

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DIEGO LEONARDO RODRIGUES

ANÁLISE DO SISTEMA BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA DA ENCEFALOPATIA
ESPONGIFORME BOVINA

CURITIBA

2011

DIEGO LEONARDO RODRIGUES

ANÁLISE DO SISTEMA BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA DA ENCEFALOPATIA
ESPONGIFORME BOVINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Roque de Barros Filho

CURITIBA

2011

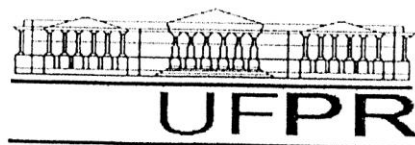
R696 Rodrigues, Diego Leonardo
Análise do sistema brasileiro de vigilância da encefalopatia
espongiforme bovina / Diego Leonardo Rodrigues. – Curitiba, 2011.
112f. : il. (algumas color.) ; 23 cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná.
Setor de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias, 2011
Orientador: Ivan Roque de Barros Filho

1. Bovino – Doenças. 2. Encefalopatia espongiforme bovina
3. Epidemiologia veterinária. 4. Vigilância epidemiológica.
I. Barros Filho, Ivan Roque de. II. Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias. III. Título.

CDU 619.683.1-0008.1

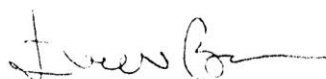
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada “ANÁLISE DO SISTEMA BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA DA ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA” apresentada pelo Mestrando **DIEGO LEONARDO RODRIGUES** declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09-CEPE/UFPR, que considerou o candidato Apto para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

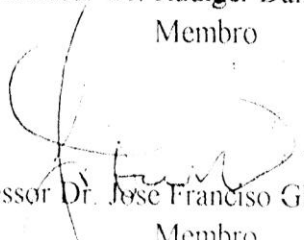
Curitiba, 22 de fevereiro de 2011



Professor Dr. Ivan Roque de Barros Filho
Presidente/Orientador



Professor Dr. Rüdiger Daniel Ollhoff
Membro



Professor Dr. José Francisco Ghignatti Warth
Membro

Aos meus pais, Antônio e Santina,
À minha esposa, Michelle,
À minha filha, Letícia.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por seu Filho enviado por amor de nós.

À família, meus pais, irmãos, esposa e filha, por aquecerem a vida.

Aos amigos, por marcarem nossa história.

Ao Professor Ivan, pela orientação e presença.

Aos demais mestres e funcionários, por fazerem da Universidade Federal do Paraná uma usina do futuro.

A todos, minha contínua gratidão.

RESUMO

A encefalopatia espongiforme bovina (EEB) tornou-se relevante no contexto do comércio internacional de bovinos e produtos derivados após sua implicação com a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jacob. Assim, países cuja exportação destas mercadorias é relevante na balança comercial devem adotar as medidas necessárias para mitigar riscos a fim de atender as recomendações internacionais emitidas pela Organização Mundial de Saúde Animal. O Brasil não registrou a doença em seu território e desde a década de 90 tem adotado as medidas necessárias no sentido de oferecer as garantias exigidas pelo mercado internacional. Nesta dissertação foram analisadas as normas brasileiras relacionadas à EEB e verificou-se que os sistemas de controle de importação de mercadorias de risco foram atualizados diversas vezes por meio de atos normativos e desde 2002 foram baseados em classificação de risco e não apenas em taxas de incidência, atendendo as diretrizes da Organização Mundial de Saúde Animal. Da mesma forma as regras nacionais que limitaram as fontes de nutrientes de origem animal para ruminantes foram adotadas rapidamente e de forma bastante restritiva, proibindo assim o uso de proteínas de qualquer origem animal e não apenas de ruminantes. Também foram analisadas as informações relativas às importações brasileiras de bovinos e produtos derivados de 2002 a 2009 conforme dados do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior tendo sido identificados 476 bovinos importados durante o período analisado de países que registraram a EEB (Canadá e EUA), dos quais 2 não foram localizados para adoção das medidas sanitárias apropriadas. Ainda foram importados dos EUA 7.791.295 kg de produtos destinados a alimentação animal bem como 36.038 kg originários da Malásia, país classificado como de risco desconhecido (pior classificação). Igualmente foram verificadas importações de produtos de origem bovina destinados ao uso humano no período. Foi possível concluir que as normas da autoridade sanitária brasileira responderam satisfatoriamente às necessidades de controle impostas pela OIE aos mercados exportadores de bovinos e seus derivados, porém foram efetuadas importações significativas de países com risco relevante para EEB, embora o volume destas mercadorias tenha diminuído ao longo do período analisado.

Palavras-chave: EEB. Legislação Sanitária. Importação. Análise de risco.

ABSTRACT

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) has become relevant in the context of international trade in bovine animals and derived products after their involvement with the new variant of Creutzfeldt-Jacob. Thus, countries which export of these goods is relevant in the trade balance must adopt the necessary measures to mitigate risks in order to meet the recommendations issued by the World Organization for Animal Health. Brazil has not reported the disease in its territory and since the 90's has taken the necessary measures in order to offer the guarantees required by international market. This dissertation analyzed the Brazilian rules related to BSE and it was found that the control systems of importing goods which somehow represent risk have been updated several times through legislative acts and since 2002 were based on risk classification and not only in incidence rates , meeting the guidelines of the World Organization for Animal Health. Likewise national rules which limited sources of nutrients from animal origin for ruminant feed were taken quickly and fairly restrictive, therefore preventing the use of any animal proteins, not only those from ruminants. We also analyzed the information on imports of Brazilian cattle and derivative products from 2002 to 2009 according to the Ministry of Development, Industry and Foreign Trade. It has been identified 476 cattle imported during the period examined in countries that reported BSE (Canada and USA) and 2 of them were not found for adoption of appropriate sanitary measures. There were still imported U.S. 7,791,295 kg of products for animal feed and 36,038 kg originating in Malaysia, a country classified as unknown risk (worst rating). Also were found imports of beef products intended for human use in the period. It was concluded that the standards of the Brazilian health authority responded satisfactorily to the needs of control imposed by the OIE to export markets for cattle and their derivatives, but were made significant imports from countries with significant risk for BSE, although the volume of these goods has declined over the period analyzed.

Key words: BSE. Sanitary Legislation. Importation. Risk analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01 – DOENÇAS CAUSADAS POR PRÍON.....	23
FIGURA 02 – MODELO DE REPLICAÇÃO DA PrP ^c e PrP ^{sc}	35
FIGURA 03 – MODELO DA SUSCETIBILIDADE DINÂMICA DA PROPAGAÇÃO DO PRÍON.....	36
FIGURA 04 – MEMBROS DA OIE QUE POSSUEM RISCO INSIGNIFICANTE PARA EEB.....	46
FIGURA 05 – MEMBROS DA OIE QUE POSSUEM RISCO CONTROLADO PARA EEB.....	47
FIGURA 06 – OBJETIVO EM PONTOS PARA DIFERENTES TAMANHOS DE POPULAÇÃO BOVINA ADULTA DE UM PAÍS, ZONA OU COMPARTIMENTO.....	51
FIGURA 07 – VALORES EM PONTOS DAS AMOSTRAS PARA VIGILÂNCIA CONFORME SUBPOPULAÇÃO E CATEGORIA DE IDADE.....	52
FIGURA 08 – NORMAS BRASILEIRAS SOBRE IMPORTAÇÃO DE MERCADORIAS DE RISCO PARA EEB.....	63
FIGURA 09 – MATRIZ DE ANÁLISE DE RISCO DE IMPORTAÇÕES.....	66
FIGURA 10 – INCIDÊNCIA DA EEB NOS PAÍSES DOS QUAIS O BRASIL IMPORTOU PRODUTOS RELEVANTES NA EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA ENTRE 2002 E 2009.....	88
FIGURA 11 – CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PARA EEB DOS PAÍSES DOS QUAIS O BRASIL IMPORTOU PRODUTOS RELEVANTES NA EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA ENTRE 2002 E 2009.....	89
FIGURA 12 – VOLUME DE IMPORTAÇÕES BRASILEIRA DE PRODUTOS DERIVADOS DE BOVINOS DE 2002 A 2009.....	95

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 – PONTUAÇÃO OBTIDA PELO SISTEMA DE VIGILÂNCIA DE EEB NO BRASIL DE 2002 A 2008.....	62
TABELA 02 – DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS TESTADAS DE 2002 A 2008 POR REGIÃO BRASILEIRA.....	62
TABELA 03 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE FARINHA DE CARNE PARA ALIMENTAÇÃO ANIMAL DE 2002 A 2009.....	79
TABELA 04 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE FARINHAS DE MIÚDOS PARA CONSUMO ANIMAL DE 2002 A 2009.....	79
TABELA 05 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE ALIMENTOS COMPLETOS PARA CÃES E GATOS DE 2002 A 2009.....	80
TABELA 06 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE ALIMENTOS COMPLETOS PARA OUTRAS ESPÉCIES DE 2002 A 2009.....	81
TABELA 07 – NÚMERO DE BOVINOS IMPORTADOS PARA REPRODUÇÃO PELO BRASIL DE 2003 A 2009.....	83
TABELA 08 – NÚMERO DE BOVINOS IMPORTADOS PARA OUTRAS FINALIDADES PELO BRASIL DE 2003 A 2009.....	83
TABELA 09 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE TRIPAS BOVINAS DE 2003 A 2009.....	84
TABELA 10 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE PREPARAÇÕES ALIMENTÍCIAS E CONSERVAS BOVINAS DE 2003 A 2009.....	84
TABELA 11 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE CARNES BOVINAS SALGADAS DE 2003 A 2009.....	84
TABELA 12 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE EMBUTIDOS DE 2003 A 2009.....	85
TABELA 13 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE ESTÔMAGOS E BEXIGAS DE 2003 A 2009.....	85
TABELA 14 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE GLÂNDULAS E SUBSTÂNCIAS DE ORIGEM ANIMAL PARA FINS FARMACÊUTICOS DE 2003 A 2009.....	86
TABELA 15 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE PÂNCREAS BOVINO PARA USO FARMACÊUTICO DE 2003 A 2009.....	86

TABELA 16 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE CARNE BOVINA RESFRIADA DE 2003 A 2009.....	87
TABELA 17 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE CARNE BOVINA CONGELADA DE 2003 A 2009.....	87
TABELA 18 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE MIÚDOS BOVINOS DE 2003 A 2009.....	87
TABELA 19 – IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE BOVINOS QUE REPRESENTAM RISCO DE 2003 A 2009.....	90
TABELA 20 – DEMAIS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE RISCO DE 2002 A 2009.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIEC – Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne

DCJ – Doença de Creutzfeldt-Jacob

EEB – Encefalopatia Espongiforme Bovina

EETs – Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis

GH – Hormônio do crescimento

IN – Instrução Normativa

IS – Instrução de Serviço

MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MDIC – Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

MRE – Material de Risco Específico

OIE – Organização Mundial de Saúde Animal

prnp – Gene da proteína priônica

PrP – Proteína Priônica

PrP^C – Proteína Priônica celular

PrP^{Sc} – Proteína Priônica alterada

SNC – Sistema Nervoso Central

vDCJ – Nova variante da Doença de Creutzfeldt-Jacob

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 HISTÓRICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 TEORIA PRIÓNICA: CONSTRUÇÃO DO CONCEITO POR MEIO DO ESTUDO DAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS.....	15
2.1.1 Desenvolvimento de um novo conceito.....	15
2.1.2 Relação entre as encefalopatias espongiformes transmissíveis.....	22
2.1.2.1 Doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) e Scrapie.....	24
2.1.2.2 Kuru e Encefalopatia Espongiforme Bovina.....	25
2.1.2.3 Nova variante da Doença de Creutzfeldt-Jacob.....	27
2.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA E BIOLOGIA DO PRÍON.....	28
2.2.1 Encefalopatia Espongiforme Bovina.....	28
2.2.2 Biologia do Príon.....	33
3 NORMAS INTERNACIONAIS E BRASILEIRAS RELATIVAS À ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA	38
3.1 INTERNACIONAL AND BRAZILIAN RULES RELATED TO BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY.....	39
3.2 INTRODUÇÃO.....	40
3.3 DESENVOLVIMENTO.....	41
3.3.1 Capítulo 11.6 do Código Terrestre - Encefalopatia Espongiforme Bovina.....	41
3.3.1.1 Produtos de risco desprezível.....	41
3.3.1.2 Mercadorias de alto risco.....	42
3.3.1.3 Critérios de classificação de risco.....	43
3.3.1.4 Risco Insignificante.....	44
3.3.1.5 Risco Controlado.....	46
3.3.1.6 Risco Indeterminado.....	47
3.3.1.7 Recomendações para importações.....	47
3.3.1.8 Redução da infectividade do agente em farinhas de carne e ossos.....	48
3.3.1.9 Vigilância Epidemiológica.....	48
3.3.1.10 Avaliação de risco: difusão do agente.....	52
3.3.1.11 Avaliação de risco: exposição ao agente.....	53
3.3.1.12 Relevância do capítulo 11.6 do Código Sanitário dos Animais Terrestres.....	54
3.3.2 Manual de Testes Diagnósticos e Vacinas para Animais Terrestres.....	54
3.3.3 Normas brasileiras relacionadas à Encefalopatia Espongiforme Bovina e análise frente às normas internacionais.....	55
3.3.3.1 Histórico normativo.....	56
3.3.3.2 Relação da raiva dos herbívoros e EEB.....	57
3.3.3.3 Sistema de vigilância.....	58
3.3.3.4 Importação de ruminantes, produtos e subprodutos.....	63
3.3.3.5 Sistemas de classificação de risco.....	67
3.3.3.6 Controle de animais importados.....	69
3.3.3.7 Alimentação de Ruminantes.....	70
3.4 CONCLUSÃO.....	73
4 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO DE DIFUSÃO RELACIONADOS À ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA NO BRASIL	74

4.1 DIFFUSION RISK ANALYZE OF BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY IN BRAZIL.....	75
4.2 INTRODUÇÃO.....	76
4.3 MATERIAL E MÉTODOS.....	77
4.4 RESULTADOS.....	78
4.5 DISCUSSÃO.....	94
4.6 CONCLUSÃO.....	99
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	100
REFERÊNCIAS.....	102
VITA.....	112

1 INTRODUÇÃO

Dentro do campo da defesa sanitária animal, encontra lugar a prevenção da introdução de novos agentes infecciosos em áreas indenes. Ao considerar estes agentes, novos em uma dada região, ganham destaque aqueles que têm relevância para a saúde humana e para a economia de um país ou de uma região.

Neste contexto, a ocorrência da Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB), dentre todas as encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs), recebeu ampla divulgação na mídia mundial e atenção da comunidade científica, em especial após a descoberta de seu potencial zoonótico em 1996.

A EEB é doença neurológica, degenerativa e progressiva, primeiramente descrita em 1986, que acomete bovinos e que possui como agente etiológico o prion, uma proteína com conformação alterada e com potencial infeccioso. A capacidade zoonótica foi estabelecida em 1996 por Will e colaboradores, resultando no que seria conhecido como a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jacob (vDCJ).

O Brasil é um grande produtor e exportador dos produtos da bovinocultura de corte. Com um volume de 1,24 milhões de toneladas de carnes bovinas exportadas por ano, equivalentes US\$ 4,795 bilhões (MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR (MDIC), 2011), além de um grande mercado interno consumidor, cada vez mais exigente, apresenta-se a necessidade de elevar a qualidade dos produtos ofertados, inclusive no que tange os aspectos sanitários.

A Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), fundada em 1924, é a entidade intergovernamental encarregada de promover a saúde animal em todos os países do mundo. Como signatário da OIE, o Brasil oficialmente aceita e reconhece os termos apresentados por esta instituição, o que implica na observação das suas normas sempre que for planejado um programa de defesa para doenças consideradas de relevância internacional.

Dentre outras medidas que visam atender os critérios de controle da OIE, o poder executivo nacional editou o Decreto nº 5741 de 2006, em que o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) é definido como responsável pela fixação de normas referentes ao controle e erradicação de doenças dos animais e a elaboração dos regulamentos sanitários para a importação e exportação de animais,

produtos e subprodutos, matérias orgânicas, organismos biológicos e outros artigos associados à introdução e à disseminação de pragas e doenças (BRASIL, 2006a).

Com estas considerações, fica evidenciada a necessidade de avaliações técnicas sobre a validade e eficácia das medidas adotadas oficialmente para evitar a introdução da EEB no país. Mais do que isto, é necessário investigar com que eficiência as medidas estão sendo adotadas na prática.

Neste trabalho são apresentadas e analisadas as normas emanadas pelo Governo Brasileiro, bem como são avaliadas as importações de mercadorias de risco como fatores potenciais de difusão do agente da EEB, tendo em vista as recomendações técnicas e científicas disponíveis e as regras internacionais.

2 HISTÓRICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em 1996 a doença humana neurodegenerativa rara e fatal, denominada Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), alcançou notoriedade durante a ameaça de epidemia de sua nova variante (vDCJ). Deve-se este fato ao relato de Will e colaboradores (1996) 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). O agente causal de ambas doenças inicialmente classificado como vírus não-convencional de Gajdusek, é hoje conhecido como príon (PRUSINER, 1982). O príon é a alteração da estrutura tridimensional da proteína priônica (PrP), produzida normalmente em pessoas e animais sadios e que possui propriedade patogênica.

A compreensão dos caminhos da pesquisa científica, que levaram à formação da Teoria Priônica de Prusiner no ano de 1982, permite afirmar que se trata de importante mudança no paradigma da Biologia moderna, com particular interesse no estudo do grupo das doenças priônicas.

Neste capítulo é apresentada revisão histórica sobre as relações entre as principais doenças causadas por príons no contexto do desenvolvimento da Teoria Priônica. Em um segundo momento é descrita revisão bibliográfica da Encefalopatia Espongiforme Bovina e da biologia do príon.

2.1 TEORIA PRIÔNICA: CONSTRUÇÃO DO CONCEITO POR MEIO DO ESTUDO DAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

2.1.1 Desenvolvimento de um novo conceito

O estudo das Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), colocado numa perspectiva histórica, 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 em 1920 e Jakob em 1921 (YASUDA E SCAFF, 2004), e scrapie (ou

paraplexia enzoótica dos ovinos), 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), a partir de estudos sobre scrapie e Maedi-Visna. Os trabalhos subsequentes demonstrando a transmissão experimental em série e a replicação do agente vieram a confirmar amplamente a teoria infecciosa (DICKINSON *et al.*, 1965). Este conceito possibilitou que Gajdusek e colaboradores (1966), pouco tempo depois, classificassem a DCJ na categoria das neuroviroses lentas, dadas suas características, eliminando assim a situação nosológica, até então imprecisa, desta enfermidade. Constatava-se nesta época confronto entre a teoria infecciosa e a genética com relação à patogenia da scrapie, fato que viria a acontecer, logo a seguir, no cenário da DCJ. 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 (PARRY, 1962).

Para a corrente infecciosa, os fatores genéticos nada mais seriam do que moduladores da suscetibilidade do hospedeiro ao agente infeccioso da enzootia. 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, em terceiros (YASUDA E SCAFF, 2004). 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 (1959) assinalou a semelhança neuropatológica entre scrapie e kuru.

Os dois processos patológicos apresentavam em comum a lesão clássica das doenças priônicas, a encefalopatia espongiiforme. Esta semelhança e o sucesso que havia sido alcançado na transmissão experimental do scrapie levaram Gajdusek e colaboradores (1966) a realizar com êxito e em seqüência a transmissão

experimental do kuru, ocorrendo o mesmo, posteriormente, com a DCJ (GIBBS *et al.*,1968) em primatas não-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 na tribo Fore do planalto de Papua Nova Guiné: 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 estas doenças. A partir dos estudos sobre kuru, uma vez conhecida a natureza da sua relação com a DCJ e scrapie, Gajdusek (1977) emitiu o conceito de “vírus não-convencionais” para designar o agente etiológico comum às EET e diferenciá-lo dos demais agentes infecciosos 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 determinada a partir da década de 50: um agente com dimensão da ordem de 100nm que apresenta-se morfologicamente como fibrilas, dotado de infectividade com longo período de incubação, que não evoca 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, perdendo a infectividade na presença de solventes orgânicos (PATTISON, 1988). Tais parâmetros peculiares, embora longe de esclarecer a natureza essencial do agente, deram origem, na época, à especulação de que se tratava de fragmentos de membrana auto-replicantes, desprovidos de ácidos nucléicos (GAJDUSEK,1977). Todavia, apesar da precisão com que foram determinadas tais propriedades, permaneceram insolúveis dois enigmas: a replicação de um agente desprovido de ácidos nucléicos 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.

A descoberta de que a infectividade do agente do scrapie se deve a uma proteína desencadeou intensas pesquisas mediante aplicação de técnicas da Biologia Molecular, cujos resultados levaram à formulação da Teoria Priônica por Stanley Ben Prusiner (1982). Em sucessivos estudos verificou-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 (PrP^c);

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 (PrP^{sc}) – PROteinaceous INfectious particles, donde o nome PRÍON – que resultará na gênese das formas genéticas das EET;

c) PrP^c e PrP^{sc}, sendo isoformas, portanto iguais na sua estrutura primária, diferem entre si na sua conformação espacial;

d) PrP^{sc}, quando em contato com PrP^c, atua como gabarito na perversão da estrutura conformacional da PrP^c que, assim, exerce o papel de substrato na “replicação” da fração patogênica mesmo na ausência de ácidos nucléicos próprios da PrP^{sc} (PRUSINER, 1982), o que significa que o príon em si não é autoreplicante, apenas se aproveita da síntese de PrP^c 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”), por tanto incapazes de sintetizar a própria PrP^c, os quais, quando inoculados com PrP^{sc}, não desenvolvem a doença.

A despeito da convincente justificativa para as formas genéticas mediante localização do gene da PrP e identificação de mutações pontuais, o argumento para a ocorrência de casos esporádicos da DCJ é conjectural. Em hipótese, a teoria priônica estabelece que uma mutação somática possibilitaria a conversão espontânea da PrP^c para PrP^{sc}, cuja probabilidade de ocorrência é da mesma ordem que a incidência de 1:1.000.000 da DCJ esporádica. Outro ponto nodal da teoria priônica é a ausência de informações a respeito do papel biológico da proteína priônica. Em dois trabalhos realizados em ratos geneticamente modificados para versão 0/0 em loci da PrP, verificou-se a importância desta proteína na função sináptica normal (COLLINGE *et al.*, 1994) e no controle de sobrevivência das células de Purkinje (SAKAGUCHI *et al.*, 1996). Em se tratando de uma glicoproteína intimamente ancorada à superfície celular, é possível que, a PrP dotada daquelas funções, na sua versão patogênica PrP^{sc} desagregasse a membrana citoplasmática para provocar a formação de vacúolos e sincícios neuronais que são a base da

alteração espongiiforme das EET. Dentre as propriedades físico-químicas do príon destacam-se a propriedade hidrofóbica e a resistência à digestão pela proteinase K. Por meio da primeira, o príon precipita-se na formação de placas amilóides (do kuru e 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. Os métodos utilizados para diferenciar as moléculas fisiológicas daquelas alteradas são aqueles com base nas características imunogênicas, em especial a imunohistoquímica (GAVIER-WIDÉN *et al.*, 2005). Conhecem-se até hoje pouco mais de 15 mutações pontuais e insercionais no gene da PrP humano (*prnp*).

Das mutações verificadas, 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 (WILL *et al.*, 1996) e naqueles com a forma iatrogênica da DCJ através do uso parenteral de extratos hormonais de hipófise cadavérica. 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 (BROWN, 1992). Entretanto, permanece incógnita a ocorrência de casos esporádicos da DCJ que é da ordem de 90%, pela absoluta ausência de mutações nestes casos.

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 príon; na sua versão infectante, intra ou interespecífica, o príon depende da síntese de PrP^C pelo hospedeiro para sua multiplicação; sendo uma partícula protéica intimamente relacionada com a superfície celular, o príon desagregaria a membrana plasmática neuronal, promovendo a alteração espongiiforme característica das EET. Sabe-se que nos animais, tanto na infecção natural (scrapie) quanto na experimental por inoculação ou acidental (EEB), o príon se acumula primariamente nas células foliculares dendríticas do baço, muito antes de invadir o SNC (NOVAKOFSKI *et al.*, 2005). 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 (YASUDA e SCAFF, 2004). Esta constatação reflete as diferenças que há na distribuição segundo órgãos ou tecidos do PrP^{Sc} entre as formas animais e humanas das EET. Em pacientes com a DCJ, a julgar pelos estudos de distribuição tecidual do príon, 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 príon, 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. 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 PrP^{Sc} 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 (PRUSINER, 1993). 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 PrP^{Sc} da EEB em ratos, Lasmézas e colaboradores (1997) constataram que 55% dos animais inoculados desenvolveram o quadro clínico-neuropatológico mesmo na ausência de detecção do PrP^{Sc}, o qual só foi detectado após passagens seriadas. Este resultado, para os autores, poderia sugerir a existência de outro agente causal associado, como a de um ácido nucléico ainda não identificado, cuja adaptação ao hospedeiro seria ditada pelo PrP^{Sc}, embora não seja possível descartar a possibilidade de que pequenas quantidades da proteína (inferiores aos limites de detecção) possam ter causado os sinais.

