

Doenças priônicas: avaliação dos riscos envolvidos na utilização de produtos de origem bovina*

*Prionic disease: evaluation of the risks involved in using products of bovine origin**

Omar Lupi¹

Resumo: Os príons são proteínas que se mostram capazes de auto-replicação apesar de, para isso, alterar o metabolismo celular. São responsáveis por inúmeras doenças em animais e no ser humano (doenças priônicas), todas elas fatais. Essas moléstias apresentam enorme variabilidade quanto ao período de incubação, de alguns meses a 40 anos. Os príons acumulam-se e destroem os neurônios, provocando quadros conhecidos como encefalopatias espongiosiformes. Discute-se a apresentação clínica, epidemiológica e histórica das doenças priônicas. O foco maior de discussão recai, no entanto, na possibilidade teórica da transmissão iatrogênica dos príons por meio das formulações tópicas que utilizam ceramidas (cerebrosídeos) ou placenta de origem bovina, assim como pelo risco representado por alguns procedimentos dermatológicos, como transplantes da pele e implantes de colágeno.

Palavras-chave: ceramidas; dermatologia; encefalopatia espongiforme bovina; príons.

Summary: *A prion is a protein that is capable of self replication, thereby altering a cell's metabolism. It is responsible for a number of human and animal diseases (prionic diseases), all of which are always lethal. These diseases have enormous variability in their incubation periods, ranging from a few months to forty years. Prions accumulate and destroy nerve cells, causing spongiform encephalopathy. We discuss the clinical picture, epidemiology, and historical background of prionic diseases. The major focus of the discussion lies, however, on the theoretical possibility of iatrogenic transmission of prion infection due to topical formulations using ceramides (cerebrosides) or placenta of bovine origin, as well as the risk represented by some dermatological procedures such as skin grafts and collagen implants.*

Keywords: *ceramides; dermatology; encephalopathy, bovine spongiform; prions.*

INTRODUÇÃO

O conceito das doenças priônicas, proposto por Stanley B. Prusiner,¹ pressupõe a existência de uma noção nova na biologia, conhecida como a "hipótese príon" (*proteinaceous infectious particles*). Essa concepção foi considerada herética na época por supor a existência de doenças infecciosas produzidas por agentes desprovidos de ácidos nucléicos.

INTRODUCTION

The concept of prionic diseases, as proposed by Stanley B. Prusiner,¹ presupposes the existence of a new notion in biology, known as the "prion hypothesis" (proteinaceous infectious particles). This concept was considered heretical at that time for supposing the existence of infectious diseases caused by agents without nucleic acids.

Recebido em 05.06.2002. / Received in June, 05th of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in July, 31st of 2002.

* Trabalho realizado na "University of Texas Medical Branch (UTMB) - Sealy Center for Vaccine Development" / Work done at the University of Texas Medical Branch (UTMB) - Sealy Center for Vaccine Development.

¹ Pós-Doutorado pela University of Texas (UTMB). Mestre e Doutor em Dermatologia pela UFRJ. Professor Adjunto de Dermatologia e Imunologia pelo IPGMCC/PGRJ. Professor Assistente de Dermatologia da UGF. Licenciado do Serviço de Dermatologia do HUCFF/ UFRJ e UGF. / Post-PhD. from the University of Texas (UTMB). Masters and Ph.D. in Dermatology, UFRJ. Adjunct Professor of Dermatology and Immunology, IPGMCC/PGRJ. Assistant Professor of Dermatology, UGF. On license from the Dermatology Service, HUCFF/ UFRJ and UGF.

Desde os trabalhos pioneiros de Watson e Crick, em 1953, considera-se que o ácido desoxirribonucléico (DNA) é a molécula orgânica capaz de armazenar informações biológicas, utilizando para isso os nucleotídeos adenina, timina, citosina e guanina. Tais bases nitrogenadas agrupam-se em pares e são capazes de estocar, em um código binário, a correta seqüência de aminoácidos que compõem cada proteína ou enzima responsável pela manutenção do metabolismo, crescimento e reprodução. Segundo a definição de Maturana e Varela,² o DNA é o código que sustenta todos os sistemas vivos conhecidos, por permitir a autopoiese.

A molécula responsável por carrear essas informações codificadas do núcleo para o citoplasma é o ácido ribonucléico (RNA), e o produto final dessa cascata de eventos é a proteína. Um dogma da biologia moderna considera que o fluxo de informações biológicas deve, necessariamente, seguir essa seqüência de eventos. A única forma de vida conhecida capaz de subverter parcialmente esse sistema são os retrovírus (HIV, HTLV), que utilizam a enzima transcriptase reversa para sintetizar DNA a partir do RNA. Alguns raros RNA-vírus e viróides (vírus de plantas) utilizam apenas o RNA como sistema codificador, sem precisar do DNA para sintetizar proteínas.

A hipótese príon ignorou o chamado "dogma central da biologia" por aceitar que partículas protéicas pudessem, diretamente, produzir moléstias sem a participação aparente de qualquer ácido nucléico, seja DNA ou RNA.¹ Apresenta-se, a seguir, possíveis repercussões desses novos patógenos na dermatologia, com especial enfoque no risco representado pelo uso tópico de produtos derivados de cerebrosídeos bovinos (ceramidas) e da placenta, além de alguns procedimentos dermatológicos que envolvem produtos potencialmente infectados pelos príons.

HISTÓRICO

A primeira aparição histórica das doenças priônicas deu-se há 200 anos, segundo McGowan,³ com o reconhecimento, em ovelhas, de uma doença dermatológica e neurológica de evolução fatal. A zoonose conhecida pelos pecuaristas como *scrapie* caracteriza-se pelo surgimento de prurido constante que leva o animal infectado a esfregar-se em cercas de contenção ou árvores, seguindo-se a queda da lã e o desenvolvimento de dermatite que muito lembra quadros subagudo e crônico de eczematização. É possível que tanto as áreas de alopecia quanto a liquenificação e crostas sejam conseqüência do ato repetido pelo animal de esfregar-se para aliviar o prurido. O termo *scrapie* vem da palavra inglesa *scrape*, que tem o significado de roçar ou de tirar algo raspando. O dado mais típico da moléstia é a evolução, após período variável de seis meses a dois anos, para progressiva ataxia, paralisia motora, tremores, fasciculação e, finalmente, êxito letal.⁴ Sempre se desconfiou de um agente infeccioso pelo surgimento de focos epidemiológicos, mas nunca se obteve sucesso no isolamento do agente.³

Since the pioneering works of Watson and Crick in 1953, it has been considered that deoxyribonucleic acid (DNA) is the organic molecule capable of storing biological information, using for this the nucleotides adenine, thymine, cytosine and guanine. Such nitrogenous bases group in pairs and using a binary code are capable of storing the correct sequence of amino acids that compose each protein or enzyme responsible for maintenance of the metabolism, growth and reproduction. According to the definition of Maturana and Varela,² DNA is the code that sustains all of the known living systems, by enabling autopoiesis.

