

Encefalopatias espongiformes transmissíveis e a relação entre animais e seres humanos: o que se sabe até agora

Luis Tedeschi ¹

1. Introdução

Transmissible spongiform encephalopathies (TSE ou encefalopatias espongiformes transmissíveis) são doenças que atacam animais e seres humanos em várias formas. Este grupo de doenças está relacionado com a degeneração do sistema neurológico devido à acumulação de uma proteína conhecida como *prion* (prião), que é a forma abreviada para o termo inglês *proteinaceous infectious particles*. Várias tentativas de controle daquelas patologias têm sido votadas ao fracasso devido ao longo período de incubação da doença.

Nos animais, as formas mais conhecidas daquele grupo de doenças são:

- a *bovine spongiform encephalopathy* (BSE ou encefalopatia espongiforme de bovinos) que afecta os bovinos de uma forma geral e que é conhecida como a doença das vacas loucas;
- a *scrapie* que afecta os ovinos e caprinos;
- a *chronic wasting disease* (CWD) que ocorre em cervos e alces selvagens;
- a *transmissible mink encephalopathy* (TME) característica de martas e outros animais utilizados para produção de peles;
- a *feline spongiform encephalopathy* (FSE) que aparece no gato doméstico.

No ser humano, as formas encontradas são a *Creutzfeldt-Jakob disease* (CJD), a *new variant Creutzfeldt-Jakob disease* (nvCJD), que pode estar ligada à BSE, a *Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome* (GSS), a *fatal familial insomnia* (FFI) e a doença de kurú, uma forma de TSE encontrada em tribos indígenas da Papua Nova Guiné que praticam canibalismo.

Em Inglaterra, a BSE provocou a morte de várias vacas leiteiras e possui uma provável, mas não demonstrada, ligação com a doença nvCJD em seres humanos. Existe uma elevada possibilidade de que outras doenças com grande importância para o homem como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a esclerose amiotrófica lateral (ALS) tenham origem semelhante aos da CJD e BSE, ou seja, todas causadas pela acumulação de uma determinada proteína, numa forma não reconhecida pelo organismo humano, que acaba por afectar o tecido nervoso, principalmente o cérebro.

2. Biologia das TSE

Em testes experimentais conduzidos em laboratórios na década de sessenta, concluiu-se que a *scrapie* de carneiros doentes podia ser transmitida a animais sãos. Estudos intensivos realizados naquela época encontraram uma proteína, resistente às proteases (enzimas que degradam proteínas), designada por

PrP27-30 e com peso molecular de aproximadamente 27 a 30 kDa. A proteína alojava-se no tecido nervoso dos animais contaminados com *scrapie*. Mais tarde, foi demonstrado que essa proteína (PrP27-30) era um produto resultante da degradação parcial de glicoproteínas (PrP^{Sc} ou PrP^{Res}) encontradas nos animais infectados. Essas glicoproteínas (PrP^{Sc} ou PrP^{Res}) são a verdadeira forma infecciosa da *scrapie*.

Devido à natureza particular deste tipo de doenças (TSE), várias teorias sobre o agente infeccioso têm sido propostas: (1) a hipótese de ser causado por um vírus, (2) a hipótese de um virino, partícula hipotética que seria constituída por um ácido nucleico circundado por complexos de lípidos e proteínas provenientes do hospedeiro, ou (3) uma proteína do hospedeiro modificada (prião). Esta última hipótese sustenta que o agente infeccioso é composto exclusivamente por uma proteína com forma e estrutura molecular modificadas. No entanto, nenhuma dessas três teorias é totalmente aceite.

Qualquer que seja a hipótese do agente infeccioso, ela tem que explicar os comportamentos físico-químicos não usuais desse agente, que são: (1) resistência à inactivação, (2) pequeno tamanho, (3) falta de respostas imunológicas do hospedeiro ao agente infeccioso e (4) não constatação de partículas viróticas através de microscopia electrónica.

3. Diagnósticos das TSE

Vários métodos para detectar TSE têm surgido nas duas últimas décadas. Anteriormente, apenas sinais clínicos e exames pós-mortem do cérebro eram utilizados para confirmar essas doenças. As lesões não eram detectadas a olho nu mas, a microscopia com fecho de luz mostrava uma aparência de esponja em tecidos cerebrais de animais contaminados.