A sugestão da participação do espiroplasma como agente causal das EET, por Frank O. Bastian (1996) é outra das dissonâncias à teoria priônica: trata-se de um microrganismo semelhante a micoplasmas - 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 e 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 à dimensão 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 nucléicos 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 (1997) na linha da teoria priônica que exclui a co-participação de ácidos nucléicos e o de Bastian (1996), com a premissa da participação de um agente infeccioso convencional dotado de um genoma.

Permanecem desconhecidos os 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 (1992), a partir do estudo sobre a expressão fenotípica das mutações do PRNP, concluiu 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 (1999) 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 PrP^{sc}. Em resumo, o príon, seja ele agente causal exclusivo ou não, 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.

2.1.2 Relação entre as encefalopatias espongiformes transmissíveis

Foram descritas 6 doenças priônicas em seres humanos (considerando a vCJD e a Insônia Fatal Esporádica como entidades patológicas distintas de seus pares) e 6 em animais (FIGURA 01). Destas, a DCJ, a vCJD, Scrapie, Kuru e EEB destacam-se pela relação mútua e pela importância no desenvolvimento de conceitos acerca das doenças priônicas, além das implicações na saúde humana e animal.

Doença	Hospedeiro	Mecanismo de Patogênese
<i>Kuru</i>	Humanos (Tribo Fore)	Infecção por ritual de canibalismo
<i>Doença de Creutzfeldt Jacob (CJD)</i>	Humanos	Iatrogênica: uso de GH contaminado; Genética: herança genética e; Esporádica: ?
<i>Nova variante de CJD (vCJD)</i>	Humanos	Contaminação alimentar por EEB
<i>Insônia Familiar Fatal</i>	Humanos	Mutação genética
<i>Insônia Fatal Esporádica</i>	Humanos	?
<i>Doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker</i>	Humanos	Herança genética
<i>Scrapie</i>	Ovelhas e Cabras	Infeciosa: durante o período perinatal; Iatrogênica: uso de vacinas contaminadas Genética: herança genética; Esporádica: ?
<i>EEB</i>	Bovinos	Infecção por ingestão de produto de origem animal contaminado com príon Genética: herança genética e; Esporádica: ?
<i>Encefalopatia da Marta</i>	Marta e Visons	Infecção com príons de ovinos e bovinos
<i>Encefalopatia dos Ruminantes Silvestres</i>	Antílopes (Kudu, Niala e Órix)	Infecção por ingestão de produto de origem animal contaminado com príon.
<i>Encefalopatia felina</i>	Gatos	Infecção por ingestão de produto de origem animal contaminado com príon.
<i>Doença debilitante dos alces</i>	Cervo, Alce	Desconhecido

FIGURA 01 – DOENÇAS CAUSADAS POR PRÍON

FONTE: Adaptado de Schreuder (1994) e Prusiner (1996)

As demais doenças priônicas têm sido relegadas a um segundo plano dentro da formação de idéias acerca da teoria dos príons, provavelmente devido à raridade e menor importância na saúde e economia. De fato, a própria CJD não atingiu grande popularidade até relato da vCJD por Will e colaboradores (1996). Por outro, a Scrapie sempre esteve em destaque, em especial na Grã-Bretanha, devido à sua endemicidade.

Desprende-se da análise do grupo das doenças priônicas a seguinte observação: a DCJ e a scrapie podem ser consideradas como modelos da forma natural de doenças priônicas nas pessoas e nos animais, respectivamente, enquanto o Kuru e a EEB seriam modelos da forma infecciosa. Com efeito, utilizamos no texto

esta generalização como forma de abordar a relação epidemiológica entre as doenças priônicas.

2.1.2.1 Doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) e Scrapie

A DCJ apresenta 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 e 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 (MASTERS *et al.*, 1979). Os raros focos geográficos (MATTHEWS, 1975; MAYER *et al.*, 1977) ou étnicos (KAHAN A *et al.*, 1974) descritos previamente revelaram-se conseqüentes à concentração de casos genéticos da DCJ (NEUGUT *et al.*, 1979).

O 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, onde o período de incubação varia de 12 meses a vários anos. Tanto a escassez dos casos de ocorrência conjugal (MATTHEWS, 1975) quanto o aparente foco temporal verificado em um estudo epidemiológico de larga escala (BROWN *et al.*, 1987) não permitem conclusão definitiva sobre a transmissão horizontal ou modos alternativos e naturais de transmissão. A transmissibilidade pela via transplacentária foi considerada como possível via de transmissão vertical (TAMAI *et al.*, 1992), porém a informação carece confirmação e de modo contrário Ridley e Baker (1995) concluíram que a relação intra-familiar da vDCJ é restrita aos casos genéticos e que eventualmente pode participar nos casos esporádicos, para os quais ainda não existem verdades absolutas. Ainda estes mesmos autores descrevem que a transmissão transplacentária de todas as encefalopatias espongiiformes transmissíveis deve ser vista com ceticismo e no caso do scrapie deve ser entendida no contexto do pré e perinatal e das relações ovelha-cordeiro.

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 (MATTHEWS, 1975). 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, quando a partir de 1957 fatos de importância crucial vieram a ser constatados na história natural das EET: a descrição do kuru e, décadas após, a descrição da epizootia da EEB (WELLS *et al.*, 1987) e do registro de um número crescente de casos de transmissão iatrogênica pelo uso de GH de hipófise cadavérica (HUILLARD *et al.*, 1999).

O Scrapie possui registros com mais de 270 anos, conferindo o título de doença priônica mais antiga de que se tem conhecimento. Em 1914, M`Gowan publicou a história das investigações até então realizadas e reportou informações relativas a scrapie no ano de 1732 (M`GOWAN, 1914, *apud* PATTISON, 1988). Nos anos de 1950 e 1960, no Reino Unido, tinham início as pesquisas que estabeleceram bases modernas para o conhecimento das encefalopatias transmissíveis, mais precisamente no *Moredun Institute* e em Compton, indicando o envolvimento genético e infeccioso na patogênese do scrapie e a existência de suscetibilidade variável entre os ovinos, bem como a transmissibilidade do agente para camundongo, fato que acelerou as pesquisas subseqüentes (PATTISON, 1988).

Com os conhecimentos disponíveis em 1959, Hadlow, estudando a Tribo Fore em Papua Nova Guiné pode conjecturar uma possível relação entre Kuru e Scrapie, iniciando a construção do grupo das doenças priônicas:

...seria proveitoso, considerando a experiência veterinária com scrapie, examinar a possibilidade de induzir o Kuru experimentalmente em primatas de laboratório, pois pode-se supor que os mecanismos patogênicos envolvidos na scrapie - por mais incomuns que possam ser - provavelmente não são exclusivos desta doença. (HADLOW, 1959).

2.1.2.2 Kuru e Encefalopatia Espongiforme Bovina

Descrita por Gajdusek e Zigas, 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 era de 3 anos, variando de menos de 2 anos até 30 anos (PRUSINER *et al.*, 1982).

Marcada estereotipia do seu quadro clínico-neuropatológico, dominado pelas manifestações cerebelares na uniformidade genética de uma comunidade fechada se coadunam com a manifestação homogênea de outras doenças priônicas adquiridas.

Com relação à EEB, uma epizootia possivelmente oriunda do scrapie que afetou principalmente o rebanho bovino da Grã-Bretanha, 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 ou EEB? – que, na segunda metade da década de 80 alcançou o seu apogeu na incidência de 3: 1000 (COLLE E BRADLEY, 1997); 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 à extrema homologia molecular observada entre os príons envolvidos sugerem cepas muito próximas do agente causal (HILL *et al.*, 1997).

Surtos de proporções epidêmicas também foram verificados em formas iatrogênicas da DCJ e do scrapie, as quais assinalam melhor o caráter infeccioso das EET.

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 (PRUSINER, 1993).

Corroborando esta previsão sombria de contaminação, Huillard d'Aignaux e colaboradores (1999) 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 60 anos, um fenômeno epidêmico de proporções similares havia sido verificado em ovinos submetidos à vacinação contra uma virose; todos os 1500 animais que receberam a vacina preparada com tecidos provenientes de ovinos foram contaminados por scrapie (YASUDA E SCAFF, 2004).

2.1.2.3 Nova variante da Doença de Creutzfeldt-Jacob

Deve-se às observações epidemiológicas clínicas e descritivas a identificação dos casos de vDCJ. O fato que primeiro chamou a atenção de Will e colaboradores (1996) 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 a 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.

O acréscimo progressivo de novos casos aos 10 iniciais de Will somava em torno de 80 casos no final de 2000, confirmando a previsão inicial de uma epidemia (YASUDA E SCAFF, 2004). 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 agente semelhante da EEB para seres humanos, via consumo de carne ou derivados contaminados, como a razão mais provável da ocorrência de vDCJ.

Ao confirmar-se a condição de uma nova zoonose, 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.

Em síntese, os protótipos, DCJ e scrapie, por princípio são de natureza endêmica. Kuru, EEB ou vDCJ ocorreram somente quando intervenções iatrogênicas ou acidentais promoveram ruptura no equilíbrio das relações ecológica e estavelmente. Mesmo para scrapie é válida esta afirmação quando se fala de surtos epidemiológicos. Entretanto, estas variações dos protótipos e o despertar de sua pesquisa foram importantes para atingir o atual grau de conhecimento sobre esta entidade patológica denominada príon. Ainda restam lacunas a serem preenchidas: qual(is) é (são) mecanismo(s) de mudanças conformacional do príon; quais as reais funções que esta proteína exerce na célula saudável; esclarecer qual o potencial zoonótico dos diferentes tecidos de animais afetados e se existem outros mecanismos envolvidos na patogênese destas doenças. Enfim, o debate provocado por cada nova descoberta acerca deste intrigante agente etiológico tem fomentado o crescimento da sociedade científica internacional e ainda reserva grande potencial para avanços.

2.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA E BIOLOGIA DO PRÍON

2.2.1 Encefalopatia Espongiforme Bovina

Os primeiros casos de Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) foram observados em 1986 no Reino Unido, resultado da infecção que ocorreu provavelmente no inverno de 1981-1982 (COLLEE e BRADLEY, 1997). De fato, o trabalho pioneiro da EEB resgatou material nervoso de bovinos guardado desde abril de 1985 e que também resultaram positivo (PRINCE *et al.*, 2003). Estas primeiras observações foram resultado de medidas de vigilância em doenças de animais, que estavam em curso àquela época naquele país.

O papel central do príon na doença permanece inalterado, entretanto o debate acerca da origem da EEB é controverso e todas as propostas apresentadas até o momento são conjecturais. A derivação a partir do Scrapie é uma delas e é subdividida em duas teorias: aquela que considera a transmissão direta do agente e

a outra que prevê que durante o processo de fabricação do alimento para bovinos ocorreu mudança do agente tornando-o infeccioso nesta espécie (WILESMITH *et al.*, 1991). Outra hipótese formulada é a existência da forma espontânea ou genética da doença em bovinos, que uma vez introduzido na cadeia alimentar originou a forma infecciosa (PHILLIPS *et al.*, 2000). Ainda outras duas hipóteses foram apresentadas, porém com menor penetração no debate acadêmico: origem a partir de outros mamíferos acometidos por encefalopatias transmissíveis (HORN, 2001) e origem a partir de cadáveres humanos também portadores do agente com potencial de superar a barreira entre espécies (COLCHESTER; COLCHESTER, 2005).

Apesar da persistência do debate acerca de suas origens, a EEB teve uma porção importante de sua patogênese esclarecida, que tornou possível a adoção de medidas visando o controle e prevenção da epidemia. As transmissões por contato e materna não representam um componente importante na epidemiologia da doença nos estudos até agora publicados, restando como figura central a descrição de quais tecidos são potenciais veiculadores do agente, uma vez introduzidos na cadeia alimentar dos bovinos.

Neste sentido, Prince e colaboradores (2003) compilaram informações que demonstraram a infectividade a partir de 6 meses no íleo distal, 28 meses nos tecidos do SNC e aos 34 meses na medula óssea do esterno. Até o momento, a presença de infectividade de tecidos linfóides na EEB, como Placas de Peyer no íleo distal, está restrita aos experimentos conduzidos, não tendo sido detectada em casos naturais da doença.

Entretanto, há indicações de que a PrP^c nas células foliculares dendríticas dos bovinos seja expressa em uma forma diferente do que em outras espécies (THIELEN *et al.*, 2001), evidência corroborada pela informação de que o mesmo agente em ovinos produz infectividade em tecidos linfóides (JEFFREY *et al.*, 2001). Ainda, cabe considerar os limites de detecção dos métodos disponíveis e, como descrito acima, a relativa precocidade do agente nestes tecidos, que em casos naturais tendem a ser negligenciados pela ausência de manifestação clínica das fases iniciais da infecção.

Para fins comerciais, a OIE recomenda que para animais abatidos com mais de 30 meses de idades seja proibida a comercialização do cérebro, medula espinhal, olhos, crânio e coluna vertebral (OIE, 2009).

Wilesmith e colaboradores (1988) no primeiro estudo epidemiológico consideraram diversos veículos potenciais do agente etiológico: vacinas, hormônios e outros produtos biológicos; contato direto e indireto com ovelhas e outros animais; uso de sêmen importado; uso de alimentos contendo produtos de origem animal; fenômenos tóxicos advindos de agrotóxicos; e origem exclusivamente genética.

Os alimentos de origem animal foram os únicos epidemiologicamente viáveis. Destes alimentos, o uso da farinha de carne e ossos foi implicado como o maior potencial devido aos tratamentos físico-químico a que este produto está sujeito e também por causa da distribuição geográfica de seu uso no país avaliado, o Reino Unido.

A idade média dos animais na manifestação clínica da doença é de 5 anos, variando entre 20 meses e 18 anos, e o período de incubação foi estimado entre 2,5 a 8 anos.

A via oral é predominante como rota de infecção, entretanto outras vias devem ser consideradas na análise epidemiológica. A inoculação do agente, iatrogenicamente, está bem relatada na scrapie e DCJ. A exposição oral é seguida pela penetração do agente através do epitélio intestinal, tendo sido propostos até o momento, dois mecanismos principais: uso das células M (responsáveis por amostrar conteúdos intestinais, propiciando a montagem de respostas imunes), por meio das quais o agente seria transportado até as células dendríticas (PRINZ *et al.*, 2003), e carreamento em complexo com ferritina até a porção baso-lateral, sendo fagocitado por macrófagos (MISHRA *et al.*, 2004).

Ocorre então acúmulo em órgãos linfóides como baço, linfonodos e Placas de Peyer, em especial nas células foliculares dendríticas, que antecede a invasão neuronal na maioria das encefalopatias transmissíveis. Porém na EEB conforme debatido, o fato ainda carece maior documentação e apenas em inoculação experimental a persistência no íleo terminal foi demonstrada. A migração até o SNC ocorre através do fluxo retrógrado de feixes simpático e parassimpático do sistema nervoso entérico (MABBOTT e MACPHERSON, 2006).

Não estão presentes lesões macroscópicas, portanto a definição diagnóstica ocorre no nível microscópico e laboratorial. Lesões degenerativas, simétricas e bilaterais de vacuolização intraneuronal, conferindo o aspecto espongiiforme, são agregadoras do grupo e sempre encontradas no curso clínico da doença. Em

algumas doenças priônicas as placas amilóides são importantes no exame histopatológico (GAVIER-WIDÉN *et al.*, 2005).

Os sinais clínicos mais comuns são alterações de temperamento e comportamentais (coices e relutância em entrar na sala de ordenha), hipersensibilidade ao toque e aos sons, redução da produção leiteira, bruxismo e estado de alerta constante (apreensão) (SAEGERMAN *et al.*, 2004). Entretanto, não ocorre quadro estereotipado ao submeter os casos clínicos a uma análise temporal e espacial. A ataxia, por exemplo, não está relacionada entre os sinais mais comuns, porém foi relatada em diversos casos da doença e sinais cerebelares, de um modo geral, relacionados à coordenação dos movimentos, surgem durante o desenvolvimento do quadro, mais comumente em fases avançadas.

Devido à ampla expressão do gene no organismo saudável, não há formação de resposta imunológica ao príon. Por causa disto há limitação do diagnóstico *in vivo*. Nas doenças em seres humanos e animais, o diagnóstico presuntivo é baseado na clínica e histórico do paciente, com confirmação laboratorial após a morte (GAVIER-WIDÉN *et al.*, 2005). Cabe considerar que esta enfermidade requer sempre confirmação, situando a avaliação clínica como ferramenta de triagem; mais especificamente a indicação clínica da EEB tem lugar importante na classificação dos casos que são encaminhados para o diagnóstico laboratorial, servindo de base para o sistema de pontuação utilizado na avaliação da vigilância ativa de um dado país.

Classicamente, o exame histológico tem sido utilizado com sucesso no diagnóstico da EEB. Com os desdobramentos sobre a importância da doença na saúde animal e, mais tarde, na saúde humana, houve demanda de teste mais céleres.

O príon pode ser detectado no SNC anteriormente à sintomatologia da doença. Para fins diagnósticos, é importante considerar a distribuição tecidual: a região da medula oblonga é a mais indicada, mais precisamente no óbex (GAVIER-WIDÉN *et al.*, 2005). Barros e Marques (2003) indicam para o sistema brasileiro de vigilância a porção que inclui além do óbex, parte da medula cervical.

O Comitê Científico da Comunidade Européia (CCCE) estabeleceu testes rápidos para identificação de animais infectados, baseados principalmente na metodologia de ELISA (UE, 2001). A confirmação é feita por imunohistoquímica, que tem sido empregada como teste ouro, sendo aceito internacionalmente conforme

protocolo da OIE. No Brasil, o único laboratório que realiza este teste é o LANAGRO-PE, embora outros estejam credenciados para realizar o exame histopatológico.

Metodologias não invasivas e *in vivo* têm sido pesquisadas, entretanto poucos resultados sugeriram caminhos possíveis. Em parte, a dificuldade consiste na pequena quantidade de PrP^{sc} presente nos demais tecidos que não o Sistema Nervoso Central (SOTO, 2004).

Há predominância da doença em bovinos leiteiros, em princípio devido ao longo período produtivo do animal e a fonte de alimentação, mais frequentemente relacionada a ingestão de concentrados contendo produtos de origem animal de alto valor protéico do que quando comparado ao gado de corte (PRINCE *et al.*, 2003).

Até outubro de 2002, 61,7% dos rebanhos de leite do Reino Unido foram afetados, contra 17,1% de rebanhos de corte. Entretanto o último valor é superestimado uma vez que a maior parte dos animais afetados em rebanhos de corte refere-se a animais cruzados provenientes de rebanhos leiteiros (PRINCE *et al.*, 2003).

Em uma análise da primeira década da doença, quando ocorreu a maior concentração dos casos, entre 1986 e 1996, Collee e colaboradores (1997) concluíram que das propriedades que apresentaram algum caso de EEB, 35% relataram apenas um caso e 69% relataram 4 ou menos casos. A baixa incidência dentro de rebanhos, inferior a 3%, de modo geral, pode ser explicada pelas baixa carga infectante a que os animais foram expostos. A diluição do agente infectante na alimentação é fator relevante; a dose infectante foi estimada em 14 vezes a DL50 por tonelada nas propriedades afetadas (KIMBERLIN e WILESMITH, 1994), o que condiciona o limiar entre infectados e não infectados à quantidade de concentrado protéico contaminado consumido.

Neste contexto, os dados apontam para o fato de que propriedades com rebanhos maiores registraram taxas de incidência maiores quando comparados com rebanhos menores. Este fato pode ser explicado pela maior quantidade total de concentrado presente nas grandes propriedades, que por sua vez advêm de um número maior de animais, aumentando assim a probabilidade de que o concentrado que entra em uma dada propriedade e que será misturado e distribuído aos animais esteja contaminado (COLLEE *et al.*, 1997).

O entendimento da EEB evoluiu consideravelmente, em especial após à implicação da doença como zoonose e a conseqüente influência no comércio internacional. Mais recentemente, a compreensão do príon e sua biologia emergiu com força, impulsionada pela revolução da biologia molecular e às implicações desta proteína nas doenças priônicas e em outras doenças humanas que não as encefalopatias espongiformes transmissíveis.

2.2.2 Biologia do Príon

Prion é a abreviação para *proteinaceous infectious particle*, “partícula protéica infecciosa”, criada por Stanley Prusiner, e que se refere tanto à proteína celular quanto a sua forma anormal (PRUSINER, 1982). O gene responsável pela codificação do príon é o PRNP, que em mamíferos está localizado no cromossomo 20 e consiste em dois éxons, sendo que a codificação da proteína se dá no segundo deles.

PrP^C é a forma utilizada para expressar a proteína que é encontrada em células saudáveis e, para a forma infecciosa, muitos autores têm utilizado a forma PrP^{Sc}. Entretanto o termo PrP^{Sc} foi originalmente utilizado para descrever a molécula PrP com capacidade de suportar a digestão pela proteinase K (PK), durante os estudos com o agente causador da scrapie, e devido a estreita relação entre esta e a produção de doença o termo tornou-se sinônimo da forma infecciosa nas diversas espécies.

Neste sentido, diversos autores utilizaram a forma PrP^{bse} para descrever o agente da doença dos bovinos exclusivamente em uma tentativa de diferenciar tipos diferentes mas o termo mostrou-se confuso após a confirmação da capacidade de uma mesma cepa causar doenças em espécies diferentes.

Ainda há autores que têm empregado a forma PrP^{res} significando a proteína resistente a PK e que relaciona-se com as encefalopatias transmissíveis. Alternativamente, Weissmann (2004) propõe o uso da forma PrP^{iso} para referir-se a molécula que possui idêntica conformação primária a PrP^C, diferindo desta pela conformação espacial. Neste texto utilizamos a forma PrP^{Sc} para referir-se ao agente infeccioso das encefalopatias transmissíveis indistintamente.

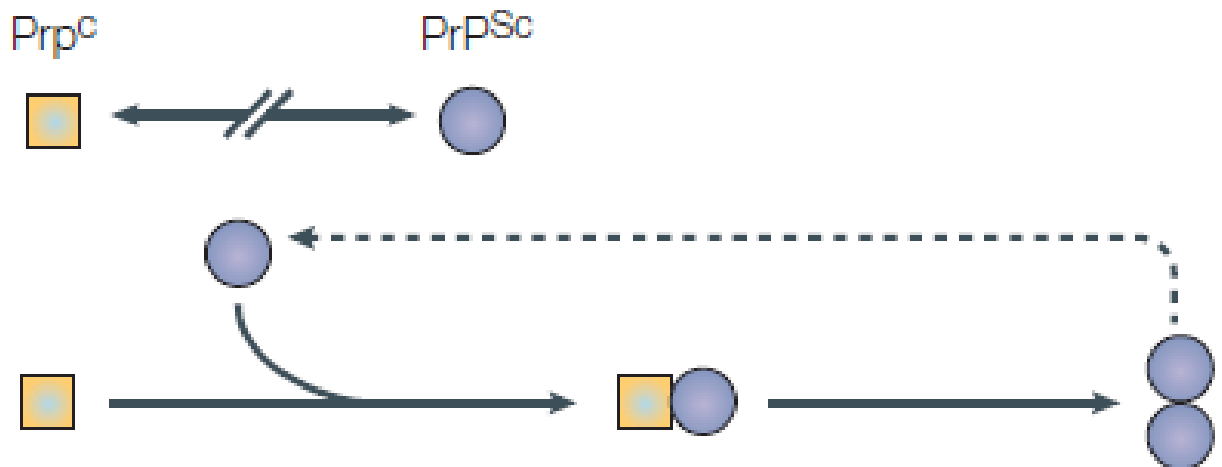
O PrP^C é expresso em diversos tecidos e apresenta-se altamente conservado entre as espécies mamíferas. Sua produção é especialmente elevada nos neurônios e linfócitos, sendo também expressa em outros leucócitos, incluindo células dendríticas e células da linhagem monocítica (HU *et al.*, 2008). Com isso, é possível supor que a PrP^C possui funções fisiológicas, inclusive fora do Sistema Nervoso Central. Entretanto pesa de forma contrária a isto o fato de que mamíferos geneticamente alterados para não produzirem a molécula não demonstraram deficiências óbvias.

Foi confirmada a influência do polimorfismo do gene *prnp* em diversas doenças não priônicas, tal como a homozigose da valina que parece aumentar o risco de manifestação precoce do Mal de Alzheimer (DERMAUT *et al.*, 2008) e acelerar o declínio cognitivo em pacientes com síndrome de Down (DEL BO *et al.*, 2003), corroborando a idéia da atividade fisiológica da proteína, embora o seu modo de participação ainda não esteja claro. Esta e outras alterações detectadas em seres humanos permitem ao menos supor que certas enfermidades em outros mamíferos também sofram interferência deste polimorfismo.

PrP^{Sc} é estruturalmente dominada pela forma beta-folhada em detrimento da forma alfa-helicoidal predominante na PrP^C e é relativamente resistente à proteinase K. Ela pode ser detectada no cérebro de pacientes com qualquer doença priônica (WEISMANN, 2004).

