

MISSÃO DA ANVISA

"Proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso."

www.anvisa.gov.br

caderno técnico

Encefalopatia Espongiforme Transmissível





Diretor-Presidente

Cláudio Maierovitch P. Henriques

Diretores

Franklin Rubinstein

Luis Carlos Wanderley Lima

Ricardo Oliva

Victor Hugo Costa Travassos da Rosa



Caderno Técnico
Encefalopatia Espongiforme
Transmissível

Direitos reservados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SEPN 515, Edifício Ômega, Bloco B,
Brasília (DF), CEP 70770-502.
Internet: www.anvisa.gov.br
E-mail: infovisa@anvisa.gov.br

É vedada a reprodução total ou parcial desta obra.

Copyright © 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

1ª edição - 2004

ISBN 85-88233-11-8

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Design Gráfico e Ilustrações: Gerência de Comunicação Multimídia
Divulgação: Unidade de Divulgação
E-mail: divulga@anvisa.gov.br

Composição e Impressão: Coronário Gráfica e Editora Ltda

Impresso no Brasil

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil).
Encefalopatia espongiforme transmissível :
caderno técnico. -1ª ed.- Brasília : 2004**

118p.

W1351

**1. Encefalopatia espongiforme bovina. 2.
Saúde Pública. I.Título.**

Sumário

Introdução	5
-------------------------	----------

Capítulo I - Informações sobre a Doença

1.1 - Informações sobre a Doença de Creutzfeldt-Jakob Nota Técnica da Funasa de 21 de fevereiro de 2001	11
--	-----------

1.2 - Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis - Doença de Creutzfeldt-Jakob e Encefalopatia Espongiforme Bovina Noboru Yasuda & Milberto Scaff	17
---	-----------

1.3 - Encefalopatia Espongiforme Bovina - “Doença da Vaca Louca” Ligia Maria Cantarino da Costa & José Renato Junqueira.. Borges	61
---	-----------

Capítulo II - Legislação

2.1 - Portaria GM/MS nº 216, de 15 de fevereiro de 2001	85
2.2 - Resolução - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002	89
2.3 - Resolução - RDC nº 68, de 28 de março de 2003	105

Capítulo III - Fluxogramas	115
---	------------

Introdução

A nova variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob, cuja origem é atribuída à ingestão de produtos de origem animal – especialmente bovinos - contendo a proteína priônica, traz novos desafios a cientistas e profissionais de saúde pública.

A Anvisa, encarregada pelo Ministério da Saúde de coordenar as atividades de prevenção, teve a felicidade de contar com pessoas de alta competência e grande compromisso público para a elaboração desse trabalho. São professores da Universidade de São Paulo, da Fundação Oswaldo Cruz, epidemiologistas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério e profissionais de praticamente todas as áreas técnicas da própria Agência.

O engajamento dos representantes da indústria na discussão não foi menos importante, trazendo a necessária visão crítica de quem opera o processo produtivo e importa produtos.

Assim, o conteúdo técnico desta publicação aguardou para sua edição as sucessivas mudanças por que passaram os textos normativos até que se chegasse às versões aqui apresentadas. As lacunas existentes no conhecimento sobre o tema obrigaram a um profícuo exercício de humildade desde a formulação das resoluções iniciais, que não podiam esperar por certezas, até as que estão em vigor, que passaram por discussões no ambiente brasileiro e no internacional de regulação de produtos.

São as nossas verdades provisórias; esperamos que sejam suficientes para proteger a população brasileira da encefalopatia espongiiforme transmissível. Certamente serão revisadas muitas outras vezes, buscando sempre manter nossas referências técnicas e legais baseadas no conhecimento, que compõe com a transparência e a cooperação, a tríade de valores eleitos como fundamentais por nossa organização.

Claudio Maierovitch Pessanha Henriques

Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Capítulo I

Informações sobre a Doença



Capítulo I

1.1

Informações sobre a Doença de Creutzfeldt-Jakob

**Nota Técnica da Funasa de
21 de fevereiro de 2001**

1.1 Informações sobre a Doença de Creutzfeldt-Jakob

1.1.1 O que é a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)?

A Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença fatal do sistema nervoso central que se manifesta de várias formas clínicas. Os sinais e sintomas mais frequentes são demência rapidamente progressiva associada a tremores musculares de extremidades. A DCJ é uma doença muito rara, com incidência mundial de aproximadamente 1 caso para cada 1 milhão de pessoas.

1.1.2 O que causa a DCJ?

Os cientistas reconhecem que existe um agente transmissível que causa a DCJ. Todavia, a sua identificação tem sido muito debatida e gerado polêmicas. Inicialmente acreditou-se que tratava-se de um vírus, entretanto, pesquisas mais recentes indicam que este agente é muito diferente dos vírus e de outros agentes conhecidos. Uma teoria de grande aceitação na comunidade científica é que o agente causador da DCJ não é um vírus ou qualquer organismo conhecido, e sim um novo agente, recentemente descoberto, que foi chamado de “prion”, abreviação para *proteinaceous infectious particle* (partícula proteínica infecciosa).

1.1.3 Como se contrai a DCJ?

A maneira de se contrair a DCJ pode ser classificada em três categorias:

- 1) a DCJ pode ocorrer esporadicamente,
- 2) a DCJ pode ser herdada e,
- 3) a DCJ pode ser transmitida através de infecção.

DCJ esporádica

O termo DCJ esporádica se refere a todos os casos em que

não existe uma fonte infecciosa conhecida e não existe evidência da doença na história familiar do paciente. A maioria dos casos de DCJ, aproximadamente 85%, ocorre de maneira esporádica, o que reforça a existência de pontos ainda obscuros sobre a origem da doença

DCJ herdada geneticamente

Aproximadamente 10 a 15% dos casos de DCJ são herdados. Estes casos familiares mostram uma mutação no gene que codifica a produção da proteína príon.

DCJ através de infecção

Embora a DCJ seja causada por um agente infeccioso, esta doença não pode ser considerada contagiosa. Pessoas que mantiveram contato com pacientes portadores de DCJ não apresentam risco de adquirir a doença maior do que a população em geral. Até o presente momento, a única maneira de se contrair DCJ de uma pessoa infectada é por meio de transmissão iatrogênica, ou seja, como consequência de um procedimento médico em que foram usados tecidos humanos ou instrumentos neuro-cirúrgicos contaminados. Transmissão iatrogênica de DCJ já ocorreu em transplantes de córnea, implantação de eletrodos no cérebro e em transplantes de dura-máter contaminados. Pesquisas exaustivas não indicam qualquer associação entre transfusão de sangue e transmissão de DCJ.

Em 1996, o governo inglês declarou que existiria uma possível conexão entre a Encefalopatia Espongiforme Bovina – EEB, popularmente conhecida como doença da “vaca louca”, e o desenvolvimento de uma nova doença, assemelhada a DCJ. A ingestão de carne de gado com a doença da vaca louca poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento dessa nova doença, que está sendo chamada de variante da DCJ (v-DCJ).

1.1.4 Como se diagnostica a DCJ?

Infelizmente, não existe um teste laboratorial específico para detectar precocemente a infecção pelo príon causador da DCJ. O diagnóstico só é realizado quando a doença já exibe sintomas, como a demência. Nesse momento, exames do líquido céfalo-raquidiano (LCR), de ressonância magnética e de tomografia computadorizada detectam alterações no sistema nervoso, mas que podem ser encontradas também em outras doenças neurológicas. O eletroencefalograma pode mostrar alterações observadas em estágios avançados da doença auxiliando na confirmação diagnóstica. O diagnóstico definitivo é alcançado por meio da detecção de alterações características da doença em tecido cerebral obtido por autópsia. Uma outra opção seria obter esse tecido por biópsia cerebral. No entanto, por se tratar de um procedimento invasivo (abertura do crânio) e muito arriscado, a biópsia cerebral para diagnóstico de DCJ não é indicada.

1.1.5 Existe tratamento para DCJ?

Não. Infelizmente até o momento não existe nenhum tratamento efetivo para DCJ. A doença ainda é fatal em todos os casos diagnosticados.

1.1.6 Existem casos de DCJ no Brasil?

Uma revisão dos dados consolidados pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, indica que, no período de 1980 a 1999, ocorreram 105 óbitos atribuídos a DCJ. Por outro lado, não existem relatos sobre a ocorrência de casos ou óbitos da forma variante da DCJ no Brasil. A inexistência de animais com manifestação da encefalopatia espongiforme bovina (doença da “vaca louca”) no país, confirma as informações sobre a não ocorrência de casos ou óbitos dessa forma variante na população.

1.1.7 Quais as medidas adotadas pelo Ministério da Saúde (MS) para monitorar a DCJ no Brasil?

a. Embora não existisse qualquer evidência de transmissão de DCJ e vDCJ por meio de transfusão de sangue ou uso de hemoderivados, em 1998 o MS já havia suspenso a importação de todos os derivados sanguíneos provenientes da Inglaterra.

b. Além das análises das informações disponíveis nos registros oficiais para a DCJ no Brasil, a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) está implementando um sistema de vigilância ativa em hospitais de referência do país para detecção de casos da forma variante da DCJ (vDCJ).

c. Disseminação de informações sobre DCJ e vDCJ para hospitais e profissionais de saúde, visando o esclarecimento dos pacientes que tenham recebido transfusão sanguínea ou hemoderivados, no sentido de que não existem evidências de transmissão dessas doenças por este procedimento.

d. Realização de encontros científicos com participação de profissionais de saúde, incluindo neurologistas e neuro-cirurgiões, com objetivo de aumentar o entendimento destes profissionais quanto a importância das atividades de vigilância para DCJ e vDCJ e alcançar maior colaboração por parte dos mesmos na notificação dos casos suspeitos.



Capítulo I

1.2

Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis - Doença de Creutzfeldt-Jakob e Encefalopatia Espongiforme Bovina

Naboru Yasuda & Milberto Scaff

1.2 Doença de Creutzfeldt-Jakob e Encefalopatia Espongiforme Bovina

Noboru Yasuda

Neurologista

Professor da Faculdade de Medicina

Universidade de São Paulo - USP

Milberto Scaff

Neurologista

Professor Titular da Faculdade de Medicina

Universidade de São Paulo - USP

1.2.1 Introdução

Em 1996, uma doença neurodegenerativa rara e fatal, denominada Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), alcançou notoriedade mundial no bojo da ameaça de epidemia de sua nova variante (vDCJ). Deve-se este fato ao relato de Will e colaboradores ⁽¹⁾ que, no período de 1990 a 1996, detectaram 10 casos de DCJ na Grã-Bretanha, os quais apresentavam, além de algumas características clínico-patológicas incomuns quando comparadas com o padrão clássico, uma evidente correlação epidemiológica com a epizootia da encefalopatia espongiforme bovina (EEB), mais conhecida como “síndrome da vaca louca”, que vem afetando o rebanho bovino do Reino Unido desde os meados da década de 80. O vulto da repercussão deste fato teve origem na tese, ainda a ser definitivamente confirmada, de uma nova zoonose fatal a comprometer a saúde pública de modo epidêmico, em cuja transmissão estariam implicados a carne e outros derivados bovinos largamente consumidos pela população. O agente causal putativo, o vírus não-convencional de Gajducek ⁽²⁾, é hoje conhecido por príon, designação introduzida por Prusiner em 1982 ⁽³⁾. Trata-se de isoforma patogênica de um polipeptídio, a proteína priônica (PrP), normalmente codificada no genoma e sintetizada pelas

células do hospedeiro, capaz de determinar, tanto de modo infeccioso quanto geneticamente, as encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET), às quais pertencem a DCJ, a vDCJ e a EEB, entre outras. Credita-se ao prion do scrapie (PrPsc) – uma endemia que vem sendo reconhecida entre ovinos e caprinos da Europa há mais de 250 anos – o papel etiológico comum a scrapie, a EEB e a vDCJ. Evidências epidemiológicas e moleculares acumuladas nos últimos anos apontam para a inadvertida mudança, imposta pelo homem, no hábito alimentar do gado bovino como a razão única da propagação interespecífica do PrPsc e conseqüente eclosão da EEB e o surgimento dos casos de vDCJ: a introdução na ração do gado, para seu enriquecimento, de carcaças de ovinos afetados com scrapie⁽¹⁾. Hoje, o surgimento de casos de EEB e os de vDCJ é uma realidade em outros países da Europa e uma possibilidade em outros continentes através da importação de produtos, matrizes ou reprodutores animais contaminados. Portanto, o momento é oportuno para uma revisão crítica sobre as EET, bem como das relações etiopatogênicas envolvidas à luz dos últimos conhecimentos adquiridos sobre o prion.

É propósito desta difundir, em nosso meio, métodos diagnósticos e aprimorar a notificação compulsória dos casos de EET, bem como reiterar a eficiente aplicação das medidas de precaução contra transmissões iatrogênicas e acidentais da doença e a eventual epidemia como a que vem assolando a Europa

1.2.2. Classificação e Conceito das EET

DCJ, kuru, Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insônia familiar fatal (IFF), a vDCJ, como doenças humanas, e scrapie, a EEB, a encefalopatia da marta, a encefalopatia felina, a doença consumptiva crônica do alce e da mula, a encefalopatia dos ruminantes silvestres, como as formas animais, formam o elenco das EET. Por admitirem o prion como agente

causal comum, são agrupadas sob a designação de doenças priônicas. Tanto as formas humanas quanto as animais podem ocorrer de modo esporádico, genético e adquirido ou infeccioso (Quadro I). A transmissibilidade de todas estas formas foi realizada e confirmada mediante inoculação experimental do agente causal aos primatas sub-humanos e outros animais de laboratório^(4,5,6,7,8). O substrato neuropatológico patognomônico é a alteração espongiiforme que consiste na formação de vacúolos intraneuronais que conferem aspecto esponjoso ao sistema nervoso central (SNC), à microscopia óptica. Desta forma, a heterogeneidade sugerida pelos epônimos e nomes pouco conhecidos é apenas aparente. Identidade e semelhança no aspecto etiológico estendem-se também para os quadros epidemiológicos e clínico-patológicos, de tal ordem que nos permite uma consideração em conjunto dessas afecções para a melhor compreensão da história natural das EET, onde a DCJ é o protótipo das formas humanas e scrapie, o das animais. GSS e IFF são consideradas variantes da forma genética da DCJ.

Quadro I - Classificação das Doenças Priônicas

FORMA	HUMANA	ANIMAL
ESPORÁDICA	Creutzfeldt-jakob (DCJ)	scrapie
GENÉTICA	- DCJ - Insônia Familiar Fatal (IFF) - Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)	scrapie
ADQUIRIDA OU INFECCIOSA	- DCJ iatrogênica ou acidental - Kurunova variante da DCJ (vDCJ)	- scrapie - EEB - Encefalopatia da marta - Encefalopatia dos ruminantes silvestres - Encefalopatia felina - Doença consumptiva crônica dos alces e da mula

1.2.3 Etiologia do Vírus Não-Convencional ao Prion

O estudo das EET, colocado numa perspectiva histórica, nos permite perceber sua importância na formulação de conceitos etiopatogênicos revolucionários e na compreensão do elo existente entre a DCJ, mero objeto de curiosidade acadêmica à época da sua descrição por Creutzfeldt (1920) e Jakob (1921), e scrapie, uma endemia reconhecida no gado ovino da Europa há mais de dois séculos. Nesta trajetória até a identificação da vDCJ em 1996, a evolução do pensamento etiopatogênico das EET beneficiou-se sobretudo de relevantes contribuições dadas pelas pesquisas na área da Medicina Veterinária

A primeira destas ocorreu na emissão do conceito de “infecção lenta” por Sigurdsson (1954)⁽⁹⁾, a partir de estudos sobre scrapie. Os limites deste conceito possibilitaram que Gajdusek e colaboradores, pouco tempo depois, classificassem a DCJ na categoria das neurovirose lentas, dadas suas características, eliminando assim a situação nosológica, até então imprecisa, desta neurodegeneração. Já se constatava nesta época confronto entre a teoria infecciosa e a genética com relação à patogenia da scrapie, fato que vinha a acontecer, logo a seguir, no cenário da DCJ. O envolvimento de um agente transmissível de natureza infecciosa na patogênese do scrapie parecia inexorável, na década de 40, quando a totalidade do rebanho de 1.500 ovinos contraiu a doença dois anos depois de ter sido vacinado contra uma virose. A vacina em questão havia sido preparada em extratos do tecido linfóide de ovinos previamente tratados com formol, que de forma desconhecida tinham sido contaminados pelo agente do scrapie.⁽¹⁰⁾ Os trabalhos subsequentes demonstrando a transmissão experimental em série e a replicação do agente vieram a confirmar amplamente a teoria infecciosa.⁽¹¹⁾ Entretanto, permanecia enigmática a propagação natural da doença dentro do mesmo rebanho, uma vez que dos estudos a respeito obtinham-se dados

que apontavam claramente fatores genéticos na origem da endemia.⁽¹²⁾ Para a corrente infecciosa, os fatores genéticos nada mais seriam do que moduladores da suscetibilidade do hospedeiro ao agente infeccioso da endemia. O enigma da dualidade patogênica arrastou-se por décadas sem solução, como resultado do estágio do conhecimento da época que não conseguia admitir a coexistência de dois mecanismos patogênicos numa mesma doença – uma doença infecciosa que possa ser gerada também geneticamente, sendo ambas as formas passíveis de transmissão, via inoculação, a terceiros. Sabe-se hoje que ambas as teorias estavam corretas, fundem-se e se completam na Teoria Priônica.

