ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA-UMA REVISÃO PRÁTICA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY-A PRACTICAL REVIEW: A LITERATURE REVIEW

M. C. GODOI, A. C. R. C. PORTO

Universidade de Sorocaba, UNISO. Sorocaba, SP

Discente: Matheus Charabe de Godoi

Docente: Prof.ª Dra. Ana Carolina Rusca Correa Porto

*Autor correspondente: matheuscharabe@hotmail.com

RESUMO

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) é uma doença degenerativa fatal e transmissível do sistema nervoso central (SNC) de bovinos com longo período de incubação provocada pela proteína denominada de príon, a doença se apresenta de duas formas, clássica e atípica, devido às diferentes características epidemiológicas entre elas, além de possuir três tipificações, conforme seu peso molecular. Na EEB atípica o animal apresenta o príon de forma espontânea devido a alguma mutação genética, sem estar relacionado à ingestão de alimentos contaminados pelo príon com período de incubação maior e ocorrendo em bovinos mais velhos. Na EEB clássica tem como via de transmissão a oral, ou seja, por meio de alimentos contendo príons contaminantes. A doença é de grande importância mundial, tanto por ser uma zoonose fatal quanto por causar alterações na economia mundial. Este trabalho teve como objetivo realizar uma breve revisão bibliográfica acerca da doença com enfoque nas medidas de prevenção, etiologia, epidemiologia, sinais clínicos, diagnóstico e medidas de controle, utilizando o Google Acadêmico e os seguintes descritores, EEB, príons, Encefalite Espongiforme Bovina, podendo assim concluir que a EEB é uma poderosa

doença com grande influência no mercado externo e interno além de uma grande importância na saúde da população mundial.

Palavras-chave: EEB, Encefalite Espongiforme Bovina, Príons

ABSTRACT

Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) is a degenerative, transmissible and fatal disease of the central nervous system (CNS) of cattle with a long incubation period caused by the protein called prion, a disease that presents itself in two forms, classic and atypical, due to different epidemiological characteristics among them, in addition to having three typifications, according to their molecular weight. In atypical BSE, the animal presents the prion spontaneously due to some genetic mutation, unrelated to the ingestion of food contaminated by the prion with a longer incubation period and occurring in older cattle. that is, through foods containing contaminating prions. A disease of great worldwide importance, both for being a fatal zoonosis and for causing changes in the world economy. This work aimed to carry out a brief bibliographical review about the condition with an approach to preventive measures, etiology, epidemiology, clinical signs, diagnosis and control measures, using Google Academic and the following descriptors, BSE, prions, bovine spongiform encephalitis, we will conclude that BSE is a powerful contagion with great influenza in the external and internal market, in addition to being of great importance in the health of the world population.

Keywords: Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE, Prions,

1 INTRODUÇÃO

As Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EETs) são condições degenerativas, crônicas, fatais (PRUSINER, 1998), caracterizadas por lesões espongiformes no Sistema Nervoso Central (SNC) que podem afetar humanos e algumas espécies de mamíferos (WELLS et al., 1995).

Nos animais, as principais EETs são a Encefalopatia Transmissível dos Visons (Mustela vison) (ETM), a Doença Crônica Depauperante (CWD), a Encefalopatia Espongiforme Felina, a Scrapie (que afeta ovinos e caprinos), e a Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB), (SEUBERLICH et al., 2010), objeto deste estudo.

Este trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica, e para tanto utilizou-se o Google Acadêmico como fonte de pesquisa, sendo as palavras chaves usadas: EEB, príons, Encefalite Espongiforme Bovina, obtendo assim aproximadamente 121.000 resultados, utilizando os seguintes critérios; estar dentro do intervalo de tempo entre 1990 e 2023 e apresentar o tema proposto com o devido desenvolvimento do mesmo independente da linguagem e nacionalidade do artigo.

2 A EBB

O primeiro caso de EEB foi reconhecido no Reino Unido em 1986 (WELLS et al., 1987), causando um dos maiores surtos epidêmicos de uma doença em animais no país, com estimativa de cerca de três milhões de bovinos infectados e abatidos no estágio pré-clínico (DONNELLY et al., 2002).

A EEB é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo assim pertencente ao grupo das Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EETs). A EEB acomete principalmente bovinos adultos, além de ser uma doença transmissível subaguda de extrema importância, podendo ocorrer tanto no homem quanto em animais (COSTA; BORGES, 2000; RADOSTITS et al., 2002). Possui período de incubação em média de cinco anos, além de ser incurável e fatal (OIE, 2015a), sendo seu agente etiológico denominado príon, uma proteína com estrutura molecular mutada.

