estudo que lhe rendeu o Nobel de Medicina de 1976; veja a parte 3 deste trabalho).

O uso desse material permitiu o crescimento da epidemia porque os animais afetados pela doença eram reciclados para fazer mais farinha de carne e ossos.

Isto é, os agentes da BSE (que hoje se reconhece serem os príons patogênicos PrP^{sc}) dos primeiros animais doentes estavam sendo levados de volta para o rebanho sadio através da farinha de carne e ossos em que eram transformados.

Em conseqüência, com a farinha de carne e ossos cada vez mais "enriquecida" em príons PrP^{sc}, cada vez mais animais estavam adquirindo e morrendo de BSE. Cada vez mais a epidemia de BSE se alastrava, trazendo naquela época, e ainda hoje, para algumas pessoas, muitas preocupações em relação à saúde das pessoas e grandes perdas econômicas para a cadeia da carne mundial.

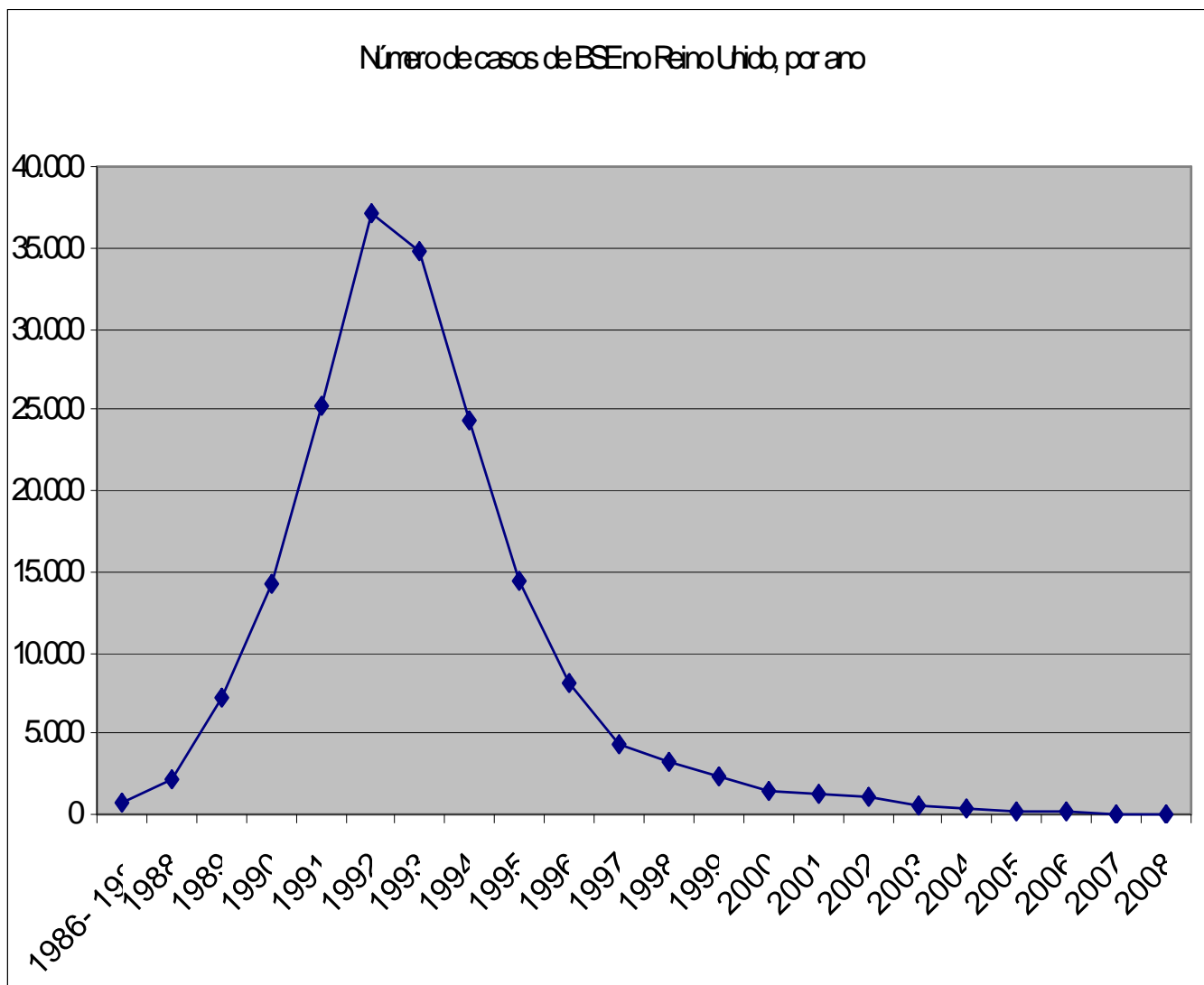
Na minha opinião, é a descoberta e a não-aceitação pelos consumidores de carne bovina de uma política tecnológica que transforma corpos doentes - que deveriam ser incinerados ou enterrados - em alimento para animais que em seguida entram na cadeia alimentar humana os principais motores da valorização das carnes naturais e orgânicas, provenientes de animais criados e engordados a pasto, que se vê atualmente no globo.