The molecule responsible for carrying this codified information from the nucleus to the cytoplasm is ribonucleic acid (RNA), and the final product of this chain of events is the protein. A dogma of modern biology considers that the flow of biological information must, necessarily, follow this sequence of events. The only form of known life capable of partially subverting this system is the retrovirus (HIV, HTLV), which uses the reverse transcriptase enzyme to synthesize DNA from RNA. Some rare RNA-viruses and viroids (infectious pathogens of plants) only use RNA as a system encoder, without requiring DNA to synthesize proteins.

The prion hypothesis ignored the so-called "central dogma of biology" by accepting that protein particles are able to directly produce diseases without the apparent participation of any nucleic acid, whether this is DNA or RNA.¹ This work presents the possible repercussions of these new pathogens in dermatology, with special focus on the risk presented by the topical use of products derived from bovine cerebrosides (ceramides) and the placenta, as well as some dermatological procedures that involve products potentially infected by prions.

BACKGROUND

The first historical appearance of prionic diseases was seen 200 years ago, according to McGowan,³ with the recognition of a dermatological and neurological disease with fatal course in sheep. The zoonosis known by sheep farmers as "scrapie" is characterized by the appearance of a constant itch that leads the infected animals to scrub themselves on fences or trees, followed by loss of the wool and development of a dermatitis very similar to pictures of subacute and chronic eczematization. It is possible that both the areas of alopecia and lichenification with crusts are a consequence of the repeated scrubbing action by the animal to relieve the itch. The term scrapie comes from the English word scrape. The most typical characteristic of the disease is its course, after a period varying from six months to two years, leading to progressive ataxia, motor paralysis, tremors, fasciculation and death.⁴ An infectious agent was always suspected due to the appearance of epidemic foci, but this agent was never successfully isolated.³ Experimental studies have demonstrated the possibility of

Estudos experimentais demonstraram a possibilidade de transmissão da doença para outras ovelhas, sadias, e também para bodes e cabras.⁴ A análise histopatológica do cérebro desses animais apresentou depósitos amilóides extensos e rarefação neuronal, em padrão semelhante ao da moléstia de Alzheimer em humanos.^{3,4}

Zigas e Gajdusek observaram o surgimento de doença neurológica incomum em algumas tribos da Nova Guiné.⁵ Estudo mais detalhado, realizados nas tribos Fore, demonstrou a existência de neuropatia agressiva e mortal conhecida pelos habitantes locais como *kuru* (morte sorridente).⁶ A moléstia apresentava período de incubação médio de alguns meses, causando óbito por induzir à demência, ataxia progressiva e cegueira. Impossibilitado de se alimentar, o indivíduo sucumbia, vítima de desidratação, desnutrição e infecções oportunistas. O *kuru* demonstrou-se doença praticamente restrita a velhos, mulheres e crianças, poupando os homens. Descobriu-se que os primeiros casos datavam da década de 1920 quando, motivadas pela súbita escassez de alimentos, as tribos Fore passaram a realizar rituais canibalísticos.^{5,6} Em tais cerimônias, cabia aos jovens guerreiros os músculos, por simbolizarem a força da pessoa falecida, cabendo aos demais habitantes vísceras, medula óssea e cérebro. A análise histopatológica do cérebro de aborígenes vitimados pelo *kuru* demonstrou impressionante similaridade com o *scrapie*.⁶ O progressivo abandono do canibalismo por parte dos Fore levou ao controle e erradicação da doença no final da década de 1960. As propriedades infecciosas do agente do *kuru* foram demonstradas pela transmissão experimental da moléstia a chipanzés.⁷

Outras doenças priônicas foram posteriormente reconhecidas como tal apesar de, ao longo dos anos, terem sido agrupadas sob a nomenclatura genérica e pouco precisa de "doenças induzidas por vírus lentos" ou de "encefalopatias espongiiformes" (Quadro 1). A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) e a síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) são moléstias neurológicas raras, conhecidas desde os anos 20 na Europa.^{8,9} Além de apresentarem quadro de ataxia e demência, também demonstram padrão anatomopatológico similar ao do *kuru*.¹⁰ Recentemente descrita,¹¹ a insônia fatal familiar (FFI) afeta nove famílias em todo o mundo e também desenvolve o mesmo quadro anatomoclínico. Apesar do padrão de herança familiar presente em todas elas, casos esporádicos (mutações) e mesmo iatrogênicos podem ocorrer.^{11,12} São exemplo único e, aparentemente paradoxal, de doenças geneticamente determinadas, mas que podem ser transmitidas experimentalmente a cobaias.

Nenhum interesse maior foi dado a esse raro grupo de doenças neurológicas até o surgimento, na década de 1980, da encefalopatia espongiiforme bovina (BSE), mais conhecida como "doença da vaca louca". Essa nova moléstia desenvolveu-se de forma epidêmica, matando na Inglaterra, desde 1985, cerca de 180.000 animais.^{13,14} Novamente, a análise histológica do cérebro dos animais

*transmission of the disease to other healthy sheep and also to goats of both sexes.*⁴ *Histopathological analysis of the brain of these animals presented extensive amyloid deposits and neuronal rarefaction, in a similar form to that of Alzheimer's disease in humans.*^{3,4}

*Zigas and Gajdusek observed the appearance of a rare neurological disease in some tribes of New Guinea.*⁵ *A more detailed study, carried out among the Fore tribes, demonstrated the existence of an aggressive and mortal neuropathy known by the local inhabitants as kuru (laughing death).*⁶ *The disease presented a mean incubation period of several months, causing death induced by insanity, progressive ataxia and blindness. Incapable of eating, the individual succumbed, victim of dehydration, malnutrition and opportunist infections. Kuru was demonstrated to be a disease practically restricted to the elderly, women and children, while sparing men. It was discovered that the first cases dated back to the 1920's, when motivated by a sudden shortage of food, the Fore tribes started to perform cannibalistic feasts.*^{5,6} *In such ceremonies, the warlike youths ate the muscles, as these symbolized the dead person's strength, leaving the viscera, bone marrow and brain for the other inhabitants. Histopathological analysis of the brain of aborigines that died from kuru demonstrated an impressive similarity to scrapie.*⁶ *The progressive abandoning of cannibalism on the part of Fore resulted in the control and eradication of the disease by the end of the 1960s. The infectious properties of the kuru agent were demonstrated by experimental transmission of the disease to chimpanzees.*⁷