Para replicação na ausência de material genético originalmente foi proposto o modelo de auto-propagação em que a PrP^C, em contato com a PrP^{Sc}, sofre uma desestruturação parcial seguida por reestruturação na conformação PrP^{Sc}. Estudo com príons de fungos e posteriormente com príons de mamíferos (VANIK *et al.*, 2004) demonstraram a viabilidade de outra proposta, a da semeadura. Esta teoria propõe que existe equilíbrio dinâmico entre PrP^C e PrP^{Sc}, com forte predomínio da primeira, o qual pode ser desestabilizado com a introdução de uma “semente”, que é um agregado de monômeros PrP^{Sc} que formam um polímero (FIGURA 02).

a Refolding model



b Seeding model

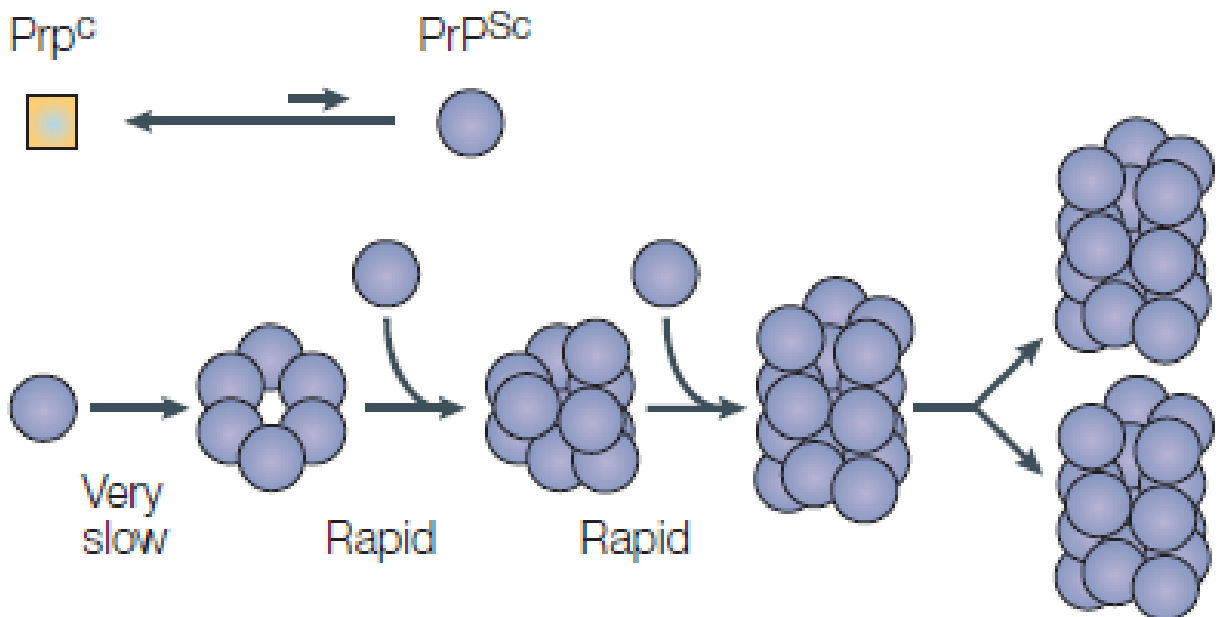


FIGURA 02 – MODELO DE REPLICAÇÃO DA PrP^C e PrP^{Sc}
 FONTE: Weismann (2004)

Tendo em vista as teorias apresentadas deve ser acrescentado à discussão o fato de que cada vez é mais provável a participação de outros cofatores ou receptores na patogenicidade da doença. Uma forte indicação disto foi apresentada por Telling (1995), que demonstrou *in vitro* a incapacidade de replicação do agente somente tendo a PrP^C como substrato (conjecturando pela necessidade da existência daquilo que foi denominado pelo autor como Proteína X) e/ou então deve

ocorrer um nível de degradação de PrP^{sc} maior que sua produção (PERETZ *et al.*, 2001).

A propagação da molécula PrP^{sc} no Sistema Nervoso Central produz lesões características: proliferação astrocitária, ativação da micróglia e vacuolização espongiiforme. Entretanto, além dos fatos expostos pelos trabalhos dos autores relatados no parágrafo anterior, Mallucci e colaboradores (2002) demonstraram ausência de lesão neuronal quando houve depleção do PrP^c, mesmo com concentrações altas de PrP^{sc}, comprovando a complexidade envolvida na produção dos sinais característicos das doenças priônicas.

A partir dos testes conduzidos em linhagens celulares, foi proposto que deve existir uma relação positiva entre grau de síntese e grau de degradação de PrP^{sc} que supere as mitoses celulares para atingir nível de concentração patogênico (FIGURA 03).

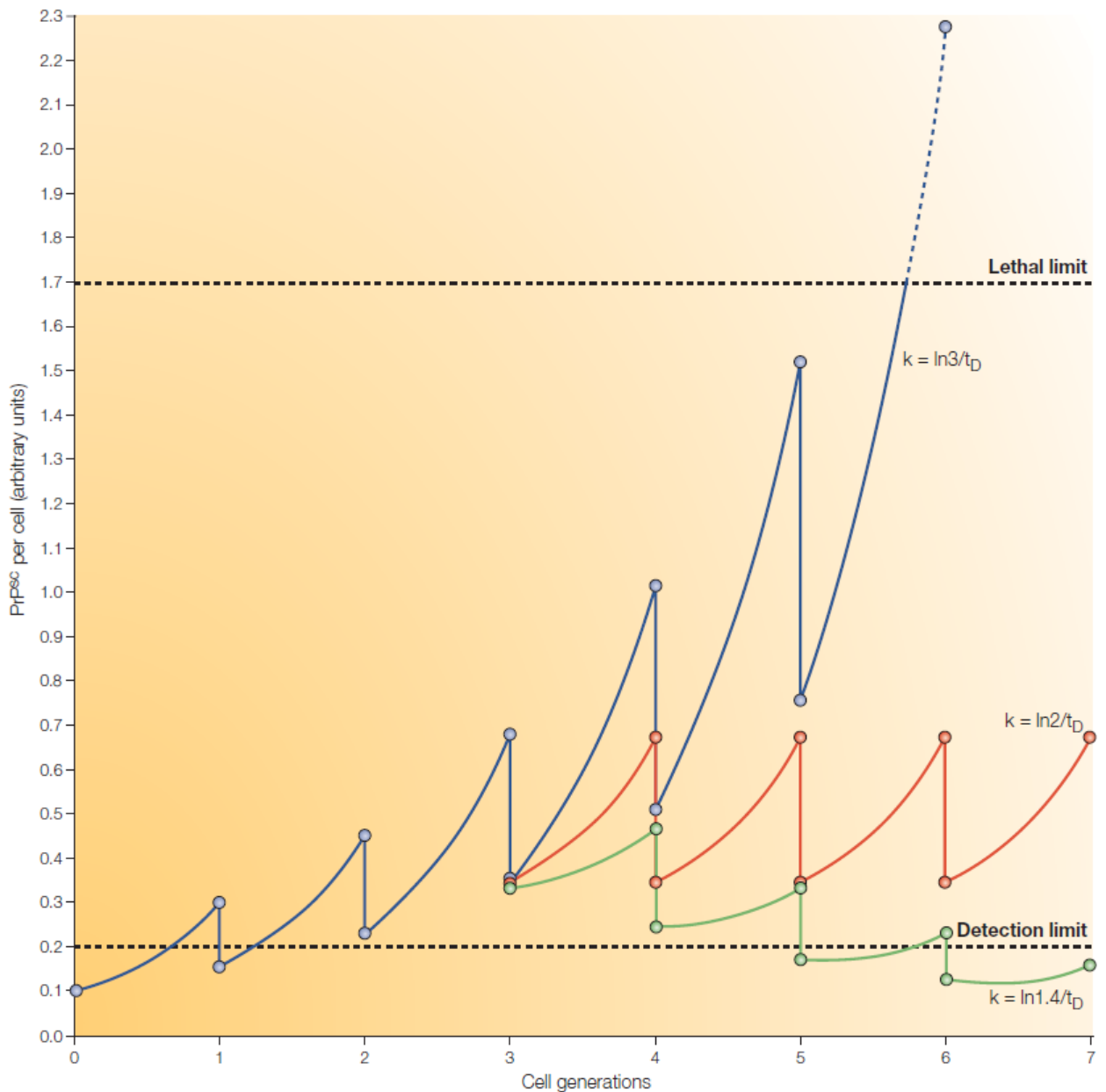


FIGURA 03 – MODELO DA SUSCETIBILIDADE DINÂMICA DA PROPAGAÇÃO DO PRÍON
 FONTE: Weissmann (2004)

Outro fator intrigante do Prion é a caracterização de cepas com diferente capacidade de infecção interespecífica e com diferentes períodos de incubação e distribuição sistêmica. Considerando o alto grau de homologia entre os príons das diferentes espécies, desde o início foi proposto que diferenças conformacionais seriam as responsáveis pela diversidade de cepas. Diversos trabalhos confirmaram esta relação entre estrutura conformacional e especificidade patogênica, e mais recentemente foi proposto modelo sobre os fatores relevantes nesta conformação espacial da proteína (TANAKA *et al.*, 2006).

Permanece ativo o debate sobre a forma espontânea das encefalopatias transmissíveis. Dentro da concepção da teoria priônica, atribui-se duas hipóteses para sua ocorrência: primeiro considera-se que raramente a PrP^C possa simplesmente converter para PrP^{Sc} independente de qualquer outra contribuição fisiológica e, em segundo lugar, propôs-se que possa ocorrer alguma mudança somática prévia que predispõe a molécula à conversão a PrP^{Sc} (WEISSMANN, 2004). Por outro lado, coexiste a forma familiar neste grupo de doenças que é melhor entendida por terem sido detectadas as disposições genéticas que induzem mudanças na sequência de aminoácidos ou repetições em excesso de certas porções da proteína. É importante esclarecer que as alterações genéticas das formas familiares não produzem por si próprias a forma patogênica da proteína, mas sim criam formas que se acredita sejam mais predispostas à conversão a PrP^{Sc}.

Enfim, o progresso recente na compreensão do príon tem sido impulsionado pelas pesquisas de príons de fungos, em especial o Sup35 (TESSIER, 2007). Essa nova forma de abordar a biologia do príon apresenta potencial para novas contribuições nos próximos desdobramentos da pesquisa com príons em mamíferos.

3 NORMAS INTERNACIONAIS E BRASILEIRAS RELATIVAS À ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA

RESUMO

As normas que regem o comércio internacional de mercadorias que representam risco de veicularem o agente da Encefalopatia Espongiforme Bovina estão listadas no Código Sanitário dos Animais Terrestres. Nesta revisão das normas brasileiras relacionadas à doença, procurou-se analisá-las sob o aspecto de sua eficácia quando comparadas às normas internacionais, considerando para tanto as informações e exigências da época em que foram publicadas. As altas taxas de incidência da raiva dos herbívoros no país e o programa sanitário de combate a doença instituído no Brasil serviram como propulsor das atividades de defesa sanitária da EEB no Brasil, em especial, para o sistema de vigilância que pôde utilizar amostras de animais com sinais neurológicos que em sua maioria testaram negativo para a raiva. Os sistemas de controle de importação de mercadorias de risco foram atualizados diversas vezes por meio de atos normativos e desde 2002 foram baseados em classificação de risco e não apenas em taxas de incidência, atendendo a demanda da Organização Mundial de Saúde Animal. Da mesma forma as regras nacionais que limitaram as fontes de nutrientes de origem animal para ruminantes foram adotadas rapidamente e de forma bastante restritiva, pois proibiram o uso de proteínas derivadas de todas as espécies animais e não apenas de ruminantes. Apesar das medidas publicadas, foram importados bovinos dos EUA e Canadá no período anterior a comunicação de casos nestes países, para os quais foram estabelecidas normas de controle de trânsito e sacrifício que permitiram mitigar os riscos relacionados, entretanto alguns animais não foram localizados demonstrando fragilidade do sistema de rastreabilidade até o início dos anos 2000. É possível concluir que as normas brasileiras responderam satisfatoriamente às necessidades de controle impostas aos mercados exportadores de bovinos e produtos derivados, porém, observou-se que o delineamento amostral do sistema de vigilância epidemiológica é falho ao considerar as diferentes regiões brasileiras e favorece a distribuição dos Serviços de Inspeção Federal, dos quais são provenientes as amostras, em detrimento da distribuição da população bovina e de outros fatores mais relevantes como o tipo de exploração produtiva. Por fim, a comercialização de materiais de risco específico para a EEB para alimentação humana e exportação permanece autorizada no Brasil, fato este que gera a necessidade de controles auditáveis de destino final destas mercadorias para evitar aumento do risco de exposição da população susceptível.

Palavras-chave: Legislação sanitária. EEB. OIE. Normas sanitárias.

3.1 INTERNACIONAL AND BRAZILIAN RULES RELATED TO BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY

ABSTRACT

The rules governing international trade in goods that represent a risk from expressing the agent of bovine spongiform encephalopathy are listed in the Terrestrial Animal Health Code. In this review of the Brazilian norms related to the disease, we tried to analyze them under the aspect of its effectiveness when compared to international standards, considering for this information and requirements of the time they were published. The high incidence rates of herbivore rabies in the country and health program to combat the disease established in Brazil served as a driver of health protection activities of BSE in Brazil, in particular, to the surveillance system that could use samples from animals with neurological signs which mostly tested negative for rabies. Control systems for the import of goods at risk have been updated several times through legislative acts and since 2002 were based on risk classification and not only in incidence rates, meeting the demand of the World Organization for Animal Health. Likewise national rules that have limited sources of nutrients from animal origin for ruminants were adopted quickly and fairly restrictive, because restriction was above all kind of animal protein source, not only those from ruminants. Despite the measures published, cattle were imported from the U.S. and Canada in the period prior to reporting cases in these countries and on these cases standards of traffic control and sacrifice was adopted, however, some of this animals were not found demonstrating the fragility of the tracking system until the early 2000s. It was concluded that the Brazilian rules satisfactorily respond to the needs of control imposed on export markets for cattle and related products, however, it was observed that the sampling design of epidemiological surveillance system is flawed when considering different regions and encourages the distribution of the Federal Inspection Services rather than the distribution of cattle population and other factors more relevant as the type of farm production. Finally, the marketing of specific risk material for BSE for human consumption and export remains authorized in Brazil, a fact which creates the need for auditable controls the final destination of the goods to avoid increased risk of exposure of susceptible population.

Key words: Sanitary legislation. BSE. OIE. Sanitary Rules.

3.2 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) é a organização intergovernamental responsável por promover a saúde animal mundialmente, abrangendo atualmente 175 países e territórios. Para tanto, o organismo dispõe de Comitês compostos por consultores técnicos reconhecidos em suas respectivas áreas de especialidade que elaboram publicações técnicas que permitem aos seus membros nortear a tomada de ações de controle, prevenção e erradicação de doenças animais.

Dentre as publicações da OIE, o Código Sanitário dos Animais Terrestres (ou Código Terrestre) ocupa posição de destaque. Este Código trata das garantias de segurança sanitária no comércio internacional dos animais terrestres (considerando aqui mamíferos, aves e abelhas) e dos produtos derivados destes. É direcionado às Autoridades Sanitárias que elaboram as normas relativas à importação e exportação destes animais e produtos, evitando, por outro lado, que sejam aplicadas barreiras sanitárias injustificáveis no comércio internacional.

A 18ª Edição do Código Terrestre utilizada no presente trabalho é resultado das atualizações aprovadas na 77ª Sessão Geral, em maio de 2009. É publicado nas três línguas oficiais da OIE, a saber: inglês, espanhol e francês. O primeiro volume da obra apresenta as considerações gerais relacionadas ao controle sanitário de animais em um país, zona ou região, como princípios de rastreabilidade, de análise de risco e de qualidade dos serviços veterinários. O segundo volume aborda doenças específicas que afetam os animais e que estão relacionadas com restrições ao comércio internacional. As medidas de controle de risco e certificações que devem ser asseguradas pelos países exportadores são apresentadas e definidas sob a análise das características de cada uma dessas enfermidades.

O capítulo 11.6 do Código Terrestre trata das normas para comércio internacional de bovinos e produtos derivados de ruminantes considerando os riscos de introdução do agente da EEB nos países importadores, bem como do controle da amplificação da enfermidade caso ela esteja presente em um país, zona ou compartimento. Devido às implicações e repercussões da EEB nas últimas décadas e aos avanços científicos produzidos, esta sessão do Código tem sido modificada edição após edição.

Cada país membro da OIE interessado em ter reconhecida suas ações de enfrentamento da EEB deve atualizar suas legislação de modo a acompanhar as recomendações internacionais. Países como o Brasil que tem as exportações de carnes e outros produtos de origem bovina como importantes componentes da balança comercial devem pensar em normas internas que além de atingir resultados satisfatórios para os objetivos nacionais, atendam também as expectativas internacionais.

Neste sentido, serão apresentadas neste capítulo as normas internacionais e brasileiras e as relações entre estas, com o objetivo de verificar a consistência e efetividade das ações adotadas pelo Brasil em relação à EEB.

3.3 DESENVOLVIMENTO

3.3.1 Capítulo 11.6 do Código Terrestre - Encefalopatia Espongiforme Bovina

Trata-se de um dos capítulos mais longos do Volume II do Código Terrestre, contendo 23 páginas na versão espanhola. É composto por 29 artigos.

O capítulo é iniciado com a informação de que as recomendações contidas nele referem-se à gestão de risco à saúde de pessoas e animais do agente presente no gado bovino. Esta restrição exclui, portanto, a possibilidade do agente da EEB ser o responsável por casos equivocadamente reconhecidos como scrapie em pequenos ruminantes. De fato, o agente da EEB foi capaz de produzir quadro clínico muito semelhante ao da scrapie em ovinos, porém somente de forma experimental (SCHREUDER; SOMERVILLE, 2003).

3.3.1.1 Produtos de risco desprezível

O primeiro artigo do capítulo relaciona as mercadorias que não devem sofrer exigências relacionadas com a EEB, independente do *status* do país exportador:

- a) Leite e produtos lácteos;

- b) Sêmen e embriões bovinos coletados *in vivo* cuja a colheita e manipulação tenha sido realizada em conformidade com as recomendações da Sociedade Internacional de Transferência de Embriões;
- c) Couros e peles;
- d) Gelatina e colágeno preparados exclusivamente a partir de couros e peles;
- e) Sebo (impurezas insolúveis não devem exceder 0,15% do peso) e produtos derivados do sebo;
- f) Fosfato bicálcico (sem restos de proteínas e gorduras);
- g) Carne desossada de músculo esquelético (excluindo carne mecanicamente separada) de bovinos que não foram submetidos a um processo de atordoamento, antes do sacrifício, com um dispositivo de injeção de ar comprimido ou gás na cavidade craniana, nem a um processo secção da medula, e que foram declarados aptos para o sacrifício e transformação de suas carcaças nas inspeções *ante mortem* e *post mortem*, e que tenham sido preparadas de maneira a evitar a contaminação com os tecidos enumerados no artigo 11.6.14 do Código Terrestre;
- h) Sangue e seus subprodutos de bovinos que não tenham sido atordoados, antes do sacrifício, mediante injeção de ar comprimido ou gás na cavidade craniana, nem a um processo de secção da medula.

A lista apresentada foi resultado de embates técnico-científicos. Em especial, a implicação de sangue na transmissibilidade do agente é bastante controversa. Hunter e colaboradores (2002) relataram a transmissão sanguínea tanto do agente da EEB como da scrapie em experimentos, dentre outros autores.

3.3.1.2 Mercadorias de alto risco

O Código Terrestre estabelece os produtos de alto risco e limitações para sua comercialização conforme a classificação de risco do país exportador e idade do animal abatido.

a) Países com risco insignificante: não possuem restrições, devendo apenas fornecer certificados sanitários referentes às mercadorias exportadas que garantam o status de risco insignificante.

b) Países com risco controlado: não devem comercializar amídalas e íleo distal de bovinos de qualquer idade, nem encéfalo, olhos, medula espinhal, crânio e coluna vertebral de bovinos sacrificados com mais de 30 meses idade, bem como nenhuma mercadoria contaminada com esses produtos bovinos.

c) Países com risco indeterminado: não devem comercializar amídalas e íleo distal de bovinos de qualquer idade, nem encéfalo, olhos, medula espinhal, crânio e coluna vertebral de bovinos sacrificados com mais de 12 meses idade, bem como nenhuma mercadoria contaminada com esses produtos bovinos.

3.3.1.3 – Critérios de classificação de risco

Em seguida, no artigo 11.6.2, são descritos os critérios utilizados para classificar países, zonas e compartimentos quanto ao risco associado à encefalopatia espongiforme bovina, a saber:

a) Resultado da avaliação de risco, composta por duas partes:

1) Avaliação de difusão, que mede a probabilidade do agente ter sido introduzido na área, levando em consideração:

1.1) a detecção do agente em animais testados;

1.2) a produção de farinhas de carne e ossos ou de torresmos a partir da população autóctone ou sua importação;

1.3) importação de bovinos, ovinos e caprinos;

1.4) importação de alimentos ou ingredientes de alimentos para animais;

1.5) importação de produtos derivados de ruminantes destinados para consumo humano que contivesse algum dos tecidos mencionados no artigo 11.6.14 do Código Terrestre e que possa ter sido utilizados para alimentar bovinos; e

1.6) importação de produtos derivados de ruminantes destinados à aplicação *in vivo* em bovinos.

2) Avaliação de Exposição, que visa compreender se a população de bovinos está exposta ao agente e que considera os seguintes elementos:

2.1) Reciclagem e amplificação do agente pelo consumo por bovinos de farinhas de carne e ossos ou de torresmos derivados de bovinos ou de outros alimentos contaminados por estes produtos;

2.2) Utilização de carcaças de ruminantes, de seus subprodutos e dos despojos do matadouro, os parâmetros utilizados nos sistemas de processamento e os métodos de fabricação de alimentos para os animais;

2.3) A alimentação ou não de ruminantes com farinhas de carne e ossos e torresmos derivados de ruminantes e as medidas destinadas a evitar a contaminação cruzada de alimentos para animais; e

2.4) O nível de vigilância da EEB na população bovina até o momento da análise e os resultados da vigilância em curso.

b) Programa adotado para conscientização dos veterinários, produtores e pessoas que trabalham no transporte, comércio e sacrifício de bovinos, visando melhorar a detecção de casos suspeitos clínicos.

c) Adoção da obrigatoriedade de notificar a doença e exame de todos os bovinos que manifestem sinais clínicos compatíveis com a EEB.

d) O programa de vigilância baseado na amostragem de encéfalos de bovinos, conforme artigos 11.6.20 a 11.6.22 do Código Terrestre.

O relatório de avaliação de risco do Brasil é elaborado levando em consideração as premissas expostas acima (MAPA, 2009).

Em seguida, entre os artigos 11.6.3 e 11.6.5 do Código Terrestre, são apresentados os critérios para classificar países, zonas ou compartimentos quanto ao risco de transmitirem o agente da EEB.

3.3.1.4 Risco Insignificante

A melhor condição que um país pode atingir quanto ao risco de seus produtos veicularem a EEB é o risco insignificante. Para integrar tal categoria, o país membro deve atender os seguintes requisitos:

a) Ter concluído análise de risco conforme descrito anteriormente, identificando riscos históricos e existentes.

b) Demonstrar que a vigilância do tipo B, conforme estipulado nos artigos 11.6.20 a 11.6.22, está sendo executada apropriadamente, inclusive obtendo os valores de pontos da tabela 1 do capítulo 11.6 do Código Terrestre.

c) Os critérios **b**, **c** e **d** de classificação de países listados acima (programa de conscientização, notificação obrigatória, exame obrigatório dos suspeitos clínicos e programa de vigilância ativa) são cumpridos há pelo menos sete anos.

d) Demonstrar com níveis apropriados de controle e auditoria que há pelo menos oito anos os ruminantes não são alimentados com farinha de carne e ossos ou toucinhos derivados destas espécies.

e) Não ter havido nenhum caso de EEB ou somente casos de animais importados os quais tenham sido destruídos.

Alternativamente, se houve casos autóctones, os animais nasceram a mais de 11 anos e todos os casos confirmados, bem como **ou** os animais que, durante seu primeiro ano de vida, tenham sido criados juntos com o(s) caso(s) confirmado(s) durante o primeiro ano de vida destes e que uma investigação tenha demonstrado que consumiram a mesma alimentação potencialmente contaminada durante este período, **ou** no caso de investigação inconclusiva, todos os bovinos nascidos no mesmo rebanho nos 12 meses anteriores e posteriores ao nascimento do(s) caso(s) confirmado(s), estejam permanentemente identificados e sua movimentação controlada ou, quando sacrificados ou mortos, foram completamente destruídos.

Os requisitos apresentados, portanto, procuram privilegiar sistemas que apresentem alto nível de controle e auditoria, em detrimento da simples prevalência da doença dentro das fronteiras de um país.

A FIGURA 04 apresenta os países que compõem atualmente a lista de risco insignificante.