Outra notável contribuição dos estudos sobre scrapie, que significou o primeiro ponto de encontro entre o protótipo humano DCJ e o animal scrapie, cujas patogenias pareciam, até então, percorrer linhas independentes e paralelas, ocorreu quando, em 1959, Hadlow⁽¹³⁾ e Klatzo⁽¹⁴⁾ assinalaram a semelhança neuropatológica entre scrapie e kuru, a DCJ e kuru, respectivamente. Os três processos patológicos apresentavam, como substrato neuropatológico patognomônico, a encefalopatia espongiiforme conceituada por Nevin e col. em 1954.⁽¹⁵⁾ Esta semelhança e o sucesso que já havia sido alcançado na transmissão experimental do scrapie ensejaram Gajdusek e colaboradores a realizar com êxito e em seqüência as transmissões experimentais do kuru (1966)⁽¹⁶⁾ e da DCJ (1968)⁽¹⁷⁾ a primatas sub-humanos. Estava, desta forma, estabelecida a firme correlação entre as três condições, nos aspectos fundamentais da neuropatologia e da transmissibilidade que constituíram a base do conceito das EET. É digno de nota nesta relação o perfil do kuru, uma epidemia revelada e estudada por Gajdusek e Zigas em 1957⁽¹⁸⁾ na tribo Fore do planalto de Papua Nova Guiné: se do ponto de vista neuropatológico as placas de kuru são a sua marca ímpar; do ponto de vista clínico apresenta a demência e a ataxia cerebelar; sintomas polares da DCJ e do scrapie, respectivamente, os quais

em conjunto conferem ao kuru uma posição intermediária entre a doença humana e a animal. Esta questão será objeto de discussão no capítulo da etiopatogenia.

A partir dos estudos sobre kuru, uma vez conhecida a natureza da sua relação com a DCJ escrapie, Gajdusek (1976)⁽²⁾ emitiu o conceito de vírus não-convencionais para designar o agente etiológico comum às EET e diferenciá-lo dos demais agentes conhecidos na época, dadas suas características inabituais, quando comparados com vírus causadores de outras neurovirose lentas. Apesar do primitivo estágio de desenvolvimento da Biologia Molecular do período, é notável constatar que grande parte das propriedades biológicas e físico-químicas do que se conhece hoje como príon tenha sido por Gajdusek determinada: um agente com diâmetro da ordem de 100nm, dotado de infectividade com longo período de incubação, que não evoca nenhuma reação inflamatória ao nível do SNC, nem resposta imunológica humoral ou celular do hospedeiro, sendo extremamente resistente a desinfetantes comuns, proteases, nucleases, radiações ultravioleta e ionizantes; perde a infectividade na presença de solventes orgânicos. Tais parâmetros peculiares, embora longe de esclarecer a natureza essencial do agente, deram origem, na época, à especulação de que se tratava, o agente, de fragmentos de membrana auto-replicantes, desprovidos de ácidos nucleicos.⁽²⁾ Todavia, apesar da precisão com que foram determinadas tais propriedades, permaneciam insolúveis dois enigmas: a replicação de um agente desprovido de ácidos nucleicos e a coexistência de formas esporádica e genética de uma doença causada por um agente infeccioso, tal qual a dualidade verificada com relação ao scrapie.

- Teoria Prionica - A descoberta de que a infectividade do agente do scrapie se deve a uma proteína desencadeou intensas pesquisas mediante aplicação de modernas técnicas da Biologia Molecular, cujos resultados levaram à formulação da Teoria Prionica por Stanley B. Prusiner.⁽³⁾ Em sucessivos estudos verifi-

cou-se a participação de semelhantes estruturas moleculares, as quais foram denominadas proteínas priônicas (PrP), com base na infectividade do agente causal das demais EET. O caráter revolucionário da Teoria reside nos seguintes fatos:

- a) a proteína priônica é normalmente sintetizada no interior das células como uma fração desprovida de patogenicidade (PrPc);
- b) esta proteína, portanto, é codificada no genoma do hospedeiro, exatamente no braço curto do cromossoma 20 dos mamíferos, onde a ocorrência de uma mutação poderá dar origem a síntese de uma isoforma patogênica da proteína designada príon (PrPsc) – PRO teinaceous INfectious particles, donde o nome PRÍON – que resultará na gênese das formas genéticas das EET;
- c) PrPc e PrPsc, sendo isoformas, portanto iguais na sua estrutura primária, diferem entre si na sua conformação espacial;
- d) PrPsc, quando em contato com PrPc, atua como gabarito na perversão da estrutura conformacional da PrPc que, assim, exerce o papel de substrato na “replicação” da fração patogênica mesmo na ausência de ácidos nucleicos próprios da PrPsc⁽¹⁹⁾, o que significa que o príon em si não é auto-replicante, apenas se aproveita da síntese de PrPc pelas células do hospedeiro para pervertê-la em seguida; comprovam este fato os estudos experimentais com ratos transgênicos desprovidos de PRNP (versão 0/0 ou “knock out”), portanto incapazes de sintetizar a própria PrPc, os quais, quando inoculados com PrPsc, não desenvolvem a doença⁽²⁰⁾

Confrontando-se a teoria do vírus não-convencional com a priônica, nota-se que o enigma da coexistência de formas esporádicas e genéticas, ambas envolvendo um agente infeccioso, permanece no sentido inverso na teoria priônica: a despeito da convincente justificativa para as formas genéticas mediante localiza-

ção do gene da PrP e identificação de mutações, o argumento para a ocorrência de casos esporádicos da DCJ é conjectural. Em hipótese, a teoria priônica estabelece que uma mutação somática, ou seja, conversão espontânea da PrPc para PrPsc, cuja probabilidade de ocorrência é da mesma ordem que a incidência de 1: 1.000.000 da DCJ esporádica, poderia dar origem a formas esporádicas.^(19,21)

Outro ponto nodal da teoria priônica é a ausência quase que virtual das informações a respeito do papel biológico da proteína priônica. Em dois trabalhos recentes, realizados em ratos geneticamente modificados para versão 0/0 em loci da PrP, verificou-se a importância desta proteína na função sináptica normal e no controle de sobrevivência das células de Purkinje.^(22,23) Em se tratando de uma glicoproteína intimamente ancorada à superfície celular, é possível que, a PrP dotada daquelas funções, na sua versão patogênica PrPsc desagregasse a membrana plasmática para provocar a formação de vacúolos e sincícios neuronais que são a base da alteração espongiforme das EET.

As propriedades físico-químicas do príon (PrPsc) já haviam sido, em grande parte, verificadas para o vírus não-convencional. Dentre estas, destacam-se a propriedade hidrofóbica e a resistência do príon à digestão pela proteinase K. Através da primeira, o príon precipita-se na formação de placas amilóides (do kuru, da GSS, da vDCJ), e da segunda, diferencia-se da isoforma normal. Seu peso molecular, quando purificado, é da ordem de 27 – 30 kD. Atualmente, a análise molecular permitiu a identificação de várias linhagens de príon espécies-específicas passíveis de adaptação inter-específica e dotadas de neurotropismo. Deve-se ressaltar que, das propriedades apresentadas, a digestão mediante proteinase K é o único método disponível, até o momento, capaz de diferenciar a PrPc da PrPsc.⁽²⁴⁾

Conhecem-se até hoje pouco mais de 15 mutações pontuais e insercionais no gene da PrP humano (PRNP). (Fig. 1)

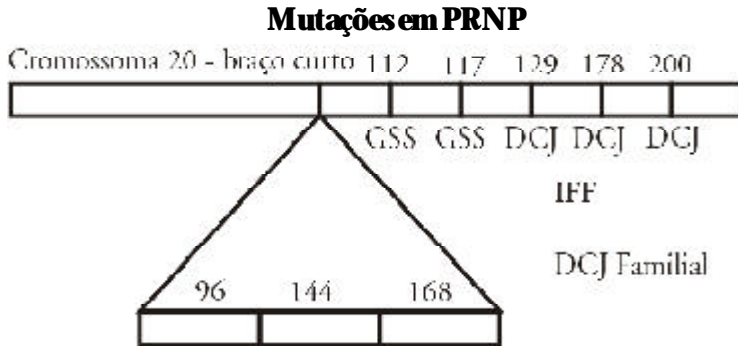
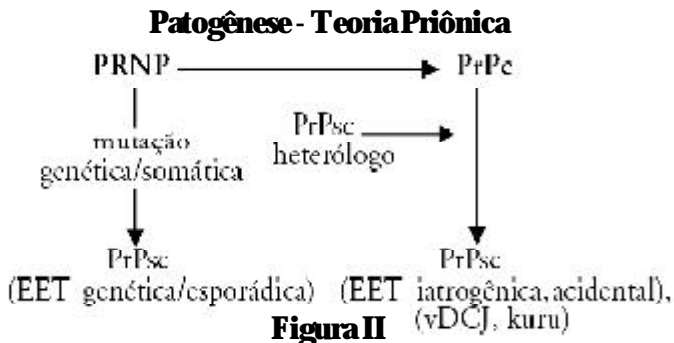


Figura I

Das mutações, a do códon 129 parece estar relacionada com a predisposição do hospedeiro ao príon. O polimorfismo silencioso neste códon ocorre na população geral, mas os indivíduos homocigotos naquele códon seriam mais susceptíveis à infecção, tal como se verificou nos casos de vDCJ⁽¹⁾ e naqueles com a forma iatrogênica da DCJ através do uso parenteral de extratos hormonais de hipófise cadavérica^(21,22). Outras mutações em conjunto com o polimorfismo do códon 129 atuam influenciando tanto a variabilidade fenotípica das EET genéticas, quanto acelerando o tempo de patogênese.⁽²¹⁾ Entretanto, permanece incógnita a ocorrência de casos esporádicos da DCJ que é da ordem de 90%, pela absoluta ausência de mutações nestes casos.

A patogénese segundo Teoria Priônica é esquematizada na Figura II.



Em síntese, a patogênese segundo a Teoria Priônica estabelece que a proteína priônica é codificada no próprio genoma, sendo passível de sofrer alteração conformacional mediante mutações genética ou somática, transformando-se na versão patogênica dotada de infectividade denominada prion; na sua versão infectante, intra ou interespecífica, o prion depende da síntese de PrPc pelo hospedeiro para sua multiplicação; sendo uma partícula protéica intimamente relacionada com a superfície celular, o prion desagregaria a membrana plasmática neuronal, promovendo a alteração espongiforme patognomônica das EET.

Sabe-se que nos animais, tanto na infecção natural (scrapie) quanto na experimental por inoculação ou acidental (EEB), o prion se acumula primariamente nas células foliculares dendríticas do baço, muito antes de invadir o SNC. A infectividade do tecido linfático, particularmente do baço, mantém-se elevada, embora um pouco menos que o SNC, durante toda doença, diferentemente dos pacientes com a DCJ nos quais a infectividade não foi detectada no tecido linfático. Esta constatação reflete as diferenças que há na distribuição segundo órgãos ou tecidos do PrPsc entre as formas animais e humanas das EET.⁽²⁵⁾ Em contrapartida, os ratos severamente imunodeprimidos não desenvolvem a doença por inoculação intraperitoneal, embora a doença seja neles transmissível pela inoculação intracerebral⁽²⁶⁾, fato que demonstra a provável importância do acúmulo primário do prion no baço dos animais numa infecção, por via oral, como seria no caso da EEB. Em pacientes com a DCJ, a julgar pelos estudos de distribuição tecidual do prion, o mecanismo patogênico parece depender de outro sítio de acúmulo que não sejam as células foliculares dendríticas do baço. Seja qual for o sítio primário de acúmulo e a subsequente propagação do prion, as manifestações clínicas e patológicas, em seres humanos e nos animais, restringem-se exclusivamente ao SNC, de tal modo que o neurotropismo se constitui no único aspecto patogênico comum a

diversas linhagens de príon e a várias espécies de hospedeiros.

A importância do conhecimento da distribuição tecidual de infectividade será objeto de discussão ulterior, no capítulo das Medidas de Precaução contra transmissões acidentais ou iatrogênicas da DCJ.

Outro aspecto inegável revelado pelos estudos em modelos animais é a existência de barreira interespecífica, como também de adaptação de uma cepa do agente infeccioso PrPsc ao hospedeiro verificada em transmissões seriadas que resultam no progressivo encurtamento do período de incubação. A magnitude da barreira dependeria do grau de congruência molecular entre a PrP da espécie doadora e a do novo hospedeiro.⁽¹⁹⁾ Entretanto, considerando-se a tese do surgimento de vDCJ a partir da EEB, seria impossível explicar através deste mecanismo a facilidade com que o príon da EEB se adaptou a seres humanos, uma vez que esta adaptação implicaria na ocorrência da extrema congruência entre PrP de espécies tão distantes. Abordando este aspecto em estudos de transmissão do PrPsc da EEB aos ratos, Lasmézas e colaboradores⁽²⁷⁾ constataram que os animais desenvolveram o quadro clínico-neuropatológico mesmo na ausência de detecção do PrPsc inoculado em cerca de 55% dos animais, detecção esta que somente foi possível após passagens seriadas; este resultado, para os autores, poderia sugerir a existência de um outro agente causal associado, do tipo de um ácido nucléico ainda não identificado, cuja adaptação ao hospedeiro seria ditada pelo PrPsc. A sugestão do espiroplasma como agente causal das EET, por Frank O. Bastian⁽²⁸⁾, é outra das dissonâncias à Teoria Priônica: trata-se de um microrganismo semelhante a microplasmas - seres desprovidos de parede celular e dotados de um dos menores genomas conhecidos entre todos os seres vivos, presentes naturalmente na hemolinfa de quase todos os insetos - que ao infectar o hospedeiro induziria a síntese de proteína priônica no hospedeiro com a qual se cobriria, evitando desta forma o seu

reconhecimento e subsequente destruição pelo sistema imune e, assim, desencadear a encefalopatia espongiforme; ainda, de acordo com o mesmo autor, o espiroplasma, que existe em várias linhagens, é capaz de provocar fusão das proteínas do hospedeiro com suas proteínas de superfície de pesos moleculares idênticos; coincidentemente, sua principal proteína de superfície, a espiralina, apresenta peso molecular da ordem de 27 – 30 kD, similar ao do príon; as semelhanças da espiralina com o príon estendem-se também à sua conformação helicoidal; outra evidência circunstancial observada refere-se ao diâmetro de 50 nm do espiroplasma que é aproximadamente da mesma grandeza que o do agente que transmite as EET.

É interessante notar que o postulado da existência de ácidos nucleicos ainda não identificados na composição do agente causal das EET emerge com vigor nos dados obtidos nestes trabalhos com premissas opostas: o de Lasmézas e colaboradores na linha da Teoria Priónica que exclui a co-participação de ácidos nucleicos e o de Bastian com a premissa da participação de um agente convencional dotado de um genoma.

A parte grandes avanços obtidos no conhecimento das propriedades patogênicas do príon (ou do agente a ele associado) enquanto estrutura molecular especial, permanecem desconhecidos mecanismos pelos quais se produz a notável heterogeneidade fenotípica que se verifica em casos naturais da DCJ, ao contrário do que se verifica nos casos de transmissão experimental e acidental ou iatrogênica (vDCJ, DCJ por GH, kuru, EEB) nos quais o quadro clínico-neuropatológico demonstra uma extrema estereotipia relacionada, ao que parece, exclusivamente às propriedades inerentes ao príon envolvido.

Brown e colaboradores⁽²¹⁾, a partir do estudo sobre a expressão fenotípica das mutações do PRNP, concluíram que tais mutações predispondo seus portadores à encefalopatia espongiforme determinam manifestações clínicas na faixa etária mais precoce

que nos casos esporádicos como resultado do encurtamento da fase pré-clínica à custa da aceleração do tempo de patogênese; a expressão fenotípica entre os indivíduos afetados com a idêntica mutação obedece a alguns caracteres distintivos, mas a variabilidade individual presente sugere fortemente a participação de outros genes reguladores ou cooperativos na expressão final da doença.

Abordando a mesma questão da expressão fenotípica com relação a formas esporádicas da DCJ nas quais nenhuma mutação foi identificada até o momento, Parchi e colaboradores ⁽²⁹⁾ observaram a ocorrência de seis fenótipos variantes da DCJ esporádica os quais seriam determinados pela interação do polimorfismo do códon 129 do PRNP com as propriedades físico-químicas de duas cepas de PrPsc.

Os estudos citados nos conduzem ao pensamento tradicional para o qual a expressão clínica de uma infecção é ditada pela suscetibilidade do agente e ou do hospedeiro, reciprocamente, em que pese as inusitadas propriedades do príon.

Em resumo, o príon, seja ele agente causal exclusivo ou epifenômeno, é uma realidade presente na patogenia das EET, cuja identidade nosológica foi possível definir graças a expressiva contribuição dos estudos epidemiológicos e de correlação anátomo-clínica entre as formas humanas e animais, estudos que permitiram e continuam a traçar rumos para a elaboração e o desenvolvimento da Teoria Priônica.

1.2.4 Epidemiologia Comparativa das EET

A revisão da Epidemiologia será realizada comparando-se, em princípio, os protótipos DCJ e scrapie, a seguir os surtos epidêmicos correlatos (kuru, scrapie, iatrogenias, EEB) e por último discutindo-se o significado da epidemia de vDCJ.

- DCJ e scrapie - A DCJ é de ocorrência mundial na escassa incidência de 1: 1.000.000. Tratando-se de uma doença fatal em menos de um ano de evolução na maioria dos casos, sua prevalência é da mesma grandeza que a incidência. A forma esporádica constitui a maioria, enquanto que a genética, na qual a transmissão revela o padrão autossômico dominante, ocorre em cerca de 10% do total. Afeta ambos os sexos na mesma proporção, alcançando o pico de incidência entre 5ª e 6ª décadas, sendo extremamente rara nas faixas etárias abaixo dos 40 anos⁽³⁰⁾. Os raros focos geográficos^(31,32) ou étnicos⁽³³⁾ descritos previamente revelaram-se conseqüentes à concentração de casos genéticos da DCJ⁽³⁴⁾. Seu tempo de incubação é desconhecido. Cálculos a respeito são indiretos e baseados em deduções a partir dos estudos realizados em inoculação experimental em animais, ou acidental em seres humanos, via eletrodos corticais ou GH, onde o período de incubação varia de 12 meses a vários anos. Tanto a escassez dos casos de ocorrência conjugal^(31,35) quanto o aparente foco temporal verificado em um estudo epidemiológico de larga escala⁽³⁶⁾ não permitem conclusão definitiva sobre a transmissão horizontal ou modos alternativos e naturais de transmissão. Em um recente registro, a via transplacentária foi considerada como possível via de transmissão vertical.⁽³⁷⁾ Até o surgimento dos casos de vDCJ, não havia sido identificado nenhum fator de risco com relação a tipos ocupacionais, hábitos alimentares, procedimentos cirúrgicos ou médicos invasivos, exposição ao scrapie ou contato com ovinos e seus derivados.^(31,36) A DCJ parecia comportar-se como uma endemia, ao mesmo tempo infecciosa e genética, da mesma forma que o scrapie, seu equivalente animal a afetar o gado ovino da Europa, desde há mais de 250 anos, quando a partir de 1957 fatos de importância crucial vieram a ser constatados na história natural das EET: a descrição do kuru e o registro, décadas após, de número crescente de casos de transmissão iatrogênica pelo uso de GH de hipófise cadavérica⁽³⁸⁾, seguido

de epizootia da EEB ⁽³⁹⁾.