Parece que os consumidores de todo o planeta estão dizendo que não querem comer herbívoros transformados em carnívoros, muito menos em canibais. Parecem dizer que querem gado produzido em pastagens ou, no máximo, suplementados com cereais e oleaginosas.

O governo britânico tornou a doença de notificação obrigatória em junho de 1988 e proibiu o uso de proteína originada de tecidos de ruminantes na alimentação de ruminantes no mês seguinte (HMSO de julho de 1988). Esta proibição foi relativamente eficaz, pois a incidência da doença começou a declinar em 1993, quando a epidemia atingiu seu auge.

Estes cinco anos de demora foram necessários para que os animais infectados pelo príon apresentassem os sinais da doença (pois como sabemos, o período de incubação das TSE é muito longo). A tabela e o gráfico seguintes mostram o comportamento da epidemia de BSE no Reino Unido entre seu início e novembro de 2008

Epidemia de BSE no Reino Unido, por nação e por ano.						
	Inglaterra	País de Gales	Escócia	Grã Bretanha	Irlanda do Norte	Reino Unido
	total	total	total		total	total
1986-1988	661	54	12	727	0	727
1988	2.004	131	49	2.184	4	2.188
1989	6.422	507	208	7.137	29	7.166
1990	12.611	1.084	486	14.181	113	14.294
1991	21.991	2.233	808	25.032	170	25.202
1992	31.117	3.715	1.850	36.682	374	37.056
1993	28.536	3.626	2.208	34.370	459	34.829
1994	20.323	2.296	1.326	23.945	345	24.290
1995	12.308	1.322	672	14.302	173	14.475
1996	7.078	636	302	8.016	74	8.090
1997	3.849	323	141	4.313	23	4.336
1998	2.865	230	85	3.180	18	3.198
1999	2.082	157	37	2.276	7	2.283
2000	1.220	97	38	1.355	75	1.430
2001	952	109	52	1.113	74	1.187
2002	817	123	99	1.039	98	1.137
2003	421	86	41	548	63	611
2004	229	43	37	309	34	343
2005	153	28	22	203	22	225
2006	78	14	12	104	10	114
2007	39	7	7	53	14	67
2008	19	5	0	24	3	27
	155.775	16.826	8.492	181.093	2.182	183.275



No entanto, a tabela também mostra que a proibição HMSO 1988 não foi totalmente eficaz. Embora tenha ocorrido forte diminuição na incidência anual da doença a partir de 1993 (quando os animais nascidos em 1988, ano da proibição, atingiram a idade de 5 anos, idade média de início da BSE na época), a BSE continuou a ocorrer não apenas nos animais mais velhos (e que tinham sido alimentados com ração adicionada de farinha de carne e ossos). Muitos animais nascidos após a implementação da proibição de 88 também estavam adquirindo a BSE.