Other prionic diseases were later recognized as such, even though for many years they had been grouped under a generic and imprecise nomenclature of "diseases induced by slow virus" or "spongiform encephalopathies" (Table 1). Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (GSS) are rare neurological diseases, known since the twenties in Europe.^{8,9} *Besides presenting a picture of ataxia and insanity, they also demonstrate a similar anatomicopathological pattern to kuru.*¹⁰ *Recently described,¹¹ fatal familial insomnia (FFI) affects nine families in the world and also develops the same anatomicoclinical picture. In spite of the pattern of familial inheritance in all of these, sporadic (mutations) and same iatrogenic cases can occur.*^{11,12} *They are a unique and apparently paradoxical example of diseases that are genetically determined, but can be experimentally transmitted to guinea pigs.*

No great interest was given to this rare group of neurological diseases until the appearance, in the 1980s, of bovine spongiform encephalopathy (BSE), more commonly known as "mad cow disease". This new disease developed in an epidemic manner in England, leading to the death of about 180,000 animals since 1985.^{13,14} *Again, histological analysis of the brain of sick animals enabled the detection of the pattern already observed in other prionic diseases.*¹⁴

doentes permitiu detectar o padrão já visto nas demais doenças priônicas.¹⁴ A BSE restringiu-se, inicialmente, ao Reino Unido e a países que de lá importaram gado.¹⁵ O Instituto Nacional de Saúde inglês descobriu que a eclosão dos casos coincidiu com a modificação da estratégia de alimentação do gado na Inglaterra.¹⁶ Visando ao aumento da produtividade e ganho de peso para o abate, os pecuaristas começaram a utilizar refugo biológico do próprio gado, como placentas e carcaças recicladas, para aumentar o teor protéico das rações.^{15,16} O paralelo com o *kuru* era impossível de ser esquecido com a transmissão da moléstia sendo veiculada por via alimentar.^{5,6}

O receio teórico de que a BSE pudesse ser transmitida a seres humanos pela ingestão de carne bovina confirmou-se no ano de 1995. Uma nova moléstia neurológica que se assemelha a CJD, mas apresenta a evolução rápida do *kuru*, foi detectada em humanos e denominada nova variante da CJD (nvCJD).^{17,18} Desde o primeiro caso registrado até meados de 2001 já foram descritos 107 pacientes contaminados, sendo 102 no Reino Unido, três na França, um na Irlanda e um em Hong Kong.¹⁵ O período de incubação da nvCJD é desconhecido, mas o êxito letal se dá, em geral, em até 15 meses¹⁹ (Quadro 1).

A HIPÓTESE PRÍON

Durante décadas vem-se estudando material biológico oriundo de animais e humanos infectados com as doenças priônicas, sem que nunca tenha sido isolado qualquer agente infeccioso. A microscopia eletrônica de varredura, capaz de detectar os menores vírus conhecidos, atestou apenas a presença de depósitos amilóides anormais.²⁰ Amostras de tecido contaminado foram expostas à radiação ultravioleta, calor (até 170°C), óxido nítrico, peróxido de hidrogênio, hidroxilaminas ou enzimas capazes de fragmentar ácidos nucleicos (nucleases) sem que o agente perdesse sua capacidade infectiva.^{20,21} Esses procedimentos são efetivos na destruição de todos os fungos, bactérias, clamídeas e vírus (RNA ou DNA) conhecidos.

Outro aspecto muito peculiar da moléstia diz respeito ao fato de o material proveniente de ovelhas poder infectar camundongos, macacos e outros animais, sem respeitar qualquer barreira entre as espécies.^{21,22} Como a invasão da célula alvo é, geralmente, específica a cada espécie ou espécies correlatas, por depender de receptores de membrana celular, concluiu-se que as doenças priônicas eram causadas por uma nova classe de agentes infecciosos, menores ainda do que os vírus e, aparentemente, desprovidos de DNA ou RNA.

Agentes capazes de desnaturar proteínas, no entanto, eram efetivos na redução da infectividade.²⁰ Amostras expostas ao fenol, dietilpirocarbonato (DEP) ou tioproteases deixavam de transmitir a moléstia. A única explicação possível era a de que, de alguma forma, proteínas sozinhas eram capazes de provocar esses quadros neurológicos. No entanto, todo rastreamento para proteínas estranhas também se mostrou improdutivo.²¹

Prusiner¹ desenvolveu, então, novo conceito, pelo

Initially, BSE was limited to the United Kingdom and countries that imported its cattle.¹⁵ The English National Institute of Health discovered that the appearance of such cases coincided with a modification in the strategy for feeding cattle in England.¹⁶ Seeking to increase the productivity and weight gain, cattle farmers began to use biological refuse from the cattle themselves, such as placentas and recycled carcasses, in order to increase the protein content of the rations.^{15,16} The similarity with kuru is impossible to ignore, in view of the transmission of the disease through feeding.^{5,6}

The theoretical fear that BSE could be transmitted to human beings by the ingestion of bovine meat was confirmed in 1995. A new neurological disease that resembled CJD, but presented a faster course than kuru, was detected in humans and denominated new variant of CJD (nvCJD).^{17,18} From the first case registered to mid 2001, 107 contaminated individuals have been notified, of which 102 in the United Kingdom, three in France, one in Ireland and another in Hong Kong.¹⁵ The incubation period of nvCJD is unknown, but in general death occurs within 15 months.¹⁹ (Table 1).

THE PRION HYPOTHESIS

During decades biological material has been studied originating from animals and humans infected with prionic diseases, without ever having isolated an infectious agent. Electron scanning microscopy, capable of detecting the smallest known viruses, only revealed the presence of abnormal amyloid deposits.²⁰ Samples of contaminated tissue were exposed to ultraviolet radiation, heat (up to 170°C), nitric oxide, hydrogen peroxide and hydroxylamines or enzymes capable of fragmenting nucleic acids (nucleases), but without the agent losing its infective capacity.^{20,21} Even though these procedures are effective in the destruction of all of the known fungi, bacteria, chlamydia and viruses (RNA or DNA).

Another very peculiar aspect of the disease concerns the fact that material originating from sheep can infect mice, monkeys and other animals, without respecting any barrier between the species.^{21,22} Since the invasion of the target cell is usually specific to each species or correlated species, as it depends on receptors of the cellular membrane, it was concluded that prionic diseases are caused by a new class of infectious agents, smaller still than the viruses and, apparently, without DNA or RNA.