- kuru e EEB - Descrita por Gajdusek e Zigas⁽¹⁸⁾, em 1957, kuru é uma variante da DCJ que afetou os membros da Tribo Fore do planalto de Papua Nova Guiné. No seu auge a epidemia apresentava a espantosa prevalência de 1:100, acometendo adultos e crianças, com preponderância do sexo feminino adulto sobre o masculino na proporção de 3:1. Atribui-se ao consumo de um caso de DCJ esporádica, via canibalismo ritual praticado na Tribo, a origem e a propagação do kuru, onde cabia a mulheres o preparo do cadáver para o ritual. O desaparecimento virtual do kuru que se seguiu à cessação do canibalismo reflete uma prova inequívoca desta tese. Seu tempo médio de incubação é de 3 anos, variando de menos de 2 anos até 30 anos.⁽⁴⁰⁾ Marcada estereotipia do seu quadro clínico-neuropatológico, dominado pelas manifestações cerebelares, tal como se verá adiante, parece ilustrar consistentemente a tese da suscetibilidade recíproca entre uma cepa do agente e a uniformidade genética de uma comunidade fechada. Com relação à EEB, uma epizootia oriunda do scrapie que vem afetando o rebanho bovino da Grã-Bretanha e, depois, de outros países da Comunidade Européia, notam-se semelhanças em muitos aspectos com a epidemia de kuru. Assim como no kuru, a EEB representa um surto epidêmico de uma endemia – scrapie – que, na segunda metade da década de 80 alcançou o seu apogeu na incidência de 3: 1000 ⁽⁴¹⁾; a via de transmissão teria sido também oral mediante introdução na ração de carcaças de ovinos afetados por scrapie; tanto a reprodução fenotípica de scrapie na EEB, quanto a extrema homologia molecular observada entre os príons envolvidos sugerem, senão a mesma linhagem, cepas muito próximas do agente causal.⁽⁴²⁾

- Formas Iatrogênicas e Acidentais – Surtos de proporções epidêmicas também foram verificados em formas iatrogênicas da

DCJ e do scrapie, as quais assinalam melhor o caráter infeccioso das EET. O Quadro II enumera os fatores de transmissão iatrogênica da DCJ e seu grau de risco respectivo até hoje conhecidos.

DCJ - Transmissão Iatrogênica e Acidental

Fatores de risco	Grau de risco
Eletrodos corticais ⁽⁴³⁾	comprovado
Transplante de córnea ⁽⁴⁴⁾	comprovado
Transplante de dura-máter ⁽⁴⁵⁾	comprovado
GH ⁽³⁸⁾	comprovado
Transusão ⁽⁴⁶⁾	potencial
Neurocirurgia ⁽⁴⁷⁾	potencial

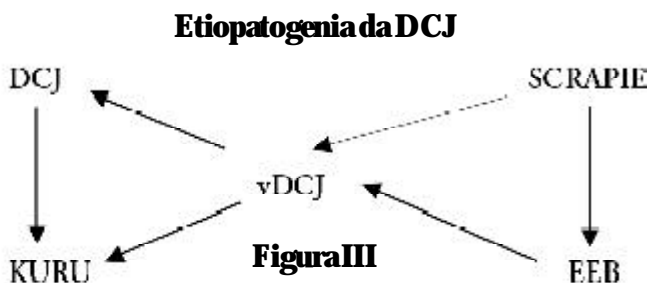
Entre estes fatores, destaca-se, pelo vulto da epidemia provocada, o emprego parenteral de hormônio de crescimento (GH) obtido de extrato cadavérico da hipófise humana. Cada lote de GH compõe-se de extratos provenientes de 10.000 hipófises. Confrontando-se a incidência de 1:1.000.000 para a DCJ com a taxa de mortalidade de 1:100 para população geral, a presença de uma hipófise com DCJ no universo de 10.000 é uma possibilidade real ⁽¹⁹⁾. Corroborando esta previsão sombria de contaminação, Huillard d'Aignaux e colaboradores ⁽³⁸⁾ verificaram a ocorrência de 55 casos de DCJ dentre 1361 receptores de GH, na França, proporção esta digna de uma epidemia iatrogênica, considerando-se a perspectiva de aumento crescente no número destes casos nos próximos anos. O período médio de incubação observado nesta epidemia foi da ordem de 15 anos. Há pouco mais de 50 anos, um fenômeno epidêmico de proporções similares já havia sido verificado em ovinos submetidos à vacina-

ção contra uma virose, todos os 1500 animais que receberam a vacina preparada em tecido linfático ovino foram contaminados por scrapie, cujo príon ou agente associado infectava provavelmente o tecido linfático utilizado.⁽¹⁰⁾

- vDCJ – Deve-se a observações epidemiológicas clínicas e descritivas a identificação dos casos de vDCJ. O fato que primeiro chamou a atenção de Will e colaboradores⁽¹⁾ foi o aumento inesperado no número de casos de DCJ na Grã-Bretanha, em indivíduos jovens, durante o período de 1990 a 1996, ao lado da nítida correlação temporal que este aumento mantinha com a ocorrência de epizootia da EEB. A apresentação clínica estereotipada destes casos, bem como algumas das manifestações clínicas e neuropatológicas consistentes diferenciavam a vDCJ do padrão clássico da DCJ esporádica, ao mesmo tempo que aproximavam do fenótipo presente no kuru, na EEB e no scrapie: em todas estas condições, animais ou humanas, parestesias nos membros inferiores ou posteriores e a ataxia cerebelar dominam o quadro clínico e a presença de placas amilóides no cerebelo similares às placas de kuru constitui a marca constante no quadro histopatológico, aspectos os quais serão discutidos no capítulo seguinte. O acréscimo progressivo de novos casos aos 10 iniciais de Will somava em torno de 80 casos no final de 2000⁽⁴⁸⁾, confirmando a previsão inicial de uma epidemia. Embora não haja ainda uma prova definitiva, os dados epidemiológicos disponíveis, em conjunto com a grande homologia molecular verificada entre os príons envolvidos, sugerem a passagem de um idêntico agente, do scrapie para EEB e desta para seres humanos, via consumo de carne ou derivados contaminados, como a razão mais provável da ocorrência de vDCJ. A recente identificação de foco geográfico e temporal, de 5 casos de vDCJ, num vilarejo de Leicestershire, na Inglaterra⁽⁴⁹⁾, poderá trazer novos subsídios para a elucidação da etiopatogenia. A confirmar-se a condição de uma

novazoonose, esta emerge como o maior significado etiopatogênico da vDCJ: seria a nova variante o primeiro elo verificado entre os protótipos DCJ e scrapie. A posição intermediária que a vDCJ ocupa entre os protótipos, tanto pelas características clínicas quanto pelo padrão neuropatológico, bem como a identidade molecular entre os agentes causais parecem justificar solidamente seu significado postulado.

A Figura III representa esquematicamente a etiopatogenia hipotética da DCJ.



Em síntese, os protótipos, DCJ e scrapie, por princípio são de natureza endêmica. Os surtos epidêmicos de kuru, scrapie, EEB ou vDCJ ocorreram somente quando intervenções artificiais, ou iatrogênicas ou acidentais, promoveram ruptura no equilíbrio das relações ecologicamente estáveis. O percurso epidemiológico de ambos os protótipos caracteriza-se pela sucessão de eventos equivalentes de tal grau de identidade que o perfil de um é a imagem especular do outro. Neste panorama, o reconhecimento da vDCJ com a condição de zoonose em vias de consolidação, emerge como elo de ligação das duas vertentes no mais significativo dos fatos etiopatogênicos.

1.2.5 Quadro Clínico-Neuropatológico Comparativo das EET

- Scrapie e EEB – Scrapie significa algo como prurido. Ovinos e caprinos comprometidos com a doença apresentam uma

agitação dos membros e esfregam os flancos contra objetos fixos como se sentissem prurido ⁽⁵⁰⁾. A **ataxia cerebelar** instala-se de modo insidioso e piora progressivamente, incapacitando o animal de manter-se ereto. A evolução é invariavelmente fatal. Este quadro é reproduzido integralmente na EEB. Seu substrato neuropatológico, em ambas as condições, é composto de rarefação neuronal, gliose e alteração espongiiforme; depósitos de substância amilóide ou de SAF (scrapie-associated fibril) ocorrem ao longo do SNC, principalmente no cerebelo onde as lesões alcançam sua intensidade máxima ^(3,39). Não há registro de alterações histopatológicas em outros tecidos fora do sistema nervoso. A reprodução uniforme do quadro deve-se provavelmente à interação dos rebanhos geneticamente estáveis com a mesma cepa ou cepas de composições moleculares muito próximas do agente causal. Portanto, nas formas animais das EET, o quadro prototípico do scrapie não sofre as variações intra ou interespecíficas.

- DCJ e suas variantes – Apesar da estereotípia fenotípica observada nas formas animais das EET, o quadro clínico-neuropatológico da DCJ esporádica caracteriza-se pela variabilidade em torno do que se considera “típico”, exceto nas variantes genéticas. Entretanto, mesmo nestas formas e nos indivíduos da mesma família com a idêntica mutação do PRNP, observam-se variações por vezes até intensas em torno dos traços característicos da variante. Este fenômeno poderia ser resultante do grande polimorfismo genético entre seres humanos que, assim, reagiriam de forma diferenciada e individual ao agente, contrariamente ao que se observa nos rebanhos. O mesmo argumento é válido para portadores de idêntica mutação, dado que genes reguladores e cooperativos variáveis de indivíduo para indivíduo atuariam na expressão fenotípica final. A variabilidade fenotípica nos seres humanos torna-se ainda mais compreensível se for considerada a dos

fatores ambientais, também variáveis, sobre a suscetibilidade recíproca, determinada na base molecular; entre o homem e o agente, ao contrário do que sucede com rebanhos criados e submetidos ao ambiente relativamente fixo. Reforça esta tese a epidemia de kuru, hoje virtualmente extinta, que acometeu a tribo Fore de Papua Nova Guiné variante tribal da EET humana com quadro estereotipado em que predomina a ataxia cerebelar incidindo numa comunidade fechada de habitat fixo. Neste contexto, nota-se que a DCJ esporádica exerce seu poder de protótipo por abranger no polimorfismo do seu quadro todas as demais formas variantes, incluindo-se as genéticas.

- Quadro Clínico – O modo gradual e progressivo caracteriza o início da DCJ, na maioria dos casos. No entanto, deve-se chamar atenção para a ocorrência de início súbito em 20% dos casos⁽⁵¹⁾, o que pode simular outros processos patológicos. A progressão subaguda e fatal não ultrapassa seis meses de duração na maioria dos pacientes: cerca de 90% falece dentro de dois anos de evolução e 50% sobrevive menos do que 9 meses, sendo excepcional uma duração acima de 6 anos^(52,53). Reconhecem-se três fases na evolução clínica: a prodrômica, a de estado e a terminal⁽⁵³⁾. Na fase prodrômica, sucedem-se sintomas vagos que simulam uma afecção funcional tais como astenia, depressão, distúrbios do sono, emagrecimento, desatenção, episódios sincopais, os quais, ocasionalmente, se associam, em 1/3 dos casos, com alterações visuais, da marcha e da fala, incoordenação motora e nistagmo, indicativos de um distúrbio orgânico. A duração média desta fase é de 3,5 meses⁽³⁰⁾, tendo sido constatada duração excepcionalmente longa de até 8 anos⁽⁵²⁾. Na fase de estado, como tradução de uma doença cerebral orgânica e difusa, alterações mentais tomam-se mais evidentes, adquirindo o caráter de demência progressiva, ao lado de disfunções comportamentais, cognitivas, piramidais, extrapiramidais,

cerebelares, sinais de comprometimento do motoneurônio periférico e distúrbios sensitivo-sensoriais, em graus e formas variados de associação. A duração média da fase de estado é de 4 a 5 meses⁽³⁰⁾. Na fase terminal, advêm graves alterações do estado de consciência até coma, acompanhadas de mioclonias, posturas decortical ou descerebrada, convulsões, disautonomias, que em conjunto definem uma existência meramente vegetativa. A morte ocorre, quase sempre, como consequência de infecções intercorrentes, quando não pela própria doença. A duração desta fase depende exclusivamente dos cuidados de enfermagem⁽⁵⁴⁾.

No quadro clínico dessas fases, alguns sintomas destacam-se por sua relevância quanto à frequência relativa, como também alguns mitos devem ser desfeitos.

No início da fase de estado, demência e distúrbios comportamentais dominam o quadro^(52,53,54), enquanto que, entre as manifestações neurológicas, a síndrome cerebelar e as alterações visuais predominam sobre os sinais piramidais e extrapiramidais pouco frequentes neste estágio; na progressão da fase de estado para a terminal, observa-se a inversão da predominância entre aqueles sinais neurológicos, ao mesmo tempo em que a demência é notada em quase todos os pacientes juntamente com os movimentos involuntários, entre os quais, as mioclonias representam a modalidade mais característica e proeminente⁽⁵²⁾. Sabe-se, desde relato por Jones & Nevin⁽⁵⁶⁾, da ocorrência de anormalidade eletrencefalográfica na DCJ caracterizada pela reconência periódica de complexos trifásicos de alta voltagem que, embora não seja alteração exclusiva da DCJ, foi incorporada juntamente com demência e mioclonia a uma tríade e à qual se atribuiu o valor patognomônico^(57,58). Entretanto, a constatação da tríade restringe-se às fases tardias da doença⁽⁵⁹⁾, onde ela comparece apenas na taxa de 50% quando analisada em casuística maior composta de séries retrospectivas e prospectivas, enquanto o complexo periódico isoladamente é verificado em 80% dos casos⁽⁵¹⁾.

Outras combinações verificadas são tão frequentes quanto a tríade, nesta fase, que se questiona o valor diagnóstico atribuído⁽⁵²⁾. Outro aspecto que merece comentário refere-se ao comprometimento do neurônio motor periférico na DCJ. Dada a exuberância das manifestações encefálicas, pouca atenção tem sido dirigida aos sinais motores periféricos, tanto nos estudos clínicos quanto nos anatômicos. Em parte considerável dos casos, a necropsia não incluiu o estudo da medula. Em uma revisão recente, Worrall & col.⁽⁶⁰⁾, identificando 50 casos comprovados de doença priônica com amiotrofia, concluíram que, apesar de em algumas instâncias a amiotrofia se constituir no aspecto proeminente da DCJ, continuam a ser subestimados a importância da documentação das funções do neurônio motor inferior e o papel crucial do exame post mortem da medula espinhal. Em nosso meio, a mesma constatação já havia sido feita anteriormente, chamando a atenção para a importância da eletromiografia, nos pacientes com sintomas encefálicos, como meio de revelação precoce do caráter difuso de comprometimento do SNC na DCJ⁽⁶¹⁾. O encontro destes sinais, particularmente nos casos de longa evolução, poderá significar um caráter distintivo fundamental com relação à doença de Alzheimer, principal diagnóstico diferencial da DCJ.

Outros sintomas, alguns dos quais são proeminentes em formas genéticas, tais como disautonomias da IFF, disfunções sensitivas da GSS, da vDCJ e da tribal kuru, são constatados, em maior ou menor grau, em 7 a 11% dos casos de DCJ.

Com relação às formas genéticas, de modo geral, a apresentação do quadro, que é gradual, ocorre em faixa etária mais precoce e a evolução costuma ser mais longa que a média para a DCJ; tanto a demência, quanto as mioclonias são menos pronunciadas e alterações ao EEG, geralmente inespecíficas, traços característicos de acordo com a mutação do PRNP despontam no quadro, tais como disautonomias na IFF, síndrome espino-cerebelar na GSS, embora seja constatado amplo espectro de variabilidade

entre pacientes com a idêntica mutação ou pertencentes a mesma família, pelas razões anteriormente discutidas⁽²¹⁾.

- **Neuropatologia** – O quadro neuropatológico em traços básicos demonstra uma identidade entre todas as EET humanas ou animais. Comporta desde alterações inespecíficas como a rarefação neuronal e a astrogliose, até as patognomônicas como a alteração espongiiforme e placas de kuru, as quais se combinam em graus variáveis de intensidade e distribuição topográfica de acordo com o tipo de EET^(5,50,62,63). A alteração espongiiforme ocorre como pequenos vacúolos intra-neurais, sendo exclusiva das EET, ao contrário do inespecífico “status spongiosus” caracterizado como cavitação irregular, extra-celular em meio a densa rede de gliose. As placas de kuru e suas variantes morfológicas são resultantes da precipitação e depósito de PrP^{Sc}; possuem um centro eosinofílico denso circundado por depósitos menores em meio a alteração espongiiforme; rara e esparsamente distribuídas na DCJ, as placas demonstram uma predileção topográfica de distribuição no cerebelo, sobretudo no kuru, donde a denominação, no scrapie, na GSS, na vDCJ e na EEB, formas nas quais coincidentemente há nítida preponderância das manifestações cerebelares^(2,19). Deve-se salientar que as alterações histopatológicas não se distribuem uniformemente no SNC, fato que limita o alcance do diagnóstico mediante biópsia cerebral no fragmento tecidual não representativo.