A EEB não é contagiosa e não há evidências de transmissão horizontal ou vertical entre animais, sendo a infectividade restrita ao tecido do sistema nervoso central (SNC) e alguns outros tecidos, como as placas de Peyer e tonsilas (SENA et al., 2015).

3 AGENTE CAUSADOR

O agente etiológico da EEB é descrito como uma forma especial de proteína da membrana das células nervosas, denominada príon (abreviação para de proteinaceous infectius particles – partícula proteinácea infecciosa), diferente dos

demais agentes infeciosos, o príon não estimula resposta imune ou reação inflamatória no hospedeiro que seja detectável (SANTOS; FUKUDA, 2014).

Diferentemente dos vírus e bactérias, o príon não possui genes, desta forma não possui capacidade de reprodução. Trata-se, portanto, de uma proteína que, em determinadas condições, assume conformações anormais acumulando-se no cérebro de forma fatal (NOGUEIRA, 2010).

Como característica marcante, tem-se que este agente causador é extremamente resistente a métodos químicos e físicos de desinfecção, como radiação ultravioleta e congelamento, podendo manter seu potencial infectante mesmo após a exposição ao calor seco a 160°C, por 24 horas. Desinfetantes como etanol, formaldeído, iodóforos e fenólicos também não possuem eficácia. O único método eficaz utilizado se trata da desestabilização de sua estrutura molecular reduzindo sua infectividade. No processo de fabricação da farinha de carne e ossos, por exemplo, isso acontece a uma temperatura de 133°C em calor úmido, por 20 minutos e pressão de 3 BAR, tal processo, é capaz de reduzir a infectividade, entretanto ela ainda persiste (SENA et al., 2015).

Através dos esforços da União Europeia estabelecendo que todos os bovinos com mais de trinta meses ou encontrados caídos com mais de 24 meses teriam que passar por um teste rápido para EEB (EUROPEAN CUMMUNITIES, 2001), foi possível aumentar a identificação de animais positivos e consequentemente identificar duas formas diferentes de EEB, EEB tipo H na França (BIACABE et al., 2004) e EEB tipo L na Itália (CASALONE et al., 2004), sendo essas duas formas definidas como formas atípicas da EEB. Sendo possível distinguir essas formas atípicas de EEB com base em propriedades moleculares, bioquímicas e de peso molecular da proteína priônica, através das análises de Western Blotting (WB) (DUDAS et al., 2010).

Western Blot (WB) é uma técnica que possibilita detectar a presença de proteínas específicas, separando-as por peso molecular através de eletroforese (VIEIRA et al., 2016)

Dentre as três formas de EEB avaliadas (EEB clássica, EEB atípica L, e H) identificou-se que a proteína priônica celular da EEB clássica não é resistência à ação da proteinase de potássio, em contrapartida a proteína priônica relacionada à as EEB Atípicas (L, H) se demonstram parcialmente resistente (DUDAS et al. 2010).

Apresentando assim devido a essa resistência uma porção de massa molecular não glicosada, caracterizando uma quantidade maior na EEB tipo H (higher), e uma e uma quantidade menor na EEB tipo L (lower) (BUSCHMANN et al., 2006).

4 TRANSMISSÃO

4.1 CLÁSSICA

Estudos epidemiológicos desenvolvidos na década de 80, época de aparecimento dos primeiros casos da doença, demonstraram que a principal via de transmissão da EEB se tratava da via oral, através do consumo de farinhas de carne e ossos provenientes de carcaças de animais positivos (WILESMITH et al., 1988) e assim foi denominada EEB clássica. Ficou comprovado que algumas estruturas, denominadas Materiais Especificados de Risco (MER) são os mais prováveis de conter e tão logo desencadear a transmissão do príon (OIE, 2018).

Os materiais descritos como envolvidos nessa contaminação, pertencem aos tecidos do Sistema Nervoso Central (SNC) e órgãos linfoides, como: encéfalo, olhos, medula, tonsilas palatinas e parte distal do íleo (cerca de 70cm). De acordo com a OIE (2011), o músculo esquelético desossado, couro, pele, sangue, sêmen, leite, gelatina, colágeno e sebo são os únicos declarados como não veiculadores do príon causador da doença.

4.2 ATÍPICA

Após a identificação da EEB atípica, hipóteses a respeito de uma origem espontânea se tornaram plausíveis, suportadas pela idade avançada dos animais, sua distribuição geográfica e a falta de vínculos epidemiológicos com as outras EETs (SEUBERLICH et al., 2010).