Agents capable of denaturing proteins, however, were effective in reducing the infectivity.²⁰ Samples exposed to phenol, diethyl pyrocarbonate (DEP) or thiol proteases stopped transmitting the disease. The only possible explanation was that, in some way, proteins alone were capable of provoking these neurological pictures. However, every search for foreign proteins also proved unproductive.²¹

Prusiner¹ then developed a new concept, in which a protein of the host itself became infectious (prion) by

qual uma proteína do próprio hospedeiro tornava-se infecciosa (príon) por mudar sua configuração espacial. Muito da atividade biológica de uma molécula depende de sua conformação estrutural. O DNA, por exemplo, só consegue codificar informações se estiver em sua forma de dupla espiral. Sabe-se hoje que o gene príon (gene 20p12.3), localizado no braço curto do cromossoma 20, codifica uma proteína (PrP) importante nas funções de sinalização transmembrana.²⁰⁻²² Uma mutação nesse gene produz isoforma aberrante (PrP^{Sc} de *scrapie*), que é extremamente estável e que tem a impressionante capacidade de modificar a estrutura espacial da PrP normal com que tiver contato. Ambas são exatamente iguais em termos de seqüência de aminoácidos, exceto pelo fato de a PrP^{Sc} apresentar predomínio das cadeias beta, em detrimento das alfa.^{1,10,20,22}

Acredita-se que a CJD possa ser causada por mutações eventuais (casos esporádicos), mas possa também ser familiar (mutações prévias que passam a ser transmitidas geneticamente) ou iatrogênica (material cirúrgico contaminado, transplante de dura-máter e córnea, hormônio de crescimento cadavérico).²² Os casos de GSS e FFI apresentam o mesmo padrão, exceto pela transmissão iatrogênica, ainda não observada¹⁰⁻¹² (Quadro1). O *kuru* surgiu, provavelmente, de muta-

changing its spatial configuration. A considerable proportion of the biological activity of a molecule depends on its structural form. DNA, for instance, only manages to codify information if it is in its double spiral form. It is known today that the prion gene (gene 20p12.3), located in the short branch of chromosome 20, codifies an important protein (PrP) in the transmembrane signaling functions.²⁰⁻²² A mutation of this gene produces an aberrant isoform (scrapie PrP^{Sc}) that is extremely stable and has an impressive capacity to modify the spatial structure of normal PrP with which it has contact. Both are exactly the same in terms of their sequence of amino acids, except for the fact that PrP^{Sc} presents a prevalence of beta sheets, to the detriment of alpha sheets.^{1,10,20,22}

It is believed that CJD can be caused by eventual mutations (sporadic cases), but it can also be familial (previous mutations that come to be transmitted genetically) or iatrogenic (contaminated surgical material, transplant of dura mater and corneum as well as cadaveric growth hormone).²² The cases of GSS and FFI present the same pattern, except for the iatrogenic transmission, which has not yet been observed¹⁰⁻¹² (Table 1). Kuru appeared, probably as a result of a spontaneous mutation of CJD type in an

Quadro 1: Encefalopatias espongiosiformes (doenças priônicas) em seres humanos e animais
Table 1: Spongiform encephalopathy (prionic diseases) in humans and animals

Doença <i>Disease</i>	Hospedeiro <i>Hospedeiro</i>	Via de contágio <i>Via de contágio</i>	Incubação/ duração média <i>Incubação/ duração média</i>	Alterações neurológicas <i>Alterações neurológicas</i>
Scrapie	Ovelhas <i>Sheep</i>	Lesões pele*, alimento contaminado* / <i>Skin lesions*, contaminated feed*</i>	2 anos/6-24 meses <i>2 years/6-24 months</i>	Tremores, fraqueza <i>Tremors, weakness</i>
Kuru	Humanos <i>Humans</i>	Canibalismo <i>Cannibalism</i>	4-40 anos/ 12 meses <i>4-40 years/ 12 months</i>	Alt. Comportamento, ataxia <i>Behavioral alt. ataxia</i>
CJD	Humanos <i>Humans</i>	Mutação (m), familiar (f) ou iatrogênica (i) / <i>Mutation (m), familial (f) or iatrogenic (i)</i>	4-12 anos (i) e 60 anos (m/f)/6 meses para óbito <i>4-12 years (i) and 60 years (m/f)/6 months to death</i>	Demência, mioclonia, mutismo <i>Dementia, myoclonia, mutism</i>
GSS	Humanos <i>Humans</i>	Familiar e mutação <i>Familial and mutation</i>	30-40 anos (f/m)/5 anos <i>30-40 years (f/m)/5 years</i>	Ataxia cerebelar crônica <i>Chronic cerebellar ataxia</i>
FFI	Humanos <i>Humans</i>	Familiar e mutação <i>Familial and mutation</i>	Variável/rapidamente fatal <i>Variable/rapidly fatal</i>	Insônia perene, ataxia <i>Progressive insomnia, ataxia</i>
BSE	Gado <i>Cattle</i>	Ração contaminada <i>Contaminated ration</i>	2-8 anos/6 meses <i>2-8 years/6 months</i>	Agressividade, perda coordenação motora / <i>Aggressiveness, loss of motor coordination</i>
nvCJD	Humanos <i>Humans</i>	Carne bovina contaminada <i>Contaminated bovine meat</i>	Desconhecida /15 meses <i>Unknown/15 months</i>	Similar ao kuru, depressão <i>Similar to kuru, depression</i>

* Suspeita ainda sem confirmação laboratorial / *Suspected, though still without laboratory confirmation*

ção espontânea do tipo CJD em um aborígine da Nova Guiné, mas, devido ao canibalismo, a proteína estranha disseminou-se na população da ilha.¹² O primeiro caso de BSE deve ter surgido de forma semelhante, uma vez que os príons formam um grupo de proteínas presentes em todos os vertebrados.⁴ Disseminou-se no gado pelo canibalismo artificial induzido pelos criadores.¹⁶ A cadeia epidemiológica prosseguiu com a contaminação humana pela carne bovina (nvCJD).¹⁸ Dado que o período de incubação das moléstias priônicas pode ser muito longo (Quadro 1), acredita-se que muitos outros casos da nvCJD vão eclodir nos próximos meses ou anos.¹⁹

RISCOS NA UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS DE ORIGEM BOVINA

O risco representado pela nvCJD ou pela transmissão acidental de novas variedades de doenças priônicas está muito longe de ser controlado com o sacrifício em massa do gado bovino europeu e com a implementação de técnicas mais rigorosas e controladas de sua alimentação.¹⁹ Uma das razões é que ainda se desconhece a maneira segura de esterilização efetiva contra os príons. Há trabalhos demonstrando que são muito resistentes à UVC e à autoclavagem, permanecendo viáveis após uma hora de exposição à temperatura de 360°C.²¹ Admite-se, hoje, que um procedimento seguro de esterilização para materiais contaminados por príons teria que envolver a imersão, durante uma hora, em hidróxido de sódio 2N, seguido de autoclavagem por mais uma hora. Todo material não autoclavável deve ser prontamente incinerado.²³