Primeiro, ocorreu um problema de contaminação durante a produção das rações para as diferentes espécies animais, dentro das fábricas. As máquinas que produziam rações de suínos, aves, cães e gatos (e que, portanto, podiam processar legalmente a farinha de carne e ossos bovina para essas espécies) eram as mesmas que produziam a ração de gado bovino. A farinha de carne

residual deixada nas esteiras e nos moinhos durante o primeiro processo estava contaminando o segundo processo!

Além disso, carcaças de outros animais (suínos e eqüídeos) ainda podiam ser legalmente usadas na fabricação de farinha de carne e ossos para gado bovino. O fato é que a HMSO de 88 proibia apenas a utilização de proteína de ruminantes na fabricação de ração para ruminantes.

Outros animais (suínos e eqüinos, p.ex.) não eram ruminantes e podiam ser usados na alimentação de ruminantes. O problema é que estes animais eram alimentados com ração fabricada com farinha de carne e ossos de bovinos, pois se sabia que o agente da BSE não causava a doença nestas espécies. No entanto, farinha de carne e ossos bovina contaminada com príons bovinos estavam presentes nos intestinos dos eqüinos e suínos (quando estes eram usados para fabricar farinha de carne e ossos). Quantidades muito pequenas de príons estavam sendo "passadas" para a ração dos bovinos e novamente transmitindo a BSE para bovinos jovens!

Foi demonstrado que apenas um grama de cérebro (em matéria original) de um animal com BSE administrado por via oral a outros bovinos era capaz de causar a doença dentro de períodos semelhantes ao da doença natural (após 5 anos de idade). Assim, nova ordem governamental proibiu a alimentação de ruminantes com qualquer proteína de mamíferos em abril de 1996 (HSMO 96).

Pesquisas atuais mostram que apenas 0,1 grama de cérebro (peso úmido) de um animal doente, inoculado por via oral, transmite a BSE para bovinos. Para evitar este risco, hoje é proibido o uso de farinha de carne e ossos de qualquer animal de fazenda, inclusive aves, na alimentação de ruminantes.