- **vDCJ** – Dada a importância do seu reconhecimento na Europa e dos reflexos de sua eventual propagação para outros continentes, as principais características desta variante serão destacadas a seguir. Trata-se de uma zoonose de origem interespecífica (de EEB para o homem), similar quanto à ocorrência na escala epidêmica com kuru, outro evento epidêmico da EET humana, porém de origem intra-específica (de DCJ para o homem). Aco-

mete os indivíduos na faixa etária jovem, com longo tempo de incubação, estimado em 5 a 10 anos, e duração maior; semelhantes aos do kuru e incomuns para a DCJ clássica. O quadro clínico ocupa uma posição intermediária entre a DCJ clássica e kuru: por parestesias nos membros inferiores, frequentemente presentes no início, e pela intensa ataxia cerebelar que se desenvolve na evolução, aproxima-se do kuru, scrapie e da EEB; pela demência e pelas mioclonias, assemelha-se à DCJ clássica. Do ponto de vista neuropatológico, apresenta as alterações características e comuns da DCJ (perda neuronal, gliose, espongiose) além da intensa distribuição no cerebelo de placas semelhantes às de kuru⁽¹⁾. O Quadro III esquematiza, comparativamente, os aspectos clínico-patológicos e epidemiológicos entre as EET.

EET - Sinopse - Quadro III

	DCJ	GSS	vDCJ	kuru	EEB	Scrapie
- EPIDEMIOLOGIA (transmissão)	esp./genética	familiar	oral	oral	oral	esp./genética
- CLÍNICA						
demência	+++	++	+++	+	?	?
mioclonia	++	+	++	-	-	-
ataxia	+	+++	+++	+++	+++	+++
parestesias	+	++	++	++	++	++
amiotrofia	++	++	+	-	+	+
- DURAÇÃO (anos)- NEUROPATOLOGIA	1	2 - 10	0,6 - 1,9	0,3 - 2	1	1
espongiose	+++	++	+	+	++	++
placas de kuru	+	++	++	+++	++	++
- INCUBAÇÃO (anos)	?	-	5 - 10	3	>1,5	>1,5
- EEG (paroxismos)	+	+	+	+	-	-

Dada a importância da análise cuidadosa do quadro clínico para o diagnóstico da DCJ, como se verificou desde a definição nosológica da DCJ por Creutzfeldt e Jakob até o reconhecimento da vDCJ, alguns comentários finais serão feitos com relação ao quadro sinóptico das EET.

Considerando-se as formas humanas, nota-se que, naquelas onde se verifica a predominância das manifestações cerebelares, há uma curiosa associação de parestesias (GSS, vDCJ, kuru), aproximando-as das formas animais, a evolução é mais lenta quando comparada com a média dos casos de DCJ, e a via comum de transmissão é a oral, com a exceção da GSS. Por outro lado, percebe-se claramente a posição intermediária ocupada pela vDCJ, entre os protótipos, pela presença igualmente marcante da demência e das mioclonias, sintomas que caracterizam a DCJ clássica. A predileção topográfica e quantitativa de distribuição das placas de kuru ou de suas variantes morfológicas no cerebelo constitui o substrato neuropatológico destas formas, assim como se verifica nas formas animais. No Quadro III, a IFF não foi destacada em coluna própria por se tratar de um consenso incluí-la entre as variantes genéticas da DCJ. O recente registro na literatura da Insônia Fatal Esporádica⁽⁶⁴⁾ vem reforçar a validade deste consenso. O destaque que foi dado a GSS, outra forma genética da DCJ, teve por finalidade realçar suas semelhanças clínico-neuropatológicas, já assinaladas, com a vDCJ, kuru, EEB e scrapie. Outro aspecto que se torna claro no Quadro III diz respeito à pouca expressividade dos paroxismos do EEG no conjunto das EET em geral, e na DCJ em particular; fato que desmistifica o valor diagnóstico que se costuma atribuir à tríade “demência-mioclonia-EEG típico” pelas razões discutidas no decorrer do presente capítulo.

Todavia, a utilidade do Quadro III restringe-se à compreensão da unidade nosológica entre as EET, isto é, da etiopatogenia. Para fins diagnósticos, ele é incompleto e, de certo modo, até prejudicial, na medida em que, realçando sinais e sintomas mais evidentes como um todo, não retrata nem a variabilidade fenotípica existente dentro de cada variante, nem a evolução dinâmica que ocorre no quadro clínico ao longo da fase prodrômica até a terminal, passando pela fase de estado. Além disso, alguns sinais e sinto-

mas, tais como disautonomias e sinais de comprometimento do neurônio motor periférico, cuja constatação poderia revelar o caráter difuso e precoce do comprometimento orgânico do Sistema Nervoso, foram e continuam sendo subestimados na sua expressão e importância.

Ressalva de mesma natureza deve ser feita com relação ao quadro neuropatológico: as alterações histopatológicas típicas variam na intensidade e na predominância topográfica de distribuição ao longo da evolução, o que limita o valor diagnóstico mediante biópsia cerebral em fragmento tecidual não representativo, à parte considerações de ordem ética quanto a sua indicação.

1.2.6. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial da DCJ

O diagnóstico da DCJ, sendo esta uma condição fatal para a qual não há nenhuma medida terapêutica, tem por finalidade primordial preservar a Saúde Pública dos riscos de contaminação iatrogênica ou acidental, eventualmente de proporções epidêmicas como na vDCJ e na DCJ por GH, diminuindo tais riscos através da adoção de medidas de precaução e de prevenção. O alcance destas medidas será tanto maior quanto mais precoce for o diagnóstico.

Todavia, não há até o momento nenhum teste laboratorial pre-mortem específica e de revelação prática. A detecção de mutação no PRNP, obviamente, só tem valor para as formas genéticas. Com relação à DCJ esporádica, métodos tradicionais ou convencionais, tais como os de neuro-imagem, exame do líquido cefalorraqueano, demonstram, quando muito, dados inespecíficos, estando normais na maioria dos casos^(65,66) e, portanto, se prestam apenas como meios de exclusão de outros processos. Os complexos periódicos no EEG, quando presentes, são de aparecimento tardio e seu valor diagnóstico só é considerado em conjunto com outros sintomas clínicos (demência e

miodonias). A biópsia cerebral constitui-se, praticamente, no único meio diagnóstico através da revelação do quadro histopatológico típico. Entretanto, devido às limitações impostas pelos riscos de contaminação, pelas razões éticas ou intrínsecas ao quadro neuropatológico, já discutidas no capítulo anterior, a biópsia cerebral deverá ser realizada somente quando alternativas diagnósticas tratáveis estiverem sob séria consideração ⁽⁶⁷⁾. Neste contexto, o emprego de técnicas da imuno-histoquímica para revelação do PrPsc, sendo estas somente realizadas em fragmentos teciduais, tem aplicação limitada em vida. Deve-se lembrar que, devido à ausência virtual da resposta imune ao agente, não há aplicabilidade de outras técnicas de imunoensaio relacionadas com fatores humorais.

Recentemente, foram registrados na literatura dois novos métodos de possível aplicação prática no diagnóstico da DCJ: teste da proteína cerebral 14-3-3 no LCR ⁽⁶⁸⁾ e imunocitoquímica para PrPsc na biópsia de tonsila ⁽⁶⁹⁾. Entretanto, o valor diagnóstico destes testes deve ser avaliado com cautela. No caso da proteína 14-3-3, verificou-se a produção de falsos positivos em afecções cérebro-vasculares e encefalites virais, e também de falsos negativos em casos confirmados de DCJ ⁽⁶⁸⁾. Com relação à biópsia da tonsila, além das limitações impostas na sua indicação em pacientes suspeitos pelos riscos inerentes, um estudo retrospectivo, revelando-se negativo para acúmulo de PrPsc realizado em 3000 espécimes de tonsilas e apêndices dentro dos limites de sensibilidade do método utilizado, não permitiu confirmar o valor diagnóstico atribuído ⁽⁷⁰⁾. Este resultado seria reflexo do fato patogênico segundo o qual, embora a infectividade do tecido linfóide permaneça elevada durante toda a doença no scrapie, na DCJ ela é praticamente inexistente ⁽²⁵⁾.

Por outro lado, o polimorfismo do quadro clínico da DCJ, que admite a ocorrência inclusive de 20% de casos de início agudo, implica no diagnóstico diferencial com amplo espectro de

outros processos neurodegenerativos, infecciosos, neoplásicos, vasculares, metabólicos, onde a doença de Alzheimer figura como o principal diagnóstico diferencial. Por esta razão e pela falta de testes laboratoriais específicos, a dificuldade no diagnóstico clínico da DCJ é superada em parte mediante aplicação de critérios diagnósticos, sobretudo na fase de estado, uma vez que na fase terminal o diagnóstico não oferece maiores obstáculos.

Dentre estes critérios, é reproduzido aqui o Quadro de Critérios elaborado por Brown & col.⁽⁵¹⁾ (Quadro IV)

Quadro IV - Critérios para o Diagnóstico Clínico da DCJ em Pacientes com Status Metabólico e LCR Normais*

Anormalidades Neurológicas Múltiplas que Incluem						
Grau de Certeza Diagnóstica	Deterioração Mental	Mioclônias	Complexos EEG Periódicos 1 - 2 ciclos/seg	Qualquer Distúrbio de Movimento ou Atividade EEG Periódica	Duração da Doença (meses)	
Definido	X e	X e	X		< 12	
Provável	X e	X ou	X		< 18	
Possível	X e			X	< 24	

*Se a evolução clínica incluir aparecimento precoce de sintomas cerebelares ou visuais ou eventual aparecimento de rigidez muscular; ou se ocorreu óbito de familiar com DCJ histologicamente comprovada, o grau de certeza poderá ser elevado para a categoria imediatamente superior.

EEG = eletroencefalograma; X = condição presente.

Na experiência dos autores, nenhuma doença que não a DCJ satisfizes os critérios para a DCJ “definida”, enquanto que para a categoria “provável”, a doença de Alzheimer aparece como a principal alternativa diagnóstica.

Em uma casuística do nosso meio⁽⁶¹⁾, verificou-se que a conduta diagnóstica, baseada na realização de testes laboratoriais com fins de exclusão diagnóstica e determinada à constatação de menor indicio de comprometimento orgânico do Sistema Nervoso, tem contribuído para abreviar o “tempo” diagnóstico. Nesta mesma casuística, entre as manifestações “precozes” indicativas do caráter difuso de acometimento do Sistema Nervoso, além dos sintomas de deterioração mental, já havia sido assinalada a importância da lesão do motoneurônio inferior na DCJ, caráter distintivo de relevância com relação à doença de Alzheimer.

A confirmação diagnóstica é obtida através do exame neuropatológico ou por meio de transmissão experimental da doença⁽⁶⁷⁾. Confrontando-se o diagnóstico clínico com os critérios de confirmação, obtém-se o valor preditivo positivo do critério clínico de até 98%, na categoria de “provável”⁽⁷¹⁾.

Em conclusão, não há nenhum teste laboratorial disponível de fácil aplicação prática, com valor patognomônico; portanto, o diagnóstico clínico da DCJ é realizado mediante correta aplicação dos critérios clínicos de diagnóstico; há necessidade absoluta do diagnóstico da DCJ para preservar a Saúde Pública, de um lado, propiciando seleção rigorosa dos doadores de órgãos ou tecidos e, de outro, diminuindo os riscos de propagação iatrogênica ou acidental, por meio da adoção de medidas preventivas e de precaução.

1.2.7. Medidas Preventivas e de Precaução

As medidas preventivas e de precaução especiais foram elaboradas e adotadas em consequência do reconhecimento da “virulência” do agente das EET e de sua extrema resistência a métodos convencionais de inativação, inerente a suas propriedades físico-químicas inabituais a quaisquer microorganismos conhecidos. A não observância de tais medidas, as quais já eram conhecidas antes

da “era prion”, resultou em algumas catástrofes de transmissão iatrogênica ou acidental, como no recente caso da cadeia scrapie-EEB-vDCJ. Os fatores de risco até hoje conhecidos foram listados no Quadro II desta revisão, ao qual deve-se acrescentar o “consumo de EEB” como o mais recente fator de risco identificado.

Com relação à transmissibilidade via transplantes, transfusões ou pelo contato com ou manuseio de produtos de secreção ou excreção do paciente, os estudos da patogenia e de transmissão experimental em animais ^(25,26,72,73,74) têm contribuído na definição do grau de infectividade por órgão, tecido ou produtos de secreção e excreção (Quadro IV).

Quadro IV - Transmissibilidade

POSITIVA	NEGATIVA
ALTA INFECTIVIDADE SNC E ENVOLTÓRIOS LCR TECIDO OCULAR	SALIVA SECREÇÕES EXTERNAS FEZES
BAIXA INFECTIVIDADE FÍGADO, PULMÃO, LINFONODO, RIM, SANGUE, URINA	

A classificação refere-se a órgãos, tecidos e produtos humanos. Não há registro na literatura de casos de transmissão iatrogênica, acidental ou natural da DCJ, envolvendo sangue, hemoderivados ou linfonodos, embora a infectividade destes tenha sido verificada nos estudos de inoculação experimental em animais de laboratório, inclusive com a urina ^(46,74). Em pacientes com DCJ, é desconhecido o sítio primário de acúmulo da PrP^{sc}, sendo que, à autopsia, a infectividade recuperada do tecido linfático incluindo baço foi praticamente nula ⁽²⁵⁾, ao contrário do que se verifica no

scrapie ou na EEB, nas quais o príon se replica primariamente nestes tecidos onde a infectividade se mantém elevada durante toda a infecção ⁽²⁶⁾. Este fato tem notória repercussão sobre o risco que representa o consumo de derivados bovinos na origem da vDCJ.

Com base nestes dados, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) editou as Medidas de Precaução na Resolução RDC nº 213 de 30/07/2002 e nos respectivos anexos.

O Quadro V lista os principais tópicos da Resolução.

Quadro V - Medidas de Precaução

- Seleção de doadores de órgãos e/ou tecidos
- Identificação dos espécimes para exames laboratoriais
- Manuseio adequado do material e do instrumental contaminados
- Uso de materiais e instrumentos descartáveis
- Incineração do material e do espécime, após seu uso
- Proibição do uso de sangue, hemoderivados e de materiais de origem animal para fins médicos, importados da região de risco (EEB, scrapie)
- Adoção obrigatória de métodos de descontaminação eficazes do instrumental cirúrgico reutilizável em hospitais

O Quadro VI apresenta os métodos de inativação do agente das EET de acordo com o grau de desinfecção obtido, elaborados pela Associação Americana de Neurologia ⁽⁷³⁾, visando especialmente a descontaminação de instrumentos reutilizáveis.

Quadro VI

MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO	
EFICAZES	Autoclave a 132°C, durante 1 hora; imersão em Hidróxido de Sódio a 1N, por 1 hora, a temperatura ambiente.
PARCIALMENTE EFICAZES	Autoclave a 121-132°C, por 15 a 30 min.; imersão em Hidróxido de Sódio a 1N, por 15 min. ou em concentrações menores que 0,5 N por 1 hora
INEFICAZES	Fervura, radiação ultravioleta, etanol, óxido de etileno, formol, detergentes, Lysol, álcool iodado, acetona, KMnO ₄

Precauções específicas nas salas cirúrgicas, de autópsia ou em laboratórios de neuropatologia são tratadas em detalhe nos anexos da Resolução. A correta e rigorosa aplicação destas medidas tem prevenido o aparecimento de casos de transmissão acidental em um laboratório, durante décadas, dedicado ao estudo das EET ^(75,76).

Entretanto, é preciso frisar que tanto a aplicabilidade quanto a eficácia dessas medidas só poderão ser alcançadas mediante um único instrumento: o reconhecimento da DCJ e dos casos suspeitos desta doença através da cuidadosa aplicação dos critérios clínicos para o diagnóstico.

1.2.8. Conclusões

Algumas das conclusões relevantes já foram emitidas na forma de resumo ou síntese ao final de capítulos respectivos. Dentre estas, tomadas em conjunto, vale destacar que, a despeito do

grande avanço obtido através das sofisticadas técnicas da Biologia Molecular na consolidação da Teoria Priônica, a etiopatogenia das EET ainda, em grande parte, é dependente dos dados obtidos pela Epidemiologia, para sua formulação e esclarecimento. Além deste fato, os estudos epidemiológicos acerca desta matéria nos permitiram compreender como intervenções artificiais, por vezes até sutis e latentes, possam resultar em catástrofes pela ruptura das relações ecologicamente estáveis. Trata-se de um alerta para nossa sociedade e pecuária sujeitas também a eventos inesperados como a epidemia de vDCJ e de EEB. Outro aspecto de importância a ser destacado diz respeito ao valor diagnóstico e à necessidade da aplicação dos critérios clínicos como instrumento primordial e único na identificação pre-mortem da DCJ.

Em nosso meio, há clara necessidade de estabelecer o perfil epidemiológico da DCJ, através da criação de Centros de Referência, viabilizando a divulgação e atualização do conhecimento sobre a matéria e buscando grau de excelência na notificação compulsória da doença mediante elaboração e execução de projetos de pesquisa pertinentes.