Outro ponto que pode influir no surgimento de novos casos é o uso generalizado de tecido de origem bovina em alimentos, produtos farmacêuticos e manufaturados²⁴ (Quadro 2). Além da óbvia utilização da carne bovina para alimentação, diversos outros tecidos ou órgãos e várias das proteínas e enzimas bovinas são economicamente importantes.²⁴ Muitos desses produtos são processados quimicamente, como a glicerina e o glicerol presentes em cápsulas de medicamentos, supositórios e veículos para aplicação tópica. Tais derivados apresentam, em geral, risco diminuído da presença de príons. Outros, no entanto, como o catgut e os implantes de colágeno, são utilizados quase *in natura* e podem apresentar risco real de disseminação da doença.²⁵ Vários dos hormônios e enzimas bovinos, como a insulina e a heparina, seriam desnaturados se submetidos ao calor ou ao tratamento químico necessário à esterilização. Perderiam assim seu potencial de uso biológico. Outros, como o soro fetal bovino (FBS), soro de bezerros recém-nascidos (NCS) e tripsina bovina, são ingredientes fundamentais na manutenção das culturas de células que vão produzir pele cultivada para enxertos ou colágeno para implantes intradérmicos. Os autores sugeriram, recentemente, que qualquer um desses produtos biológicos oriundos de culturas de células infectadas por príons poderia, teoricamente, transmitir a doença.²⁵

Como a PrP^{Sc} é uma proteína do próprio hospedeiro, apresentando exatamente os mesmos determinantes antigênicos que sua contraparte normal (PrP), não é imunogênica

aborigine of New Guinea, but, due to cannibalism, the foreign protein was disseminated among the island's population.¹² The first case of BSE must have appeared in a similar manner, since the prions form a group of proteins present in all vertebrates.⁴ It was disseminated among cattle by the artificial cannibalism induced by farmers.¹⁶ The epidemiological chain continued with human contamination after consuming bovine meat (nvCJD).¹⁸ Given that the incubation period of the prionic diseases can be very long (Table 1), it is believed that many new cases of nvCJD will emerge in the following months or years.¹⁹

RISKS FROM PRODUCTS OF BOVINE ORIGIN

The risk presented by nvCJD, whether by accidental transmission or new varieties of prionic diseases is very far from being controlled by the sacrifice in mass of European cattle and implementation of more rigorous and controlled techniques for their feeding.¹⁹ One of the reasons for this is that a safe means of sterilization against prions has yet to be discovered. There are works demonstrating that they are very resistant to UVC and autoclave, remaining viable after one hour of exposure to a temperature of 360°C.²¹ It is now admitted that a safe procedure of sterilization for materials contaminated by prions would have to involve immersion for one hour in sodium hydroxide 2N, followed by autoclave for another hour. All material that can not be autoclaved should be promptly incinerated.²³

*Another factor that can influence the appearance of new cases is the widespread use of tissue of bovine origin in foods and also pharmaceutical and manufactured products.²⁴ (Table 2). Besides the obvious use of bovine meat for alimentation, several other tissues or organs and several of the proteins and bovine enzymes are economically important.²⁴ Many of those products are processed chemically, such as glycerin and the glycerol present in medicine capsules, suppositories and vehicles for topical application. Such derivatives present, in general, a low risk for the presence of prions. Others, however, such as catgut and collagen implants are used almost *in natura* and could present a real risk of spreading disease.²⁵ Several of the hormones and bovine enzymes, such as insulin and heparin, would be denatured if submitted to heat or the chemical treatment necessary for their sterilization. Hence, they would lose their potential for biological use. Other products, such as fetal bovine serum (FBS), newborn calf serum (NCS) and bovine trypsin, are fundamental ingredients for the maintenance of cell cultures that produce cultivated skin for grafts or collagen for intradermal implants. The authors recently suggested that any one of these biological products originating from cell cultures infected by prions would theoretically be able to transmit the disease.²⁵*

Since PrP^{Sc} is a protein of the host itself, presenting exactly the same antigenic determinants as their normal counterpart (PrP), it is not immunogenic to the host. This

Quadro 2: Utilização de material de origem bovina para uso humano
 Table 2: Products manufactured from materials of bovine origin for human use

Gordura bovina sólida / <i>Solid bovine fat</i>	Gomas de mascar, gordura de origem animal para frituras. <i>Chewing gum, fat of animal origin for frying.</i>
Ácidos graxos diversos / <i>Diverse fatty acids</i>	Plásticos, velas, pneus, emulsificante para asfalto, sabões, aditivos para automóveis, antiferruginosos, emulsificantes. <i>Plastic, candles, tires, emulsifier for asphalt, soaps, additives for automobiles, antioxidants, emulsifiers.</i>
Hormônios bovinos / <i>Bovine hormones</i>	Heparina, insulina bovina, glucagon, tripsina. <i>Heparin, bovine insulin, glucagon, trypsin.</i>
Ossos / <i>Bones</i>	Refino do açúcar (cinzas), adjuvante em cerâmicas e polidores de metais, implantes odontológicos. <i>Sugar refining (ashes), adjuvant in ceramics and metal polishes, orthodontic implants.</i>
Placenta / <i>Placenta</i>	Glicosaminoglicanas, soro fetal bovino (FCS) para cultura de células. <i>Glycosaminoglycans, fetal bovine serum (FCS) for cell cultures.</i>
Sangue / <i>Blood</i>	Soro de bezerras recém-nascidos (NCS) para cultura de células, fertilizantes, adesivos, adjuvante em extintores de incêndio. <i>Newborn calf serum (NCS) for cell cultures, fertilizers, adhesives, adjuvant in fire extinguishers.</i>
Colágeno / <i>Collagen</i>	Implantes ortopédicos, implantes cutâneos injetáveis, transplantes de pele, produtos dietéticos, gelatinas, caramelo, cápsulas flexíveis para medicamentos VO. <i>Orthopedic implants, injectable cutaneous implants, skin transplants, dietary products, gelatins, caramel, flexible capsules for medications VO.</i>
Glicerina / <i>Glycerin</i>	Presente na maioria dos xaropes, contraceptivos, solventes para injeções IM, supositórios, sabões líquidos (glicerol), creme de barbear, veículos oleosos para cremes e pomadas. <i>Present in the majority of syrups, contraceptives, solvents for injections IM, suppositories, liquid soaps (glycerol), shaving cream, oleaginous vehicles for creams and lotions.</i>
Ácido azelaico / <i>Azelaic acid</i>	Despigmentante e antiacnéico tópico, linha de pesca. <i>Agent for depigmentation and topical anti acne, fishing line.</i>
Intestino / <i>Intestine</i>	Catgute para suturas, cordas para raquete de tênis e violão. <i>Catgut for sutures, cords for tennis racquets and violins.</i>

ao hospedeiro. Isso pode impossibilitar o diagnóstico sorológico da moléstia e muito dificulta a avaliação laboratorial de possíveis animais, materiais e pacientes contaminados.²²