No início dos anos 80, foi identificada a proteína PrP^{Sc} como sendo um potencial marcador que poderia ser utilizado para diagnosticar as doenças. Entretanto, a PrP era encontrada tanto em animais sãos com em animais contaminados. Além do mais, animais e seres humanos não apresentavam respostas imunológicas e portanto não se poderia utilizar a técnica de antígeno-anticorpo. Entretanto, descobriu-se que os anticorpos poderiam ser originados através de administrações repetitivas do PrP^{Sc} em animais de outras espécies que não ovinos. Esses anticorpos poderiam então ser utilizados para detectar PrP nos tecidos de vários animais. Actualmente os dois métodos que são mais utilizados para detectar PrP são (1) a digestão enzimática do tecido ou (2) a separação de proteínas por eletroforese. Os dois métodos são trabalhosos, requerem aparelhos sofisticados e mão-de-obra altamente especializada.

4. Caracterização de algumas TSE

A BSE foi descoberta em 1986 em Inglaterra. É uma doença que causa alterações no sistema nervoso. Os animais ficam infectados após 2 a 8 anos de incubação. Animais infectados apresentam mudanças nos sentidos, nas habilidades mentais e nos movimentos. O quadro clínico tende sempre a piorar até à morte do animal. Até Maio de 2000, mais de 176 mil casos haviam sido identificados no Reino Unido (Fig. 1).

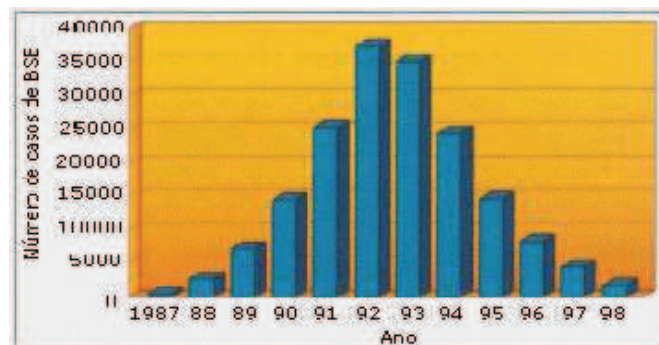


Fig. 1 - Número de casos de BSE no Reino Unido durante o período de 1987-1998 (Hueston et al., 2000).

A *scrapie*, é uma doença fatal que afecta o sistema nervoso de carneiros, ovelhas e cabras. Existem relatos desta doença na Europa há mais de 250 anos. Por isso, existe um grupo de cientistas que acredita que a BSE é uma modificação da *scrapie*. Actualmente, sabe-se que essa doença pode ser transmitida tanto geneticamente (de mãe para filho) como por administração de tecidos contaminados a animais sãos. No entanto, não existe nenhuma evidência científica de que a *scrapie* possa ser transmitida aos seres humanos tanto através de contacto como através do consumo de produtos comercialmente disponíveis (carne, leite).

Embora ainda sem sucesso, existem indicações de que a selecção genética pode excluir o gene que transmite o agente que causa o aparecimento do *scrapie* em carneiros.

A TSE *chronic wasting disease*, é uma doença semelhante à *scrapie* mas que afecta os cervídeos com idades entre 3 e 5 anos. Em animais doentes, ocorrem vacúolos nos núcleos das células do tecido nervoso. Até ao momento presente não existem evidências de contaminação de CWD para outros animais selvagens bem como para os seres humanos.

A TSE mais comum em seres humanos é a CJD. Os pacientes apresentam falta de memória crónica, deterioração mental, anormalidades nos movimentos motores e no equilíbrio, ou até mesmo dificuldade de fala e distúrbios visuais. Com o avanço da doença agravam-se esses sintomas e o indivíduo desenvolve tremores e movimentos repetitivos involuntários.

Geralmente os pacientes desenvolvem a doença entre os 55 e os 75 anos de idade. Nos EUA a média

de idade de pacientes infectados com CJD ronda os 68 anos.

Outra TSE que afecta os seres humanos é a GSS. Esta doença caracteriza-se pela perda de equilíbrio e movimentos frenéticos involuntários. A GSS é 10 a 20 vezes menos frequente que a CJD.

Fatal familial insomnia (FFI) ocorre principalmente como uma doença hereditária. Os pacientes apresentam distúrbios relacionados com o sono e, geralmente, possuem uma fala anormal, tremores, e/ou movimentos frenéticos involuntários. A região do cérebro afectada é o tálamo. Esta doença tem sido encontrada em várias famílias em todo o mundo.