Argentina	Índia	Peru
Austrália	Nova Zelândia	Singapura
Chile	Noruega	Suécia
Finlândia	Paraguai	Uruguai
Islândia		

FIGURA 04 – MEMBROS DA OIE QUE POSSUEM RISCO INSIGNIFICANTE PARA EEB

FONTE: OIE (2010a)

3.3.1.5 Risco Controlado

O segundo nível de risco é o Risco Controlado para EEB, no qual o Brasil enquadra-se atualmente. Em essência os países membros com Risco Controlado adotam as mesmas medidas daqueles com risco insignificante, exceto pela vigilância que é do tipo A inicialmente, conforme disposto nos artigos 11.6.20 e 11.6.22 do Código Terrestre e pela não comprovação dos prazos que devem ser respeitados (OIE, 2009).

Nestes casos, portanto, os membros não puderam demonstrar que cumpriram o período mínimo de sete anos na execução de programa de conscientização, de notificação obrigatória, de exame obrigatório dos suspeitos clínicos e do programa de vigilância ativa e/ou não demonstraram ter cumprido o prazo mínimo de oito anos de controle da alimentação de ruminantes com farinha de carne e ossos ou torresmos.

Esta constatação assume papel central nos trabalhos a serem executados pelo Brasil e pelos demais membros classificados como risco controlado no sentido de melhorar seu status associado à EEB. Teoricamente, se forem mantidas as medidas pelo tempo adequado e obtidos os pontos adequados no sistema de vigilância, os membros com risco controlado poderão melhorar seu status oficialmente reconhecido pela OIE.

A FIGURA 05 apresenta os países que compõe atualmente a lista de risco controlado.

Áustria	Estônia	Malta
Alemanha	França	México
Bélgica	Grécia	Panamá
Brasil	Hungria	Polônia
Canadá	Holanda	Portugal
Chipre	Irlanda	Reino Unido
Colômbia	Itália	República Eslováquia
Coréia do Sul	Japão	República Tcheca
Dinamarca	Letônia	Suíça
Eslovênia	Liechtenstein	Taiwan
Espanha	Lituânia	
Estados Unidos	Luxemburgo	

FIGURA 05 – MEMBROS DA OIE QUE POSSUEM RISCO CONTROLADO PARA EEB

FONTE: OIE (2010a)

3.3.1.6 *Risco Indeterminado*

Este é o pior status conferido aos países membros. Quando os parâmetros exigidos para países de risco insignificante ou controlados não são executados e relatados por um país membro, este é declarado como de risco indeterminado.

Para o Brasil este grupo é importante ao considerar as importações nacionais que devem ser controladas quanto aos produtos provenientes de países que representem risco potencial para EEB e que podem pesar negativamente na análise de risco.

Todos os países não listados nas FIGURAS 04 e 05 estão automaticamente classificados como risco indeterminado.

3.3.1.7 *Recomendações para importações*

Baseado nas considerações dos riscos associados à EEB apresentadas e na classificação de risco do país membro, os artigos 11.6.6 a 11.6.18 do Código Terrestre relatam as recomendações quanto às importações de produtos derivados de bovinos e bovinos vivos (OIE, 2009).

Portanto, as exigências feitas por importadores com base no exposto nestes artigos do Código Terrestre encontram-se plenamente justificadas.

Os artigos sobre exigências para importações são desenvolvidos com base no risco do país exportador para EEB e no tipo de mercadoria objeto de comercialização entre os países membros.

De modo geral, a autoridade sanitária do país exportador deve fornecer Certificação Sanitária que ateste as condições estabelecidas nestes artigos. Estes Certificados devem atender o disposto no Capítulo 5.2 do Código Terrestre, Procedimentos de Certificação, que estabelece, dentre outros, que a autoridade sanitária representada pelo veterinário signatário do Certificado deve possuir o devido respaldo ao atestar qualquer informação, devendo inclusive ser respeitada sua consciência profissional.

3.3.1.8 Redução da infectividade do agente em farinhas de carne e ossos

Apesar da estreita relação da epidemia da EEB com o consumo de farinha de carne e ossos (WILESMITH *et al.*, 1988) este produto pode ser comercializado internacionalmente por países classificados como de risco insignificante conforme disposto no artigo 11.6.13 do Código (OIE, 2009). O capítulo 11.6.9 prevê que tais mercadorias, quando produzidas, sejam submetidas ao tratamento térmico em atmosfera saturada de vapor atendendo os seguintes parâmetros:

- a) Temperatura: 133°C;
- b) Tempo: 20 minutos;
- c) Pressão: 3 bars.

Novamente, o atendimento e comprovação do disposto são levados em conta na análise de risco.

3.3.3.9 Vigilância Epidemiológica

Os artigos 11.6.20 a 11.6.22 do Código Terrestre desenvolvem os conceitos a serem aplicados no programa de vigilância epidemiológica.

O Código Terrestre relata que o programa de vigilância pode ser empregado com os objetivos de determinar a presença ou não do agente dentro do território em relação a uma prevalência estimada, observar a evolução da doença quando presente, comprovar eficácia de medidas adotadas para redução do risco, justificar pedido de enquadramento em uma categoria de risco e obter classificação em uma categoria superior.

Evidentemente diferentes objetivos simultâneos podem motivar o programa de vigilância. O fato é que objetivos diferentes demandam delineamentos próprios que torne possível alcançá-los.

Na base da vigilância epidemiológica da EEB descrita pelo Código Terrestre está a divisão dos animais testados em quatro grupos de risco (OIE, 2009):

a) Bovinos com mais de 30 meses de idade que manifestam comportamento ou sinais clínicos compatíveis com a EEB.

São assim classificados os animais doentes, refratários a todo tratamento e que apresentam mudança comportamental progressiva como excitabilidade, propensão a dar coices cada vez que são ordenhados, mudanças hierárquicas no grupo, hesitação para transpor portas, portões e barreiras, bem como aqueles que apresentam sinais neurológicos sem manifestar sinais de enfermidade infecciosa.

b) Bovinos com mais de 30 meses de idade que não caminham, caídos, incapazes de levantar-se ou caminhar sem auxílio e bovinos com mais de 30 meses de idade encaminhados para o abate de emergência ou condenados na inspeção *ante mortem*.

Este é o 2º grupo com maior prevalência na experiência dos países que experimentaram a doença. Acredita-se que estes animais possam ter apresentado sinais da EEB que não foram identificados.

c) Bovinos com mais de 30 meses de idade encontrados mortos ou que foram mortos na propriedade, durante o transporte ou no abatedouro.

Estes animais podem ter manifestado sinais antes de morrerem, tendo sido identificados como o 3º grupo mais relevante em termos de prevalência.

d) Bovinos com mais de 36 meses de idade destinados ao abate de rotina.

Apesar de ser o grupo de menor prevalência para EEB, representa uma opção de fácil acesso às autoridades sanitárias e que pode ser útil para observar a evolução da doença no rebanho e a eficácia das medidas de controle.

A estratégia deve ser elaborada de forma que as amostras sejam representativas da população bovina de um país, levando em conta para isto fatores demográficos como tipo de produção e situação geográfica, bem como a possível influência de determinados métodos tradicionais de criação. O procedimento adotado e as hipóteses relacionadas devem ser justificados detalhadamente e a respectiva documentação deve ser conservada por sete anos. Duas modalidades podem ser adotadas pelos países membros, conforme suas respectivas classificações de risco:

a) Vigilância do Tipo A: permite detectar a EEB em uma prevalência de 1: 100.000 na população bovina adulta, com um nível de confiança de 95%. É o tipo que deve ser empregada, pelo menos inicialmente, pelos países com risco controlado para EEB.

b) Vigilância do Tipo B: permite detectar a EEB em uma prevalência de 1: 50.000 na população bovina adulta, com um nível de confiança de 95%. É utilizada pelos países com risco insignificante ou pelos países de risco controlado após a obtenção dos pontos correspondentes à vigilância do tipo A.

A FIGURA 06 apresenta os pontos que devem ser alcançados em função do tipo de Vigilância, conforme estabelecido pelo Código Terrestre, e que variam em função do tamanho da população bovina adulta.

Objetivos em pontos para vigilância da EEB (Acumulado em 7 anos)		
Tamanho da população bovina adulta (24 meses ou mais)	Vigilância do Tipo A	Vigilância do Tipo B
>1.000,000	300.000	150.000
800.000 – 1.000.000	240.000	120.000
600.000 – 800.000	180.000	90.000
400.000 – 600.000	120.000	60.000
200.000 – 400.000	60.000	30.000
100.000 – 200.000	30.000	15.000
50.000 – 100.000	15.000	7.500
25.000 – 50.000	7.500	3.750

FIGURA 06 – OBJETIVO EM PONTOS PARA DIFERENTES TAMANHOS DE POPULAÇÃO BOVINA ADULTA DE UM PAÍS, ZONA OU COMPARTIMENTO
FONTE: OIE (2009)

Cabe esclarecer que, estatisticamente, 1.000.000 é o ponto em que o aumento da população não interfere mais na amostra a ser obtida (OIE,2009).

Conforme apresentado, conclui-se que a Vigilância do tipo A, a que estão sujeitos os países com risco controlado, é mais rigorosa e que uma vez cumprida credencia o país a adotar um sistema mais brando (tipo B) em que a pontuação alvo é exatamente a metade.

Os pontos-alvo devem ser atingidos em até sete anos consecutivos, de forma cumulativa, ou seja, cada pontuação obtida é válida por sete anos (OIE, 2009).

O valor atribuído a cada uma das amostras analisadas é obtido em conformidade com a FIGURA 07, em que o valor máximo refere-se às suspeitas clínicas de animais entre 4 e 7 anos. Animais mais novos e os mais velhos (acima de 9 anos) em abate de rotina são os que conferem menos pontos, devido à baixa prevalência nestes grupos.

População alvo			
Abate de Rotina	Animais caídos	Animais encontrados mortos	Suspeitos Clínicos
Idade > 1ano e < 2 anos			
0.01	0.2	0.4	0.0
Idade > 2 anos e < 4 anos			
0.1	0.2	0.4	260
Idade > 4 anos e < 7 anos			
0.2	0.9	1.6	750
Idade > 7 a nos e < 9 anos			
0.1	0.4	0.7	220
Idade > 9 anos			
0.0	0.1	0.2	45

FIGURA 07 – VALORES EM PONTOS DAS AMOSTRAS PARA VIGILÂNCIA CONFORME SUBPOPULAÇÃO E CATEGORIA DE IDADE
FONTE: OIE (2009)

3.3.1.10 Avaliação de risco: difusão do agente

Além da estruturação e efetiva adoção do programa de vigilância, deve ser realizada anualmente avaliação de risco, a qual pode ser subdividida em avaliação do risco de difusão e avaliação do risco de exposição, de acordo com o Código Terrestre.

Na análise de difusão deve ser avaliada a probabilidade de que o agente da EEB tenha sido introduzido no país por meio da importação de mercadorias potencialmente contaminadas. Para cada uma das categorias de mercadorias, o Código Terrestre descreve quais são as análises que devem ser realizadas para garantir a minimização dos riscos (OIE, 2009).

Neste sentido, os artigos 11.6.24 a 11.6.26 relatam as análises, respectivamente, para importação de farinhas de carne e ossos e torresmos, importação de bovinos e importação de produtos de origem animal potencialmente contaminados.

a) Farinha de carne e ossos

Deve ser conduzida avaliação sobre a importação do produto, quantidade, origem, processamento para inativação ou redução da infectividade.

b) Bovinos

Na avaliação de difusão do Código Terrestre, a importação de bovinos vivos é considerada como a mais relevante dentre as diversas espécies animais, ainda que estejam sendo conduzidas investigações que podem comprovar o envolvimento de outras espécies.

Devem ser considerados os países de origem, métodos de criação e alimentação, finalidade das importações, espécies e aptidão dos animais importados e idade de abate dos animais.

c) Produtos de origem animal

A avaliação de difusão deve considerar a espécie, idade de abate e aptidão dos animais dos quais derivaram os produtos, quantidades importadas, país de origem e sua situação em relação à EEB, modo de criação e alimentação dos animais cujo produto tenha sido derivado e finalidade do produto importado.

Em todos os casos as comprovações devem ser feitas por meio de documentação que embasem as avaliações. Adicionalmente para todas as mercadorias avaliadas deve ser descrito o uso final aplicado às importações.

3.3.1.11 Avaliação de risco: exposição ao agente

Deve consistir na avaliação da probabilidade de exposição dos bovinos ao agente da EEB. Para tanto, deve ser considerada a situação epidemiológica quanto a EEB, possível reciclagem e amplificação do agente por meio do consumo por bovinos de farinhas de carne e ossos ou torresmos derivados de ruminantes, origem e uso da carcaça de ruminantes, subprodutos e despojos de abatedouros, parâmetros dos sistemas de processamento de despojos, métodos de preparação de alimentos para bovinos e entrada em vigor e cumprimento das proibições relativas à alimentação dos animais, bem como das medidas destinadas a evitar a contaminação cruzada dos alimentos para animais.

Quanto ao uso de farinha de carne e ossos, considerando o período de incubação da doença, caso possa ser comprovado que a farinha de carne e ossos e torresmos ou produtos contaminados por estes não tenham sido fornecidos aos bovinos nos últimos 8 anos, então este risco associado pode ser desconsiderado (OIE, 2009).

Os materiais de risco, advindos de tecidos do SNC e sistema reticuloendotelial, devem ser analisados sob a perspectiva de que animais clinicamente saudáveis, no transcorrer do período de incubação, podem ser julgados aptos para consumo humano e animal. Portanto sua autorização ou não de uso, remoção ou processamento devem ser abordados, inclusive nas linhas de produto para alimentação de monogástricos, caso estes animais recebem estes produtos em sua alimentação.

3.3.1.12 Relevância do capítulo 11.6 do Código Sanitário dos Animais Terrestres

Concluindo as considerações propostas pelo capítulo 11.6 – Encefalopatia Espongiforme Bovina do Código Terrestre, os riscos identificados na etapa de avaliação de risco devem receber as medidas de gestão apropriadas que visem minimizá-los.

Os conhecimentos acerca da EEB têm sido atualizados à medida que se tornam disponíveis mais informações técnicas e científicas. As próprias versões do Código Terrestre são demonstrações disto, tendo em vista a revisão do capítulo referente à doença a cada nova edição. Como bibliografia de referência internacional, o Código Terrestre deve ser entendido como guia de um país membro ao estruturar suas atividades de defesa sanitária relacionada à EEB, mesmo que haja eventuais discordâncias técnicas pontuais do país membro. Medidas mais restritivas podem ser adotadas quando tecnicamente embasadas.

3.3.2 Manual de Testes Diagnósticos e Vacinas para Animais Terrestres

O Manual de Testes Diagnósticos e Vacinas para Animais Terrestres (ou Manual Terrestre) é a bibliografia de referência em diagnósticos da OIE (OIE, 2008).

Os métodos estabelecidos nesta obra são resultado do entendimento dos países membros quanto às técnicas que devem ser utilizadas para fins de garantia sanitária que seja aceita internacionalmente.

O capítulo 2.4.6 do Manual Terrestre estabelece que para a EEB a escolha dos métodos diagnósticos pode variar conforme o objetivo esperado (OIE, 2008). De qualquer forma, o uso de dois métodos diagnósticos consecutivos é recomendado para a confirmação de casos.

O rol de métodos listados é composto pelo exame histopatológico, Imunohistoquímica (IHQ), Western blot e por testes rápidos baseados em ELISA. A IHQ e Western blot são os métodos de eleição e devem ser utilizados como provas confirmatórias preferenciais. Os testes rápidos são indicados para a triagem, embora sejam aceitos como exames confirmatórios, respeitadas algumas condições como o uso de métodos rápidos diferentes na prova de triagem e na confirmatória. O exame histopatológico esteve relacionado estreitamente com a EEB desde sua primeira descrição, entretanto, como método diagnóstico, demonstra atualmente desvantagens em relação à IHQ. Ainda assim, o diagnóstico pode ser confirmado pelas lesões típicas da doença, embora seja recomendado empregar a IHQ ou Western blot para confirmar o diagnóstico.

3.3.3 Normas brasileiras relacionadas à Encefalopatia Espongiforme Bovina e análise frente às normas internacionais

Desde 3 de julho de 1934, com a promulgação do decreto 24.548 (BRASIL, 1934), a importação de animais, produtos e materiais que representem risco aos rebanhos animais é proibida. Este marco regulatório, ainda vigente, é o pano de fundo da normatização brasileira de defesa sanitária animal.

A edição de normas para a fundamentação legal do Estado quanto às ações necessárias em vigilância e defesa sanitária animal são de responsabilidade do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 2006a).

A evolução legal chegou mais recentemente aos Programas Nacionais de combate a doenças e rebanhos específicos, pois congrega todas as ações relacionadas em uma só Coordenação. Assim, estão estabelecidos o Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros e Outras Encefalopatias (PNCRH),

Programa Nacional de Sanidade Apícola (PNSAp), Programa Nacional de Sanidade Avícola (PNSA), Programa Nacional de Sanidade de Caprinos e Ovinos (PNSCO), Programa Nacional de Sanidade Suídea (PNSS), Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose (PNCEBT), Programa Nacional de Sanidade dos Equídeos (PNSE) e o Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa (PNEFA).

Os programas são conduzidos por Coordenações, as quais interagem com os diferentes setores do MAPA e eventualmente com outros órgãos de governo que de alguma forma relacionam-se com os objetivos a serem atingidos.

3.3.3.1 Histórico normativo

O marco regulatório da EEB no Brasil foi a Instrução de Serviço 01, de 31 de julho de 1990 (BRASIL, 1990), seguida pela IN 02, de 01 de julho de 1991 (BRASIL, 1991), substituída pela IN 01, de 24 de novembro de 1992 (BRASIL, 1992), que por sua vez foi substituída pela IN 02, de 8 de setembro de 1993 (BRASIL, 1993). Estas regulamentações iniciais refletiram as incertezas acerca da EEB no início da década de 90, como a preocupação com a importação de sêmen bovino que mais tarde provaria ser inócuo como veiculador do agente, sendo que neste período tratava-se a doença como exclusiva de animais, sem apresentar potencial zoonótico. Durante estes primeiros anos (1991 a 1996), as ações do governo, representadas por estas três Instruções Normativas, estiveram restritas ao controle de importações de animais e seus derivados de países com alta e baixa incidência de EEB. Este controle precoce das importações de risco, entretanto, mostrou-se útil, mais tarde, ao submeter as importações brasileiras à análise de risco de difusão do agente.

Após a divulgação de evidências que implicavam o agente da EEB com a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (WILL *et al.*, 1996), e como forma de internalizar no território brasileiro as decisões tomadas na 65ª Assembléia Geral do Comitê Internacional do Escritório Internacional de Epizootias – OIE, realizada em junho de 1997, o Governo Brasileiro editou a Portaria nº 516 publicada em 11 de dezembro 1997 (BRASIL, 1997a) que declarou o Brasil livre de Encefalopatia Espongiforme Bovina, obrigando a notificação às autoridades de sua ocorrência ou suspeição.

Esta norma também determinou a necessidade de identificação do perigo potencial da introdução da doença e a implantação de análise de risco, incluindo nesta análise a importação de animais vivos e seus produtos e subprodutos.

Desde 1997, ficou estabelecida, portanto, a realização de análise de risco, estipulada pela OIE, bem como a proibição de alimentar ruminantes com proteínas provenientes dessas espécies, exceto proteínas lácteas. Estas duas medidas, tomadas logo no princípio, minimizaram os riscos associados à EEB, considerando o papel central que desempenham na epidemiologia da doença.

É possível concluir que a Portaria 516 (BRASIL, 1997) iniciou um ciclo de normatizações, compostas por instruções normativas e portarias, em que a EEB passou a ser tratada como a entidade epidemiológica complexa que é e que precisa ser compreendida e prevenida por diferentes setores institucionais.

3.3.3.2 Relação da raiva dos herbívoros e EEB

O PNCRH, desde a homologação da Instrução Normativa N^o5, de 1^o de março de 2002 (BRASIL, 2002a), passou a ter sob sua responsabilidade as Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis. Esta regulamentação e, antes dela, a Portaria 516 de 9 de dezembro de 1997 (BRASIL, 1997), evidenciaram a necessidade de sistematizar as medidas praticadas nacionalmente. Mais do que isto, potencializaram as ações de controle do Estado devido ao estreito relacionamento da EEB com a raiva dos herbívoros.

A raiva, com seu caráter endêmico no território brasileiro, vêm sendo combatida oficialmente, em nível governamental, desde o primeiro decreto de defesa sanitária animal (MAPA, 1934). A sua difusão e o seu envolvimento com todos os atores relacionados à sanidade do rebanho bovino nacional são extensos. Portanto, a sinergia entre os sistemas de vigilância da raiva e da EEB é evidente na atual condição brasileira e apresenta muitos benefícios. Possivelmente o maior destes seja o fácil acesso a amostras de animais suspeitos para EEB (que correspondem à classe de melhor pontuação no programa de vigilância da doença, conforme FIGURA 07), provenientes de amostras negativas para raiva.

3.3.3.3 Sistema de vigilância

O sistema de vigilância para a EEB foi instituído pela Instrução Normativa nº 18, de 15 de fevereiro de 2002 (BRASIL, 2002b). Este dispositivo descreve apenas 3 das 4 classes estabelecidas pelo Código Terrestre de categorias de risco: suspeitos clínicos; animais submetidos ao abate de emergência, em decúbito ou acometidos de doenças depauperantes; e animais de abate de rotina. Portanto a categoria de animais encontrados mortos nas propriedades rurais não foi contemplada.

De forma contraditória à norma, porém no sentido de atender aos grupos epidemiológicos definidos pelo Código Terrestre, o grupo dos animais encontrados mortos está presente no relatório encaminhado para a OIE (MAPA, 2009), conforme pode ser observado na TABELA 01 e, portanto, não deve ser entendido como uma falha do sistema amostral prático, mas sim como lapso do arcabouço legal.

As amostras das categorias de abate de emergência e de abate de rotina provêm exclusivamente de animais abatidos em estabelecimento sob Inspeção Federal, o que restringe o valor da distribuição estatística, uma vez que as populações abatidas em estabelecimentos sob fiscalização estadual e municipal são diferentes.

De modo geral, as condições sanitárias dos animais abatidos nos abatedouros estaduais e municipais são inferiores aos dos abatidos sob inspeção federal (PICCHI, 1998), e onde freqüentemente são abatidos animais de aptidão leiteira em final de vida produtiva, categoria de alta especificidade relativa para EEB nos países que relataram casos da doença (PRINCE *et al.*, 2003). Ainda, devido à fiscalização não permanente ou deficiente destes estabelecimentos e à falta de previsão legal de colheita de encéfalos pelos governos estaduais e municipais, os casos de animais em abate de emergência não são direcionadas para a amostragem.

A IN 18 de 2002 apresenta ainda a definição de suspeito clínico: “*Animais com sinais clínicos de distúrbios nervosos ou alterações comportamentais de evolução subaguda, com evolução clínica igual ou superior a 15 dias*” (BRASIL, 2002b). Esta conceituação é importante por permitir um enquadramento mais preciso nas diferentes categorias de delineamento e por fornecer subsídio para os atores relacionados com a detecção da doença, em especial médicos veterinários e pecuaristas, no sentido de identificar potenciais casos de EEB. Quanto ao conceito

em si pode ser considerado inespecífico e bastante amplo, entretanto, esta amplitude pode ser entendida como um fator positivo, pois tende a evitar que casos cuja manifestação clínica seja mais discreta passe despercebida e não seja submetida aos exames laboratoriais. Neste sentido, Konold *et al.* (2005) afirmam que diversos conceitos de suspeitos clínicos sugeridos na literatura internacional são equivocados por restringirem o conjunto de sinais que seriam relacionados aos animais afetados pela EEB.

Ainda quanto ao conceito emitido pela IN 18 de 15 de fevereiro de 2002, cabe analisá-lo no contexto de diagnóstico de doenças nervosas de ruminantes no Brasil: Barros (2009) baseado nos dados obtidos de 6.706 bovinos necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da UFSM, dos quais 655 (9,76%) apresentaram lesões do Sistema Nervoso Central, concluiu que há um extenso rol de enfermidades do Sistema Nervoso Central que acomete bovinos no Brasil e sendo assim, ao definir um conceito de suspeito para EEB bastante amplo evita-se a exclusão do sistema de vigilância dos casos suspeitos que poderiam ser negligenciados por más interpretações dos sinais neurológicos, especialmente considerando a realidade da clínica de ruminantes no Brasil, na qual nem sempre está presente o médico veterinário.

A limitação importante introduzida pelo conceito oficial é o prazo de 15 dias de evolução clínica, que diferencia de forma prática a raiva da EEB, considerando que o período mínimo de evolução desta última é de 3 semanas antes da morte (RECH, 2007). Ainda assim, os casos negativos de raiva sempre são encaminhados para diagnóstico da EEB (BRASIL, 2002b) e para fins de pontuação no sistema de vigilância são contados como suspeitos clínicos (MAPA, 2009).