A EEB denominada atípica é a forma que acontece sem que o animal tenha tido contato com alimentos contaminados com o príon. Diferentemente da forma clássica, ela se apresenta na maioria dos casos em animais de idade avançada (com cerca de 12 anos de idade) de forma espontânea, e vem sendo relatada em países que não detectaram a EEB clássica, além de ser considerada uma forma de episódios

esporádicos, sendo assim, todos os países têm o potencial de reportar casos de EEB atípica (BONJON; SERRA; SEUBERLICH, 2016).

5 SINAIS CLÍNICOS

A Encefalopatia Espongiforme Bovina pode apresentar manifestações clínicas que variam de subaguda a crônica. Sendo assim, os bovinos infectados pela forma clássica e que possuem sinais clínicos, apresentam alterações neurológicas progressivas, com alterações comportamentais, incoordenação, agressividade e irritabilidade, tremores e dificuldade de levantar e decúbito (SANTOS; FUKUDA, 2014).

Além disso, ainda pode ser observado salivação, bruxismo, tremores musculares, ataxia, franzir dos lábios e hiperestesia, depressão, hipersensibilidade ao som e ao toque, espasmos, dificuldades posturais, de manter-se em pé, perda de peso e redução na produção de leite (BITENCOURT; RIBEIRO, 2022). Ainda, o animal pode ficar andando em círculos, movimentos oculares assimétricos e bradicardia (DSA, 2020). Pela falta de tratamento, os animais afetados vêm a óbito com a progressão da doença (OIE, 2018).

Segundo o DEPARTAMENTO DE SAÚDE ANIMAL E INSUMOS PECUÁRIOS, (DSA, 2020)., e BITENCOURT; RIBEIRO (2022), a forma atípica em bovinos, normalmente é assintomática, associada apenas à perda de movimentação aguda e na maioria das vezes é descrita em animais maiores de 8 anos sendo submetidos ao abate de emergência.

Em virtude da resistência às proteases, o príon infeccioso se acumula no SNC, levando a morte do tecido gerando os sinais clínicos. Assim, a doença progride, levando o animal ao óbito em um período de três semanas a seis meses. (BUELER, 1992)

A doença em humanos, é considerada rara sendo denominada de CJD (Doença de Creutzfeldt-Jakob), relatados em maior escala em jovens com idade inferior a 30 anos. Nestes, são apresentados quadros de alterações comportamentais, sinais comportamentais, cansaço, perda de peso e de visão, além de ter comprometimento

cognitivo e motor, com sinais de ataxia, e tremores a demência progressiva e perda de memória, evoluindo a óbito (BITENCOURT; RIBEIRO, 2022).

6 DIAGNÓSTICO

A OIE (2018) destaca que ainda não há método de diagnóstico eficaz para identificar a EEB em animais vivos. As provas morfológicas são feitas em tecidos do SNC de bovino, que buscam a forma e o acúmulo de príons anormais (PrPsc). A região anatômica de escolha para identificação é o óbex (devido a maior deposição de proteína alterada), presente na região da medula oblonga (GOTELIPE, 2006).

A doença leva a degenerações progressivas, visto que o príon vai se agregando em placas amiloides, gerando a vacuolização do tecido nervoso e causando o aspecto esponjoso observados nos métodos de diagnóstico por histologia (BITENCOURT; RIBEIRO, 2022)

No resultado em que se verifica a presença da doença, pode-se observar no teste histológico alterações neurodegenerativas determinada por vacúolos de aproximadamente 30 a 40 µm de diâmetro de acordo com GOTELIPE (2006), que é o que caracteriza a doença com aspecto espongiforme. Outros métodos como ELISA para triagem e métodos imuno-histoquímicas, como as técnicas de Imuno-Histoquímica (IHQ) e Western Blot (WB), para a confirmação da doença, também são utilizados (BITENCOURT; RIBEIRO, 2022).

O teste IHQ é realizado por meio de ligação de anticorpos anti-proteína príonica a apenas um sítio proteico, possibilitando a detecção do PrPsc. Este método é empregado na fase pré-clínica da doença. Já o método de Western Blotting pode ser usado para tipificação dos príons. Nele é empregado proteases para digestão do príon, que em sua forma normal (PrPc) é totalmente digerido, já o PrPsc é digerido em partes, viabilizando a sua observação por eletroforese (BRASIL, 2014).

Em post-mortem não há lesões macroscópicas da doença exceto sinais de perda de musculatura em fases mais avançadas, lesões histopatológicas são restritas ao SNC e lesões simétricas, em geral, bilaterais com alterações espongiformes não inflamatórias (DSA, 2020).