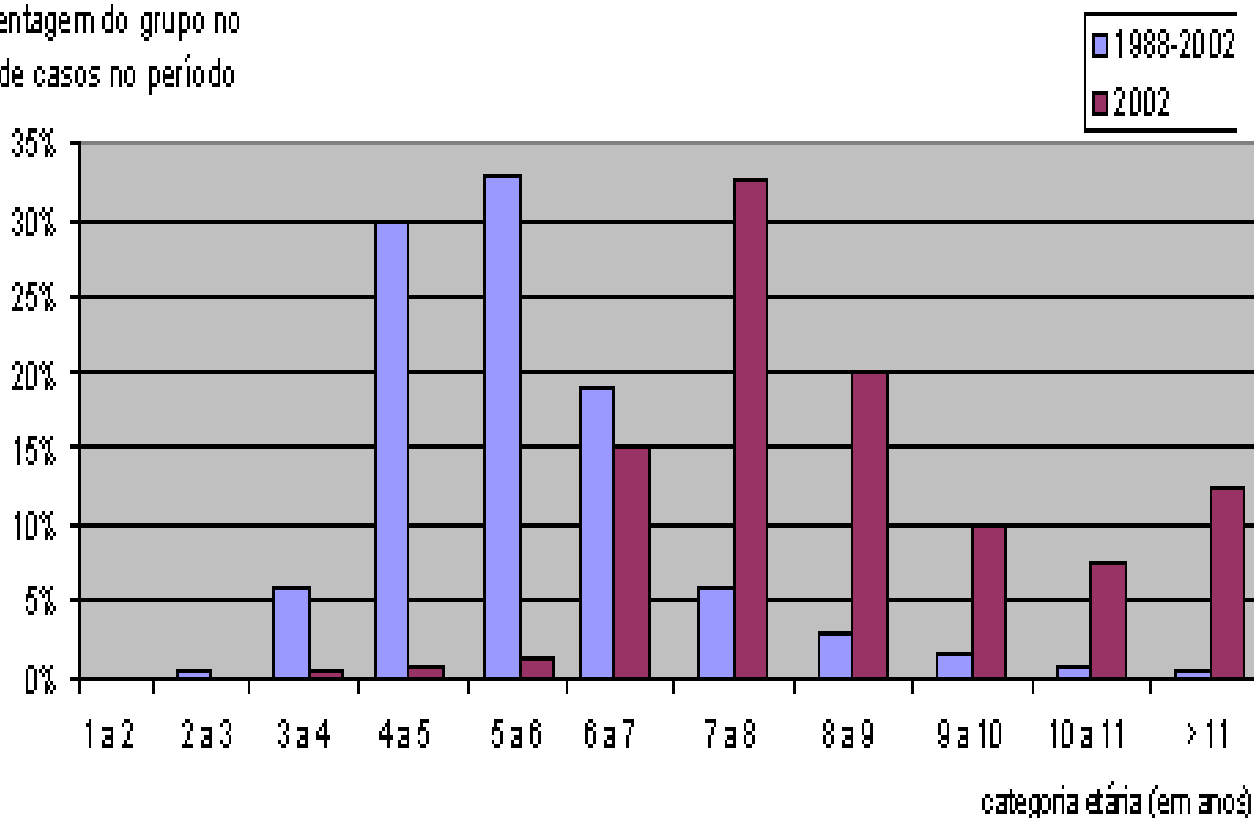
Para que uma epidemia se sustente, é necessário que cada caso atual transmita a doença para pelo menos um outro animal. Como mostra a primeira tabela e o primeiro gráfico, a epidemia de BSE no Reino Unido vem declinando, ano após ano. Não havendo o aparecimento de novos fatores que transmitam o príon, a incidência da BSE deverá se extinguir paulatinamente.

No entanto, o aparecimento de alguns casos de BSE em animais nascidos após a proibição de 1996 evidencia que pode estar ocorrendo transmissão natural lateral e vertical (isto é, maternal), porém sem força suficiente para manter a epidemia.

O seguinte gráfico mostra a proporção de casos em cada faixa etária ao início de sinais clínicos para dois períodos da epidemia (entre 1988-2002 e apenas 2002). Observa-se que a idade de início da BSE mudou das faixas de 4 a 5 e de 5 a 6 anos para 7 a 8 anos. Mas também observa-se alguns poucos casos nas faixas de 3 a 4 anos em 2002. É cedo para afirmar com segurança, mas estes casos podem estar indicando que a BSE se comporta como o scrapie dos ovinos.

Idade dos animais ao início dos sinais clínicos em dois períodos

percentagem do grupo no
total de casos no período



A BSE no mundo

Como o Reino Unido era grande exportador de carne, de animais para reprodução e de farinha de carne e ossos, a epidemia de BSE atingiu sucessivamente outros países através desses produtos.

A seguinte tabela mostra o ano em que ocorreu o primeiro caso e o número total de casos até 2003 no resto do mundo.