O sistema de vigilância brasileiro adicionou, por meio da IN 8 de 13 de fevereiro de 2001 (BRASIL, 2001a) o grupo de animais importados de países de risco como componentes compulsórios da análise laboratorial para EEB. Posteriormente a IN 18, de 15 de dezembro de 2003 (BRASIL, 2003a) substituiu a IN 8, esclarecendo os procedimentos de coleta de material e destruição a serem realizados no final da vida produtiva do animal importado. Apesar de não constituir demanda específica do Código Terrestre (OIE, 2009), a sujeição deste grupo à análise laboratorial influi positivamente na análise de risco, em especial no componente de difusão do agente.

A credibilidade dos resultados das análises é essencial para a vigilância e

neste sentido a IN 15 de fevereiro de 2002 (BRASIL, 2002) estabeleceu requisitos mínimos para credenciar laboratórios para o diagnóstico. A norma contempla estrutura mínima necessária para realizar o exame histopatológico, sendo que resultados positivos, suspeitos ou duvidosos devem ser encaminhados para o laboratório de referência. Ainda sujeita os laboratórios credenciados a auditorias oficiais, seguindo o modelo de administração pública gerencial em que o Governo age como supervisor e regulamentador, e não executor das ações. Em 27 de fevereiro de 2004, foi publicada a Instrução Normativa 18 (BRASIL, 2004a), que definiu os requisitos de qualidade para efeito de credenciamento e monitoramento de laboratórios para o diagnóstico das encefalopatias espongiiforme transmissíveis por meio da técnica de imunohistoquímica.

A fundamentação legal para diagnóstico deve ser analisada à luz do Manual de Testes Diagnósticos e Vacinas para Animais Terrestres e da informação científica disponível. O material a ser analisado, segundo a norma brasileira, deve ser o bulbo na altura do óbex. Esta região consagrou-se como de eleição após extensa avaliação das diversas regiões encefálicas de animais positivos (GAVIER-WIDÉN, 2005) e a OIE passou a recomendar que fosse adotada como padrão para o diagnóstico (OIE, 2008), entretanto, recomenda-se que nos países indenes ou de baixa incidência os casos clínicos suspeitos sejam objeto de análise mais criteriosa que inclua diversas áreas do encéfalo. Como discutido anteriormente, casos de animais com sinais neurológicos que testaram negativo para raiva compõe a maior fração das amostras submetidas ao diagnóstico da EEB e, tanto nestes casos como nas demais coletas de material nervoso para diagnóstico de doenças do SNC de bovinos, é oficialmente recomendada a coleta de diferentes regiões encefálicas (BARROS, 2003).

No contexto mais amplo do diagnóstico de doenças neurológicas de bovinos, estudo brasileiro indicou que 26,63% dos animais que apresentaram sinais neurológicos não puderam receber diagnóstico laboratorial devido a ausência de lesões (SANCHES *et al.*, 2000), enquanto que trabalhos semelhantes indicaram valores de 57,5% na Inglaterra (MCGILL E WELLS, 1993) e 43,11% na Escócia (JEFFREY, 1992). Com isso, conclui-se que a abordagem diagnóstica só está completa com a avaliação epidemiológica e clínica bem executada. Portanto, as autoridades sanitárias devem lançar mão de esforços no sentido de conscientizar e treinar os envolvidos com a identificação dos casos suspeitos.

No Brasil a necessidade de suprir os envolvidos com informações sobre a EEB tem sido atendida de formas diversas por meio de treinamentos e debates sobre o tema nos diferentes setores relacionados. De forma institucional, os cursos de diagnóstico e controle de brucelose e tuberculose (obrigatórios para Médicos Veterinários que atuam nestas doenças) possuem carga horária compulsória para tratar sobre as encefalopatias espongiformes transmissíveis (BRASIL, 2006b).

Quanto aos métodos oficiais, o Governo do Brasil utiliza o exame histopatológico e a imunohistoquímica (IHQ) como padrões (BRASIL, 2002c; BRASIL, 2004). Ambos são declarados como válidos e aceitos, entretanto é relevante considerar que 5% dos casos suspeitos clínicos negativos na histopatologia são diagnosticados como positivo pela técnica de IHQ, a qual é considerada como método de escolha (OIE, 2008). Nos casos de amostras autolisadas, o exame histopatológico não pode ser aplicado devido à perda da característica morfológica do tecido nervoso. Este tipo de amostra é comum naqueles animais que são encontrados mortos nas propriedades e nos quais, portanto, a amostra não foi submetida imediatamente à fixação.

Outros métodos diagnósticos, em especial as provas rápidas baseadas na técnica de ELISA, não foram debatidas na legislação nacional devido ao *status* indene do rebanho nacional, diferente dos países europeus onde foi verificada a doença e as provas rápidas são utilizadas na rotina de abate (EU, 2001). De qualquer modo a proposição de um plano nacional de emergência que contemple adoção de controles que incluam testes rápidos em abate de rotina poderia evitar perdas na eventual ocorrência da doença, além de pesar positivamente na análise do sistema brasileiro de controle da EEB.

Na TABELA 01 é possível observar que o total de pontos obtidos no sistema brasileiro de vigilância é 5 vezes maior que o mínimo estabelecido pela OIE (FIGURA 06).

TABELA 01 – PONTUAÇÃO OBTIDA PELO SISTEMA DE VIGILÂNCIA DE EEB NO BRASIL DE 2002 A 2008

Período 2002 - 2008								
Subpopulação Monitorada								
	Suspeito Clínico	Pontos	Abate de rotina	Pontos	Abate de Emergência	Pontos	Animais caídos	Pontos
≥2 e <4 anos	2.559	665.340	1.879	187,9	7.402	2.960,8	188	37,6
≥4 e <7 anos	1.231	923.250	2.565	513	2.781	4.449,6	116	104,4
≥7 e <9 anos	309	67.980	298	29,8	190	133	73	29,2
≥9 anos	304	13.680	1.256	0	232	46,4	57	5,7
Subtotal	4.403	1.670.250	5.998	730,7	10.605	7.589,8	434	176,9
Total Pontos				1.678.747,4				

FONTE: MAPA (2009)

A distribuição espacial das amostras ainda necessita melhor tratamento (GOTELIPE, 2006). Ilustrando este fato, é possível observar na TABELA 02 que a distribuição das amostras pelas regiões brasileiras é desigual em relação à proporção da população bovina. Assim, 64,48% das amostras foram provenientes da Região Centro-Oeste que possui apenas 33,79% da população bovina do país, enquanto 1,76% das amostras no período de 2002 a 2008 foram provenientes do nordeste que possui 13,66% da população bovina nacional.

TABELA 02 – DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS TESTADAS DE 2002 A 2008 POR REGIÃO BRASILEIRA

Região	População Bovina	% do total da população bovina	Amostras testadas	% do total de amostras testadas
Norte	40.863.970	20,47%	1.458	9,44%
Nordeste	27.273.432	13,66%	272	1,76%
Centro-oeste	67.453.081	33,79%	9.957	64,48%
Sudeste	37.486.209	18,78%	2.338	15,14%
Sul	26.535.321	13,29%	1.417	9,18%
Total	199612013	100%	15.442	100%

FONTE: MAPA (2009)

Em resumo, é correto afirmar que a estrutura de vigilância da EEB no Brasil é apropriada e atende aos requisitos internacionais, mas o delineamento amostral ainda é baseado em animais que são abatidos em estabelecimentos sob fiscalização federal (e, portanto, na distribuição territorial destes estabelecimentos), em detrimento de fatores mais relevantes como a distribuição das populações bovinas no país e tipos de produção bovina (leite x corte, extensiva x intensiva, etc.).

3.3.3.4 Importação de ruminantes, produtos e subprodutos

Na análise de risco de difusão do agente da EEB, as importações de animais e produtos potencialmente contaminados ocupam papel central. Excluindo a possibilidade da ocorrência de casos esporádicos (NICHOLSON *et al.*, 2008), virtualmente esta é única forma de um país indene ter introduzido o agente em suas fronteiras.

Durante a análise de risco de difusão, o estudo do histórico da normatização de um país é relevante tratando-se de doenças com período de incubação longo, como é o caso da EEB (PRINCE *et al.*, 2003). Na FIGURA 08 é apresentada a sucessão das normas brasileiras relativas às importações de animais e produtos de risco.

Norma:	Vigência:	Substituída por:	Síntese:
IS 01	31 de julho de 1990	IN 02 de 1991	Proíbe importação de bovinos de países que registram EEB.
IN 02	01 de julho de 1991	IN 01 de 1992	Define países de alta e baixa incidência e as importações permitidas e proibidas destes países.
IN 01	24 de novembro de 1992	IN 02 de 1993	Atualiza lista de países de alta e baixa incidência e exclui restrição na importação de sêmen e bovinos.
IN 02	08 de setembro de 1993	Substituída tacitamente pela IN 06 de 2001.	Atualiza lista de países de alta e baixa incidência e exclui restrição na importação de carnes congeladas dessosadas.
IN 06	1º de fevereiro de 2001	IN 15 de 2001	Proíbe importação e uso de proteínas e gorduras na alimentação animal.
IN 15	17 de julho de 2001	IN 07 de 2004	Proíbe importação de ruminantes, embriões de ruminantes e produtos derivados destes. Restringe a proibição do uso de proteína e gordura apenas aos ruminantes.
IN 07	17 de março de 2004	IN 49 de 2008	Exclui a proibição de importação de embriões de ruminantes. Proíbe a importação de todo produto de origem animal destinado a alimentação animal proveniente de países que registraram casos autóctones.
IN 49	15 de setembro de 2008	Vigente	Institui categorização de risco da OIE no Brasil e matriz decisória de importação.

FIGURA 08 – NORMAS BRASILEIRAS SOBRE IMPORTAÇÃO DE MERCADORIAS DE RISCO PARA EEB
 FONTE: O autor (2010)

A relevância do controle das importações de risco ficou evidenciada logo nas primeiras legislações sobre a EEB: Instrução de Serviço 01 de 1990 (BRASIL, 1990) e Instruções Normativas 02 de 1991 (BRASIL, 1991), 01 de 1992 (BRASIL, 1992) e 02 de 1993 (BRASIL, 1993). Na ausência de uma classificação de risco, a década de

90 foi marcada pela restrição de importações baseadas na incidência oficial de casos de EEB. Sob o prisma das informações disponíveis atualmente, as medidas determinadas à época podem ser consideradas suficientes, pois restringiram desde o início a entrada de todos os elementos de risco, em concordância com o que é modernamente estabelecido pela OIE (OIE, 2009). As restrições iniciaram bastante amplas em 1991 e à medida que mais informações tornaram-se disponíveis elas foram redimensionadas.

De modo geral, as autoridades envolvidas na elaboração de normas concordam que as medidas restritivas devem ser baseadas em análises objetivas e cientificamente válidas. Entretanto, há casos em que a falta de informações confiáveis duela com as pressões sociais que desejam fazer uso de um produto ou tecnologia. Nesses casos têm sido desenvolvido o princípio da precaução, cuja tônica é a de evitar eventos para os quais não se conheça os potenciais efeitos adversos (BERENDS *et al.*, 2009). Neste sentido é que as normas brasileiras relativas à importação de produtos de risco para EEB podem ser consideradas satisfatórias.

Em 2001, a Instrução Normativa 06 de 1º de fevereiro estabeleceu a proibição do uso, produção, comercialização e importação de proteínas e gorduras para alimentação animal (Artigo 1º). Entretanto, desprende-se da leitura do texto desta norma que houve erro na publicação da mesma: o Artigo 2º diz “...*Proibir a importação de qualquer fonte de proteínas e gorduras de mamíferos destinada à alimentação de **outras espécies**, quando procedentes de países com registro de EEB*” (BRASIL, 2001b, grifo nosso). Com isto, é possível deduzir que as proibições amplas (que incluem a proibição do uso destes produtos na alimentação animal) do Artigo 1º referiam-se aos ruminantes e somente a restrição de importação proteínas e gorduras de países com registro de EEB, conforme artigo 2º, referia-se a todas espécies animais. Corroborando com esta idéia, a Instrução Normativa 15 de 17 de julho de 2001 (BRASIL, 2001c) substituiu a IN 06 de 2001 e determinou que a proibição do uso de proteínas e gorduras de mamíferos fosse limitada a alimentação de ruminantes.

A IN 15 de 2001 ainda retomou o assunto do controle da importação de ruminantes, estabelecendo a proibição da importação destas espécies e dos seus embriões e produtos derivados de países que registraram casos de EEB. Portanto até 2001 as restrições de importações limitavam-se apenas aos dados oficiais de incidência de EEB dos países exportadores, porém com a amplificação espacial de

casos esta forma de abordagem deixou de ser eficaz e aumentou a demanda por uma classificação de risco. Neste sentido, em 2002, com a publicação da Instrução de Serviço DDA N° 22 de 23 de setembro de 2002 (BRASIL, 2002d), passou a vigorar a primeira classificação de risco para EEB no Brasil e que desde então serviu de base para análise das importações brasileiras que pudessem representar risco (ver subseção 3.3.1.5 – Sistemas de Classificação de Risco).

A Instrução Normativa 07 de 17 de março de 2004 (BRASIL, 2004b) substituiu a IN 15 de 2001, autorizando a importação de embriões de ruminantes tendo em vista a conclusão dos estudos relacionados ao risco envolvido com sua importação. Por outro lado, a restrição passou a vigorar para todos os produtos de origem animal destinados à alimentação de qualquer espécie animal quando oriundos de países que registraram casos autóctones e demais países considerados de risco.

Neste ponto da evolução legal relativa às importações de risco para a EEB houve a separação sobre as regras relativas à importação e sobre uso de ingredientes na alimentação animal. Simultaneamente à IN 07 de 2004 foi publicada a IN 08 de 2004, a primeira trata de importações e a segunda, ainda vigente, trata da produção, comercialização e uso de produtos de risco. Até então (IN 15 de 2001), essas regulamentações eram definidas na mesma norma, que em certa medida conferia menos flexibilidade para as mudanças que fossem necessárias.

Por fim, as importações que representem algum risco passaram a ser regulamentadas pela Instrução Normativa 49 de 15 de setembro de 2008 (BRASIL, 2008a), que substituiu a IN 07 de 2004. Esta norma internalizou os conceitos divulgados pela OIE, adotando o sistema de 3 níveis de categorias de risco e divulgou matriz (FIGURA 09) para análise de autorização de importações composta pela categoria de risco do país exportador e da categoria de risco do produto a ser importado.

Risco produto	Risco país		
	I	II	III
I	R	R	P
II	A	R	P
III	A	A	R

FIGURA 09 – MATRIZ DE ANÁLISE DE RISCO DE IMPORTAÇÕES

FONTE: BRASIL (2008)

Decisão:

- P: Importação proibida.
- R: Importação sujeita a restrição e controle de integridade do produto, de acordo com as exigências sanitárias solicitadas pelo MAPA.
- A: Importação autorizada, de acordo com as exigências sanitárias solicitadas pelo MAPA.

Risco país:

- Categoria I: países com risco insignificante para a EEB.
- Categoria II: países com risco controlado para a EEB.
- Categoria III: países com risco indeterminado ou desconhecido para a EEB.

Risco produto:

- Categoria I:
 - Ruminantes vivos;
 - Produtos e subprodutos de ruminantes, inclusive os utilizados como ingredientes em alimentos para animais, com exceção daqueles compostos exclusivamente pelos produtos listados na categoria III a seguir;
 - Produtos veterinários que contenham em sua composição insumos oriundos de ruminantes, com exceção daqueles compostos exclusivamente pelos produtos listados na categoria III a seguir;
 - Alimentos prontos para animais que contenham em sua composição produtos e ingredientes derivados de ruminantes, com exceção daqueles compostos exclusivamente pelos produtos listados na categoria III a seguir.
- Categoria II:
 - Produtos e subprodutos de origem animal de não ruminantes destinados à alimentação animal, com exceção daqueles compostos exclusivamente pelos produtos listados na categoria III a seguir;
 - Alimentos prontos para animais que contenham em sua composição produtos e ingredientes de origem animal, exceto quando derivados de ruminantes;
 - Insumos derivados de ruminantes para utilização em laboratórios;
 - Material contendo insumos de ruminantes para utilização em pesquisa científica e tecnológica com uso diverso de in vitro.
 - Resíduos da criação ou do abate de suínos e de aves.
- Categoria III:
 - Produtos incluídos no art. 5º desta Instrução Normativa;
 - Kits para provas de diagnóstico in vitro elaborado com insumos de ruminantes;
 - Material contendo insumos de ruminantes para utilização em pesquisa científica e tecnológica com uso exclusivo in vitro.

No sistema proposto, a categoria de produtos de risco II é composta por produtos de origem animal de espécies que não sejam ruminantes e possui restrições para que sua importação seja autorizada de países de risco controlado, entretanto esta restrição excede o conteúdo do Código Sanitário, o qual trata apenas de restrições de produtos derivados de bovinos ou ruminantes (OIE, 2009). De qualquer forma, as recomendações internacionais podem ser alteradas pelo países membros desde que justificada tecnicamente.

Outra discrepância entre a IN 49 de 2008 e o Código Terrestre é o que propõe o artigo 11.6.14 que trata das mercadorias que não devem ser objeto de comércio quando exportados a partir de países com risco controlado: tonsilas, íleo distal, encéfalo, olhos, medula espinhal, crânio e coluna vertebral (OIE, 2009). Estas mercadorias não constam como proibidas, a matriz de decisão de importações informa apenas que estão categorizadas como importações sujeitas a restrição e ao atendimento das exigências sanitárias feitas pelo MAPA. Nesse caso, a proibição poderá ainda ocorrer após análise do servidor responsável pela autorização da importação, portanto, em tese, não ocorre deficiência importante no controle atual de importações

Em resumo, sob a perspectiva histórica das normas brasileiras de importações, a análise de risco de difusão do agente da EEB é satisfatória: como demonstradas durante todo o período relevante as restrições impostas pelo governo brasileiro asseguraram a formação de barreira sanitária eficaz contra a introdução da EEB nas fronteiras nacionais. É possível afirmar que a legislação brasileira acompanhou as novidades científicas que foram sendo internalizadas pela OIE quanto ao risco relacionado aos produtos. A significativa introdução do conceito de classificação de risco representou avanço notável nas análises de importações, pois significou a adoção de postura que traduz mais fielmente o risco da importação.

3.3.3.5 Sistemas de classificação de risco

Desde a emergência epidemiológica provocada pela EEB, diversos países têm reconhecido a necessidade de estabelecer seus próprios status de risco para a EEB, bem como o status de seus parceiros comerciais envolvidos com o trânsito internacional de animais e produtos derivados que representem risco para a EEB.

A classificação tornou-se importante, pois possibilitaria a adoção de medidas domésticas apropriadas e melhor julgamento quanto ao comércio de produtos e animais (HEIM *et al.*, 2006).

No Brasil, até 2001, o critério para autorizar, restringir ou proibir importações relacionadas ao risco de introdução da EEB foi a incidência oficial de EEB do país exportador, ou seja, se o país exportador havia comunicado algum caso da doença (BRASIL, 2001c), porém este parâmetro isolado não constitui garantia suficiente. Ilustra esta afirmação o caso de bovinos importados do Canadá e EUA pelo Brasil antes que estes países informassem a ocorrência de casos em seus territórios e que posteriormente pesariam negativamente na análise de risco brasileira (MAPA, 2009).

Em 1999 foi estabelecida sistemática de avaliação dos países que registraram casos de EEB e que desejassem exportar para o Brasil. Este sistema foi instituído pela Instrução Normativa 06 de 26 de fevereiro de 1999 (BRASIL, 1999) que estipulou um questionário a ser respondido pelos países exportadores que subsidiaria análises de risco nas importações. Os requisitos brasileiros nesta norma derivaram das conclusões da OIE e do Comitê Científico da Comunidade Européia. Portanto, esta foi a primeira ação brasileira no sentido tornar a análise de importações melhor estruturada e baseada em fatores de riscos mais amplos.

As informações requisitadas por meio desta norma pelo Brasil, em 1999, representavam em muito a análise de risco que é aplicada ainda hoje para categorização de risco da OIE, com a importante ressalva de que atualmente os países oficialmente indenizados deixaram de representar segurança: o sistema moderno de categorias de risco está fundamentado nos controles e registros das medidas adotadas por um país e não somente na incidência de casos.

Em 23 de setembro de 2002 o Brasil adotou categorização de risco geográfico por meio da Instrução de serviço 22 (Brasil, 2002d), a qual classificou os países em 4 categorias de risco. Esta instrução representou a primeira norma de categorização brasileira, melhorando os níveis de garantia na análise de importações de ruminantes e produtos de risco.

Na seqüência, a Instrução Normativa 25, de 6 de abril de 2004 (BRASIL, 2004c) ampliou a categorização com a adoção do 5º grupo, de risco desconhecido para EEB. Esta novidade representa importante evolução do conceito de classificação, pois em muitos casos a auto-proclamação de um país como livre de EEB foi baseada somente na ausência de registros de EEB. Entretanto, o registro e

notificação de casos são afetados por muitas variáveis nacionais, incluindo a qualidade dos serviços veterinários, a infra-estrutura diagnóstica veterinária, o nível de conscientização do envolvidos e as influências econômicas e políticas (HEIM *et al.*, 2006). Sendo assim, a ausência de casos em um dado país pode representar apenas a inoperância das autoridades responsáveis.

A IN 25 de 2004 (BRASIL, 2004c) deve ser entendida em conjunto com a IN 07 de 2004 (BRASIL, 2004b), a qual estabeleceu restrições de importações de países que registraram casos autóctones e de outros países considerados de risco pela Secretaria de Defesa Agropecuária. Portanto a primeira norma definiu os países de risco por meio da categorização de risco, permitindo o fiel cumprimento da segunda.

Por fim, a Instrução Normativa 49, de 15 de setembro de 2008 (BRASIL, 2008a), fixou as categorias estabelecidas pela OIE no Código Terrestre na normatização brasileira, a saber: risco insignificante, controlado e indeterminado. A partir da publicação desta norma, a classificação dos países deixou de ser feita pela autoridade sanitária brasileira, passando a ser adotada a classificação dinâmica da OIE. Neste texto foi criada também a *Matriz de decisão para importação de animais, produtos e subprodutos de origem animal, considerando o risco para a EEB* (FIGURA 09), conforme discutida anteriormente, unindo na mesma norma a categorização de risco e as regras para importação.

3.3.3.6 Controle de animais importados

Apesar dos controles legais discutidos anteriormente sobre a importação de bovinos, a propagação mundial de casos de EEB, o longo período de incubação da doença e as mudanças na classificação de risco criaram a necessidade de estabelecer controle sobre animais importados de países cujo status tenha sido alterado. Os casos mais emblemáticos foram dos bovinos importados dos Estados Unidos e Canadá, países os quais relataram a EEB em seus territórios.

No sentido de melhorar o controle destes animais, a Instrução Normativa 08, de 13 de fevereiro de 2001 (BRASIL, 2001a) proibiu a comercialização, transferência para outro estabelecimento de criação e o abate de bovinos e bubalinos importados de países onde houve registro de ocorrência de EEB, como também dos países considerados de risco desta doença, sem prévia autorização do serviço oficial de

defesa sanitária animal. Esta norma estabeleceu também que ocorrendo a morte dos animais mencionados, o proprietário somente poderá enterrá-los ou destruí-los após comunicação ao serviço oficial de defesa sanitária animal e prévia autorização deste, que realizaria os procedimentos técnicos recomendados e que finda a vida reprodutiva, estes animais importados deveriam ser sacrificados e destruídos mediante indenização do Governo Federal.

Mais tarde, a Instrução Normativa 18, de 15 de dezembro de 2003 (BRASIL, 2003a), substituiu a IN 08 de 2001, incluindo bubalinos importados e aprovando os procedimentos técnicos a serem adotados por ocasião do sacrifício e indenização dos animais.

O controle de animais importados de países cujo status sanitário relativo à EEB seja alterado negativamente é essencial dentro das medidas de defesa sanitária (MORLEY *et al.*, 2003). Tendo em mente o longo período de incubação da doença, a análise de risco deve levar em conta um período de observação dos fatores de risco de até oito anos. Neste caso, animais importados desde 2002 devem ser controlados.

Neste sentido, a Instrução de Serviço 22, de 23 de setembro de 2002 (BRASIL, 2002d), estabeleceu o rastreamento e monitoramento de animais de risco e registro dos descendentes. Posteriormente as Instruções Normativas 59, de 30 de julho de 2003 (BRASIL, 2003b), e 17 de 13 de julho de 2006 (BRASIL, 2006c), trataram de submeter todos os bovinos e bubalinos importados ao Sistema Brasileiro de Identificação e Certificação de Origem Bovina e Bubalina (SISBOV) assim, animais importados de países que eventualmente registrem casos de EEB poderão ser localizados rapidamente e submetidos aos controles necessários.

3.3.3.7 Alimentação de Ruminantes

A inspeção e a fiscalização de produtos destinados à alimentação animal são obrigatórias no Brasil desde 1974 quando foi publicado o Decreto 6.198, de 26 de dezembro de 1974 (BRASIL, 1974). Considerando a epidemiologia da EEB, o controle sobre a alimentação de ruminantes assume papel central ao evitar que ocorra a amplificação do agente nos sistemas produtivos.