7 PREVENÇÃO

Não há relatos de vacina ou tratamento eficaz para EEB. Sendo assim, é de grande valor o uso de métodos de controle para evitar a propagação da doença (TSUTSUI; KASUGA, 2006), como proibir a importação de animais e subprodutos de países de risco, a retirada do Materiais de Risco Específico (MRE) das carcaças, verificação de rótulos de rações, além de não alimentar animais com resíduos de cama de aves ou suínos (SENA et al., 2015).

O Serviço Oficial brasileiro vem elaborando e aplicando legislações e atos normativos fundamentais na conservação do status sanitário para EEB (SOUZA, et al., 2021). Uma das mais importantes foi a determinação da Instrução Normativa (IN) nº 18, de 15 de dezembro de 2003, da qual direciona-se ao controle de movimentação e proibição de abate de bovinos vindos de países com risco para a EEB (BRASIL, 2003). Outra foi a IN nº 08 de 25 de março de 2004, que orienta a proibição da alimentação de ruminantes com produtos que contenham em sua composição proteínas e gorduras de origem animal (BRASIL, 2014). A destinação dos MRE nos abatedouros de bovinos com base em relatos e a evidência da transmissão do príon anormal por alimentos.

Na prevenção da EEB no Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) vem colocando restrições em todos os elosl da cadeia de produção, partindo do controle de produtos importados até os produtos terminados (SENA, 2015). Executando inspeções e monitoramentos nos abatedouros, unidade de beneficiamento de produtos não comestíveis, fábricas de ração e propriedades rurais, com o objetivo de manter o status do Brasil referente a OIE e garantir a saúde pública (VAZ; SENA, 2017).

8 CONCLUSÃO

A encefalopatia espongiforme é caracterizada como uma das principais doenças que tem o poder de afetar o mercado cárneo interno e externo além da saúde da população mundial, por isso é de extrema importância o conhecimento a respeito de tal patogenia e o compreendimento das devidas medidas de prevenção, vigilância e mitigação implantadas que tornam possível a manutenção do status sanitário do país em risco insignificante para a doença, além de garantir a qualidade dos produtos de origem do mesmo assegurando a abundancia e longevidade do mercado mundial.

9 REFERENCIAS

1. BIACABE, A.G; LAPLANCHE, J.L; RYDER, S; BARON, T. Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. EMBO Rep, v. 5, n. 1, p. 110-115, 2004.

2. BITENCOURT, K. B.; RIBEIRO, L. F. Encefalopatia espongiforme em bovinos. GETEC, v. 11,2022.

3. BUSCHMANN, A.; GRETZSCHEL, A.; BIACABE, A. G.; SCHIEBEL, K.; CORONA, C.; HOFFMANN, C.; EIDEN, M.; BARON, T.; CASALONE, C.; GROSCHUP, M. H. Atypical BSE in German – Proof of transmissibility and biochemical characterization. Veterinary Microbiology, v.117, p.103-116, 2006.

4.BONJON, C.; SERRA, F.; SEUBERLICH, T. Atypical variants of bovine spongiform encephalopathy: rare diseases with consequences for BSE surveillance and control. Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde, Bern, v. 158, n. 3, p. 171-177, 2016.

5. BRASIL, Instrução Normativa nº 18, de 15 de dezembro de 2003: Proibi o abate de bovino e bubalino importados de país onde houve ocorrência de caso autóctone da EEB ou de país considerado de risco para esta doença. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 24 dez. 2003. Seção 1, p. 22.

6. BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Cartilha sobre Encefalopatia Espongiforme Bovina. Sistema Brasileiro de Prevenção e Vigilância da Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB). Abr. 2014.

7. BUELER, H.; FISCHER, M.; LANG, Y.; BLUETHMANN, H.; LIPP, H. P.; DEARMOND, S. J.; PRUSINER, S. B.; AGUET, M.; WEISSMANN, C. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. Nature, v. 356, p. 577-582, 1992.

8. CASALONE, C.; ZANUSSO, G.; ACUTIS, P.; FERRARI, S.; CAPUCCI, L.; TAGLIAVINI, F.; MONACO, S.; CARAMELLI, M. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic CreutzfeldtJakob disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 101, p. 3065-3070, 2004.

9. COSTA, L. M. C.; BORGES, J. R. J. Encefalopatia Espongiforme Bovina (“Doença da Vaca Louca”), Revista CFMV, Brasília, nº 21, p. 8 – 15, 2000.

10. DEPARTAMENTO DE SAÚDE ANIMAL E INSUMOS PECUÁRIOS (DSA); Encefalopatia espongiforme bovina (EEP). Ficha técnica, 2020.