País	Ano do primeiro caso	Total de casos até 2003	País	Ano do primeiro caso	Total de casos até 2003	País	Ano do primeiro caso	Total de casos até 2003
Irlanda	1989	1325	Holanda	1997	70	Liechtenstein	1988	2
França	1991	849	Dinamarca	1992	13	Luxemburgo	1997	2
Portugal	1990	845	Eslováquia	2001	12	Áustria	2001	1
Suíça	1990	451	Japão	2002	9	Finlândia	2001	1
Espanha	2000	369	Polónia	2002	9	Grécia	2001	1
Alemanha	1992	295	República Tcheca	2001	8	Israel	2002	1
Bélgica	1997	121	Eslovênia	2001	3	Estados Unidos	2003	1
Itália	1994	88	Canadá	1993	2	-	-	-

Muito embora a soma dos casos de BSE nestes países seja de apenas 4.478 (apenas 2,38% do total mundial de casos), o aparecimento de um único caso é catastrófico para as exportações do país. Epidemiologistas de diversas nações entendem que apenas um caso indica que toda a cadeia de produção do país é instável em relação ao risco dos príons da BSE alcançarem produtos bovinos como a carne.

A incidência em relação ao número de animais do rebanho acima de 24 meses dá uma idéia do risco de se importar um animal com BSE de um país. Em 1993, na França a incidência relativa foi de 12 e na Alemanha de 8,7 casos por milhão de bovinos acima de 24 meses. Em 2003 a incidência relativa da BSE na Grã-Bretanha foi de 130 casos por milhão de bovinos acima de 24 meses (contra 7.596 em 1992, no auge da epidemia).

Outra ligação BSE e vCJD

No Reino Unido, concomitantemente à evolução da epidemia de BSE, foram diagnosticadas TSE em outras espécies de animais, ao final da década de 80 e início da de 90.

Gatos domésticos apresentaram a Encefalopatia Espongiforme Felina (FSE). Felinos (pumas e chitas) e ruminantes selvagens (élande, kudu, niala, órix, gazela, entre outras espécies de antílopes) mantidos em zoológicos britânicos, também apresentaram TSE.

Os estudos mostraram que a ingestão de ração contendo farinha de carne e ossos era o fator comum ao surgimento dessas doenças. Diferentemente do scrapie, a BSE tinha quebrado a barreira interespecífica entre bovinos e muitas espécies animais diferentes; isto implicava que pudesse fazer o mesmo em relação à espécie humana.

Foi exatamente esta possibilidade que tinha levado o governo britânico a proibir, já em novembro de 1989, o uso de alguns órgãos e vísceras específicas (Specified Bovine Offals, abreviadamente SBO), para uso na alimentação humana. A utilização de cérebro, medula espinhal, intestinos, baço, gânglios linfáticos e globos oculares foi proibida na produção de embutidos e produtos para a alimentação humana ou como insumos na fabricação de medicamentos (como hormônios). Presumia-se que estes órgãos, como no caso do scrapie, contivessem grande quantidade do agente da BSE (mesmo reconhecendo-se que o scrapie não era uma zoonose).

Mesmo com esta proibição, em março de 1996, cerca de 8 anos após o início da epidemia em bovinos ter se iniciado, a vCJD foi identificada nos seres humanos. Os estudos de tipificação em raças endogâmicas de camundongos mostraram que os padrões de lesões cerebrais e de período de incubação eram semelhantes aos da BSE, sugerindo uma forte ligação causa-efeito entre a ingestão de produtos bovinos contaminados com o agente da BSE e o desenvolvimento da vCJD em pessoas (veja a parte 3 destes artigos para os números de casos de CJD no Reino Unido).