Garantido o controle do estado sobre a alimentação animal, as primeiras ações específicas para a EEB foram as Portarias 365, de 03 de julho de 1996

(BRASIL, 1996), e 290, de 16 de julho de 1997 (BRASIL, 1997b), que determinaram que ruminantes não fossem alimentados com proteínas de origem de animais destas espécies, sendo que a segunda excluía as proteínas lácteas desta proibição. Foi também estabelecido que os rótulos dos alimentos para outros animais que não ruminantes e que contenham em sua composição fontes de proteína e gordura proibidas devem constar a expressão “*Uso proibido na alimentação de ruminantes*”.

Ampliando a restrição alimentar, as Instruções Normativas 06, de 1º de fevereiro de 2001 (BRASIL, 2001b), e 15, de 17 de julho de 2001 (BRASIL, 2001c), proibiram o uso de proteína de origem de mamíferos na alimentação de ruminantes.

Em seguida, a Instrução Normativa 08, de 25 de março de 2004 (BRASIL, 2004d), proibiu em todo o território nacional a produção, a comercialização e a utilização de produtos destinados à alimentação de ruminantes que contenham em sua composição proteínas e gorduras de origem animal, tornando a restrição mais ampla e incluindo assim algumas importantes fontes de proteínas como cama de aviário, resíduos da criação de suínos, farinha de vísceras de aves e farinhas de peixes.

Esta restrição excede as recomendações expressas no Código Terrestre, que dizem respeito aos controles de ruminantes e produtos derivados destes (OIE, 2009). Entretanto, estruturas homologas ao PrP foram descritas em aves, reptéis, anfíbios e peixes, embora o grau de similaridade seja baixo, inferiores a 30% (MÁLAGA-TRILLO *et al.*, 2011). Também é relevante considerar a persistente infectividade de diversos tecidos de peixes inoculados com agentes da EEB e Scrapie (INGROSSO *et al.*, 2001).

Há variação entre os países no que diz respeito às restrições alimentares: países como Paraguai não restringem o uso de proteínas derivados de pescados e resíduos da suinocultura e avicultura, outros restringem apenas os resíduos de aves, como a Argentina (REYNA, 2007) e há casos de restrição geral como o Brasil (BRASIL, 2004d). A União Européia, por sua vez, proibiu o uso de proteína de mamíferos para alimentação de ruminantes (UE, 1999). As autoridades sanitárias que empregam restrições ou proibições mais severas baseiam suas ações no princípio da precaução, o qual determina que o uso de um produto ou tecnologia só seja autorizado quando o risco for conhecido (BERENDS *et al.*, 2009).

Entretanto a adoção de normas proibitivas não é suficiente para garantir seu fiel cumprimento. Portanto, o Estado utiliza sua prerrogativa de fiscalização e poder

de polícia para certificar sua eficaz adoção pelas partes envolvidas. Assim, a Norma Interna DSA 01, de 17 de maio de 2005 e, posteriormente, a Instrução Normativa 41, de 8 de outubro de 2009 (BRASIL, 2009) criaram procedimentos de amostragem de alimentos para ruminantes em propriedades rurais. As amostras são submetidas a análise microscópica para detecção de subprodutos de origem animal (BARROS; MARQUES, 2003). Ainda, a autoridade sanitária atua passivamente por meio de denúncias. Animais que potencialmente tenham consumido proteína de origem animal devem ser abatidos e o material de risco específico para Encefalopatia Espongiforme Bovina deve ser destruído.

Se os produtores, no final da cadeia produtiva, estão sujeitos aos procedimentos de amostragem, as indústrias fabricantes de alimentos para animais devem estar registradas no MAPA e cumprir a regulamentação do setor. Neste sentido, a Instrução Normativa 15, de 29 de outubro de 2003 (BRASIL, 2003c), regulamentou a produção de alimentos para animais a partir de resíduos de animais. Em 2008, a Instrução Normativa 34, de 28 de maio de 2008 (BRASIL, 2008b), atualizou os procedimentos que estes estabelecimentos devem seguir, que inclui em especial, as Boas Práticas de Fabricação e parâmetros mínimos de esterilização dos resíduos: temperatura de 133 °C, por 20 minutos e 3 bar de vapor saturado, aplicados em partículas de com no máximo 5cm.

Estas recomendações atendem o preconizado pelo artigo 11.6.19 do Código Terrestre (OIE, 2009), sendo os parâmetros recomendados para diminuir a transmissibilidade do agente, mas o programa normativo deve considerar que esta redução, embora bastante efetiva, está limitada a 98% de eficácia (TAYLOR *et al.*, 1998).

É importante notar que este procedimento é utilizado também em alimentos destinados a não ruminantes que contenham proteína de ruminantes em sua composição, evitando que, em caso de contaminação cruzada acidental ou intencional, na indústria ou no campo, ruminantes ingiram estes produtos.

Por fim, o sistema de normas brasileiro prevê por meio dos Memorandos Circulares CGI/DIPOA 02/2005 e 06/2005 que os materiais de risco específico (MRE) devem ser destruídos quando não destinados à exportação, ao consumo humano ou à fabricação de medicamentos e cosméticos. Os materiais incluídos nesta definição, segundo o Memorando Circular CGI/DIPOA 06/2005, vigente, são: encéfalo, olho, tonsilas, medula espinhal e parte final do intestino delgado (íleo) de bovinos de

qualquer idade e encéfalo, olho, tonsilas, baço e medula espinhal de ovinos e caprinos de qualquer idade.

As definições das normas brasileiras são omissas em relação ao crânio e à coluna vertebral que, segundo o Código Terrestre, são definidos como MRE também. Ainda, a OIE prevê que todos os materiais de risco específico não sejam comercializados a partir de países classificados como de risco controlado, como o Brasil. O MAPA autoriza a exportação destes produtos (conforme Circulares citadas anteriormente) e a análise de risco brasileira pode ser prejudicada caso não possam ser demonstrados controles eficazes que garantam que estas mercadorias não tenham entrado na cadeia produtiva dos bovinos.

3.4 CONCLUSÃO

Ao traçar um paralelo entre as normas internacionais e brasileiras relacionadas à EEB é possível afirmar que a legislação nacional seguiu as recomendações da OIE, adaptando as normas rapidamente à medida que novas informações foram disponibilizadas. As proibições na importação de mercadorias de risco adotadas a partir de 1990 foram decisivas para garantir a diminuição do risco potencial e o refinamento no controle das importações com a adoção de classificações de risco em 2002 também contribuíram neste sentido. Após os casos de importação de bovinos do Canadá e EUA, o sistema de rastreabilidade brasileiro evoluiu no sentido de garantir que animais importados de países cujo status sanitário mude posteriormente à importação sejam localizados e controlados rapidamente. As ações relacionadas ao combate da raiva dos herbívoros permearam as atividades de defesa sanitária da EEB no Brasil, garantindo maior eficácia no sistema de vigilância nacional. As restrições na alimentação de ruminantes a partir de 2001 foram bastante amplas quando comparadas com outros países, incluindo proibição de fontes protéicas de todas as espécies e não apenas de ruminantes. O uso de produtos de risco específico na alimentação humana e exportação permanece autorizado e deve ser controlado para evitar desvios de finalidade e aumento do risco de exposição da população bovina.

4 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO DE DIFUSÃO RELACIONADOS À ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA NO BRASIL

RESUMO

Os países membros da Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) devem conduzir análise de risco relativa à probabilidade do agente da Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) ser introduzido em seus territórios e os resultados obtidos subsidiam a classificação de risco. O presente trabalho compilou e analisou as importações brasileiras de bovinos e produtos derivados no período de 2002 e 2009, conforme protocolo da OIE, no intuito de identificar riscos potenciais das mercadorias internalizadas. Para tanto, foram utilizados os dados de tipo, volume e origem das importações e índices mundiais de incidência da EEB disponibilizados pelo Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e pela própria OIE. Foram identificados 476 bovinos importados durante o período analisado de países que registraram a EEB (Canadá e EUA), dos quais 2 não foram rastreados. Ainda foram importados dos EUA 7.791.295 kg de produtos destinados a alimentação animal, e 36.038 kg de produtos destinados a alimentação animal originários da Malásia, país com risco desconhecido para EEB. Os dados disponíveis não permitem identificar a composição destes produtos (espécies de origem), porém as importações entre 2002 e 2004 representam o maior risco para presença de proteína de origem bovina, devido à legislação vigente à época que permitia importações de derivados de bovinos destes países. Também foram identificadas importações de produtos de origem bovina destinados ao consumo humano no período: 156.869 kg dos EUA, 1600 kg da Itália e 1 kg da Espanha e para fins farmacêuticos: 37194 kg de pâncreas bovino dos EUA e mais 457.719 kg de glândulas de origem animal (sem definição de espécie) também provenientes dos EUA. As importações destinadas a outros fins que não a alimentação animal constituem baixo risco epidemiológico, mas devem ser consideradas na análise de risco, sendo que neste caso as importações dos EUA representam risco mínimo devido a baixa incidência da doença no país (0,02 casos/ milhão de bovinos acima de 24 meses) e as importações européias, por sua vez, ocorreram em pequenas quantidades (principalmente no caso espanhol) mas suficientes para serem incluídas como fatores de risco de introdução do agente, devido à relativa alta incidência da doença nestes países. Por fim, é digno de nota que os volumes de importações identificadas como de risco para EEB pelo Brasil diminuíram gradativamente no período, tendo sido registradas as últimas importações em 2005.

Palavras-chave: EEB. Importação. Análise de risco.

4.1 DIFFUSION RISK ANALYZE OF BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY IN BRAZIL

ABSTRACT

The member countries of the World Organization for Animal Health (OIE) should conduct risk analysis on the probability of the agent of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) being introduced into their territories and the results underline its risk classification. This study compiled and analyzed Brazilian imports of cattle and related products between 2002 and 2009, according to the protocol of the OIE in order to identify potential risks of acquired goods. For this, we used type, volume and origin data of imports and global indices of incidence of BSE provided by the Ministry of Development, Industry and Foreign Trade, Ministry of Agriculture, Livestock and Supply and the OIE itself. We identified 476 cattle imported during the period examined from countries that reported BSE (Canada and USA), 2 of which were not identified and tracked. There were imported 7,791,295 kg of animal feed products from USA and 36,038 kg of products for animal feed originating in Malaysia, a country classified as unknown risk. The available data do not identify the composition of these products (source species), but imports between 2002 and 2004 from these countries represent the greatest risk for the presence of bovine protein, due to the prevailing legislation which permitted importation of products derived from bovines from these countries. Also were identified imports of beef products intended for human consumption in the period: 156,869 kg from USA, 1,600 kg from Italy and 1 kg from Spain and for pharmaceutical use: 37,194 kg of bovine pancreas from USA plus 457,719 kg of glands of origin animal (no definition of species) also from the USA. Imports destined for other purposes than feeding pose as low epidemiological risk, but should be considered in risk analysis, in which case the U.S. imports represent minimal risk due to low disease incidence in the country (0.02 cases per million cattle over 24 months) and European imports, in turn, occurred in small amounts (mainly in the Spanish case) but enough to be included as risk factors for introduction of the agent. Finally, it is noteworthy that the volumes of imports identified as at risk for BSE in Brazil declined gradually in the period, ending the latest imports in 2005.

Key words: BSE. Importation. Risk analysis.

4.2 INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e fatal, provocada por uma proteína orgânica alterada, descrita na década de 80 (WELLS *et al.*, 1987), tendo sido registrados mais de 190.000 casos da doença (OIE, 2009), altamente concentrados no Reino Unido, e cuja incidência reduziu drasticamente na última década após adoção de medidas restritivas na alimentação de bovinos.

A epidemiologia é complexa por diferir do padrão de contágio de outras doenças. O principal fator relacionado é o consumo de proteína de origem ruminante pelo uso de farinhas de carne e ossos (WILESMITH *et al.*, 1988) e os tecidos envolvidos são aqueles provenientes do SNC e órgãos linfóides (PRINCE *et al.*, 2003), embora somente sangue, sêmen, leite, couro, peles, gelatina, colágeno, sebo e músculo esquelético desossado sejam declarados como não veiculadores do príon (OIE, 2009).

Devido à associação da enfermidade em animais com o surgimento da nova variante da Doença de Creutzfeldt-Jacob (nvDCJ) em seres humanos (WILL *et al.*, 1996), a EEB tornou-se uma das enfermidades mais relevante no contexto do comércio de bovinos e produtos derivados desta espécie.

O Brasil é considerado grande exportador de produtos agropecuários e em relação à carne bovina o volume de exportações é da ordem de 1,24 milhões de toneladas ao ano, equivalentes US\$ 4,7 bilhões (MDIC, 2011), que demonstra a relevância de manter um alto nível de excelência em sanidade animal. Neste sentido, a avaliação de risco da EEB é fundamental, pois no contexto atual a presença da doença e classificação de risco ruim são importantes limitantes comerciais.

Compreende a análise de risco para a EEB as importações de bovinos e produtos com potencial de introduzir o agente da EEB no território nacional (risco de difusão) e as medidas de mitigação que visam impedir a reciclagem do agente caso este seja introduzido em uma dada área (risco de exposição).

Neste trabalho será discutido especificamente o risco de difusão do agente no Brasil por meio da apresentação e análise dos dados das importações brasileiras que, segundo as normas internacionais estabelecidas pelo Código Sanitário dos

Animais Terrestres da Organização Mundial de Saúde (OIE, 2009), podem representar risco de introdução do agente.

4.3 MATERIAL E MÉTODOS

Os fatores relacionados à introdução do agente (ou fatores de difusão), conforme protocolo da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE, 2009) são aqueles que dizem respeito à probabilidade do agente ter sido introduzido em um país por meio de suas importações.

Para a discussão destes fatores de difusão do agente foram utilizados os dados referentes às importações brasileiras de bovinos e demais mercadorias relacionadas à EEB, por país de origem, durante o período relevante indicado pela OIE (8 anos para produtos destinados à alimentação animal e 7 anos para os demais) e seguindo as orientações estabelecidas pelo Código Sanitário para os Animais Terrestres (OIE, 2009). Os dados ora analisados foram obtidos do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), por meio da plataforma Aliceweb, disponível no sítio da instituição (MDIC, 2010).

Também foram analisadas as informações disponíveis do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) sobre bovinos importados de países que registraram casos de EEB posteriores às importações e as informações de incidência mundial da doença divulgadas pela OIE.

Os dados foram sujeitos a matriz decisória que considera o tipo de produto importado e o país de origem, considerando inclusive o prolongado período de incubação da EEB na análise, que tornou possível detectar se foram realizadas importações com risco relevante. A referida matriz é baseada nas diretrizes da OIE sobre análise de risco (OIE, 2009) e na própria legislação brasileira (BRASIL, 2008a).

4.4 RESULTADOS

As importações relevantes para a EEB podem ser alocadas em 3 grupos: produtos destinados a alimentação animal (farinhas de carne e ossos, torresmos e produtos para a alimentação animal que contenham estes produtos), bovinos vivos e produtos de origem bovina comestíveis e para fins farmacêuticos.

Nas TABELAS 03 a 06 são apresentados os volumes de farinha de carne e de ossos e de miúdos e torresmos para alimentação animal e alimentos para cães e gatos e para outras espécies importados pelo Brasil, por país, entre 2002 e 2009.

TABELA 03 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE FARINHA DE CARNE PARA ALIMENTAÇÃO ANIMAL DE 2002 A 2009

Farinha de carne imprópria para consumo humano (Kg)									
País	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	22.000	8.000	0	0	0	0	0	0	30.000
Chile	0	0	0	0	0	0	43.375	86.000	129.375
Nova Zelândia	0	0	0	100.000	20.000	0	0	0	120.000
Paraguai	4.016.000	79.500	882.000	0	0	0	0	0	4.977.500
Uruguai	1.892.000	945.000	27.000	243.000	351.000	0	0	27.000	3.485.000
Total	5.930.000	1.032.500	909.000	343.000	371.000	0	43.375	113.000	8.741.875

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 04 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE FARINHAS DE MIÚDOS PARA CONSUMO ANIMAL DE 2002 A 2009

Farinha de miúdos imprópria para consumo humano e torresmos (Kg)									
País	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	0	0	0	0	0	0	25.000	50.000	75.000
Paraguai	0	3.069.000	4.658.600	6.964.500	3.643.000	0	0	0	18.685.100
EUA	52.000	138.250	553.000	19.750	39.500	0	0	0	853.775
Uruguai	4.519.700	0	0	0	0	0	0	0	5.382.700
Total	4.571.700	3.207.250	5.211.600	6.984.250	3.682.500	0	25.000	50.000	24.996.575

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 05 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE ALIMENTOS COMPLETOS PARA CÃES E GATOS DE 2002 A 2009

Alimentos para cães e gatos (Kg)									
País	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	334.450	3.178.894	4.565.828	4.240.477	4.648.890	226.796	2.841.436	2.413.712	22.450.483
Áustria	1.195	0	0	0	92.379	188.276	134.361	149.066	565.277
China	0	0	0	0	0	0	0	15.992	15.992
França	270.364	211.732	518	0	0	475	0	0	483.089
Itália	0	940	0	0	0	0	0	0	940
Noruega	345	0	0	0	153	0	0	0	498
Paraguai	13.500	0	0	0	0	0	0	0	13.500
Suécia	3.055	354	651	0	0	0	0	0	4.060
EUA	5.032.352	1.601.361	213.147	352.184	206.335	245.240	189.201	231.112	8.070.932
Uruguai	0	0	0	0	26.800	12.648	500	6.542	46.490
Total	5.655.261	4.993.281	4.780.144	4.592.661	4.974.557	673.435	3.165.498	2.816.424	31.651.261

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 06 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE ALIMENTOS COMPLETOS PARA OUTRAS ESPÉCIES DE 2002 A 2009 (CONTINUA)

Alimentos completos para animais (Kg)									
País	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	1.040.000	45.000	0	0	34.569	2.146.766	53.530	0	3.319.865
Bélgica	45.222	19.906	13.804	19.040	147.854	233.940	47.192	38.066	565.024
Canadá	0	0	0	0	0	0	1.300	5.000	6.300
Chile	22.500	8.000	50.000	84.000	75.000	27.000	0	0	266.500
Cuba	0	0	0	0	1.118	4.128	4.333	3.608	13.187
Alemanha	211.915	7.421	6.752	33.773	43.352	50.570	62.829	60.406	477.018
França	0	0	42,180	8,870	0	47,000	468,792	182,298	749,140
Itália	399.304	0	0	0	0	0	0	0	399.364
Japão	0	0	7.000	0	60	0	0	0	7.060
Malásia	17.323	18.715	0	16.730	8.160	262.040	10.100	0	333.068
México	0	46.000	92.000	0	0	120	0	0	138.120
Paraguai	190.500	283.000	3.015.000	435.000	0	0	480.000	180.000	4.583.500
Peru	0	0	160.000	0	0	0	0	0	160.000
Polônia	0	16.000	0	0	0	0	0	0	16.000
Coreia do Sul	0	0	0	0	0	500	0	3.000	3.500

TABELA 06 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE ALIMENTOS COMPLETOS PARA OUTRAS ESPÉCIES DE 2002 A 2009 (CONTINUAÇÃO)

Espanha	100	0	0	0	0	0	0	247	347
Suíça	0	0	0	252	0	0	432	0	684
Holanda	1.857.000	3.548.250	3.585.950	3.647.550	5.120.250	5.958.000	5.817.000	4.003.195	33.537.195
Reino Unido	7.803	0	0	0	0	0	0	0	7.803
Uruguai	0	0	0	0	448	633	9.478	0	10.559
EUA	87.533	46.619	67.033	111.188	95.747	437.010	66.544	130.112	1.041.786
Total	3.879.200	4.038.911	7.039.719	4.356.403	5.526.558	9.167.707	7.021.530	4.606.705	45.636.733

FONTE: MDIC (2010)

Nas TABELAS 07 e 08 são apresentadas as quantidades de bovinos importados para reprodução e para outras finalidades pelo Brasil, por país de origem, entre 2003 e 2009.

TABELA 07 – NÚMERO DE BOVINOS IMPORTADOS PARA REPRODUÇÃO PELO BRASIL DE 2003 A 2009

BOVINOS IMPORTADOS PARA REPRODUÇÃO								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	0	0	0	0	0	0	213	213
Austrália	0	0	27	0	0	3	0	30
Canadá	23	0	0	0	0	0	0	23
Nova Zelândia	0	0	0	2	0	7	0	9
Paraguai	0	0	0	93	167	0	0	260
EUA	453	0	0	0	0	0	0	453
Uruguai	0	607	1.082	1.494	5.928	34.158	2.284	45.553
Total	476	607	1.109	1.589	6.095	34.168	2.497	46.541

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 08 – NÚMERO DE BOVINOS IMPORTADOS PARA OUTRAS FINALIDADES PELO BRASIL DE 2003 A 2009

BOVINOS IMPORTADOS PARA OUTROS FINS								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	0	0	27	0	0	3	0	30
Paraguai	0	0	0	0	0	0	0	0
Uruguai	0	104	0	0	4.059	35.383	517.794	557.340
Total	0	104	27	0	4.059	35.386	517.794	557.370

FONTE: MDIC (2010)

Nas TABELAS 09 a 18 são apresentados os volumes de carnes, miúdos, tripas, pâncreas, preparados de carnes e conservas de origem bovina e embutidos de carnes, miúdos e sangue, estômagos e bexigas e glândulas e outras substâncias de origem animal para produtos farmacêuticos importados pelo Brasil, por país de origem, entre 2003 e 2009.

TABELA 09 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE TRIPAS BOVINAS DE 2003 A 2009

TRIPAS BOVINAS (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	122760	545252	549558	158340	269170	1577676	1748447	4.971.203
Austrália	312838	253740	117320	145434	119400	148559	150765	1.248.056
Chile	0	0	36505	67713	56460	9205	9205	179.088
Paraguai	280350	261436	325900	189900	451410	151057	76340	1.736.393
Uruguai	0	99660	1283	500	0	0	36000	137.443
Total	715.948	1.160.088	1.030.566	561.887	896.440	1.886.497	2.020.757	8.272.183

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 10 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE PREPARAÇÕES ALIMENTÍCIAS E CONSERVAS BOVINAS DE 2003 A 2009

PREPARAÇÕES ALIMENTÍCIAS E CONSERVAS DE ORIGEM BOVINA (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	2034	0	0	0	0	441214	115855	559.103
Espanha	0	0	1	0	0	0	0	1
Paraguai	0	100145	368275	0	0	0	0	468.420
Uruguai	0	49	107	66810	534000	440509	614560	1.656.035
Total	2.034	100.194	368.383	66.810	534.000	881.723	730.415	2.683.559

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 11 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE CARNES BOVINAS SALGADAS DE 2003 A 2009

CARNES DE BOVINOS SALGADAS (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
EUA	8243	0	0	0	0	0	0	8.243
Itália	0	0	1600	0	0	0	0	1.600
Uruguai	3000	0	54	0	0	0	0	3.054
Total	11.243	0	1.654	0	0	0	0	12.897

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 12 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE EMBUTIDOS DE 2003 A 2009

EMBUTIDOS DE CARNES, MIÚDOS E SANGUE DE TODAS AS ESPÉCIES (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Alemanha	9224	7247	18489	14253	13763	15870	10401	89.247
Argentina	7502	2347	200	9965	1678	9998	3403	35.093
Espanha	0	504	521	397	0	17651	25635	44.708
França	0	0	0	0	9	0	0	9
Itália	21820	17098	31866	31543	31395	38146	39573	211.441
Portugal	2526	0	0	0	0	0	13329	15.855
Uruguai	1000	4121	30179	30004	6377	1150	1000	73.831
Total	42.072	31.317	81.255	86.162	53.222	82.815	93.341	470.184

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 13 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE ESTÔMAGOS E BEXIGAS DE 2003 A 2009

ESTÔMAGOS E BEXIGAS DE TODAS AS ESPÉCIES, EXCETO PEIXES (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	0	0	0	0	12000	0	0	12.000
Austrália	0	0	0	0	0	0	31225	31.225
Paraguai	25480	0	18200	2080	0	0	0	45.760
Total	25.480	0	18.200	2.080	12.000	0	31.225	88.985

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 14 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE GLÂNDULAS E SUBSTÂNCIAS DE ORIGEM ANIMAL PARA FINS FARMACÊUTICOS DE 2003 A 2009

GLÂNDULAS (EXCETO PÂNCREAS BOVINO) E SUBSTÂNCIAS DE ORIGEM ANIMAL UTILIZADAS NA PREPARAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	85460	151871	127360	62479	17392	43158	1110	488.830
Austrália	0	0	36336	36416	0	89414	0	
Canada	22010	23	0	0	0	0	0	22.033
Chile	144268	221911	54699	4258	2100	5832	3000	436.068
China	0	0	0	0	7	10	0	
Colombia	40000	20000	60000	60000	84000	94846	33000	391.846
Dinamarca	618	825	17	0	0	0	0	1.460
Espanha	23943	0	0	0	0	0	0	23.943
EUA	266018	191701	295570	211899	353162	304250	54287	1.676.887
Itália	47643	0	20506	45944	88910	124121	15562	342.686
Holanda	622879	454544	0	0	0	0	0	1.077.423
Paraguai	25176	22360	29954	13000	46952	51696	0	189.138
Uruguai	47574	28670	37000	25400	0	47800	0	186.444
África do Sul	0	0	0	0	0	0	7134	7.134
Total	1.325.589	1.091.905	661.442	459.396	592.523	761.127	114.093	4.843.892

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 15 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE PÂNCREAS BOVINO PARA USO FARMACÊUTICO DE 2003 A 2009

PÂNCREAS BOVINO PARA PREPARAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Austrália	0	0	87869	0	0	0	0	87.869
Nova Zelândia	0	0	39079	0	0	0	0	39.079
EUA	37194	0	0	0	0	0	0	37.194
Total	37.194	0	126.948	0	0	0	0	164.142

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 16 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE CARNE BOVINA RESFRIADA DE 2003 A 2009

CARNE BOVINA RESFRIADA (NÃO DESOSSADA) (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	28000	0	0	0	0	184000	0	212.000
Uruguai	354980	1644700	2176297	3484114	218880	851634	3883338	12.613.943
Total	382.980	1.644.700	2.176.297	3.484.114	3.484.114	218.880	1.035.634	12.825.943

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 17 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE CARNE BOVINA CONGELADA DE 2003 A 2009

CARNE BOVINA CONGELADA (NÃO DESOSSADA) (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	10000	0	0	0	24247	31988	28775	95.010
Uruguai	107970	510.880	868228	744806	937620	644011	1.286.563	5.100.078
EUA	1989	0	0	0	0	0	0	1.989
Total	119.959	510.880	868.228	744.806	961.867	675.999	1.315.338	5.197.077

FONTE: MDIC (2010)

TABELA 18 – VOLUME DAS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE MIÚDOS BOVINOS DE 2003 A 2009

MIÚDOS BOVINOS COMESTÍVEIS (Kg)								
País	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Argentina	6.212.940	6510001	7001341	596.330	2.710.046	27.273	9440	23.067.371
Paraguai	0	0	0	0	25.000	100.000	71.707	196.707
Uruguai	1312951	655400	1488779	1818000	1019179	178.350	483.202	6.955.861
EUA	146637	0	0	0	0	0	0	146.637
Total	7.672.528	7.165.401	8.490.120	2.414.330	3.754.225	305.623	564.349	30.366.576

FONTE: MDIC (2010)

Na FIGURA 10 são apresentados os casos de EEB detectados em países dos quais o Brasil importou mercadorias com potencial de veicular o agente da EEB.