Referências

- 1 - Will RG, Ironside W, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet. 1996; 347: 92 -925.**
- 2 - Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science. 1977; 197: 943-960.**
- 3 - Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982; 216: 136-144.**
- 4 - Gibbs Jr. CJ, Gajdusek DC. Experimental subacute spongiform virus encephalopathies in primates and other laboratory animals. Science. 1973; 182: 67-68.**
- 5 - Gibbs Jr. CJ, Gajdusek DC. Transmission and characterization of the agents of spongiform encephalopathies kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, scrapie and mink encephalopathy. Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 1971; 49: 383-410.**
- 6 - Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs Jr. CJ. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolation from the Gerstmann-Sträussler syndrome. Brain. 1981; 104: 559-588.**
- 7 - Tateishi J, Brown P, Kitamoto T, et al. First experimental transmission of fatal familial insomnia. Nature. 1995; 376: 434-435.**
- 8 - Baker HF, Ridley RM, Wells GAH. Experimental transmission of BSE and scrapie to the common marmoset. Vet. Rec. 1993; 132: 406.**
- 9 - Sigurdsson B. Rida, a chronic encephalitis of sheep. With general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. Br Vet J 54;110:341-354.**
- 10 - Gordon WS. Advances in veterinary research. Vet Res. 1946;58:516-520.**
- 11 - Dickinson AG, Young GB, Stamp JT, Renwick CC. An analysis of natural scrapie in Suffolk sheep. Heredity 1965;20:485-503.**

- 12 - Parry HB. Scrapie: a transmissible and hereditary disease of sheep. *Heredity* 1962;17:75-105.
- 13 - Hadow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959;2:289-290.
- 14 - Klattzo I, Gaydusek DC, Zigas V. Pathology of kuru. *Lab Invest* 1959;8:799-847.
- 15 - Nevin S, McMenemy WH, Behman S, Jones DP. Subacute spongiform encephalopathy – a sub-acute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 1960;83:519-564.
- 16 - Gaydusek DC, Gibbs Jr.CJ, Alpers M. The transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966;209:794-796.
- 17 - Gibbs Jr.CJ, Gaydusek DC, Asher DM et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-389.
- 18 - Gaydusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med* 1957;257:974-978.
- 19 - Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993;50:1129-1153.
- 20 - Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993;73:1339-1347.
- 21 - Brown P. The phenotypic expressions of different mutations in transmissible human spongiform encephalopathy. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148;5:317-327.
- 22 - Collinge J, Whittington MA, Sidle KCL, et al. Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 1994; 370:295-297.
- 23 - Sakaguchi S, Katamine S, Nishida N, et al. Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene. *Nature* 1996;380:528-531.
- 24 - Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991;252:1515-1522.
- 25 - Kitamoto T, Mohri S, Tateishi J. Organ distribution of

- proteinase-resistant prion protein in humans and mice with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Gen Virol* 1989;70:3371-3379.
- 26 - Kitamoto T, Muramoto T, Mohri S, Doh-ura K, Tateishi J. Abnormal isoform of prion protein accumulates in follicular dendritic cells in mice with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol* 1991;65,11: 6292-6295.
- 27- Lasmézas CI, Deslys JP, Robain O, et al. Transmission of BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science* 1997;275:402-405.
- 28 - Bastian FO. Spiroplasma may cause Creutzfeldt-Jakob disease. *Infectious Disease News* 1996;9,6:15-16.
- 29 - Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;46:224-233.
- 30 - Masters CL, Harris JO, Gaydusek DC, Gibbs Jr. CJ, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177- 188.
- 31 - Matthews WB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1975;38:210-213.
- 32 - Mayer V, Orolin D, Mitrová E. Cluster of Creutzfeldt-Jakob disease and presenile dementia. *Lancet* 1977;2(8031):256.
- 33 - Kahana E, Braham J, Sofer D. Creutzfeldt-Jakob disease: focus among libyan jews in Israel. *Science* 1974;183:90-91.
- 34 - Neugut RH, Neugut AI, Kahana E, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: familial clustering among libyan-born israelis. *Neurology (Minneapolis)* 1979;29:225-231.
- 35 - Jellinger K, Seitelberger F, Heiss WD, Holczabek W. Konjugale form der subakuten spongiosen enzephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-erkrankung). *Wien Lin Wschr* 1972;84:245-249.
- 36 - Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gaydusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion

of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987;37:895-904.

37 - Tanai Y, Kojima H, Kitajima R, et al. Demonstration of the transmissible agent in tissue from a pregnant woman with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1992;327:649.

38 - Huillard d'Aignaux J, Costagliola D, Maccario J, et al. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology* 1999;53:1197-1201.

39 - Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987;121:419-420.

40 - Prusiner SB, Gajdusek DC, Alpers MP. Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann Neurol* 1982;12:1-9.

41 - Colle JG, Bradley R. BSE: A decade on - Part 1. *Lancet* 1997;349:636-641. 42 - Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389:448-450.

43 - Gibbs Jr. CJ, Asher DM, Kobrine A, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994;57:757-758.

44 - Duffy P, Wolf J, Collins G, et al. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974;290:692-693.

45 - Nakamura Y, Aso E, Yanagawa H. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with calaveric duratransplantation in Japan. *Neurology* 1999;53:218-220.

46 - Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice. *Lancet* 1985;2:1074.

47 - Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478-479.

48 - Balter M. Tracking the human fallout from "mad cow disease". *Science* 2000;289:1452-1454.

- 49 - Butcher J. Small UK village becomes focus of vCJD investigation. *Lancet* 2000;356 (9226):315.
- 50 - Lampert PW, Gajdusek DC, Gibbs Jr.CJ. Subacute spongiform virus encephalopathies. Scrapie, kuru and Creutzfeldt-Jakob disease: A review. *Am J Pathol* 1972;68:626-652.
- 51 - Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986;20:597-602.
- 52 - Brown P, Cathala F, Sadovsky D, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease in France. II. Clinical characteristics of 124 consecutive verified cases during the decade 1968-1977. *Ann Neurol* 1979;6: 430-437.
- 53 - Kirschbaum WR. Jakob-Creutzfeldt disease. New York, Elsevier 1968.
- 54 - Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease. *Postgrad Med* 1978;54:591-594.
- 55 - May WW. Creutzfeldt-Jakob disease. I. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1968;44:1-32.
- 56 - Jones DP, Nevin S. Rapidly progressive cerebral degeneration (subacute vascular encephalopathy) with mental disorder, focal disturbances, and myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1954; 17:148-159.
- 57 - Burger LJ, Rowan J, Goldensohn ES. Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1972;26:428-433.
- 58 - Goldhammer Y, Bubbis JJ, Sarova-Pinhas I, Braham J. Subacute spongiform encephalopathy and its relation to Jakob-Creutzfeldt disease: report on six cases. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1972;35:1-10.
- 59 - Brechet R, Sicard C, Moret-Chalmin C, et al. Étude électro-encéphalographique de vingt-cinq cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Électroencéphalogr Neurophysiol Clin* 1980;10:55-63.
- 60 - Worrall BB, Rowland LP, Chin SS-M, et al. Amyotrophy in

prion diseases. *Arch Neurol* 2000;57:33- 38.

61 - Yasuda N. Doença de Creutzfeldt-Jakob: estudo clínico de sete casos. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1981.

62 - Chou SM, Payne WN, Gibbs Jr.CJ, Gaydusek DC. Transmission and scanning electron microscopy of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1980;103:885-904.

63 - Masters CL, Richardson Jr.EP. Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and progression of spongiform change. *Brain* 1978;101:333-344.

64 - Mastriani JA, Nixon R, Laysner R, et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med* 1999;340:1630-1638.

65 - Roos R, Gaydusek DC, Gibbs Jr.CJ. The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973;96:1-20.

66 - Urbach H, Klisch J, Wolf HK, et al. MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: correlation with clinical and neuropathological data. *Neuroradiology* 1998;40:65-70.

67 - Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease and other human spongiform encephalopathies (Prion diseases). *Brain Pathol* 1995;5:459-466.

68 - Hsich G, Kenney K, Gibbs Jr.CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.

69 - Hill AF, Zeidler M, Ironside JW, collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet*. 1997; 349 (9045):99-100.

70 - Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet*. 2000;355 (9216):1693.

- 71 - Brandel JP, Delasnerie-Laupêtre N, Laplanche J-L, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. Neurology 2000;54:1095-1099.**
- 72 - Brown P, Wolff A, Gajdusek DC. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 1990;40:887- 890.**
- 73 - Committee on Health Care Issues, American Neurological Association. Precautions in handling tissues, fluids, and other contaminated materials from patients with documented or suspected Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1986;19 (1):75-77.**
- 74 - Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, et al. Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood. Lancet 1985;2:896-897.**
- 75 - Brown P, Gibbs Jr.CL, Amyx HL, et al. Chemical disinfection of Creutzfeldt-Jakob disease virus. N Engl J Med 1982;306:1279-1282.**
- 76 - Traub R, Gajdusek DC, Gibbs Jr.CJ. Transmissible virus dementia: the relation of transmissible spongiform encephalopathy to Creutzfeldt-Jakob disease. In: Smith WL&Kinsbourne M Eds. Agind and dementia. New York. Spectrum Publications. 1977:91-146.**



1.3

Encefalopatia Espongiforme Bovina - “Doença da Vaca Louca”

Ligia Maria Cantarino da Costa &
José Renato Junqueira Borges

1.3 Encefalopatia Espongiforme Bovina - "Doença da Vaca Louca"

Ligia Maria Cantarino da Costa

Médica Veterinária

Assessora da Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

José Renato Junqueira Borges

Professor Titular de Saúde e Clínica de Ruminantes

Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

Universidade de Brasília - UnB

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) é uma doença pertencente ao grupo das Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET). Também conhecidas como doenças do "prion" provocam degenerações fatais do cérebro e ocorrem tanto no homem como em animais, as EET são caracterizadas pela presença de vacúolos microscópicos e pela deposição de proteína amilóide ("prion") na substância cinzenta do cérebro (WHO, 1999).

As partículas proteináceas infectantes ("Prion"= proteinaceous infections particles) não possuem material genético (DNA, RNA), multiplicam-se rapidamente e são capazes de converter moléculas de proteína em substâncias perigosas, simplesmente alterando sua estrutura espacial. São responsáveis por doenças transmissíveis e hereditárias, podendo causar doença esporádica, na qual nem a transmissão nem a hereditariedade são evidentes (Prusiner, 1995).

O "Prion" (PrP) é uma proteína celular normal presente em vários tipos de células, incluindo músculo e linfócitos, mas o agente infectante apresenta tropismo pelo tecido neural. Foi proposto denominar a forma celular de PrP^c (não patogênica), que é predominantemente alfa-helicoidal, e a forma infectante beta-helicoidal, de PrP^{sc} (originada da denominação scrapie). O PrP^{sc} interage com o PrP^c transformando-o em PrP^{sc}. Desta maneira, ao ser inoculado ou ingerido, um PrP^{sc} se replica no tecido linfóide (placas de Peyers, células dendríticas foliculares), onde permanece por

longo tempo. Quando ganha acesso ao sistema nervoso e se replica, ocorre a conversão de PrP^c em PrP^{sc}, causando a doença. Essa teoria não é aceita por todos os pesquisadores (Heply, 1997).

Existem outras teorias sobre a etiologia destas doenças. Uma seria de um vírus com características bioquímicas incomuns, e a outra, de um virino, que contém pequena partícula de ácido nucléico (Detwiler & Rubenstein, 2001). Segundo Radostits et al. (2000) essas duas teorias não se sustentam quando se observa que o agente é resistente à irradiação ionizante e ultravioleta, que inativaria os ácidos nucléicos do vírus e do virino.

Várias formas de EET são conhecidas, sendo as mais importantes na Veterinária a scrapie dos ovinos e a EEB (Quadro 1).

Quadro 1

Encefalopatias espongiformes transmissíveis dos animais

Doença¹	Hospedeiro¹	Trasmissão¹	Aparecimento
Scrapie	Ovinos	Infecção em ovinos geneticamente susceptíveis	1730³
EEB	Bovinos	Infecção por meio de farinha de carne e osso (FCO) contaminados pelo prion	1986³
Encefalopatia transmissível da marta	Marta	Infecção pelo prion de ovino ou bovino	1947⁴

Capítulo I - Informações sobre a Doença

continuação			
Doença ¹	Hospedeiro ¹	Trasmissão ¹	Aparecimento
Doença debilitante crônica	alce, cervo, mula	Desconhecido	1967 ⁴
Encefalopatia espongiforme felina	Felinos	Infecção por meio de tecidos bovinos ou FCO contaminados	1990 ³
Encefalopatia de ungulados exóticos	Kudú grande, Niala, Orix	Infecção por meio de farinha de carne e osso (FCO) contaminados pelo príon	1986 ³

1. Fonte: Prusiner, 1997.
2. Fonte: WHO, 1999.
3. Fonte: Baros e Lemos, 1998.
4. Fonte: Godon & Honstead, 1998.

As características comuns das EET são (Detwiler & Rubenstein, 2001):

1. Tempo de incubação prolongado de meses a anos;
2. Uma doença do sistema nervoso, progressiva e debilitante, sempre fatal;
3. Alterações patológicas são associadas ao sistema nervoso central e incluem vacuolização e astrocitose;
4. O agente etiológico não induz a uma resposta imune detectável.

Resistência do agente

Sabe-se que o agente é altamente estável e resistente ao congelamento, ressecamento e calor do cozimento normal, da pasteurização, e da esterilização a temperatura e tempo usuais (WHO, 2000). Ele pode resistir a uma solução formolizada a 20% durante quatro meses, durante uma hora a 90° C e em calor seco a 160° C durante 24 horas (Brugère-Picoux, 1994). Temperaturas de 105° C sob pressão durante 30-60 minutos, dependendo do tamanho da partícula do produto, pode inativar o agente infeccioso (AABP, 1996). O agente também é resistente à irradiação ionizante e ultravioleta (Radostits et al., 2000).

Surgimento da Doença

Uma das teorias mais aceita para o aparecimento da EEB no Reino Unido foi a alteração introduzida na indústria para obtenção de farinha de carne e osso (FCO) no final dos anos 1970 e início de 1980, hoje padece de comprovação científica. As alterações no processo de fabricação de farinha de carne e osso possivelmente permitiram que o agente infeccioso oriundo das scrapie dos ovinos sobrevivesse e contaminasse os bovinos.

Para baratear os custos e obter uma farinha de melhor qualidade a partir do sangue, miúdos e ossos dos ovinos, parou-se de utilizar solvente hidrocarbonado – que necessitava de altas temperaturas e umidade (tratamento com vapor e calor) para sua extração –, no processo de separação das gorduras, e com isso a temperatura caiu para menos de 75° C (AABP, 1996). Hoje se sabe que ambos os processos para inativação da proteína priônica não são eficazes (Hom, 2001).

A origem da EEB é obscura. É possível que tenha sido uma mutação; e que já existisse na Inglaterra em bovinos nos anos 1970-80, mas em níveis bem baixos, e que carcaças desses ani-

mais tenham entrado na cadeia alimentar dos bovinos (Horn, 2001).

O canibalismo e a intensificação da reciclagem de farinha de osso e carne na cadeia alimentar de bovinos no Reino Unido devem ter contribuído também para a disseminação da doença. Os níveis de utilização de FCO no Reino Unido eram bem maiores do que nos outros países.

Espécies suscetíveis

A EEB foi transmitida para as seguintes espécies por inoculação intracerebral: bovinos, ovinos e caprinos (Foster et al., 1993), marta (Robinson et al., 1994), suína (Dawson et al., 1990), marmota (Baker et al., 1993), macacos (Lasmezas et al., 1996) e camundongos (Fraser et al., 1988). No hamster ela não transmitiu a doença (Detwiler & Rubenstein, 2001).

Por via oral, a EEB foi transmitida com sucesso para bovinos, ovinos e caprinos (Foster et al., 1993), camundongo (Barlow & Middleton, 1990) e marta (Robinson et al., 1994). Não foi observada em suínos, e até o momento, também não em frangos. Há fortes evidências da transmissão oral para felinos – gato doméstico; tigre, guepardo, ocelote e puma e também para ruminantes de zoológico (Detwiler & Rubenstein, 2001).

Há evidências de que martas possam ter sido contaminadas com carne oriunda de vacas com “Síndrome da vaca caída” em Wisconsin, EUA, com morte de 60% dos animais de uma propriedade. Devido a isso o Serviço de Inspeção de Saúde Animal e Vegetal (APHIS) dos EUA realizou o exame de 20141 vacas caídas, sem encontrar um único caso sugestivo de EEB (APHIS, 2002).

Transmissão da doença

Não há evidências de que a EEB se transmita horizontalmen-

te, isto é, pelo contato direto entre bovinos ou entre bovinos e outras espécies (APHIS, 1998; Detwiler & Rubenstein, 2001).

A transmissão da doença ocorre por meio da ingestão de alimento contaminado por tecidos de bovinos com EEB, em especial farinha de carne e osso (Radostits et al., 2000; Horn, 2001).

A possibilidade de contaminação vertical (da vaca para o bezerro), contaminação ambiental e por meio de preparados veterinários oriundos de tecido bovino é muito baixa (Horn, 2001).

Segundo Brugère-Picoux (1994), o prion sobrevive no solo por três anos, devendo sempre ser considerada esta possibilidade, e por isso recomenda-se que os cadáveres de animais com a doença sejam incinerados.

Alta infectividade foi observada em tecido linfóide do íleo distal, medula óssea, gânglio trigêmeo, gânglios e nervos espinais, medula olho, amígdalas e cérebro (Wells et al., 1998).

Distribuição Geográfica

Na Tabela 1 pode-se observar que após a proibição do uso de farinha de carne e osso na alimentação animal, em 1989 (AABP, 1996), somente em 1993 começa a haver redução do número de casos no Reino Unido, de acordo com o período médio de incubação da doença (4-5 anos). Na França o uso de FCO foi permitido até 1996 (Ortolani, 2000), o que talvez explique o índice observado em 2000-2002 (Tabela 2).

Capítulo I - Informações sobre a Doença

Tabela 1

Número de casos de EEB no Reino Unido de 1987 até 21 de novembro de 2002. Fonte OIE, 2003a)

Ano	Grã Bretanha	Irlanda do Norte	Ilha de Man	Jersey	Guernsey	Total do Reino Unido
1987 e antes	442	0	0	0	4	446
1988	2469	4	6	1	4	2514
1989	7137	29	6	4	52	7228
1990	14181	113	22	8	83	14407
1991	25032	374	109	23	92	37280
1992	36682	374	109	23	92	37280
1993	34370	459	111	35	115	35090
1994	23945	345	55	22	69	24436
1995	14302	173	33	10	44	14562
1996	8016	74	11	12	36	8149
1997	4312	23	9	5	44	4393
1998	3179	18	5	8	25	3235
1999	2274	7	3	6	11	2301
2000	1076	14	0	0	11	1101
2001	1113	2	0	0	2	1202
2002	695	0	0	0	0	755

Tabela 2

Número de casos de EEB no mundo, com exceção do Reino Unido, de 1989 até 2002. Atualizado em 04/03/2003 (Fonte: OIE, 2003b)*

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Alemanha	0	0	0	1	0	3	0	0	2	0	0	7	125	106
Áustria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	9	46	38
Dinamarca	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	2
Eslováquia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6
Eslovênia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Espanha	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	82	127
Finlândia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	?
França	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31	161	274	239
Grécia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Holanda	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	20	24
Irlanda	15	14	17	18	16	19	16	73	80	83	91	149	246	333

continuação	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Israel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Itália	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	48	38
Japão	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Liechtenstein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Luxemburgo	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Polónia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Portugal	0	1	1	1	3	12	15	31	30	127	159	149	110	86
Rep. Checa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Suíça	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	33	42	24

Foram descritos casos também de animais importados no Canadá (um caso em 1993), Ilhas Malvinas (um caso em 1989), Itália (dois casos em 1994), Oman (dois casos em 1989) e Kuwait (um caso em dezembro de 2000) (OIE, 2000c).