Os pesquisadores estão divididos quanto ao número de casos futuros da epidemia de vCJD. Alguns cientistas, trabalhando com modelos matemáticos, pensam que milhares de casos de vCJD (até 130 mil até o final da epidemia) ainda poderão ocorrer porque as TSE têm caracteristicamente longos períodos de incubação e os seres humanos vida muito longa. Outros pesquisadores, também baseados em modelos matemáticos, pensam que não mais que 500 casos deverão ser registrados ao total.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ALESSI, A. C. Ovinos devem ser sacrificados. **Suplemento Agrícola - O Estado de São Paulo**:São Paulo, 17 abri. 1996.
- ANDERSON, R. M. *et al.* Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. **Nature**: Londres, v. 382, p 779 - 788., 1996.
- BRATBERG,B. *et al.* Feline spongiform encephalopathy in a cat in Norway . **Veterinary Record** , Londres, v. 136 ,p 444., 1995.
- COHEN, F . *et al.* Structural clues to prion replication **Science**, v. 264, p.530 - 531., 1994.
- CUNNINGHAM, A.A. Transmissible spongiform encephalopathy: in greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). **Veterinary Record** , Londres, v. 132, p 68 , 1993.
- DAWSON, M. *et al.* Preliminary evidence of the experimental transmissibility of bovine spongiform encephalopathy to cattle. **Veterinary Record** , Londres, v. 126, p 112 -113., 1990.
- DENNY, G O. *et al.* Bovine spongiform encephalopathy in Northern Ireland: epidemiological observations 1988-1990. **Veterinary Record** , Londres, v. 130, p 113 -116., 1992.
- EDITORIAL. Made (mad) in Britain. **The Economist**. p. 17, 30 mar. 1996
- EDITORIAL. Less beef, more brain. **The Lancet**, Londres, v. 347, p 915 - 918., 1996.
- FOSTER, J.D. *et al.* Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep.. **Veterinary Record** , p. 445; 30 abr 1988.
- HOINVILLE, L.J. *et al.* An investigation of risk factors for caeses of bovine spongiform encephalopathy born after the introduction of the "feed ban" . **Veterinary Record**, Londres, v. 136 p 312-318., 1995.
- HORN, G. (Chairman). **Review of the origin of BSE**. Tge Working Group of The EU Scientific Steering Committee. 5 jul 2001.
- HUNTER, N. *et al.* Frequencies of PrP gene variants in healthy cattle and cattle with BSE in Scotland. **Veterinary Record** , Londres, v. 135, p 400 -403., 1994.
- IKEGAMI, Y. *et al.* Pre-clinical and clinical diagnosis of scrapie by detection of PrP protein in tissues of sheep. **Veterinary Record** , Londres, 128 p. 271- 275 , 1991.

- KIKWOOD, J K. . *et al.* Epidemiological observations on spongiform encephalopathies en captive wild animals in the British Isles. **Veterinary Record** , Londres, v. 135, p 296 -303., 1994.
- LASMÉZAS, C. I.. Transmissible spongiform encephalopathies. **Rev Sci. tech. Off int. Epiz**, Genebra, v. 22, p 23 -36,2003.
- MORGAN, K.L. Bovine spongiform encephalopathy: time to take scrapie seriously. **Veterinary Record** , Londres, 138 p.546- 548; 1996.
- MORLEY, R.S.. *et al.* Bovine spongiform encephalopathy. **Rev sci. tech. Off int. Epiz**, Genebra, v. 22 , n.1, p 157 -178., 2003.
- NITRINI, R. *et al.* Prion Disease resembling frontotemporal dementia and parkinsonism linked do chromosome 17. **Arq. Neuropsiquiatr.** v. 59 , n.2-a, p. 161-164, 2001.
- OESCH, B. Et al. A cellular gene encodes Scrapie PrP 27-30 Protein. **Cell**, v. 40, p. 735 -746., 1985.
- PATTISON, I. H. *et al.* Spread of scrapei to sheep and goats by oral dosing with foetal embranes from scrapie- affected sheep. **Veterinary Record** , Londres, v. 90, p 465 - 468., 1972.
- PIMENTEL, J.C.C. Exemplo recente de controle de uma epidemia de doença bovina. **O Corte Sindicato Nacional dos Pecuaristas**, São Paulo. jul 1993.
- PRINCE, M.J.. *et al.* Epidemiological studies . **Rev sci. tech. Off int. Epiz**, Genebra, v. 22, n.1, p 37 - 60, 2003.
- PRUSINER, S.B. Prions. **Scientific American**, p 48 -57, out. 1984.
- PRUSINER, S.B. The Prion Diseases. **Scientific American**, p 48 -57, jan. 1995
- PRUSINER, S.B. Prions. **Nobel Lecture**, p 1 -129, 8 dez 1997
- SCHUDEL, A.A *et al.* Risk assesment and surveillance for bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Argentina. **Rev sci. tech. Off int. Epiz**, Genebra, v. 13, n.3., p. 801 -818.,1994.
- SCHUDEL, A.A *et al.* Risk assesment and surveillance for bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Argentina. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 25, p. 271-284, 1996.
- SCOTT, A.A *et al.* Bovine spongiform encephalopathy: detection and quantification of fibrils, fibril protein (PRP) and vacuolation in brain. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 23, p. 295-304, 1990.