PAÍS / ANO	Até 1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Alemanha	0	0	0	1	0	3	0	0	2	0	0	7	125	106	54	65	32	16	4	2
Áustria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	1	0
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	9	46	38	15	11	2	2	0	0
Canadá	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	5	3	4
Dinamarca	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	2	1	1	0	0	0
Espanha	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	82	127	167	137	98	68	36	25
EUA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
França	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31	16	274	239	137	54	31	8	9	8
Holanda	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	20	24	19	6	3	2	2	1
Itália	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	48	38	29	7	8	7	2	1
Japão	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	4	5	7	10	3	1
Polônia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	11	19	10	9	5
Portugal	0	1	1	1	3	12	15	31	30	127	159	149	110	86	133	92	46	33	14	18
Suécia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Suíça	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	33	42	24	21	3	3	5	0	0

FIGURA 10 – INCIDÊNCIA DA EEB NOS PAÍSES DOS QUAIS O BRASIL IMPORTOU PRODUTOS RELEVANTES NA EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA ENTRE 2002 E 2009
 FONTE: adaptado de OIE (2010b)

Demais países exportadores não registraram casos, a saber: Argentina, Uruguai, Paraguai, Nova Zelândia, Austrália, Chile, China, Colômbia, África do Sul, México, Malásia, Noruega, Coreia do Sul, Peru e Cuba.

A FIGURA 11 apresenta a classificação de risco dos países dos quais o Brasil importou mercadorias com potencial de veicular o agente da EEB.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DOS PAÍSES QUE EXPORTARAM MERCADORIAS RELEVANTES PARA O BRASIL ENTRE 2002 E 2009	
Risco Insignificante	Argentina, Austrália, Chile, Nova Zelândia, Noruega, Paraguai, Peru, Suécia e Uruguai
Risco controlado	Áustria, Bélgica, Canadá, Colômbia, Dinamarca, França, Alemanha, Itália, Japão, Coreia do Sul, México, Holanda, Polônia, Portugal, Espanha, Suíça, Reino Unido e EUA.
Risco desconhecido	China, África do Sul, Malásia e Cuba

FIGURA 11 – CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PARA EEB DOS PAÍSES DOS QUAIS O BRASIL IMPORTOU PRODUTOS RELEVANTES NA EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA ENTRE 2002 E 2009

FONTE: O Autor

Analisando as informações das TABELAS 3 a 18 e das FIGURAS 10 e 11, foram definidas as importações que representaram potencial de introdução do agente da EEB no período de 2002 a 2009, conforme TABELAS 19 e 20.

TABELA 20 – DEMAIS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE RISCO DE 2002 A 2009 (CONTINUA)

Volumes das Importações de Maior Risco Realizadas pelo Brasil entre 2002 e 2009 (exceto bovinos) (Kg)									
Importações	Observação	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Importação dos EUA de Farinhas de Miúdos e Torresmos	¹ O nível de detalhamento não permite identificar a(s) espécie(s) importada(s). ² O maior risco foi identificado no período de 2002 a 2004. Após este período a importação desta mercadoria de origem bovina desde o EUA foi proibida.	52.000	138.250	553.000	**	**	0	0	0
Importação dos EUA de Alimentos de Cães e Gatos	¹ O maior risco foi identificado no período de 2002 e 2004. Após este período a importação desta mercadoria de origem bovina desde o EUA foi proibida.	5.032.352	1.601.361	213.147	**	**	**	**	**
Importação da Malásia de Alimentos Completos para Outras Espécies	¹ O maior risco foi identificado no período de 2002 e 2003. Após este período a importação desta mercadoria de origem bovina da Malásia foi proibida.	17.323	18.715	0	**	**	**	**	0

TABELA 20 – DEMAIS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE RISCO DE 2002 A 2009 (CONTINUAÇÃO)

Importação dos EUA de Alimentos Completos para Outras Espécies	¹ O maior risco foi identificado no período de 2002 e 2004. Após este período a importação desta mercadoria de origem bovina desde o EUA foi proibida.	87.533	46.619	67.033	**	**	**	**	**
Importação da Espanha de Preparações Alimentícias e Conservas de Origem Bovina	¹ Conforme a legislação vigente em 2005 a importação de produtos de origem bovina da Espanha estava proibida.	*	0	0	1	0	0	0	0
Importação dos EUA de Carnes de Bovinos Salgadas		*	8243	0	0	0	0	0	0
Importação da Itália de Carnes de Bovinos Salgadas	¹ Conforme a legislação vigente em 2005 a importação de produtos de origem bovina da Itália estava proibida.	*	0	0	1600	0	0	0	0

TABELA 20 – DEMAIS IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE RISCO DE 2002 A 2009 (CONTINUAÇÃO)

	¹ O nível de detalhamento não permite identificar a(s) espécie(s) importada(s).								
Importação dos EUA de Glândulas de Origem Animal para Fins Farmacêuticos	² O maior risco foi identificado no período de 2003 e 2004. Após este período a importação desta mercadoria de origem bovina desde o EUA foi proibida.	*	266018	191701	**	**	**	**	
Importação dos EUA de Pâncreas Bovino para Uso Farmacêutico		*	37194	0	0	0	0	0	
Importação dos EUA de Carne Bovina Congelada Não Desossada		*	1989	0	0	0	0	0	
Importação dos EUA de Miúdos Comestíveis		*	146.637	0	0	0	0	0	
Total			5.189.208	2.118.389	1.024.881	18.331	8.160	262.040	10.100
			0						0

* A análise do período retroativo de oito anos (que inclui o ano de 2002) aplica-se somente para os produtos destinados a alimentação animal, para as demais mercadorias o período

indicado é de apenas sete anos (OIE, 2009)

** As importações realizadas neste período não foram consideradas de risco para esta mercadoria devido às exigências legais vigentes à época.

4.5 DISCUSSÃO

A Encefalopatia Espongiforme Bovina deve ser considerada como doença de relevância internacional que afeta as relações comerciais entre os países que exportam e importam produtos derivados de bovinos. Diversos países que relataram a doença concluíram que a importação de farinha de carne e ossos e outros produtos bovinos de países contaminados com o agente foi o fator de risco mais relevante (GELDEREN *et al.*, 2003).

A Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação, A Organização Mundial da Saúde e a Organização Mundial da Saúde Animal estabeleceram diretrizes conjuntas para o controle da EEB as quais recomendam que países que não experimentaram a doença não devem relaxar as medidas cautelares que visem impedir a introdução do agente da EEB, em especial, a análise das informações de comércio de mercadorias disponíveis que de algum modo possam representar risco (WILSON *et al.*, 2001).

Considerando os períodos recomendados de análise de importações estabelecidos pela OIE de oito anos para produtos de origem bovina para alimentação de ruminantes e de sete anos para importação de produtos bovinos para outras finalidades (OIE, 2009), pode-se observar na FIGURA 12 expressiva diminuição dos volumes importados no período de 2002 a 2009.

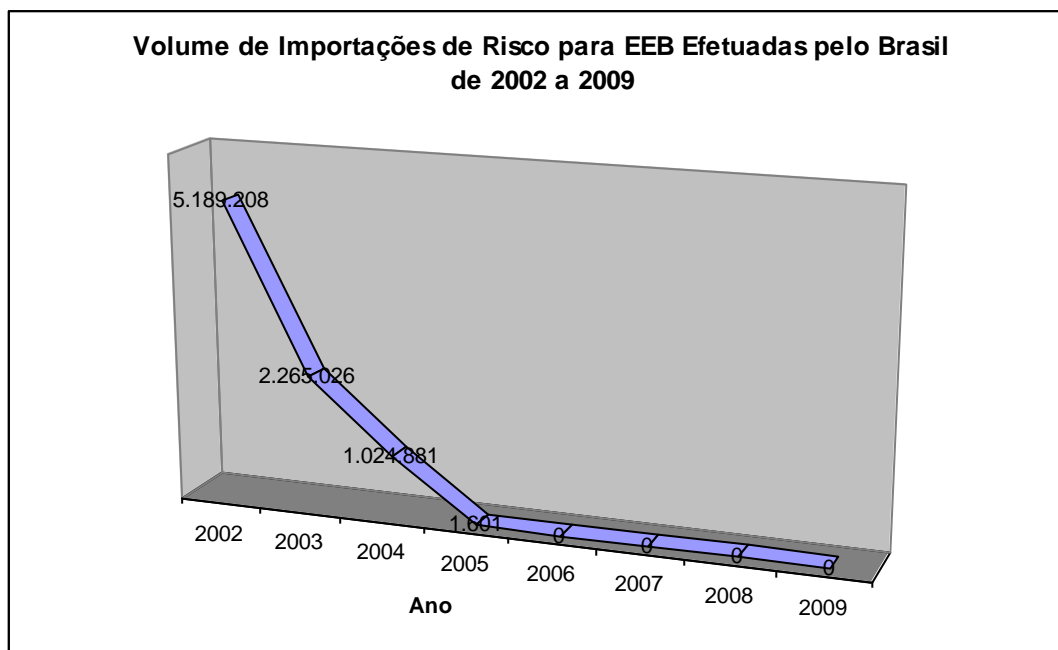


FIGURA 12 – VOLUME DE IMPORTAÇÕES BRASILEIRAS DE PRODUTOS DERIVADOS DE BOVINOS DE 2002 A 2009
FONTE: MDIC (2010)

Da mesma forma, as últimas importações relevantes de bovinos vivos ocorreram no ano de 2003 (TABELA 19).

Os dados das mercadorias descritas na TABELA 20 são compostos por 11 grupos país-produto.

Sob o aspecto da origem das mercadorias, as importações dos Estados Unidos são as mais relevantes e compõe 8 dos 11 grupos identificados, representando 99,55% do volume total importado. O risco identificado nos 8 grupos de mercadorias provenientes do Estados Unidos deve-se a um mesmo fator: a identificação de dois casos da EEB no país, um em 2005 e outro em 2006. Desta forma, as exportações deste país entre 2002 e 2004 foram realizadas por país que deve ser considerado, sob análise retrospectiva, como contaminado devido ao longo período de incubação da doença.

As mercadorias de risco importadas pelo Brasil dos Estados Unidos de 2002 a 2004 constituem um grupo bastante diversificado e demandam serem analisados separadamente, entretanto cabe para todas elas a consideração de que o índice de incidência anual da EEB foi infimamente baixo nos EUA (0,02 casos/milhão de bovinos com mais de 24 meses) nos anos de 2005 e 2006 (OIE, 2010b) e que o programa de vigilância intensificado neste país não pôde detectar nenhum outro

caso. Ainda assim, o segundo caso detectado foi atribuído a alterações pontuais do códon 211 do gene responsável pela codificação do prion, ou seja, um caso de EEB atípico, do tipo H, para o qual a comunidade científica não pode identificar fatores de risco associados, indicando tratar-se de caso esporádico da doença (NICHOLSON *et al.*, 2008). Sendo assim, a probabilidade de contaminação das mercadorias exportadas para o Brasil foi extremamente baixa.

Os alimentos destinados a cães e gatos representaram 81,09% do volume identificado importado dos EUA. O uso de fontes protéicas de origem animal, incluindo a farinha de carne ossos, para alimentação de animais domésticos é freqüente no Brasil e nas indústrias de todo o mundo e considerado como fonte adequada para suprir as necessidades nutricionais destas espécies (CARCIOFI *et al.*, 2006). Portanto, é bastante adequado considerar que os alimentos importados para cães e gatos dos Estados Unidos de 2002 a 2004 pudessem conter farinha de carne e ossos de bovinos, pois as informações disponíveis não tornam possível afirmar com certeza a composição destas mercadorias. A finalidade da importação e o relativo alto preço das mercadorias indicam que é muito baixo o risco destes produtos terem sido fornecidos para bovinos no Brasil.

Dentre os grupos identificados na TABELA 20, a farinha de miúdos e torresmos provenientes dos EUA de 2002 a 2004 representa o segundo grupo em volume importado (743.250 Kg, 8,80% das mercadorias provenientes dos EUA). Os dados disponíveis não permitem identificar as espécies de origem nem identificar quais espécies consumiram a mercadoria, sendo provável a distribuição do volume identificado entre diferentes espécies.

De qualquer modo, este grupo soma-se ao grupo das importações de alimentos completos para outras espécies que não cães e gatos (201.185 Kg ou 2,38% das mercadorias norte-americanas) como os mais relevantes no que tange à possibilidade de terem sido fornecidos intencional ou acidentalmente para bovinos. É relevante considerar que embora neste período houvesse restrição legal ao uso de proteínas de origem animal na alimentação de ruminantes (BRASIL, 2001b), dados não publicados do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento revelam que desde 2001 têm sido detectados níveis significativos de contaminação de alimentos para ruminantes tanto nas indústrias processadoras como no campo.

Por outro lado, dados de análise de risco conduzida para o governo dos Estados Unidos estabeleceram que para 2003 a probabilidade de contaminação

cruzada de alimentos para bovinos nos EUA era de 14% e 25%, no cenário otimista e pessimista respectivamente, e que cada caso de contaminação representava a transferência de 0,1% e 1% de matéria proibida (COHEN, 2006). Sendo assim, é possível concluir que alimentos importados como não contendo proteína de origem de ruminantes representam potencial para veicular o agente da EEB.

Outros três grupos de importações dos EUA referem-se a mercadorias destinadas à alimentação humana: carnes de bovinos salgadas, carnes de bovinos congeladas não desossadas e miúdos comestíveis, que juntas representam 1,85% do volume importado e que apesar do risco de difusão potencial identificado constituem risco mínimo na etapa de avaliação de exposição dos indivíduos susceptíveis, devido a baixa probabilidade de terem sido fornecidas para bovinos.

Da mesma forma, os dois últimos grupos de importações dos EUA referem-se a produtos para fins farmacêuticos: pâncreas bovino e outras glândulas de origem animal. Tanto o pâncreas como as demais glândulas de bovinos fazem parte do grupo de tecidos que representam risco baixo ou não avaliado em testes de veiculação do agente da EEB (OIE, 2009), em outras palavras, não estão nem entre os produtos derivados de bovinos considerados de risco nulo (como sangue e leite) nem entre os tecidos considerados como risco específico (medula e encéfalo, por exemplo). De qualquer modo, a proteína PrP foi detectada nas Ilhotas de Langerhans (MCBRIDE *et al.*, 1992) e portanto representa potencial infeccioso. Sobre o grupo das outras glândulas de origem animal cabe esclarecer que o volume descrito na TABELA 14 refere-se a glândulas de todas as espécies, embora seja provável que as espécies ruminantes, em especial a espécie bovina, componham o grupo.

Ainda na TABELA 20 são apresentados dados que mostram que em 2005 foram importados produtos alimentícios de bovinos (conserva e carne salgada) de países que haviam registrado casos de EEB. A Espanha registrou 515 casos de 2000 a 2004 e a Itália 122 casos no mesmo período. O risco das importações identificadas pode ser mais evidenciado ao considerar que desde 2001, conforme a legislação brasileira, estas mercadorias estão proibidas de serem internalizadas no Brasil (BRASIL, 2001b). Mais especificamente, Espanha e Itália foram classificadas pelas normas brasileiras como países de risco para EEB em 2004, portanto antes das referidas importações (BRASIL, 2004c). Como fatores de risco de difusão estas importações são relevantes, apesar da finalidade de uso, além de representarem

flagrante descumprimento das normas de importação. Especificamente no caso da importação da Espanha, a pequena quantidade importada (1 kg) diminui o risco específico drasticamente, pois de acordo com a OIE o volume importado deve ser levado em conta na análise de risco e o aumento do volume eleva proporcionalmente o risco (OIE, 2009).

Do volume total de importações de risco listadas na TABELA 20, 0,42% correspondem à importação de alimentos completos para animais (excluindo cães e gatos) da Malásia, que oficialmente não registrou nenhum caso da EEB, mas que devido à falta de dados disponibilizados à OIE foi classificada como país de risco desconhecido (a pior classificação possível) (OIE, 2010). O volume importado deste país foi de 333.068 kg (TABELA 06) e deve ser analisado sob o aspecto das diferentes normas vigentes à época das importações. Sendo assim, em 2002 e 2003 foram importados 36.038 kg quando estava vigente a Instrução Normativa 15 de 2001, a qual estabelecia que a restrição de importação de produtos de origem bovina deveria ser aplicada apenas aos países que haviam registrado casos da doença. Assim, é possível supor que as importações deste período foram as de maior risco, pois possuem potencial para veicular o agente. Por outro lado, as importações destes alimentos da Malásia no período de 2005 a 2008, que correspondem a 297.030 kg, não representam risco já que desde 2004 o país foi classificado pela legislação brasileira como sendo de risco para a EEB (devido à falta de informações disponíveis) (BRASIL, 2004c) e, portanto as importações após esta data não deveriam conter produtos de origem bovina.

Na TABELA 19 estão demonstradas as importações de risco de bovinos realizadas pelo Brasil. Os 23 animais importados do Canadá foram cadastrados no Sistema Brasileiro de Identificação e Certificação de Origem Bovina e Bubalina (SISBOV) e conforme a legislação brasileira não podem ser abatidos para consumo ou para alimentação animal (BRASIL, 2003b). Não estão disponíveis informações sobre sexo e prole destes animais e apesar do risco de transmissão materna permanecer controverso (RIDLEY; BAKER, 1995) esta hipótese deve ser levada em consideração (OIE, 2009). Por outro lado, dos 453 animais importados dos EUA no período analisado dois não foram rastreados (MAPA, 2009). Estes animais foram importados em 2003, portanto dois anos antes do primeiro diagnóstico. Considerando o tempo médio de incubação da doença de quatro anos estes dois casos devem ser considerados como risco potencial de introdução do agente da

EEB, embora a baixa incidência da doença nos EUA (0,02 casos/milhão de bovinos com mais de 24 meses) (OIE, 2010b) permita reduzir o risco de difusão de forma expressiva.

4.6 CONCLUSÃO

Durante a análise dos fatores de difusão do agente da EEB no território brasileiro no período de 2002 a 2009 foram identificadas importações relevantes. As quantidades importadas diminuíram progressivamente no período até 2005 e finalmente em 2006 não foram registradas importações com significado de risco, entretanto o nível de detalhamento dos dados disponíveis é baixo, gerando assim volumes de mercadorias de risco maiores do que os reais. A classificação de risco para EEB dos países membros da OIE leva em consideração período retrospectivo de até oito anos e neste caso a importação de mercadorias dos EUA, Itália, Espanha, Canadá e Malásia pelo Brasil demonstram potencial de risco do agente ter entrado no país, o qual, entretanto, deve ser considerado como extremamente baixo dada a análise temporal, de incidência da EEB nos países exportadores e de finalidade de uso das importações. Os dados apresentados e analisados indicam que as medidas de controle sobre importações reduzirão o risco de introdução do agente da EEB ao menor nível possível em 2013, quando em um período de oito anos (2006-2013) estima-se não serão realizadas importações de risco.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada escolha feita pela autoridade sanitária sobre o que proibir, o que restringir, o que permitir, o que controlar e como garantir que cada decisão seja cumprida e registrada reflete no risco de um dado agente ser introduzido no território de interesse.

A complexidade da Encefalopatia Espongiforme Bovina que reside no conjunto de características próprias de sua epidemiologia e que torna o controle e prevenção da doença um desafio para os envolvidos acentua o debate das relações de poder do Estado como Autoridade Sanitária com a Sociedade e seus interesses, na medida em que ações de proibições do uso de resíduos da avicultura e suinocultura (apenas para exemplificar) podem determinar perdas produtivas relevantes e vão de encontro com padrões culturais produtivos dos pecuaristas.

Como decidir o que proibir?

Análises qualitativas e quantitativas cientificamente embasadas são o ponto de início, mas nem sempre são suficientes para decidir: como discutido no texto, o princípio da precaução pode ser utilizado para justificar restrições ou proibições daquilo que não se tem certeza.

Neste trabalho a encefalopatia espongiforme bovina foi tratada do ponto de vista dos riscos relacionados aos bovinos, seguindo modelo sugerido pela OIE. Porém, como discutido no segundo capítulo, as encefalopatias transmissíveis estão sujeitas a barreiras espécie-específica que podem ser rompidas como mais ou menos facilidade, conforme o grau de congruência da molécula do príon. Assim, fica evidenciado que trabalhos semelhantes que analisem a normatização e os riscos identificáveis sejam conduzidos com as demais doenças do grupo, em especial com a paraplexia enzoótica dos ovinos.

Também o controle dos materiais de risco específico exportados ou para uso humano precisam ser verificados no intuito de identificar se há ou não risco envolvido e se os registros atualmente empregados são suficientes.

Das análises desenvolvidas desprende-se também a necessidade de revisar o delineamento das amostras da vigilância epidemiológica, que deve ser baseado em fatores mais relevantes na epidemiologia da doença.

As informações sobre importações de mercadorias de risco apresentadas aqui devem ser alvo de reflexões: porque mercadorias de risco foram importadas?

Como garantir que não sejam mais realizadas? Sugerimos sejam revisados os destaques administrativos destas importações de modo que todas sejam sujeitas a análise prévia de médicos veterinários oficiais e que seja criado banco de dados referente às importações que permita distinguir as mercadorias importadas de risco, ou em outras palavras, melhorar o nível de detalhamento dos dados.

Concluindo, as ações adotadas até o momento permitiram a OIE classificar o Brasil no grupo de países de risco controlado, porém as condições para que o país integre a seleta lista de países com risco insignificante estão agora mais próximas de serem alcançadas.

REFERÊNCIAS

BARROS, C. S. L. Neuropatias bovinas emergentes. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 8., 2009, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFG. Escola de Veterinária, 2009. p. 1-18.

BARROS, C.S.L.; MARQUES, G.H.F. **Procedimentos para o diagnóstico das doenças do sistema nervoso central de bovinos.** Brasília: MAPA/SDA/DDA, 2003.

BASTIAN, F.O. *Spiroplasma* may cause Creutzfeldt-Jakob disease. **Infectious Disease News**, v. 9, n. 6, p. 15-16, 1996.

BERENDS, B.R.; BENEDICTUS, A.; HOGVEEN, H. The price of the precautionary principle: Cost-effectiveness of BSE intervention strategies in the Netherlands. **Preventive Veterinary Medicine**, v.25, p. 56-66, 2009.

BRASIL. Decreto n. 24.548, de 3 de julho de 1934. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Rio de Janeiro, RJ, 14 jul. 1934. Seção 1, p. 4.

BRASIL. Decreto n. 5741, de 30 de março de 2006. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 31 mar. 2006(a). Seção 1, p. 82.