Vários países importaram FCO do Reino Unido no início dos anos 1990, sendo, portanto passíveis de apresentarem casos de EEB: África do Sul, Tchecoslováquia, Hungria, Nigéria, Tailândia, Malásia, Tawain, Turquia, Quênia e Coréia do Sul (New Scientist, 2000).

História e Sinais Clínicos

Não há predisposição relacionada ao sexo ou raça, nem susceptibilidade genotípica como ocorre com a scrapie em ovinos. A idade média do aparecimento da doença é de cinco anos, podendo ocorrer a partir de dois anos. A incidência de casos clínicos nas propriedades geralmente é baixa, ficando em torno de 2% (The Merck Veterinary Manual, 1998). O período de incubação tem sido considerado como de quatro a cinco anos (Godon & Honstead, 1999).

A evolução da doença para a morte varia em torno de uma a 14 semanas (Braun et al., 1998) ou até um ano (Wilesmith et al., 1992). Braun et al. (1998) afirmam que a EEB com uma semana de evolução poderia ser considerada um caso agudo, mas essas afirmações devem levar em consideração que a habilidade para observar e interpretar os sinais clínicos varia muito entre os proprietários dos animais. Os autores observaram seis vacas cujos proprietários alegavam evolução de menos de duas semanas, mas os animais já estavam na fase final da doença. Muitas vezes não são observados os sinais iniciais de alterações de comportamento e de sensibilidade.

O início dos sinais clínicos é insidioso, com perda gradual do peso e diminuição na produção de leite. O exame neurológico

Capítulo I - Informações sobre a Doença

deve observar comportamento, postura, atitude geral, sensibilidade superficial e profunda, função dos nervos cranianos e líquido cérebro-espinhal. Os sinais mais importantes estão sintetizados na Tabela 3 (Braun et al., 1998).

Tabela 3. Sinais clínicos da EEB

Parâmetro	Reação Anormal
Comportamento	Pânico, ansiedade, nervosismo, medo, agressividade, escoiceamento, salivação, bruxismo, “flehman” ou franze os lábios, lambe o focinho, tremores
Locomoção	
Passando sobre o canal (ralo) de escoamento do esterco	Hesitação ou refuga a passar; salta sobre o ralo após hesitação ou não (Figura 3)
Conduzindo pela entrada do estábulo	Hesitação, recusa-se a passar; salta através do portal após hesitação ou não
Conduzindo do lado de fora (no pátio)	Cambaleio, ataxia (Figura 4), hipermetria, passada mais alta com os posteriores, perda geral, caudal ou cranial da deambulação (propiocepção) com colapso
Deixando solta no pasto	Idem acima
Sensibilidade	
Manipulação da cabeça e pescoço com as mãos ou com uma caneta	Lança a cabeça lateralmente, “flehmen” ou franze os lábios, salivação, bruxismo, lambe o focinho
Reação ao som (bater palmas)	Saltar, assusta-se facilmente, se amarrado, luta para se soltar, colapso
Reação à luz (luz de câmara ou lanterna em local escuro)	Idem acima
Passar uma vassoura nos boletos posteriores	Coice

O uso de exames laboratoriais auxilia no diagnóstico diferencial. O exame de sangue é útil no diagnóstico diferencial da hipomagnesemia, hipocalcemia, hepatopatia e uremia (Braun et al., 1998). A hipomagnesemia é considerada uma doença com quadro clínico muito similar à EEB (Stöber, 1995, Braun et al., 1998), mas não tem importância no Brasil. As outras doenças ocorrem esporadicamente, mas segundo Braun et al. (1998) reduzem a excitabilidade sensomotora.

A urinálise é importante para excluir a possibilidade de acetonemia nervosa (Braun et al., 1998), pela presença de corpos cetônicos na urina, mas deve-se levar em consideração que vacas com EEB sem se alimentar podem também apresentar corpos cetônicos na urina.

O exame do líquido cérebro-espinhal também é importante para diferenciar de encefalites, pois a EEB não causa alterações (Braun et al., 1998). É importante lembrar que as doenças neurológicas mais importantes no Brasil – o botulismo e a raiva – também não causam alterações, mas no botulismo os sinais são mais de depressão sensomotora e vários animais são acometidos ao mesmo tempo; na raiva a evolução para a morte é rápida e o diagnóstico laboratorial apresenta resultado imediato. Outras doenças neurológicas que provavelmente não causam alterações do líquido cérebro-espinhal, mas que têm importância no Brasil, são as intoxicações pela Erva de Rato (*Palicourea marcgravi*), que causa morte súbita após movimento, e a Coerana (*Cestrum laevigatum*), que causa sinais neurológicos e digestivos com lesões hepáticas bem evidentes. Outras doenças do sistema nervoso central (SNC), como herpesvírus bovino 5 (bhv 5), polioencefalomalácia, listeriose, babesiose, abscesso cerebral, intoxicação por chumbo e por outras plantas tóxicas também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. O bhv 5 e a polioencefalomalácia têm alta ocorrência no Brasil Central e ambas, além de apresentarem curso agudo, têm sinais bem característicos, como cegueira, ataxia,

decúbito e paralisia de língua, e na necropsia geralmente apresentam lesões macroscópicas.

Lesões no Sistema Nervoso Central

As lesões do SNC são características e consideradas patognomônicas para EEB. São bilaterais e simétricas no tronco cerebral (Godon & Honstead, 1998). Distribuem-se principalmente no núcleo do trato solitário, no trato espinhal do nervo trigêmeo, no núcleo vestibular; na formação reticular do bulbo, na substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, na área paraventricular do tálamo e hipotálamo e no septo talâmico. A densidade vacuolar é maior no bulbo, mesencéfalo e tálamo. Alterações no cerebelo, hipocampo, núcleos basais e córtex cerebral são mínimas (Barros, 1992 citado por Barros e Lemos, 1998).

As lesões consistem na presença de vacúolos na substância cinzenta da neurópila e leve gliose. Processos neuronais exibem vacúolos intracelulares e massas de neurofilamentos. Não há reação inflamatória (Godon & Honstead, 1998).

Profilaxia

A retirada de proteína de mamíferos da alimentação animal, em especial as farinhas de carne e osso, é o método indicado para profilaxia da EEB. Isso está bem demonstrado na Tabela 1, pela queda da ocorrência da doença no Reino Unido a partir de 1993, região onde o uso de FCO foi proibido em 1989.

O Código Zoonosológico Internacional, capítulo 2.3.13 (OIE, 2000d), sugere uma série de medidas profiláticas para os países que apresentam EEB, os países com risco e os com pouco risco. Para a preparação de produtos destinados ao consumo humano e à alimentação animal; de fertilizantes; de produtos cosméticos e farmacêuticos; ou de material médico, as seguintes partes dos ru-

minantes apresentam perigo de transmissão: encéfalo, olhos, medula espinhal, amígdalas, timo, baço, intestino, gânglios espinhais, gânglio trigêmeo, crânio, colunas vertebrais e seus derivados protéicos. A farinha de osso e o sebo apresentam normas técnicas de tratamento para serem aproveitados na alimentação animal.

O monitoramento da EEB nos matadouros e, principalmente, dos cérebros de ruminantes suspeitos de raiva que apresentaram exames com resultado negativos (os serviços de diagnóstico de raiva são eficientes e o custo dos exames histopatológicos não é alto); o acompanhamento dos rebanhos que tiveram animais importados da Europa nos últimos anos e dos rebanhos positivos para scrapie; e o acompanhamento da qualidade e teor dos componentes da ração animal constituem importante instrumento de vigilância da doença. Essas medidas têm sido tomadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil e podem ser observadas em: http://www.agricultura.gov.br/sda/dda/cps_pncrh.htm

Relação da EEB com a vCJD

A hipótese de associação entre a EEB e a vCJD (Nova Variante de Creutzfeldt-Jakob) ocorreu devido ao aparecimento destas duas EET no mesmo local e ao mesmo tempo. Mais recentemente, as evidências aumentaram em razão de características patológicas semelhantes à vCJD em macacos inoculados com EEB. Essa suposição é reforçada pelo fato que a vCJD está associada a um marcador molecular que a difere da CJD e que se assemelha à EEB. Estudos do comportamento do prion de ratos infectados artificialmente com tecidos humanos com vCJD e de vacas com EEB apresentaram padrões quase idênticos. Possivelmente as pessoas adoeceram pela ingestão de alimentos contaminados com o agente da EEB (WHO, 2000b).

O primeiro caso de vCJD foi observado em novembro de

1994 no Reino Unido e já existem 127 casos confirmados em abril de 2003, com mais sete suspeitos (The UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, 2003). Na França foram observados três casos e na Irlanda, um (WHO, 2000b).

Comparando a vCJD com a CJD tradicional, a primeira afeta pacientes mais jovens, com média de idade de 29 anos, enquanto a outra apresenta média de idade de 65 anos. A vCJD apresenta, ainda, duração mais longa da doença, com média de 14 meses contra os 4,5 meses da CJD (WHO, 2000b).

Will et al. (1996) descrevem nove casos de vCJD e afirmam que nenhum apresentava possibilidade de transmissão iatrogênica ou transfusão de sangue. Quatro não apresentavam história de cirurgia, quatro tinham história de cirurgias pequenas. Um era açougueiro, outro tinha visitado um matadouro por dois dias e nenhum tinha trabalhado em propriedades rurais. Todos comeram carne de boi nos últimos 10 anos e um era vegetariano estrito desde 1991. Esses pacientes adoeceram em 1994-5.

Algumas pessoas com vCJD foram doadoras de sangue, mas até hoje não houve casos de receptores desenvolvendo a doença. O Reino Unido não utiliza mais plasma de seus habitantes e instituiu a redução de leucócitos das transfusões de sangue. Alguns países proibiram ou restringiram doações de sangue de pessoas que moraram mais de seis meses no Reino Unido (WHO, 2000b).

Importância Econômica

Além das perdas diretas pelo sacrifício de mais de 172 mil cabeças no Reino Unido, os custos associados às medidas para controlar a doença e suportar os prejuízos do mercado de carne ficaram na ordem de 2,408 bilhões de dólares no período de 1996-1997 e foi estimado, em 1998, um prejuízo de 3,083 bilhões de dólares para o período 1997-2000 (Blancou, 2000).

O custo estimado acima não previu as despesas com adminis-

tração e desvalorização de 30% no valor dos animais. Devem-se levar em conta, ainda, as perdas pela proibição de certos produtos. Somente o fechamento do mercado na União Européia levou à perda de 800 milhões de dólares (Blancou, 2000).

O medo da EEB reduziu drasticamente o consumo de carne na Europa, fazendo com que as exportações brasileiras de soja para ração animal subissem 45% no mês de dezembro de 2000 quando comparado com dezembro de 1999, passando, portanto de 117 milhões de dólares para 170 milhões de dólares. Comparando os mesmos meses, a exportação de frango passou de 61 milhões de dólares para 79 milhões de dólares (SANINET, 2000). Houve também aumento na exportação de carne suína, mas o mesmo não ocorreu com a carne bovina oriunda da América do Sul, devido à desconfiança do consumidor europeu com a origem da carne.

Conclusão

A Encefalite Espongiforme Bovina, por ser uma doença não convencional e pouco se conhecer sobre a sua patogenia e mecanismos de transmissão, necessita de esforços para o desenvolvimento e aprimoramento de métodos confiáveis de diagnóstico, com o animal vivo, para facilitar as medidas profiláticas. O Brasil apresenta baixo risco de aparecimento da EEB, mas as medidas sanitárias adotadas são imprescindíveis para evitar a sua introdução no país, pois além dos sérios prejuízos para a pecuária nacional, o risco para a saúde humana atinge elevadas repercussões sociais (geradas pela gravidade da doença e pelo medo) e econômicas. Os Médicos-Veterinários devem dedicar maior atenção à investigação da etiologia das patologias do sistema nervoso central, desempenhando importante papel, como profissionais de saúde pública, no monitoramento dessa grave doença emergente.

Bibliografia

AABP. Special Report: Bovine spongiform Encephalopathy - A fact sheet for veterinarians. American Association of Bovine Practitioner: News Letter Supplement, 1996. 4 p.

APHIS. Bovine espongiforme encephalopathy. Factsheet: veterinary services of Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS-USDA), april 1998. <http://www.aphisusda.gov>

APHIS. Transmissible mink encephalopathy. Factsheet: veterinary services of Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS-USDA), February 2002. <http://www.aphisusda.gov>

BAKER, H.F.; RIDLEY, R.M.; WELLS, G.A.H. Experimental transmission of BSE and Scrapie to common marmoset. Vet. Rec., v. 132, p. 403-406, 1993.

BARLOW, R.M.; MIDDLETON, D.J. Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. Vet. Rec., v. 126, p. 111-112, 1990.

BARROS, C.S.L.; LEMOS, R.A.A. Encefalopatia espongiforme bovina (BSE). In: Lemos: Principais enfermidade de bovinos de corte do Mato Grosso do Sul. Campos Grande: UFMS, 1998. p. 169.

BLANCOU, J. Introduction on the round table on bovine spongiform encephalopathy. In: XXI WORLD BUIATRICS CONGRESS, Punta del Este-Uruguay, 2000. Proceedings...Punta del Este-Uruguay: World Buiatrics Association, 2000. CD-Rom.

BRAUN, U.; PUSTERLA, N.; SCHICKER, E. Bovine spongiform encephalopathy: Diagnostic approach and clinical findings. Compendium's Food Animal Medicine & Management. v. 20, n. 10, p. s270-s278, 1998.

BRUGÈRE-PICOUX, J. Maladies des moutons. Paris Editons France Agricole, 1994. 239p.

DAWSON, M.; WELLS, G.A.H.; PARKER, B.N.J.;

SCOTT, A.C. Primary parenteral transmission of BSE to the pig. Vet. Rec. v. 132, p. 338-341, 1990.

FOSTER, J. D.; HOPE, J.; FRASER, H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. Vet. Rec., v. 133, p. 339-341, 1993.

FRASER, H.; McCONNEL, I.; WELLS, G.A.H.; DAWSON, M. Transmission of BSE to mice. Vet. Rec., v. 123, p. 472-475, 1993.

GODON, K.A.H.; HONSTEAD, J. Transmissible spongiform encephalopathies in food animals. Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice. v. 14, n. 1, p. 49-70.

HEAPHY, S. Prion diseases. Visit - The reading room, novembro 2000. [Http://www-micro.msb.le.ac.uk/335/Prions.html](http://www-micro.msb.le.ac.uk/335/Prions.html)

HORN, G. Review of the origin of BSE. DEFRA, London, 2001. p. 66

LASMEZAS, C.I.; DESLYS, J.P.; DEMALMAY, R.; ADJOU, K.T.; LAMOURY, F.; DERMONT, D. BSE transmission to macaques. Nature. V. 381, p. 743-744, 1996.

NEW SCIENTIST. BSE crisis - South African BSE fear. New Scientist Latest News. 11 de dezembro de 2000. <http://www.newscientist.com>

OIE. Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina señalados en el Reino Unido. Office International des Epizooties. 6 de março de 2003a. [Http://www.oie.int](http://www.oie.int)

OIE. Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina señalados en el mundo. Office International des Epizooties. 6 de março de 2003b. [Http://www.oie.int](http://www.oie.int)

OIE. Países/territorios que señalaran casos de encefalopatía espongiforme bovina unicamente en animales importados. Office International des Epizooties. 6 de março de 2003c. [Http://www.oie.int](http://www.oie.int)

OIE. Encefalopatía Espongiforme Bovina. Código Zoosanitario Internacional-2000- Office International des

Epizooties. Capítulo 2.3.13, 2000. [Http://www.oie.int](http://www.oie.int)

ORTOLANI, E. L. A doença da vaca louca e suas lições epidemiológicas O Buiatra v. 3, n. 17. p. 2, 2003d.

PRUSINER, S.B. The prion diseases. Science. v. 278, p. 2458-251, 1997.

PRUSINER, S.B. Prion diseases and the BSE crisis. Scientific American. v. 272, n. 1, p. 48-57, 1995.

PRUSINER, S.B. Prions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. v. 95, p. 13363-13383, 1998.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. Veterinary Medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goat and horses. 9a ed. Saunders, 2000. p. 1233.

ROBINSON, M.M.; HADLOW, W.J. HUFF, T.P.; WELLS, G.A.H.; DAWSON, M.; MARSH, R.F.; GORHAM, J.R. Rxpérimental infection of mink with bovine spongiform encephalopathy. J. Gen. Virol. v. 75, p. 2151-2155, 1994.

SANINET: Noticias de sanidad animal, Boletín SANINET: IICA. v. IV, n. 51. Semana del 11 al 15 diciembre de 2000. [Http://www.iicasaninet.net/noticias/animal.html](http://www.iicasaninet.net/noticias/animal.html)

STÖBER, M. Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE): Klinisches Bild und Differentialdiagnose. Prakt Tierarztl: College Veterinarmed. v. XXV, p. 5-7, 1995.

THE MERCK VETERINARY MANUAL. Bovine spongiform encephalopathy. In: AIELLO, S.E. (ED.) 8 ed. Merck & Co. Ink, 1998. p. 897-898.

The UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. CJD Statistics. <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>, 08/04/2003.

WHO. Infections control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. WHO/CDS/CSR/APH/2000.3, 1999. <http://www.who.int/emc>

WHO. Bovine spongiform encephalopathy (BSE). Fact Sheets no. 113, novembro de 2000a <http://www.who.int/inf>

fs/en/fact113.html

WHO. Variant Creutzfeld-Jakob Disease (vCJD). Fact Sheets no. 180, novembro de 2000b. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact180.html>

WILLESMTTH, J.W.; HOINVILLE, L.J.; RYAN, J.M.B.; SAYERS, A.R. Bovine spongiform encephalopathy : aspects of the clinical picture and analyses of possible calnges (1986-1990). Vet. Rec. v. 130, n. 19, p. 197-201, 1992.