- TAYLOR, D.M. Scrapie agent decontamination: Implications for bovine spongiform encephalopathy . **Veterinary Record** , Londres, p 291 - 292., 1989.
- TAYLOR, D.M. et al. Bovine spongiform encephalopathy amd humam health. **Veterinary Record** , Londres, v. 125, p. 413-415., 1995.
- TAYLOR, D.M. et al. Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy . **Veterinary Record** , Londres, v. 136 p 592., 1995.
- TAYLOR, D.M. et al. Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures. **Veterinary Record** , Londres, v. 137, p. 605-610, 1995.
- WALKER, K. D. Comparison of bovine spongiform encephalopathy risk factors in the United States and Great Britain. Special Report. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 199, p 1554 - 1561., 1991
- WEISSMANN, C . A “unified theory” of prion propagation. **Nature**, Londres, v. 352, p 679 -683., 1991.
- WEISSMANN, C . The prion connection: now in yeast? **Science**, v. 264, p 679 - 683., 1994.
- WELLS, G.A.H *et al.* A novel progresssive spongiform encephalopathy in cattle. **Veterinary Record** , Londres, v. 121, p. 419 - 420., 1987.
- WELLS, G.A.H *et al.* Bovine spongiform encephalopathy: diagnostic significance of vacuolar changes in seletctd nuclei of the medulla oblongata. **Veterinary Record** , Londres, v. 125, p. 521 -524., 1989.
- WELLS, G.A.H *et al.* Clinical and epidemiological correlates of the neurohistology of cases of histologically unconfirmed, clinically suspect bovine spongiform encephalopathy. **Veterinary Record** , Londres, v. 136, p. 211 - 216., 1995.
- WIJERATNE W. V. S. *et al.* A study of inheritance of suscetibility to bovine spongiform encephalopathy. **Veterinary Record** , Londres, v. 126, p 5 - 8., 1990
- WILESMITH, J W. *et al.* Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies. **Veterinary Record** , Londres, v. 123, p 638 - 644., 1988.
- WILESMITH, J W. *et al.* Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. **Veterinary Record** , Londres, v. 128, p 199 -203., 1991.

- WILESMITH, J W. *et al.* Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. **Veterinary Record** , Londres, v. 130, p 90 - 94., 1 fev. 1992.
- WILESMITH, J W. *et al.* Bovine spongiform encephalopathy: observation on the incidence during 1992. **Veterinary Record** , Londres, v. 132, p 300 - 301., 20 mar. 1993.
- WILESMITH, J W. . *et al.* A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. **Veterinary Record** , Londres, v. 141, p 239 -243., 6 set 1997.
- WILL R G. *et al.* A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. **The Lancet**, Londres, v. 347, p 921 - 925., 6 abri. 1996
- WILLIAMS, E. *et al.* **Transmissible spongiform encephalopathies. In Infectious Diseases of Wild Mammals. Iowa State Press** 3. ed.
- WYAT, J M. *et al.* Naturally occurring scrapie –like spongiform encephalopathy in five domestic cats. **Veterinary Record** , Londres, v. 129, p 233 -236., 14 set 1991.