11. DONNELLY, C. A.; FERGUSON, N. M.; GHANI, A. C.; ANDERSON, R. M. Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infection levels. Proceeding of Royal Society, v. 269, p. 2179-2190, 2002.

12. DUDAS, S.; YANG, J.; GRAHAM, C.; CZUB, M.; MCALLISTER, T. A.; COULTHART, M. B.; CZUB, S. Molecular, biochemical and genetic characteristics of BSE in Canada. PLoS ONE, v. 5, p. 1-8, 2010.

13. EUROPEAN COMMUNITIES. 2001. Rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies (and amendments). European Parliament and the Council of the European Union, regulation (EC) no. 999/2001. Off. J. Eur. Communities, 31 May 2001. /LexUriServ/site/en/oj/2001/l_147/l_14720010531en00010040.pdf., acessado em 2 abr. 2023.

14. GOTELIPE, F.M.S. Avaliação do Sistema de Vigilância da Encefalopatia Espongiforme Bovina no Brasil. 2006. 99p. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília.

15. NOGUEIRA, G. D. Prevenção da encefalopatia espongiforme bovina (EEB) no Brasil. Informativo técnico n°10 /ano 01 de dezembro de 2010. Secretaria Estadual de Agricultura, Pecuária, Pesca e Agronegócio do Rio Grande do Sul.

16. OIE - ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL. Encefalopatia Espongiforme Bovina. Código Sanitário para los Animales Terrestres. 18.ed. Paris: OIE, 2011. p.601-633.]

17. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE ANIMAL (OIE). BSE portal. 2015a. Disponível em: http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/bseportal/about-esb/. Acesso em: 2 abr. 2023.

18. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Bovine Spongiform Encephalopathy, 2018. Disponível em: http://www.who. int /zoonoses/diseases/bse/en/. Acesso em: 2 abr. 2023.

19. PRUSINER, S.B. Prions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 95, p. 13363–13383, 1998.

20. RADOSTITIS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. Clínica Veterinária. Ed Guanabara, R. de Janeiro, 9 ed., p. 1105 – 1108, 2002.

21. SANTOS, I. F.; FUKUDA, R. T. Patologia Aplicada à Inspeção de Carnes. Niterói: Editora da UFF, 2014.

22. SENA, E.F.; BORGES, C.H.P.; LAURINDO, E.E.; VAZ, J.A.M.C; COSTA, M.C.R. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. Sistema Brasileiro de Prevenção e Vigilância da Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB). 2015

23. SEUBERLICH, T.; GULDIMANN, C.; GSPONER, M.; DROGEMULLER, C.; OEVERMANN, A. Atypical Transmissible Spongiform Encephalopaties in Ruminants: A challenge for Disease Surveillance and Control. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v. 22, p.823-842, 2010.

24. SOUZA, A. C., MESSIAS, C. T., MARCHI, P. G. F., CARVALO, G. A., RIBEIRO, L. F. Segregação e destinação dos materiais especificados de risco nos abatedouros de bovinos. Medida de Mitigação de Risco para Encefalopatia Espongiforme Bovina, GETEC, v.10, n.31, p.152-163/2021.

25. TSUTSUI, T.; KASUGA, F. Assessment of the impact of cattle testing strategies on human exposure to BSE agents in Japan. International journal of food microbiology, v. 107, p. 256-264, 2006.

26. VAZ, J. A. M. C.; SENA, E. F. Política sanitária para prevenção e vigilância da encefalopatia espongiforme bovina no Brasil / Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP / Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 15, n. 2, p. 54-66, 2017.

27. VIEIRA, L.E.B.; ANDRADE, M, C.; ALVES, M, N, M.; LEANDRO, J, R, A.; SANTS, A, A.; SOUZA, M, A, N. Padronização da técnica de Western Blot para ánalise de biópsias da porção crural do diafragma em ratos com inflamação no trato gastrointestinal (GI) induzida por naproxeno. Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, v. 1, 2016

28. WELLS, G.A.H.; SCOTT, A. C.; JOHNSON, C. T.; GUNNING, R. F.; HANCOCK, R. D.; JEFFREY, M.; DAWSON, M.; BRADLEY, R. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Veterinary Record, v. 121, p. 419-420, 1987

29. WELLS, G.A.H.; WILESMITH, J.W. The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. Brain Pathology, v. 5, p. 91-103, 1995.

30. WILESMITH, J.W.; WELLS, G.A.H.; CRANWELL, M.P.; RYAN, J.B. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. Veterinary Record, v.123, p.638-644, 1988.