WILL, R.G.; IRONSIDE, J.W.; ZEIDLER, M.; COUSENS, S.N.; ESTIBEIRO, K.; ALPEROVITCH, A.; POSER, S.; POCHIARI, M.; HOFMAN, A.; SMITH, P.G. A new variant of Creutzfeld-Jakob disease in the UK. Lancet. V. 347, p. 921-925, 1996.



Capítulo II

Legislação



2.1

Portaria GM/MS nº 216

15 de fevereiro de 2001 - DO de 16/02/01

**Portaria GM/MS nº 216, de 15 de fevereiro de 2001
D.O. de 16/02/01**

**O Ministro de Estado da Saúde, no uso de suas atribuições,
e considerando a identificação de bovinos afetados pela
encefalite espongiforme (EEB) em diversos países do continente
europeu;**

**considerando a ocorrência da nova variante da doença de
Creutzfeldt-Jakob (nvDCJ), possivelmente relacionada à EEB, em
pessoas residentes na Inglaterra, na Irlanda e na França;**

**considerando o risco potencial de alastramento da doença
ao restante do mundo através de produtos importados dos países
onde ela já foi diagnosticada;**

**considerando a escassez de conhecimentos científicos pre-
cisos acerca das formas de transmissão do mal, de procedimentos
para o diagnóstico e sua prevenção;**

**considerando a falta de familiaridade dos médicos com as
manifestações da nvDCJ;**

**considerando a premência por medidas que reduzam a possi-
bilidade de ingresso da doença e o risco de transmissão no Brasil,
resolve:**

**Art. 1º Constituir Comissão Especial que terá as seguintes atri-
buições:**

- a) produzir relatório sobre a DCJ, padronizar critérios de
suspeita diagnóstica, notificação e monitoramento;**
- b) sugerir medidas para reduzir o risco de transmissão da do-
ença por produtos ou procedimentos adotados na assistência à saúde;**

c) recomendar outros cuidados que diminuam a possibilidade de transmissão da doença no país;

d) produzir informações de utilidade para as instituições e a comunidade.

Art. 2º A Comissão Especial será composta pelos seguintes membros:

Professor Dr. Milberto Scaff - Universidade de São Paulo

Professor Dr. Noboro Yasuda - Universidade de São Paulo

Professor Dr. Hermann Schtzmayer, - Fundação Oswaldo Cruz

Eduardo Hage, da Fundação Nacional de Saúde (Funasa) e

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Art. 3º A Comissão Especial será coordenada pelo Professor Dr. Milberto Scaff.

Art. 4º A Agência Nacional de Vigilância Sanitária será responsável pelas providências necessárias ao funcionamento da Comissão e pela documentação relativa às suas atividades.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ SERRA



2.2

Resolução RDC nº 305

14 de novembro de 2002 - DO de 18/11/02

**Resolução - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002
D.O.U de 18/11/2002**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da Anvisa aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 5 de novembro de 2002,

considerando o disposto no Art. 7º, Capítulo II, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

considerando a ocorrência da epizootia de encefalopatia espongiforme bovina (EEB) em países europeus;

considerando a ocorrência de casos da variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob - vDCJ em humanos, constatada em países europeus, e a forte suspeita de sua relação com a encefalopatia espongiforme bovina;

considerando os países de risco definidos pelo Escritório Internacional de Epizootias - OIE;

considerando os critérios definidos pelo Código Zoonosani-tário Internacional para determinação do enquadramento de um país ou zona a respeito de encefalopatia espongiforme bovina;

considerando que diversos países adotam legislações restritivas acerca das encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs);

considerando a necessidade de adotar medidas para prevenir a

população brasileira contra as encefalopatias espongiformes transmissíveis;

considerando a existência de evidências epidemiológicas que demonstram a relação dessas enfermidades em seres humanos com o consumo de produtos cárneos e derivados, elaborados de ruminantes infectados;

considerando a possibilidade de transmissão de substâncias patogênicas a humanos por produtos de origem animal utilizados em procedimentos de diagnóstico e tratamento;

considerando o risco potencial de transmissão da doença pela utilização de tecidos e órgãos humanos de pessoas de países onde a vDCJ vem se manifestando;

considerando as medidas brasileiras adotadas no sentido de proibir, por tempo indeterminado, a importação de ruminantes vivos, das espécies bovina, ovina, caprina, bubalina e ruminantes silvestres e seus produtos derivados para consumo humano e ou alimentação animal, e ouvida a Comissão Especial constituída na Portaria 216, de 16 de fevereiro de 2001, do Ministro de Estado da Saúde;

considerando a necessidade de estabelecer regras e procedimentos para a importação de produtos sujeitos ao controle sanitário;

considerando que a importação de matéria-prima, produto semi-elaborado e a granel, utilizados na produção de alimentos para consumo humano, estão previstos em legislação específica do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA,

Adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente-Substituto, determino a sua publicação:

Art.1º Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado:

1 - tecidos/fluidos de categoria de infectividade I, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 2, 3 ou 4 conforme estabelecido pelo “European Commission`s Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification”, equivalentes às categorias de risco geográfico 2, 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoonosológico Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

2 - tecidos/fluidos de categorias de infectividade II e III, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 3 ou 4 conforme estabelecido pelo “European Commission`s Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification”, equivalentes às categorias de risco geográfico 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoonosológico Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

§ 1º Os países não classificados pelo “European Commission`s Scientific Steering Geographical BSE risk classification” e/ou Código Zoonosológico Internacional incluem-se nesta proibição sendo considerados de risco máximo.

§ 2º Ficam excluídos do disposto neste artigo os surfactantes pulmonares, condicionados à apresentação de documentação descrita em regulamento específico.

Art 2º O ingresso, a comercialização e a exposição ao consumo de matéria-prima e produtos originários de tecidos/fluidos de animais ruminantes, utilizados como componentes na produção de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, ficam condicionados à apresentação e aprovação pela autoridade sanitária de documentação descrita em regulamento específico, conforme discriminado:

1 - matéria-prima obtida de tecidos/fluidos de categoria de infectividade IV, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 1, 2, 3 ou 4 conforme estabelecido pelo “European Commission`s Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification”, equivalentes às categorias de risco geográfico 1, 2, 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

2 - matéria-prima obtida de tecidos/fluidos de categorias de infectividade II e III, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 1 ou 2 conforme estabelecido pelo “European Commission`s Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification”, equivalentes às categorias de risco geográfico 1 ou 2, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

3 - matéria-prima obtida de tecidos/fluidos de categorias de infectividade I, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 1 conforme estabelecido pelo “European Commission`s Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification”, equivalentes às categorias de risco geográfico 1, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

Art 3º Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configuram risco à saúde, o ingresso, a comercialização e a exposição ao consumo de aditivos alimentares e dos alimentos embalados, prontos para consumo, destinados à alimentação humana, originários de tecidos/fluidos de ruminantes provenientes dos países de risco geográfico 3 e 4 conforme estabelecido pelo “European Commission`s Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification”, equivalentes às categorias de risco geográfico 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoonosológico Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5 .

Art 4º Esta Resolução não se aplica aos produtos acabados para diagnóstico in vitro, entretanto o fabricante deverá descrever no material informativo dos produtos que contenham material de partida obtidos a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, os riscos de uma contaminação potencial com EETs (encefalopatias espongiformes transmissíveis) e os procedimentos de biosegurança, incluindo a expressão: Potencialmente infectante.

Art 5º Ficam excluídos das restrições previstas nesta Resolução os produtos derivados de leite e de lã obtida de animais vivos.

Art.6º Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configuram risco à saúde, o ingresso de órgãos e tecidos de origem humana de pessoas residentes no Reino Unido e na República da Irlanda

Parágrafo único. Incluem-se na proibição de que trata este artigo os produtos derivados de tecidos e órgãos humanos, tais como hormônios hipofisários humanos e quaisquer outros materiais implantáveis, injetáveis, ingeríveis ou aplicáveis ao organis-

mo humano por qualquer outra via.

Art. 7º Fica proibida a utilização de componentes de sangue e tecidos humanos obtidos de pessoas de qualquer nacionalidade que tenham residido no Reino Unido ou na República da Irlanda por período igual ou superior a seis meses consecutivos ou intermitentes, a partir de 1980, bem como de pessoas que apresentem distúrbios clínicos compatíveis com a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).

Art. 8º A reutilização de materiais e instrumental médico-cirúrgico utilizado em pessoas com quadro clínico indicativo de DCJ fica condicionado à adoção de medidas de processamento constantes no Anexo 1 desta RDC.

Art. 9º É obrigatória a adoção de precauções para o manuseio de pacientes, tratamento de artigos e superfícies, manipulação e descarte de materiais e amostras de tecidos constantes nos Anexos 2 e 3 desta RDC.

Art. 10 As exigências sanitárias constantes desta resolução serão extensivas aos procedimentos de importação já iniciados e produtos em trânsito em portos, aeroportos e fronteiras.

Art. 11 A autoridade sanitária de portos, aeroportos e fronteiras poderá, no momento da importação de outros produtos não referidos supra, exigir a comprovação de que são isentos de substâncias obtidas das espécies animais citados no Art. 1º.

Art. 12 A Agência Nacional de Vigilância Sanitária adotará medidas específicas em relação a produtos não discriminados nesta Resolução e que venham a ser considerados de risco potencial previstos.

Art. 13 Ficam revogadas a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 213, de 30 de julho de 2002 e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 251 de 9 de setembro de 2002.

Art. 14 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RICARDO OLIVA

ANEXOS

ANEXO 1

Procedimentos para o processamento de materiais utilizados em pacientes com suspeita clínica de DCJ ou vDCJ:

- 1. Deve ser dada preferência a materiais e instrumentos descartáveis, que devem ser encaminhados para incineração após o uso;**
- 2. Os instrumentos cirúrgicos e outros materiais reutilizáveis devem ser mantidos em alcatofes ou embalados até o processamento;**
- 3. Até que seja realizado o descarte ou o processamento, os materiais deverão ser identificados de forma visível como de "RISCO BIOLÓGICO";**
- 4. A limpeza deve ocorrer tão rapidamente quanto possível para evitar que resíduos de tecidos, líquidos ou secreções fiquem aderidos;**
- 5. Materiais potencialmente contaminados não devem ser colocados em contato com outros materiais que possam vir a ser utilizados.**
- 6. As superfícies onde os materiais serão dispostos devem ser cobertas com camadas impermeáveis, enviados para incineração após. Caso não seja possível, as superfícies deverão ser descontaminadas conforme descrito no Anexo 2;**
- 7. Os materiais resistentes a autoclavagem deverão passar**

por um dos seguintes processos PRECEDENDO A ESTERILIZAÇÃO DE ROTINA:

7.1 Imersão em hidróxido de sódio (NaOH) * 1N (um normal) por uma hora;

7.2. Esterilização em autoclave gravitacional a 132° C por uma hora (tempo de exposição).

8. Materiais não resistentes a autoclavagem deverão ser submetidos a imersão em NaOH 2N ou hipoclorito de sódio 5% ** por uma hora

9. Eletrodos para eletromiografia inseridos por via percutânea, eletrodos corticais, de profundidade e outros materiais utilizados diretamente em tecido nervoso deverão ser submetidos aos procedimentos descritos no item 7 ou, quando não for possível, incinerados.

10. Instrumentos sensíveis tais como fibroscópios, microscópios e dispositivos para monitoração intracardíaca deverão, na medida do possível, ser encapados ou envolvidos em material impermeável e descartável antes do uso. As partes que entrarem em contato com os tecidos internos dos pacientes deverão passar pelo procedimento de descontaminação mais efetivo que possa ser aplicado *, por limpeza mecânica para eliminação de resíduos aderidos e, se possível, ser submetidos a um dos processos descritos nos itens 7 e 8. O mesmo aplica-se a partes que possam ser desmontadas ou desconectadas.**

11. Não deverão ser utilizados para a inativação da proteína priônica por serem ineficazes: Formol, B-propiolactona, peróxido de Hidrogênio, óxido de etileno, amônia, ácido peracético, fenóis, ácido hidrolórico, calor seco < 300°C, radiação ionizante, ultravioleta e micro-ondas.

12. Processadores automatizados usados para a lavagem dos materiais não poderão ser utilizados antes de adotados os procedimentos descritos acima e deverão ser acionados para um ciclo vazio antes de receberem outros produtos.

13. Os cuidados aqui descritos aplicam-se também à prática odontológica. Obs. Como regra, NaOH não corrói aço inoxidável, mas na prática, algumas ligas de aço podem ser danificadas, sendo recomendável testar uma amostra ou consultar o fabricante antes de submeter uma grande quantidade de instrumentos ao processo. NaOH pode ser utilizado como banho para autoclavagem de instrumentos, mas é corrosivo para vidro e alumínio. Hipoclorito de sódio não é corrosivo para vidro ou alumínio, mas corrói aço inoxidável, incluindo os componentes de autoclaves, não podendo ser utilizado como banho para autoclavagem. Se o hipoclorito for utilizado para limpar um instrumento, o mesmo deve ser completamente enxaguado antes de ser levado à autoclave.

*** A manipulação das soluções deve obedecer aos cuidados adequados para proteção dos trabalhadores.**

****A solução de hipoclorito de sódio deve ser preparada no mesmo dia**

*****Limpeza mecânica exaustiva, lavagem repetidas vezes com solução detergente/proteinase, seguidas de desinfecção com glutaraldeído, tiocianato de guanidinium 4M (quatro molar) ou uréia 6M (seis molar).**

ANEXO 2

Procedimentos de biossegurança para o manuseio de pacientes, amostras e outros materiais potencialmente contaminados por DCJ ou vDCJ.

1. As precauções pessoais adotadas na assistência a pacientes com suspeita de DCJ ou vDCJ, no manuseio de materiais e nos procedimentos de limpeza são as mesmas preconizadas para a prevenção das hepatites B e C.

2. Exposição acidental de profissionais de saúde:

2.1. Em caso de exposição de pele íntegra a materiais possi-

velmente infectados, lavar imediatamente com água morna, sem esfregar; enxaguar e secar. Aplicar, por um minuto, hipoclorito de sódio 0,5%;

2.2. Exposição percutânea deve ser seguida por lavagem com água morna e sabão, enxaguar e secar;

2.3. Contato com mucosas deve ser seguido por lavagem com água morna (boca) ou solução salina (olhos);

2.4. As ocorrências devem ser comunicadas de maneira análoga a outras exposições acidentais e tais registros deverão ser mantidos por pelo menos vinte anos caso o diagnóstico do paciente relacionado à exposição não seja descartado posteriormente.

3. Amostras de tecido de sistema nervoso retiradas para análise histopatológica deverão ser encaminhados para laboratórios de referência definidos pelo sistema de vigilância epidemiológica oficial.

Obs.: Cuidados com o manuseio de amostras nos laboratórios de referência serão tratados em documento específico, não sendo objeto desta RDC.

4. Superfícies que tenham entrado em contato com instrumentos, materiais, tecidos ou fluidos corporais potencialmente contaminados deverão, após limpeza mecânica rigorosa, ser inundadas com NaOH 2N ou hipoclorito de sódio 5% por uma hora, e completamente enxaguadas com água após.

5. Materiais tais como recipientes e tubos de drenagem utilizados em pacientes com suspeita de DCJ ou vDCJ deverão ser descartados como resíduos sólidos, conforme descrito adiante.

6. Indumentária e material (luvas, escovas, tecidos, aventais etc.) utilizado para limpeza das superfícies descritas no item 4 ou para manipulação de materiais potencialmente contaminados, inclusive resíduos, devem ser incinerados após o uso.

7. Os resíduos sólidos resultantes da atenção a pacientes com suspeita de DCJ ou vDCJ deverão ser acondicionados em sacos brancos leitosos, impermeáveis, resistentes, duplos, identificados

como **RESÍDUO BIOLÓGICO**. Materiais perfuro-cortantes deverão estar contidos em recipientes estanques, rígidos e com tampa

8. Os resíduos referidos nos itens 5, 6 e 7 deverão ser incinerados.

ANEXO 3

Procedimentos para o manuseio de cadáveres.

1. Os cuidados habitualmente adotados para o controle de infecção no manuseio de cadáveres aplicam-se na remoção de corpos de pacientes falecidos por DCJ ou vDCJ ou suspeitos das doenças

2. O corpo deverá ser colocado em uma bolsa selada antes de sua remoção. Caso haja extravasamento de fluidos, especialmente em caso de solução de continuidade da caixa craniana ou perda de líquido céfalo-raquidiano, a bolsa deverá ser forrada com material absorvente.

3. Além da equipe necessária aos procedimentos de necrópsia, deve-se evitar a presença de outras pessoas no ambiente. Todos devem ser informados da possibilidade diagnóstica, dos riscos e cuidados a serem observados.

4. A equipe de necrópsia deverá estar devidamente paramentada, incluindo aventais, gorros cirúrgicos, luvas duplas e visor facial que cubra completamente os olhos o nariz e a boca.

5. Dar-se-á preferência à utilização de instrumental descartável. Caso não seja possível, deverão ser adotadas as precauções discriminadas no Anexo 1, itens 7 e 8.

6. Recomenda-se a utilização de serras manuais para evitar a geração de partículas e aerossóis. Só serão admitidas serras elétricas se operadas em bolsas específicas para conter os aerossóis ou se os profissionais utilizarem capacetes de “ar mandado” contendo filtros adequados.

7. Salvo em instalações com características de segurança especial, o exame post mortem deverá restringir-se ao cérebro, evitando-se a necrópsia completa. Antes da abertura do crânio, serão

colocados forros plásticos sob a cabeça, protegidos por material absorvente para garantir a contenção de líquidos e resíduos.

8. Os cuidados referidos no Anexo 2, inclusive quanto à destinação de resíduos, aplicam-se também aos procedimentos de necrópsia

ANEXO 4

Infectividade relativa de tecidos e fluidos corporais de animais.

Categoria I - Alta infectividade

- Cérebro , medula espinhal, olhos

Categoria II - Média infectividade

- Íleo, linfonodos, colo proximal, baço, amígdalas, dura-máter; glândula pineal, placenta, liquor; hipófise, adrenal.