A BSE não afeta todos os tecidos bovinos com frequência igual, da mesma forma que o *scrapie*.²⁶ É notória a preferência pelo sistema nervoso central e pelos olhos, tecidos considerados de alto risco.^{17,18,26} Entre os órgãos de risco médio encontram-se baço, amígdalas, linfonodos, intestino, líquido, glândulas supra-renais, placenta e dura-máter. Na categoria de risco moderado encontram-se medula óssea, fígado, pulmões, pâncreas e timo. São considerados de baixo risco o tecido cardíaco, leite de origem bovina, ossos e sistema geniturinário.^{17,18,26} Existe muita discussão com

*can disable the serological diagnosis of the disease and considerably hinders the laboratorial evaluation of possibly contaminated patients, animals and materials.*²²

Neither BSE nor scrapie affects all bovine tissues with an equal frequency.²⁶ The preference is well-known for the central nervous system and eyes; tissues considered to be of high risk.^{17,18,26} Among the organs of medium risk are the spleen, tonsils, lymph nodes, intestine, liquor, suprarenal glands, placenta and dura mater. In the category of moderate risk are bone marrow, liver, lungs, pancreas and thymus. While cardiac tissue, milk of bovine origin, bones and genitourinary system are considered to be low risk.^{17,18,26} There is much controversy regarding the risk pre-

relação ao risco representado pelas vacinas de origem bovina, mas ainda prevalece a noção de que, nesse caso, os benefícios em muito ultrapassam os riscos.^{27,28}

Não parece haver ainda avaliação de risco satisfatória para a pele e material de origem dérmica. Pammer e cols.,²⁹ no entanto, detectaram a expressão da PrP na pele normal e afetada por dermatoses diversas, como eczemas, psoríase e úlceras de perna. A presença da proteína priônica normal na pele permite, teoricamente, a contaminação mediante o uso de produtos tópicos ou intradérmicos, uma vez que se trata de tecido que expressa a PrP. Na verdade, graças a sua extensão, riqueza de macrófagos e frequência de injúrias, a pele representa excelente porta de entrada para as infecções priônicas, como já desconfiavam Gajdusek e Zigas⁶ quando estudaram o *kuru*.

Os Estados Unidos e vários países asiáticos baniram, no início deste ano, por tempo indeterminado, produtos cosméticos de origem bovina procedentes de países da União Européia.³⁰ O bloqueio visa evitar a comercialização de cosméticos derivados do colágeno dérmico e da placenta bovina, reforçando novamente o risco considerável desta última na transmissão da BSE.²⁶ Os principais alvos desse bloqueio são, no entanto, os vários produtos cosmecêuticos contendo ceramidas.³⁰ Embora componham apenas cerca de 10% do peso total do extrato córneo, as ceramidas são componentes essenciais da barreira epidérmica.³¹ Junto com o colesterol e os ácidos graxos livres, compõem uma camada hidrolipídica intercelular que reduz a perda hídrica transepidermica e constitui proteção adequada contra substâncias irritantes exógenas e infecções cutâneas.³¹ O gado bovino e suíno é a origem das ceramidas utilizadas em muitas das formulações tópicas de uso corrente. Deve-se destacar, no entanto, que tais ceramidas são derivadas de um grupo de moléculas conhecidas como cerebrosídeos.³¹ As ceramidas formam grupo particularmente heterogêneo e complexo de esfingolípídeos, contendo as esfingosinas (tipos 1, 2, 4 e 5) e as fitoesfingosinas (tipos 3, 6I e 6II).³¹ O risco na utilização dessas substâncias é obvio, considerando ser a pele órgão que expressa efetivamente a PrP e o tecido nervoso, o reservatório natural e local de replicação da proteína priônica.^{22,29}

Deve-se também considerar que tecidos animais de outras origens, como porcino e aviário, também apresentam risco de transmissão das doenças priônicas. Isso ocorre pelas técnicas que envolvem a reciclagem de proteína animal nas criações modernas. Carcaças e tecidos de pouco valor comercial são triturados e moídos, mas não esterilizados, e usados para enriquecer as rações desses animais, exatamente como no caso do gado bovino.¹⁶ A inexistência aparente de casos em porcos, galinhas e outros animais utilizados na alimentação humana pode decorrer apenas do abate precoce ou da subnotificação de doenças nesses animais. Esse, na verdade, pode até ser um fator agravante, dado que quaisquer animais mortos antes do período habitual de abate são imediatamente reciclados como ração, podendo criar retroalimentação positiva que gere infecção maciça desses animais.

sent by vaccines of bovine origin, but the notion still prevails that, in this case, the benefits far exceed the risks.^{27,28}

There still does not seem to be a satisfactory risk evaluation for skin and material of dermal origin. However, Pammer and cols.,²⁹ have detected the expression of PrP in both normal and affected skin for several dermatoses, such as eczema, psoriasis and leg ulcers. The presence of normal prionic protein in the skin allows, theoretically, contamination by the use of topical or intradermal products, since it is tissue that expresses PrP. In fact, as a result of its extension, wealth of macrophages and frequent trauma, the skin represents an excellent entrance site for prionic infections, as was already suspected by Gajdusek and Zigas⁶ when they studied kuru.

Since the beginning of this year, the United States and several Asian countries have banned for an indefinite period all cosmetic products of bovine origin exported by European Union countries.³⁰ The ban seeks to avoid the commercialization of cosmetics derived from bovine collagen and placenta, reinforcing once again the considerable risk the latter presents in the transmission of BSE.²⁶ The main objectives of this blockade, however, are various cosmetic products containing ceramides.³⁰ Although these comprise only about 10% of the total mass of corneum extract, the ceramides are an essential component of the epidermal barrier.³¹ Together with cholesterol and the free fatty acids, they compose a hydrolipid intercellular layer that reduces the transepidermal loss of water and constitutes an adequate protection against exogenous irritants and cutaneous infections.³¹ Ceramides of bovine and porcine origin are used in many of the topical formulations available today. However, it should be underscored that such ceramides are derived from a group of molecules known as cerebrosides.³¹ The ceramides form a particularly heterogeneous and complex group of sphingolipids, containing the sphingosines (types 1, 2, 4 and 5) and phytosphingosines (types 3, 6I and 6II).³¹ The risk from the use of these substances is obvious, considering that the skin is an organ that effectively expresses PrP and nervous tissue, the natural reservoir and replication site of the prionic protein.^{22,29}

One should also consider that animal tissue of other origins, such as porcine and avian, also present a risk for transmission of prionic diseases. This occurs due to the techniques involved in recycling animal protein by modern farming. Carcasses and tissue of low commercial value are triturated and ground, but not sterilized, and then used to enrich the rations for these animals, exactly as in the case of cattle.¹⁶ The apparent nonexistence of cases in pigs, chickens and other animals used for human foodstuffs could just reflect the precocious slaughter or sub-notification of diseases involving these animals. This could actually be an aggravating factor, given that any animals dying before the habitual time for slaughter are immediately recycled as ration and consequently could create the positive feedback which generates a mass infection of these animals.