BRASIL. Decreto n. 6.198, de 26 de dezembro de 1974. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 dez. 1974. Seção 1, p. 15013.

BRASIL. Instrução de Serviço n. 01, de 31 de julho de 1990. Brasília, DF.

BRASIL. Instrução de Serviço n. 22, de 23 de setembro de 2002(d). Brasília, DF.

BRASIL. Instrução Normativa n. 1, de 24 de novembro de 1992. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 22 dez.1992. Seção 1, p. 17742.

BRASIL. Instrução Normativa n. 15, de 15 de fevereiro de 2002. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 05 mar. 2002(c). Seção 1, p. 5.

BRASIL. Instrução Normativa n. 15, de 17 de julho de 2001. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 jul. 2001(c). Seção 1, p. 1.

BRASIL. Instrução Normativa n. 15, de 17 de julho de 2001. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 jul. 2001(c). Seção 1, p. 1.

BRASIL. Instrução Normativa n. 15, de 29 de outubro de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 30 out. 2003(c). Seção 1, p.79.

BRASIL. Instrução Normativa n. 17, de 13 de julho de 2006. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 jul. 2006(c). Seção 1, p. 23.

BRASIL. Instrução Normativa n. 18, de 15 de dezembro de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 dez. 2003(a). Seção 1, p. 21.

BRASIL. Instrução Normativa n. 18, de 15 de fevereiro de 2002. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 fev.2002(b). Seção 1, p. 1.

BRASIL. Instrução Normativa n. 18, de 27 de fevereiro de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 23 mar. 2004(a). Seção 1, p. 3.

BRASIL. Instrução Normativa n. 2, de 01 de julho de 1991. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 jul.1991. Seção 1, p. 14156.

BRASIL. Instrução Normativa n. 2, de 08 de setembro de 1993. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 set.1993. Seção 1, p. 13646.

BRASIL. Instrução Normativa n. 25, de 06 de abril de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 jul. 2001(c). Seção 1, p. 1.

BRASIL. Instrução Normativa n. 30, de 07 de junho de 2006. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 jun. 2006(b). Seção 1, p. 5.

BRASIL. Instrução Normativa n. 34, de 28 de maio de 2008. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 29 mai. 2008(b). Seção 1, p. 13.

BRASIL. Instrução Normativa n. 41, de 08 de outubro de 2009. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 09 out. 2009. Seção 1, p. 8.

BRASIL. Instrução Normativa n. 49, de 15 de setembro de 2008. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 set. 2008(a). Seção 1, p. 8.

BRASIL. Instrução Normativa n. 5, de 01 de março de 2002. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 04 mar.2002(a). Seção 1, p. 3.

BRASIL. Instrução Normativa n. 59, de 30 de julho de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 05 ago. 2003(b). Seção 1, p. 4.

BRASIL. Instrução Normativa n. 6, de 1 de fevereiro de 2001. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 jun. 2006(b). Seção 1, p. 5.

BRASIL. Instrução Normativa n. 6, de 26 de fevereiro de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 02 mar. 199. Seção 1, p. 61.

BRASIL. Instrução Normativa n. 7, de 17 de março de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 mar. 2004(b). Seção 1, p. 3.

BRASIL. Instrução Normativa n. 8, de 13 de fevereiro de 2001. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 fev. 2001(a). Seção 1, p. 6.

BRASIL. Instrução Normativa n. 8, de 25 de março de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 jul. 2001(d). Seção 1, p. 5.

BRASIL. Portaria n. 290, de 16 de julho de 1997. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 jul. 1997(b). Seção 1, p. 151.

BRASIL. Portaria n. 365, de 03 de julho de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 04 jul. 1996. Seção 1, p. 12290.

BRASIL. Portaria n.516, de 09 de dezembro de 1997. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 dez.1997(a). Seção 1, p. 29476.

BROWN, P. The phenotypic expressions of different mutations in transmissible human spongiformencephalopathy. **Revista de Neurologia**, v. 148, n 5, p. 317-327, 1992.

BROWN, P; CATHALA, F; RAUBERTAS, R.F; GAJDUSEK, D.C; CASTAIGNE, P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. **Neurology**, v. 37, p. 895-904, 1987.

CARCIOFI, A.C.; PONTIERI, R.; FERREIRA, C.F.; PRADA, F. Avaliação de dietas com diferentes fontes protéicas para cães adultos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.35, p. 754-760, 2006.

COHEN, J.T. **Harvard Model of Bovine Spongiform Encephalopathy Implications of Importing Cattle Over 30 Months of Age from Canada**. 37f. Center for the Evaluation of Value and Risk Institute for Clinical Research and Health Policy Studies Tufts New England Medical Center, New England, 2006.

COLCHESTER, A.C.F.; COLCHESTER, N.T.H. The origin of bovine spongiform encephalopathy: the human prion disease hypothesis. **Lancet**, v. 366, p. 856-861, 2005.

COLLEE, J.G.; BRADLEY, R. BSE: a decade on – part I. **Lancet**, v. 349, p. 636-64, 1997.

COLLINGE, J; WHITTINGTON, M.A; SIDLE, K.C.L. Prion protein is necessary for normal synaptic function. **Nature**, v. 370, p. 295-297, 1994.

DEL BO, R.; COMI, G.P.; CRIMI, M.; LOCATELLI, F.; MARTINELLI-BONESCHI, F. The 129 codon polymorphism of the prion proteingene influences earlier cognitive performance in Down syndrome subjects. **Journal of Neurology**, v. 250, n. 6, p. 688-692, 2003.

DERMAUT B, CROES EA, RADEMAKERS R, VAN DEN BM, CRUTS M, HOFMAN A. PRNP Val129 homozygosity increases risk for early onset *Alzheimer's* disease. **Annals of Neurology**, v. 53, n. 3, p. 409-412, 2008.

DICKINSON, A.G; YOUNG, G.B; STAMP, J.T; RENWICK, C.C. An analysis of natural scrapie in Suffolk sheep. **Heredity**, v. 20, p. 485-503, 1965.

GAJDUSEK D.C; ZIGAS V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of kuru in the native population. **New England Journal of Medicine**, v. 257, p. 974-978, 1957.

GAJDUSEK, D.C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. **Science**, v. 197, p. 943-960, 1977.

GAJDUSEK, D.C; GIBBS Jr. C.J; ALPERS M. The transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. **Nature**, v. 209, p. 794-796, 1966.

GAVIER-WIDÉN, D.; STACK, M.J.; BARON, T.; BALACHANDRAN, A.; SIMMONS, M. Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 17, p. 509-527, 2005.

GELDEREN, C.; GIMENO, E.J.; SCHUDEL, A.A. Bovine spongiform encephalopathy in South America: a regional preventive approach. **Revue Scientifique et Technique**, v. 22, n. 1, p. 227-236, 2003.

GIBBS Jr. C.J; GAJDUSEK, D.C; ASHER, D.M. *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. **Science**, v.161, p. 388-389, 1968.

GOTELIPE, F. M. S. **Avaliação do sistema de vigilância da encefalopatia espongiforme bovina no Brasil**. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinária) – Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2006.

HADLOW, W.J. Scrapie and kuru. **Lancet**, v. 274, p. 289-290, 1959.

HEIM, D.; GARDNER, I.; MUMFORD, E.; KIHM, U. Risk assessment and surveillance for bovine spongiform encephalopathy. **Revue Scientifique et Technique**, v. 25, n. 3, p. 937-950, 2006.

HILL, A.F; DESBRUSLAIS, M; JOINER, S.; SIDLE, K. C.L.; GOWLAND, I.; COLLINGE, J.; DOEY, L. J.; LANTOS, P. The same prion strain causes vCJD and BSE. **Nature**, v. 389, p. 448-450, 1997.

HORN, G. Review of the origin of BSE. Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA), 66p, 2001.

HU, W.; KIESEIER, B.; FROHMAN, E.; EAGAR, T.N.; ROSENBERG, R.N.; HARTUNG, H.; STUVE, O. Prion proteins: Physiological functions and role in neurological disorders. **Journal of Neurological Sciences**, v. 264, p. 1-8, 2008.

HUILLARD D'AIGNAUX J; COSTAGLIOLA, D; MACCARIO, J.; VILLEMEUR, T.B.; BRANDEL, J.P.; DESLYS, J.P.; HAUW, J.J.; CHAUSSAIN, J.L.; AGID, Y.; DORMONT, D.; ALPÉROVITCH, A. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. **Neurology**, v. 53, p. 1197-1201, 1999.

HUNTER, N.; FOSTER, J.; CHONG, A.; MCCUTCHEON, S.; PARNHAM, D.; EATON, S.; MACKENZIE, C.; HOUSTON, F. Transmission of prion diseases by blood transfusion. **Journal of General Virology**, v. 83, p. 2897-2905, 2002.

INGROSSO, L.; NOVOA, B.; VALLE, A.Z.; CARDONE, F.; ARANGUREN, R.; SBRICCOLI, M.; BEVIVINO, S.; IRITI, M.; LIU, Q.; VETRUGNO, V.; LU, M.; FAORO, F.; CIAPPELLANO, S.; FIGUERAS, A.; POCCHIARI, M. Scrapie infectivity is quickly cleared in tissues of orally-infected farmed fish. **BMC Veterinary Research**, v.2, art. 21, 2001. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/2/21>. Acesso em: 28/09/2009.

JEFFREY, M. 1992. A neuropathological survey of brains submitted under the bovine spongiform encephalopathy orders in Scotland. **Veterinary Record**, v. 131, p. 332-337, 1992.

JEFFREY, M.; RYDER, S.; MARTIN, S.; HAWKINS, S.A.C.; TERRY, L.; BERTHELIN-BAKER, C.; BELLWORTHY, S.J. Oral inoculation of the sheep with the agent of bovine spongiform encephalopathy (BSE). 1. Onset and distribution of disease-specific PrP accumulation in brain and viscera. **Journal of Comparative Pathology**, v. 124, n. 4, p. 280-289, 2001.

KAHANA, E; BRAHAM, J; SOFER, D. Creutzfeldt-Jakob disease: focus among libyan jews in Israel. **Science**, v. 183, p. 90-91, 1974.

KIMBERLIN, R.H.; WILESMITH, J.W. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) epidemiology, low dose exposure and risks. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 724, p. 210-220, 1994.

KONOLD, T.; SIVAM S.K.; RYAN, J.; GUBBINS, S.; LAVEN, R.; HOWE, M.J.H. Analysis of clinical signs associated with bovine spongiform encephalopathy in casualty slaughter cattle. **Veterinary Journal**, v.171, p. 438-444, 2006.

LASMÉZAS, C.I; DESLYS, J.P; ROBAIN, O.; JAEGLY, A.; BERINGUE, V.; PEYRIN, J.; FOURNIER, J.; HAUW, J.; ROSSIER, J.; DORMONT, D. Transmission of BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. **Science**, v. 275, p.402-405, 1997.

M`GOWAN, J. P. Investigation into the disease of Sheep called "Scrapie". Edinburgh, 1914. William Blackwood and Sons apud PATTISON, I. H. Fifty years with scrapie: A personal reminiscence. **Veterinary Record**, v. 123, n. 26/27, p. 661-665, 1988.

MABBOTT, N. A.; MACPHERSON, G.G. Prions and their lethal journey to the brain. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, p. 201 – 211, 2006.

MÁLAGA-TRILLO, E.; SALTA, E.; FIGUERAS, A.; PANAGIOTIDIS, C.; SKLAVIADIS, T. Fish models in prion biology: Underwater issues. **Molecular Basis of Disease**, v. 1812, n. 3, p. 402-414, 2011.

MALLUCCI, G.R.; RATTÉ, S.; ASANTE, E.A.; LINEHAN, J.; GOWLAND, I.; JEFFERYS, J.G.R.; COLLINGE, J. Post-natal knockout of prion protein alters hippocampal CA1 properties, but does not result in neurodegeneration. **Embo Journal**, v. 21, p. 202–210, 2002.

MASTERS, C.L; HARRIS, J.O; GAJDUSEK, D.C; GIBBS Jr, C.J.; BERNOULLI, C.; ASHER, D.M. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and significance of familial and sporadic clustering. **Annals of Neurology**, v. 5, p. 177-188, 1979.

MATTHEWS, W.B. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 38, p. 210-213, 1975.

MAYER, V; OROLIN, D; MITRVÁ, E; Cluster of Creutzfeldt-Jakob disease and presenile dementia. **Lancet**, v. 2(8031), p. 256, 1977.

MCBRIDE, P. A.; EIKELENBOOM, P.; KRAAL, G.; FRASER, H.; BRUCE, M. E. PrP protein is associated with follicular dendritic cells of spleens and lymph nodes in uninfected and scrapie-infected mice. **Journal of Pathology**, v.168, p. 413–418, 1992.

MCGILL, I.S.; WELLS, G.A.H. Neuropathological findings in cattle with clinically suspect but histologically unconfirmed bovine spongiform encephalopathy (BSE). **Journal of Comparative Pathology**, v. 108, p. 241-260, 1993.

MDIC – SISTEMA DE ANÁLISE DAS INFORMAÇÕES DE COMÉRCIO EXTERIOR VIA INTERNET (ALICE-WEB). Brasília: MDIC, 1989- 2009. Disponível em: <<http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br/>>. Acesso em: 20/07/2010.

MDIC – SISTEMA DE ANÁLISE DAS INFORMAÇÕES DE COMÉRCIO EXTERIOR VIA INTERNET (ALICE-WEB). Brasília: MDIC, 1989- 2010. Disponível em: <<http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br/>>. Acesso em: 19/01/2011.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO (MAPA). Secretaria de Defesa Agropecuária. **Questionário para reconhecimento de**

situação sanitária referente à Encefalopatia Espongiforme Bovina. Brasília, 2009.

MISHRA, R.S.; BASU, S.; GU, Y.; LUO, X.; ZOU, W.; MISHRA, R.; LI, R.; CHEN, S.G.; GAMBETTI, P.; FUJIOKA, H.; SINGH, N. Protease-resistant human prion protein and ferritin cotransported across Caco-2 epithelial cells: Implications for species barrier in prion uptake from the intestine. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, p. 11280-11290, 2004.

MORLEY, R.S.; CHEN, S.; RHEAULT, N. Assessment of the risk factors related to bovine spongiform encephalopathy. **Revue Scientifique et Technique**, v. 22 (1), p. 157-178, 2003.

NEUGUT, R.H.; NEUGUT, A.I.; KAHANA, E.; STEIN, Z.; ALTER, M. Creutzfeldt-Jakob disease: familial clustering among libyan-born israelis. **Neurology**, v. 29, p.225-231, 1979.

NICHOLSON, E.M.; BRUNELLE, B.W.; RICHT, J.A.; KEHRLI, M.E.; GREENLEE, J.J. Identification of a Heritable Polymorphism in Bovine *PRNP* Associated with Genetic Transmissible Spongiform Encephalopathy: Evidence of Heritable BSE. Disponível em <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0002912>>. Acesso em 12/08/2010.

NOVAKOFSKI, J.; BREWER, M. S.; MATEUS-PINILLA, N.; KILLEFER, J.; MCCUSKER, R.H. Prion biology relevant do bovine spongiform encephalopathy. **Journal of Animal Science**, v. 83, p. 1455-1476, 2005.

OIE(a). Bovine Spongiform Encephalopathy Status of Members. Disponível em: <http://www.oie.int/eng/Status/BSE/en_BSE_free.htm>. Acesso em 13/08/2010.

OIE(b). Number of reported cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in farmed cattle worldwide. Disponível em: <http://www.oie.int/eng/info/en_esbmonde.htm> Acesso em 17/08/2010.

OIE. Bovine Spongiform Encephalopathy. In:_____. **Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals**. Paris: OIE, 2008. P. 671-683.

OIE. Encefalopatia Espongiforme Bovina. In: _____. **Código Sanitário para los Animales Terrestres**. Paris: OIE, 2009. p. 639-661.

PARCHI, P.; GIESE, A.; CAPELLARI, S.; BROWN, P.; SCHULZ-SCHAEFFER, W. WINDL, O.; ZERR, I.; BUDKA, H.; KOPP, N.; PICCARDO, P.; POSER, S.; ROJANI, A.; STREICHEBERGER, N.; JULIEN, J.; VITAL, C.; GHETTI, B.; GAMBETTI, P.; KRETZSCHMAR, H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. **Annals of Neurology**, v. 46, p. 224-233, 1999.

PARRY, H.B. Scrapie: a transmissible and hereditary disease of sheep. **Heredity**, v.17, p. 75-105, 1962.

PATTISON, I. H. Fifty years with scrapie: A personal reminiscence. **Veterinary Record**, v. 123, n. 26/27, p. 661-665, 1988.

PERETZ, D.; WILLIAMSON, A.R.; KANEKO, K.; VERGARA, J.; LECLERC, E.; SCHMITT-ULMS, G.; MEHLHON, I.R.; LEGNAME, G.; WORMALD, M.R.; RUDD, P.M.; DWEK, R.A.; BURTON, D.R.; PRUSINER, S.B. Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. **Nature**, v. 412, p. 739–743, 2001

PHILLIPS, N.; BRIDGEMAN, J.; FERGUSON-SMITH, M. **The BSE Inquiry: the report**. v.2, p. 67-94, 2000.

PICCHI, V. Situação dos matadouros-frigoríficos no Brasil Central. In: CONGRESSO BRASILEIRO DAS RAÇAS ZEBUÍNAS, 3., 1998, Uberaba. **Anais...** p. 81-89. Disponível em: <www.abcz.org.br/site/eventos/anais/1998/81-89.doc>. Acesso em: 17/09/2010.

PRINCE, M. J.; BAILEY, J.A.; BARROWMAN, P.R.; BISHOP, K.J.; CAMPBELL, G.R.; WOOD, J.M. Bovine spongiform encephalopathy. **Revue Scientifique et Technique**, v. 22, n 1, p. 37-60, 2003.

PRINZ, M.; HELKENWALDER, M.; JUNT, T.; SCHARZ, P.; GLATZEL, M.; HEPPNER, F.L.; FU, Y.; LIPP, M.; AGUZZI, A. Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. **Nature**, v. 425, p. 957-962, 2003.

PRUSINER S.B; GAJDUSEK, D.C; ALPERS, M.P. Kuru with incubation periods exceeding two decades. **Annals of Neurology**, v. 212, p. 1-9, 1982.

PRUSINER, S. B; TELLING, G; COHEN, F. E; DEARMOND, S. J. **Seminars in Virology**, v. 7, p. 159-173, 1996.

PRUSINER, S.B. Genetic and infectious prion diseases. **Archives of Neurology**, v. 50, p. 1129-1153, 1993.

PRUSINER, S.B. Molecular biology of prion diseases. **Science**, v. 252, p. 1515-1522, 1991.

PRUSINER, S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. **Science**, v. 216, p.136-144, 1982.

RECH, R.R. **Alterações no encéfalo de bovinos submetidos à vigilância das encefalopatias espongiformes transmissíveis**. 228f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.

REYNA, L. B. **Estudio de las medidas de aseguramiento de la inocuidad de los piensos adoptadas por los países del mercosur para la prevención de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB)**. 305f. Dissertação (Maestria em Gerencia de Programas Sanitarios en Inocuidad de Alimentos) – Universidad para la Cooperación Internacional, São José, Costa Rica, 2007.

RIDLEY, R. M; BAKER, H. F. The myth of maternal transmission of spongiform encephalopathy. **British Medical Journal**, v. 311, p. 1071-1075, 1995.

SAEGERMAN, C.; SPEYBROECK, N.; ROELS, S.; VANOPDENBOSCH, E.; THIRY, E.; BERKVEN, D. Decision Support Tools for Clinical Diagnosis of Disease in Cows with Suspected Bovine Spongiform Encephalopathy. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42 (1), p. 174-178, 2004.

SAKAGUCHI, S.; KATAMINE, S.; NISHIDA, N.; MORIUCHI, R.; SHIGEMATSU, K. SUGIMOTO, T.; NAKATANI, A.; KATAOKA, Y.; HOUTANI, T.; SHIRABE, S.; OKADA, H.; HASEGAWA, S.; MAYAMOTO, T.; NODA, T. Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene. **Nature**, v. 380, p. 528-531, 1996.

SANCHES, A.W.D.; LANGOHR, I. M.; STIGGER, A. L.; BARROS, C.S.L. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, n. 3, p. 113-118, 2000.

SCHREUDER, B. E. C. Animal spongiform encephalopathies - An update. Part 1. Scrapie and lesser known animal spongiform encephalopathies. **Veterinary Quarterly**, v. 16, n. 3, p. 174-181, 1994.

SCHREUDER, B. E.C.; SOMERVILLE, R.A. Bovine spongiform encephalopathy in sheep? **Revue Scientifique et Technique**, v. 22 (1), p. 103-120, 2003.

SIGURDSSON, B. Rida, a chronic encephalitis of sheep: With general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. **British veterinary journal**, v. 110, p. 341-354, 1954.

SOTO, C. Diagnosing prion diseases: needs, challenges and hopes. **Nature Reviews**, v. 2, p. 809-819, 2004.

TAMAI, Y.; KOJIMA, H.; KITAJIMA, R. Demonstration of the transmissible agent in tissue from a pregnant woman with Creutzfeldt-Jakob disease. **New England Journal of Medicine**, v. 327, p. 649, 1992.

TANAKA, M.; COLLINS, S.R.; TOYAMA, B.H.; WEISSMAN, J.S. The physical basis of how prion conformations determine strain phenotypes. **Nature**, v. 442, p. 585-589, 2006.

TAYLOR, D.M.; FERNIE, K.; MCCONNELL, I.; FERGUSON, C.E.; STEELE, P.J. Solvent extraction as an adjunct to rendering: the effect on BSE and scrapie agents of hot solvents followed by dry heat and steam. **Veterinary Record**, v. 143, p. 6-9, 1998.

TELLING, G.C.; SCOTT, M.; MASTRIANNI, J.; GABIZON, R.; TORCHIA, M.; COHEN, F.E.; DeARMOND, S.J.; PRUSINER, S.B. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgene implicates the interaction of cellular PrP with another protein. **Cell**, v. 83, p. 79-90, 1995.

TESSIER, P.M.; LINDQUIST, S. Prion recognition elements govern nucleation, strain specificity and species barriers. **Nature**, v. 447, p. 556-561, 2007.

THIELEN, C.; MELOT, F.; LECLERCQ, F.; TSUNODA R.; FROBERT Y.; HEINEN, E.; ANTOINE, N. Isolation of bovine follicular dendritic cells allows the demonstration of a particular cellular prion protein. **Cell Tissue Research**, v. 306, p. 49-55, 2001.

UE. Regulation (EC) 999, de 22 de maio de 2001. **Official Journal of the European Communities**, 31 de maio de 2001. L 147, p. 1.

BRASIL(a). Instrução Normativa n. 18, de 15 de dezembro de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 dez. 2003. Seção 1, p. 21.

VANIK, D.L.; SUREWICZ, K.A.; SUREWICZ, W.K. Molecular basis of barriers for interspecies transmissibility of mammalian prions. **Molecular Cell**, v.14, p. 139-145, 2004.

WEISSMANN, C. The state of the prion. **Nature Reviews**, v.2, p. 861-871, 2004.

WELLS, G.A.H; SCOTT, A.C; JOHNSON, C.T. *et al.* A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. **Veterinary Record**, v.121, p. 419-420, 1987.

WILESMITH, J.W.; RYAN, J.B.M.; ATKINSON, M.J. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies of the origin. **Veterinary Record**, v. 128, p. 199-203, 1991.

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

WILL, R.G.; IRONSIDE, W. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. **Lancet**, v. 347, p. 92 –925, 1996.

WILSON, K.; HÉBERT, P. C.; LAUPACIS, A.; DORNAN, C.; RICKETTS, M.; AHMAD, N.; GRAHAM, I. A policy analysis of major decisions relating to CJD and the blood supply. **Canadian Medical Association Journal**, v. 165, n. 1, p. 59-65, 2001.

YASUDA, N; SCAFF, M. Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis - Doença de Creutzfeldt-Jacob e Encefalopatia Espongiforme Bovina. In: ANVISA. **Caderno Técnico - Encefalopatia Espongiforme Transmissível**. 1. ed. Brasília, 2004, Cap. 1.2, p. 17-61.

VITA

Diego Leonardo Rodrigues nasceu em Curitiba, em 12 de janeiro de 1983, filho de Antonio José Rodrigues e Santina de Lourdes Alves Rodrigues. Concluiu o Curso de Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná em 2005. Durante a graduação participou como bolsista por dois anos do Programa de Iniciação Científica junto ao Departamento de Farmacologia da Instituição, pesquisando resíduos de medicamentos no leite produzido na Região Metropolitana de Curitiba e publicando artigos sobre o tema.

Em 2004 ingressou na Secretaria de Agricultura e Abastecimento como técnico. Atuou na Companhia Paranaense de Energia em 2005 e na Justiça Federal do Paraná até meados de 2007, quando ingressou no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento como Fiscal Federal Agropecuário, atuando na Vigilância Agropecuária Internacional e em Serviços de Inspeção Federal.

Em 2009 retornou a UFPR no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinária para estudo do sistema brasileiro de vigilância e defesa da encefalopatia espongiforme bovina.