Categoria III - Baixa infectividade.

- Colo distal, mucosa nasal, nervos periféricos, medula ósea, fígado, pulmão, pâncreas, timo.

Categoria IV - Infectividade não detectada

- Sangue, fezes, coração, rins, glândula mamária, leite, ovário, saliva, glândulas salivares, vesícula seminal, músculo esquelético, testículos, tireóide, útero, tecido fetal, bile, cartilagem, osso (exceto crânio e coluna vertebral), tecido conjuntivo, pelo, pele, urina

ANEXO 5 ENQUADRAMENTO DE RISCO GEOGRÁFICO

	Código Zoonosológico Internacional	"European Commission's Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification"
País ou zona livre de encefalopatia espongiforme bovina	1	1
País ou zona provisoriamente livre de encefalopatia espongiforme bovina em que não se tenha declarado caso autóctone.	2	2
País ou zona provisoriamente livre de encefalopatia espongiforme bovina em que se tenha declarado caso autóctone	3	3
País ou zona em que a incidência de encefalopatia espongiforme bovina é baixa	4	3
País ou zona em que a incidência de BSE é alta	5	4

Bibliografia consultada

JARVIS, W.R. Precautions for Creutzfeldt-Jakob Disease. Infection Control, 3 (3): 238-9, 1982.

Committee on Health Care Issues, American Neurological Association. Precautions in Handling Tissues, Fluids, and Other Contaminated Materials from Patients with Documented or Suspected

Creutzfeldt-Jakob Disease. Ann. Neurol, 19 (1): 75-77, 1986.

BROWN, P et al. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology, 40: 887-890, 1990.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products, Revision September 2000 (CPMP/BWP/1230/98/Rev.1). Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Geneva: World Health Organization, 1999. WHO/CDS/CSR/APH/2000.3.

Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Draft Guideline for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.

<http://www.oie.int/esp/normes/mcode/E_00066.htm> . Acesso em: 14 dez. 2001.

<<http://www.bsereview.org.uk/data/eumap/non-eu-risks.htm>> Acesso em: 14 dez. 2001.

SCHATZMAYR, H.G. Prions e sua Importância em Biossegurança in: Teixeira, P. (org.) e Valle, S. (org.), Biossegurança uma abordagem multidisciplinar pp. 273-93. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1996.



2.3

Resolução RDC nº 68

28 de março de 2003 - DO de 31/03/03

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 68, de 28 de março de 2003

Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 27 de março de 2003,

considerando as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a prevenção das encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs);

considerando a necessidade de padronizar dados sobre matéria-prima definida no Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001;

considerando a necessidade de informação sobre componentes de produtos para uso em seres humanos;

considerando também o disposto na Resolução RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002;

considerando a necessidade de promover a fiscalização sanitária da importação de mercadorias de que trata a RDC nº 305, de 2002;

considerando a necessidade de garantir a introdução no território nacional de mercadorias importadas que atendam aos padrões de identidade e qualidade exigidos

pela legislação sanitária vigente;

considerando a necessidade de estabelecer procedimentos a serem cumpridos pelos importadores no tocante à importação de mercadorias de que trata RDC nº 305, de 2002;

considerando a necessidade de uniformizar procedimentos de fiscalização sanitária relativos à internalização no território nacional, de mercadorias importadas,

Adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Para o cumprimento do art. 2º da RDC nº 305, de 2002, será obrigatória a apresentação das informações conforme disposto no anexo desta Resolução, quanto ao ingresso, à comercialização e à exposição ao consumo, dos produtos (acabados, semi-elaborados ou a granel) para uso em seres humanos, contendo matéria-prima cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, além dos documentos já previstos na legislação vigente.

Parágrafo único. As informações a que se refere este artigo são pré-requisitos para o pleito de autorização de embarque da mercadoria no exterior.

Art. 2º A embalagem externa da mercadoria deverá portar símile do quadro Q2 do anexo desta Resolução em local visível, com leitura e acesso fáceis para a inspeção sanitária

Art. 3º Deverão ser apresentadas a cada importação as informações integrantes dos quadros Q1 e Q2 e a cópia da documentação comprobatória referente ao quadro Q3.

Parágrafo único. As informações do quadro Q3, somente

serão aceitas quando apresentadas em idiomas português, inglês ou espanhol.

Art. 4º Para a importação de produtos cujo material de partida sejam tecidos/fluidos das categorias I, II, III, descritas no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002 , a documentação referente ao quadro Q3 deverá ser submetida à análise e autorização, previamente ao seu embarque no exterior, pela área técnica competente da ANVISA, em Brasília

Art. 5º Para a importação de produtos cujo material de partida sejam tecidos/fluidos apenas da categoria IV, descrita no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002 , a documentação referente ao quadro Q3 deverá ser submetida à análise e autorização, previamente ao seu embarque no exterior pela autoridade sanitária da ANVISA em exercício no local de desembarço da mercadoria

Art. 6º A importação de produtos cujo material de partida sejam tecidos/fluidos não previstos no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002, deverá ser submetida à análise e autorização, previamente ao seu embarque no exterior, pela autoridade sanitária da ANVISA, em Brasília

Art. 7º A introdução de novos tecidos/fluidos no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002, dar-se-á por meio de RDC.

Art. 8º As pessoas físicas ou jurídicas que operem importação de mercadorias através do Sistema Integrado de Comércio Exterior - SISCOMEX receberão da área técnica competente da ANVISA o resultado da análise do pleito de importação “on line”, através da autorização ou não da anuência prévia em Licença de Importação - LI ou em Licença Simplificada de Importação - LSI

Parágrafo único. O deferimento da importação no

SISCOMEX dar-se-á pela autoridade sanitária da ANVISA em exercício no local de desembarço da mercadoria importada, mediante a apresentação dos documentos constantes do anexo desta Resolução e de inspeção física satisfatória

Art. 9º As pessoas físicas ou jurídicas que operem importações de mercadorias através de remessas postais ou expressas, ficarão também sujeitas às exigências constantes desta Resolução.

Art. 10 As mercadorias importadas de que trata esta Resolução quando da chegada no território nacional deverão apresentar-se embaladas, identificadas, com prazo de validade em vigência e dentro da expectativa de consumo no território nacional e dentro dos padrões de identidade e qualidade exigidos pela legislação sanitária vigente.

Art. 11 À chegada da mercadoria no território nacional, o importador deverá apresentar ainda à autoridade sanitária em exercício no local de desembarço, os seguintes documentos:

- a) fatura comercial;**
- b) conhecimento de carga;**
- c) identificação de lote ou partida;**
- d) laudo analítico de controle de qualidade expedido pelo fabricante.**

Art.12 Além das exigências previstas nesta Resolução, deverão ser apresentados, o laudo analítico de controle de qualidade da matéria prima para a comprovação das informações contidas no quadro Q1 e os documentos integrantes do quadro Q 3, quando da ocorrência das seguintes situações:

- 1. nos momentos da solicitação de registro, da revalidação de registro ou isenção de registro de produtos na ANVISA;**
- 2. nas alterações que impliquem em mudanças na composi-**

ção do produto, na origem geográfica dos produtos e de seus componentes e de mudanças no processo de obtenção dos componentes da formulação;

3. nas inspeções de rotina, incluindo inspeções para certificação de boas práticas de fabricação e controle (CBPFC),

4. A qualquer momento julgado pertinente pela autoridade sanitária federal.

§ 1º Deverá ser apresentada cópia consularizada dos documentos constantes do Quadro Q 3 e respectiva tradução juramentada para o idioma português.

§ 2º Poderão ser exigidos complementarmente as informações referentes a ordem de produção e o método de fabricação da matéria-prima objeto desta Resolução.

Art 13 Poderão ser solicitadas informações adicionais pelo órgão regulatório em qualquer momento.

Art 14 As situações não previstas nesta Resolução deverão ser analisadas pelas áreas técnicas da Anvisa, em Brasília

Art. 15 Fica revogada a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 306, de 14 de novembro de 2002.

Art. 16 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO**DOCUMENTOS OBRIGATÓRIOS PARA O CUMPRIMENTO DA RDC Nº 305 DE 14 DE NOVEMBRO DE 2002****QUADRO QI****Preenchimento****Deverá ser encaminhado um quadro por forma física/ farmacêutica**

Identificação do produto:
Número do lote:
Nome do Fabricante :
Endereço:
Cidade: País:
Categoria: () Alimento () Cosmético () Medicamento () Produto para Saúde () Produto Acabado () Produto Semi-Elaborado () Granel () Insumo/Matéria Prima
Finalidade da Importação () Comercialização/Fabricação () Pesquisa () Estudos Para Registro (.....) Amostra Grátis (.....) Doações (.....) Outros -----
quantidade importada (especificar a unidade métrica internacional)
Forma física/farmacêutica:
Cuidados de conservação*:
Data de fabricação:
Prazo de validade:
Preencher os campos abaixo para cada substância: Repetir tantos campos quantos forem as substâncias:
1. Substância (a) (DCB,DCI,CAS,INCI)
2. Nome comercial
3. Sinónimos
4. Função na fórmula () Princípio Ativo () Excipiente/Coadjuvante () Outros -----
5. Classificação da família () bovino, () caprino, () suíno () ovino, () outros -----
6. Tecidos/fluidos e categoria conforme anexo RDC nº 305/02
7. Nome do fornecedor:
8. País (fornecedor):
9. País (origem do tecido/célula):

Capítulo II - Legislação

*** Informações relativas às condições ambientais para manutenção de integridade e qualidade da mercadoria importada (temperatura, umidade, luminosidade e outras julgadas necessárias).**

a) Ingredientes tais como cápsulas gelatinosas, revestimentos e outras misturas também deverão ter discriminadas as substâncias presentes.

QUADRO Q2

Lote:
Identificação da mercadoria (Nome comercial):
Identificação da mercadoria (Nome comum ou nome químico):
Identificação da empresa/ fabricante:
País de origem (fabricação):

OBS: As informações constantes deste quadro deverão ser apresentadas em português, inglês ou espanhol.

QUADRO Q3

A apresentação de Certificados conforme descrito no quadro Q3, respeitadas as proibições descritas no artigo 10 da RDC nº 305 de 14 de novembro de 2002.

Risco Geográfico	Categoria de Tecido / Fluido			
	I	II	III	IV
1	BPF*+CVI ou CFE	BPF*+CVI ou CFE	BPF*+CVI ou CFE	B
2	PROIBIDO	BPF*+CVI ou CFE	BPF*+CVI ou CFE	B
3	PROIBIDO	PROIBIDO	PROIBIDO**	D
4	PROIBIDO	PROIBIDO	PROIBIDO**	D
5	PROIBIDO	PROIBIDO	PROIBIDO**	D

Legenda

BPF - Certificado de Boas Práticas de Fabricação do Fabricante ou Laudo Analítico de Controle de Qualidade do Produto acabado expedido pelo Fabricante

CVI - Certificado Veterinário Internacional

CFE - Certificado de Conformidade - Farmacopéia Européia

B - CVI ou CFE ou Documento oficial da autoridade sanitária local atestando a origem da matéria-prima

D - Certificado de Conformidade - Farmacopéia Européia + BPF

*** - Exigido para produtos acabados e a granel / Obs: no caso de produto no estágio de produção semi-elaborado será exigida a apresentação do BPF ou o Laudo Analítico de Controle de Qualidade expedido pelo fabricante para cada componente.**

**** - Exceto surfactantes pulmonares, desde que apresentem CFE**

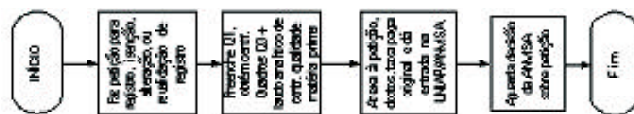
—> - Indica grau crescente de infectividade (tecido/fluido) ou risco (país)



Capítulo III

Fluxogramas

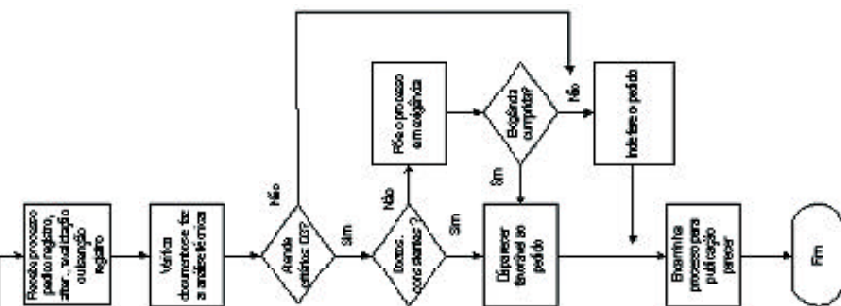
Executante: Impartador / Fornecedor

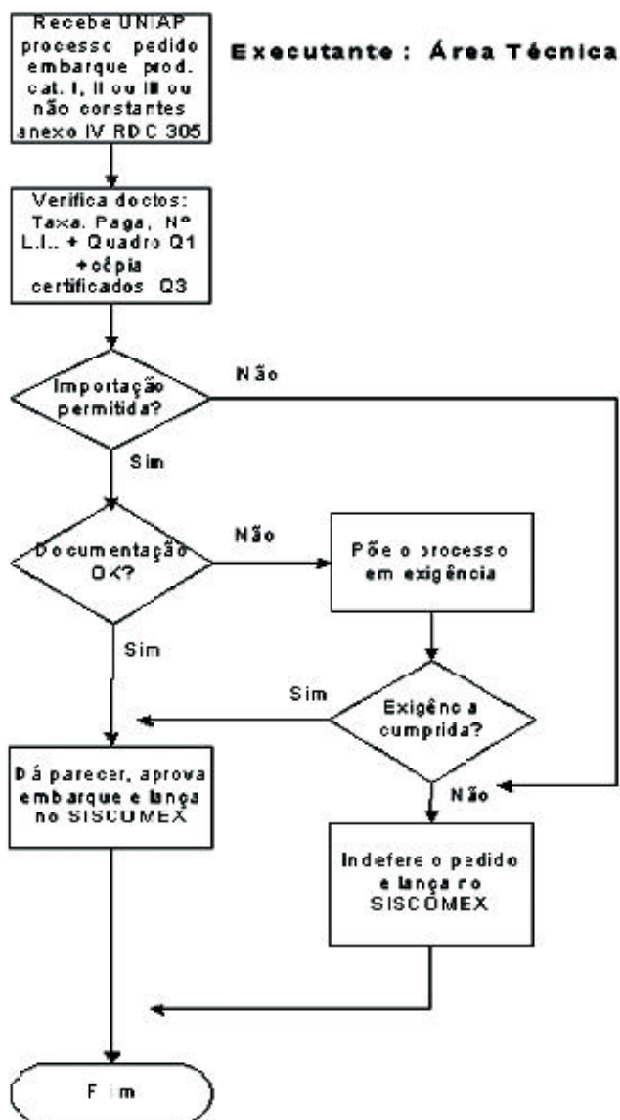


Executante: UNIAP

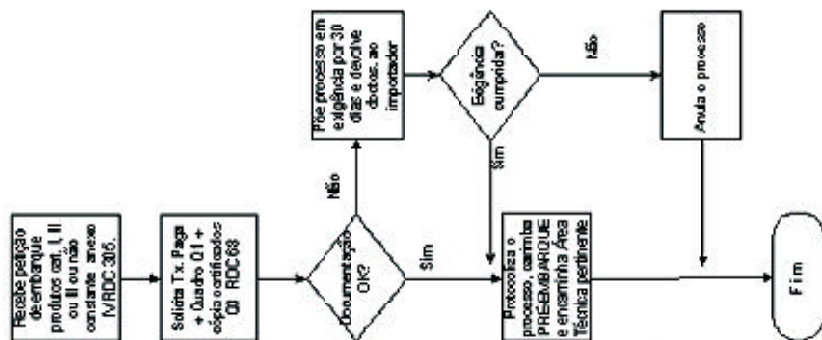


Executante: Área Técnica

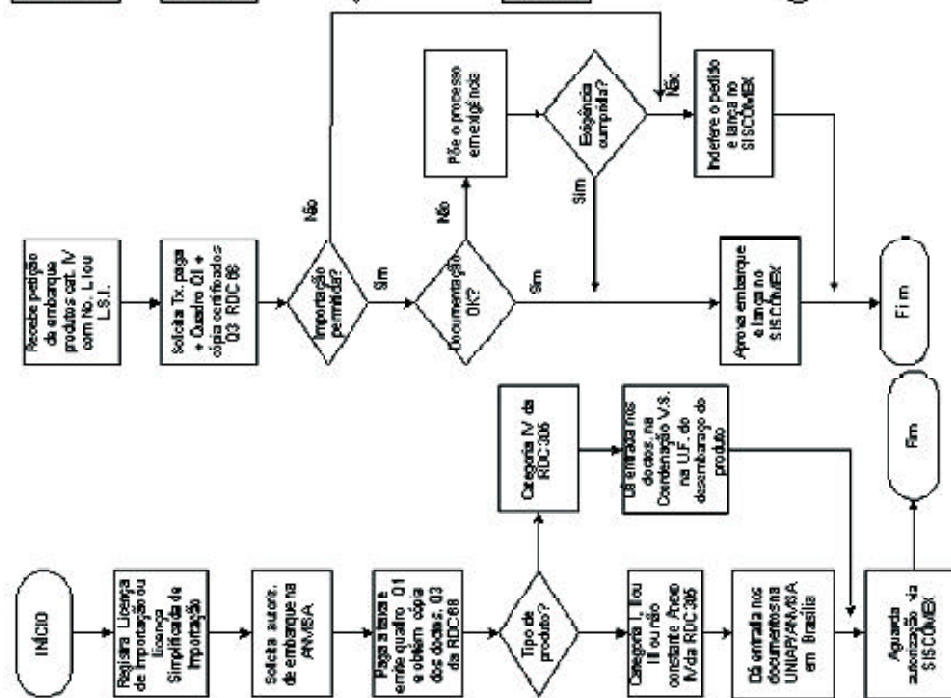




Executante: UNIAPI / Brasília



Executante: CVSPAF



Executante : CUSPAF