CONCLUSÃO

A recente descoberta dos príons como agentes infecciosos tem modificado os conceitos vigentes sobre alimentação e utilização de tecidos de origem animal por seres humanos. Barreiras biológicas entre as espécies, o que costuma restringir a disseminação de outros tipos de patógenos, parecem pouco afetar a disseminação das doenças priônicas. O longo período de incubação dessas moléstias, por vezes medido em décadas, não permite tirar conclusões mais exatas quanto à extensão da contaminação humana. Fato é que grande parte das técnicas há muito consideradas seguras, como protocolos de esterilização e reciclagem da proteína animal, está sendo revista. Parece sensato, portanto, tomar medidas semelhantes quanto ao uso de produtos animais em implantes, suturas e formulações tópicas. □

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho contou com o apoio do CNPq - Brasil (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) através do projeto nº 200868/00-4 (Pós-doutorado no Exterior).

CONCLUSION

The recent discovery of prions as infectious agents has been modifying the current concepts regarding feeding and use of tissues of animal origin for human beings. Biological barriers between the species, which restricts the spread of other types of pathogen, seem to have little affect against the spread of prionic diseases. The long incubation period of these diseases, sometimes measured in decades, does not allow one to reach more exact conclusions regarding the extension of human contamination. The fact is that the majority of techniques once considered to be very safe, such as sterilization protocols and recycling of animal protein, are being reviewed. It seems wise, therefore, to take similar measures regarding the use of animal products in implants, sutures and topical formulations. □

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was done with the support of the CNPq - Brazil (National Council for Scientific and Technological Development) project nº 200868/00-4 (Post-PhD Abroad).

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Prusiner SB. Molecular biology and pathogenesis of prion diseases. *Trends biochemical Sciences* 1996; 21 (12): 482-7.
2. Maturana HR, Varela FJ. *The tree of knowledge*. 1987. Boston, MA. Shambhala Publications.
3. McGowan JP. Scrapie in sheep. *Scott J Agric* 1922; 5: 365-75.
4. Balter M. Origins of BSE. Intriguing clues to a scrapie-mad cow link. *Science* 2001; 292 (5518): 827-9.
5. Zigas V, Gajdusek DC. Kuru: clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in native of the Eastern highlands of Australian New Guinea. *Med J Aust* 1957; 2: 745-54.
6. Gajdusek 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: 974-8.
7. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers MP. Experimental transmission of kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-6.
8. Creutzfeldt HG. *Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems*. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1920; 57: 1-18.
9. Jakob A. *Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerations-herden)*. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1921; 64: 147-228.
10. Piccardo P, Liepnieks JJ, William A et al. Prion proteins with different conformations accumulate in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease caused by A117V and F198S mutations. *Am J Pathol* 2001; 158 (6): 2201-7.
11. Delisle MB. Fatal Familiar Insomnia. *Clin Exp Pathol* 1999; 47 (3-4): 176-80.
12. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, fatal familiar insomnia, and kuru: of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 2001; 8 (5): 387-97.
13. Adam D. Review blames BSE outbreak on calf feed. *Nature* 2001; 412 (6846): 467.
14. Bosch X. European concern over BSE transmission. *JAMA* 2001; 285 (4): 397-8.
15. Cousens S, Smith PG, Ward H et al. Geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Great Britain. *Lancet* 2001; 357 (9261): 1002-7.
16. Dobson R. Traditional butchery methods linked to vCJD clusters. *Br Med J* 2001; 322 (7289): 753.
17. Coulthart MB, Cashman NR. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: a summary of current scientific knowledge in public health. *CMAJ* 2001; 165(1): 51-8.
18. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Epidemics of BSE and nvCJD in humans. Most recent findings on prion diseases. *Recenti Prog Med* 2001; 92 (2): 140-9.
19. Beale AJ. BSE and vCJD: what is the future? *JR Soc Med* 2001; 94 (5): 207-9.
20. Rudd P, Wormald MR, Wing Dr et al. Prion Glycoprotein: Structure, Dynamics, and roles for the sugars. *Biochemistry* 2001; 40 (13): 3759-66.
21. Appel T, Wolff M, von Rheinbaben F et al. Heat stability of prions rods and recombinant prion proteins in water lipid and lipid-water mixtures. *J Gen Virol* 2001; 82: 465-73.

22. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: Their cause and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 519-50.
23. Prakash B. Sterilization of prions - Agents of transmissible degenerative encephalopathies. *Bull Hosp Infect Soc India* 1996; 1 (1): 23-4.
24. Karezouni N, Sinha R, Hsu CH et al. Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of in an epidemiologic study. *Food Chem Toxicol* 2001; 39 (5): 423-36.
25. Lupi O. Prions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (5):790-3.
26. Race RE, Ernst d, Jenny A, et al. Scrapie infectivity and proteinase K-resistant prion protein in sheep placenta, brain, spleen and lymph nodes: Implications for transmission and antemortem diagnosis. *J Infect Dis* 1998; 178: 949-53.
27. Houston F, Foster JD, Chong A et al. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000; 356 (9234): 999-1000.
28. Center for Disease Control and Prevention. From the CDC. Public Health Service recommendations for the use of vaccines manufactured with bovine-derived material. *JAMA* 2001; 285 (5): 532.
29. Pammer J, Weninger W, Tschachler E. Human keratinocytes express cellular prion-related protein in vitro and during inflammatory skin disease. *Am J Pathol* 1998; 153 (5): 1353-8.
30. US Department of Health and Human Services. BSE fears lead to cosmetic ban. *Federal Register*, 2001; 66 (163): 44146-9.
31. De Paepe K, Vandamme P, Roseeuw D et al. Ceramides, cholesterol, free fat acids containing cosmetics: The effect on the barrier function. *SÖFW Journal*, 1996; 122: 199-204.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Omar Lupi