A nova variante do CJD (nvCJD) foi proposta em Abril de 1996, quando alguns cientistas relataram 10 casos de pessoas com idades variando entre os 16 e os 39 anos, apresentando sintomas semelhantes à CJD. As características dessa doença são demência e movimentos frenéticos involuntários. A diferença entre a CJD é que, para além da presença de encefalopatia espongiiforme nas células do cérebro, também há a presença de plaquetas em redor das lesões. Até Setembro de 2000, estavam registados 82 casos de nvCJD no Reino Unido, 3 casos em França e apenas 1 caso na Irlanda.

5. Relação entre TSE em animais e seres humanos

Um vez que se provou que a CJD poder ser transmitida experimentalmente através de inoculação intracerebral em chimpanzés, várias especulações têm persistido sobre a possibilidade de uma forma natural de infecção daquela doença. Entretanto, não existe até o momento nenhuma prova conclusiva dessa infecção. Muitas das especulações não possuem uma base científica. Nos poucos casos nos quais se acreditava em infecção da doença, ficou comprovada a genética (uma mutação do gene PrP), como acontece em algumas famílias de Judeus no norte da Africa.

Nos EUA, análises recentes às estatísticas correlacionando o consumo de carne, cérebro, fígado e rins de animais e a doença CJD não apresentaram uma associação significativa. Outro estudo Europeu também não mostrou associação significativa entre a doença CJD e o consumo de carne de bovinos, ovinos e suínos, ou pessoas que tratam de animais (quintas) ou dos seus produtos (talhos e matadouros). Inicialmente, o mesmo estudo mostrou que os consumos de carne crua ou cérebro estavam significativamente associados com um aumento no risco de CJD. No entanto, após uma análise de regressão condicional, deixou de haver essa associação. Conclui-se não existirem dados disponíveis para mostrar, de forma conclusiva, a relação entre as TSE de animais e de seres humanos.

Entretanto, existe uma forte evidência epidemiológica e laboratorial entre nvCJD e BSE. Embora o método de transmissão não tenha sido claramente

identificado, o consumo de produtos contaminados com BSE parece ser o mais provável. A inexistência da nvCJD em locais geográficos livres de BSE suporta essa associação. Deve-se notar também que o controle sanitário é importante para identificar essas doenças e, portanto, basear-se nessa hipótese não é cientificamente viável.

Um estudo experimental conduzido em Junho de 1996 mostrou que três macacos de uma espécie próxima do homem, quando inoculados com uma mistura obtida de cérebros de animais com BSE, apresentaram doença similar ao nvCJD. Recentemente, mais evidências científicas foram encontradas relacionando BSE e nvCJD embora nenhuma prova seja ainda conclusiva.

6. Conclusão

Existem muitas especulações sobre as inter-relações e transmissão das formas de TSE que ocorrem em animais e o ser humano que, contudo, não possuem bases científicas. Portanto, qualquer iniciativa baseada nesses factos preliminares é passível de estar completamente errada. Actualmente os únicos factos cientificamente comprovados são:

- os príões são partículas infecciosas que não possuem DNA ou RNA e são principalmente constituídas por proteína;
- os príões são originados de uma pós-translação de código genético PrP para as formas PrP^{Sc} na forma em hélice para a forma pareada, provavelmente mediada por uma outra proteína;
- é possível que a forma PrP tenha alguma atividade normal no metabolismo e seja influenciada pela enzima superoxidase dismutase Zn/Cu (SOD);
- além das doenças dos seres humanos CJD e GSS, existem muitas evidências associando os príões a outras doenças neuro-degenerativas tais como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson;
- não existe nenhuma prova cientificamente conclusiva entre BSE (doença das vacas loucas) e a nova variante CJD em seres humanos, que foi encontrada em Inglaterra e noutros países Europeus, embora existam evidências muito fortes de uma possível ligação.

Referências bibliográficas

- Hueston, W.D., Voss, J.L., Bartz, J., Belay, E.D., Detwiler, L.A., Miller, J.M., Olander, D., Potter, M.E., Rubenstein, R., Schonberger, L.B., Vicari, A., Williams, E.S. 2000. Transmissible spongiform encephalopathies in the United States. Task Force Report nº 136. Council for Agricultural Science and Technology, USA.
- Prusiner, S.B., 1998. Prions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95: 13363-13383.

¹ Luis Tedeschi, PhD em Animal Science pela Cornell University (USA). Adaptado por António Moitinho Rodrigues - amrodrigues@esa.ipcb.pt, do artigo original publicado em 09-02-2001 na revista electrónica www.beefpoint.com.br