Mary Moody Northern Pavilion

301 University Blvd Galveston/TX

Zip Code: 77555-0436, USA

Tel/Fax: + 1-409-747-8145 / + 1-409-747-8150

E-mail: omrosasa@utmb.edu

Questões e Resultados das Questões / *Questions and Answers to Questions*

1. Além dos seres humanos que outros animais já foram comprovadamente infectados pelos prions?
 - a) suínos e ovídeos
 - b) ovídeos e muares
 - c) gado bovino e ovídeos
 - d) felinos e muares
 - e) galinhas e roedores
2. O termo "prions" pode ser melhor definido como:
 - a) proteínas recombinantes
 - b) proteínas mutagênicas
 - c) proteínas infecciosas
 - d) proteínas transgênicas
 - e) proteínas químicas
3. A base fisiopatogênica para a atuação dos prions anormais (PrP^{Sc}) se dá por:
 - a) serem proteínas com aminoácidos translocados
 - b) serem proteínas com estrutura espacial alterada
 - c) serem produzidos por DNA alterado por mutação
 - d) serem produzidos por RNA alterado por mutação
 - e) tanto o DNA quanto o RNA estão alterados
4. A proteína priônica aberrante (PrP^{Sc}) quando comparada à forma normal dominante (PrP^C) se caracteriza por:
 - a) resistência às proteases
 - b) maior solubilidade em água
 - c) localização transmembrana
 - d) predomínio de cadeias alfa
 - e) não apresenta diferença significativa
5. A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) foi descrita e tem sido extensivamente estudada entre:
 - a) aborígenes australianos
 - b) aborígenes da Nova Guiné
 - c) populações caucasianas
 - d) judeus ashkenasi
 - e) populações afro-americanas
6. A hipótese prion pode ser melhor explicada por:
 - a) DNA produzindo RNA mensageiro com a síntese de proteína anormal
 - b) RNA mensageiro codificando DNA através da transcriptase reversa
 - c) RNA mensageiro codificando proteína anômala por erro de transdução
 - d) Proteína de isoforma anormal sem participação de DNA ou RNA
 - e) Mutação no RNA mensageiro codifica proteína anormal que se dissemina
7. Doenças priogênicas já foram comprovadamente transmitidas a seres humanos em todas as opções abaixo, exceto:
 - a) transplante de dura-mater
 - b) transplante de córnea
 - c) hormônio de crescimento cadavérico
 - d) material cirúrgico contaminado
 - e) transplante cardíaco
8. Qual dos procedimentos de esterilização abaixo parece ser efetivo na descontaminação de material infectado por prions?
 - a) Aquecimento a 360°C por 1 hora
 - b) Exposição ao UVC por até 2 horas
 - c) Hidróxido de sódio por 1 hora seguido de autoclavagem
 - d) Utilização de filtros com orifícios de menos de 20 mm
 - e) Aplicação de óxido nítrico por 30 minutos seguido de autoclavagem
9. Entre os tecidos considerados de alto risco para a transmissão da "doença da vaca louca" podemos destacar:
 - a) Baço e fígado
 - b) Pâncreas e timo
 - c) Pericárdio e linfonodos
 - d) Olhos e cérebro
 - e) Colágeno e ossos
10. Produtos de origem bovina, para uso biomédico, relacionados com uma possível transmissão da infecção priogênica incluem:
 - a) colágeno bovino injetável
 - b) laticínios de origem bovina
 - c) vacinas para uso médico
 - d) implantes odontológicos
 - e) insulina de origem bovina
11. A epidemia de *kuru* na Papua Nova Guiné acometeu principalmente:
 - a) Homens jovens
 - b) Idosos e obesos
 - c) Mulheres e crianças
 - d) Imunodeprimidos
 - e) Gêmeos univitelinos
12. A nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD) quando comparada à CJD:
 - a) tem evolução clínica mais lenta
 - b) a taxa de letalidade é maior
 - c) afeta uma faixa etária mais jovem
 - d) apresenta distribuição também randômica
 - e) não apresenta diferenças detectáveis
13. Sobre a proteína priônica do estado dominante (PrP^C) podemos afirmar:
 - a) É uma proteína de localização citoplasmática
 - b) O gene codificador está localizado no cromossomo 20

- c) É uma proteína filtrável de 12 Kilodaltons
 d) É uma proteína não-filtrável de configuração dextrógera
 e) É uma glicoproteína de alto peso molecular
14. A pele, por expressar a proteína priônica celular, é um alvo para as doenças priogênicas. A disseminação da moléstia se dá:
- pelos axônios e neurônios
 - pelas hemácias e plaquetas
 - pelos linfócitos e macrófagos
 - através dos vasos linfáticos
 - por neurotransmissores cutâneos
15. O *scrapie* é uma doença priogênica que afeta:
- gado bovino
 - suínos
 - ovinos
 - celenterados
 - insetos
16. a disseminação da "doença da vaca louca" ou encefalopatia espongiosiforme bovina deve-se a:
- contaminação dos pastos pelos prions
 - transmissão dos prions por vacinas contaminadas
 - transmissão por aerossol entre os animais no pasto
 - transmissão através de alimentos contaminados
 - a forma de transmissão nunca foi totalmente elucidada
17. O substrato anatomopatológico das doenças priogênicas é:
- hepatite crônica ativa
 - encefalopatia espongiosiforme
 - pneumonite obstrutiva crônica
 - miocardite amiotrófica grave
 - vasculite sem leucocitoclasia
18. Qual dos padrões epidemiológicos melhor caracteriza as doenças priogênicas:
- alta incidência
 - alta prevalência
 - alta letalidade
 - moderada morbidade
 - alta transcendência
19. É exemplo de doença priogênica em seres humanos:
- doença de Alzheimer
 - esclerose lateral amiotrófica
 - Sd. da Insônia familiar fatal
 - Paralisia geral progressiva
 - Esclerose múltipla
20. As ceramidas de uso tópico são substâncias de risco potencial para a transmissão das doenças priogênicas por diversos fatores, exceto:
- atuam na pele, órgão que expressa a proteína priônica
 - têm como origem os cerebrosídeos, tecido com alta expressão priônica
 - podem ter como origem o gado bovino contaminado por prions
 - podem sofrer contaminação durante o processo de fabricação
 - são de difícil esterilização para prions pois perderiam sua capacidade biológica

GABARITO

Nevo Melanocítico Congênito
 2002; 77(6): 649-656

- | | |
|--------|--------|
| 1 - c | 11 - b |
| 2 - a | 12 - c |
| 3 - d | 13 - b |
| 4 - c | 14 - e |
| 5 - c | 15 - a |
| 6 - b | 16 - a |
| 7 - e | 17 - c |
| 8 - c | 18 - a |
| 9 - e | 19 - d |
| 10 - e | 20 - e |