

INFECÇÃO POR SCRAPIE VIA INTRANASAL OU INALATÓRIA: UMA BREVE REVISÃO

Breno Castello Branco Beirão¹

BEIRÃO, B. C. B. Infecção por scrapie via intranasal ou inalatória: uma breve revisão. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 119-125, jul./dez. 2011.

RESUMO: O scrapie é uma doença neurodegenerativa fatal, pertencente ao grupo das encefalopatias espongiformes transmissíveis. Já foi detectada no Brasil, e o Paraná é o estado com maior número de animais afetados, já possuindo casos autóctones. Sabe-se que a transmissão horizontal é essencial para a perpetuação da doença, mas as rotas de transmissão não estão bem estabelecidas. Conhecer as vias de transmissão é o requisito básico para que se desenvolva um programa de controle e erradicação da doença baseado em evidências. Diversas vias já foram propostas como meios de entrada do agente causal príon. Entretanto, avanços recentes nesse campo, unidos com informações recorrentes na literatura fornecem indícios que a via intranasal ou a via inalatória podem representar uma porta de entrada para os príons na transmissão lateral do scrapie em ovinos e caprinos.

PALAVRAS-CHAVE: Scrapie; Transmissão; Inalatória; Intranasal.

SCRAPIE INFECTION VIA INTRANASAL OR INHALATORY PATHWAY: A BRIEF REVIEW

ABSTRACT: Scrapie is a fatal neurodegenerative disease, belonging to the group of transmissible spongiform encephalopathies. It has already been detected in Brazil, and Paraná is the state with the highest number of affected animals, presenting autochthonous cases. It is known that horizontal transmission is essential for the disease perpetuation, but the transmission pathways are not well established. Knowing them is the basic requirement to develop a control and eradication program of the disease based on evidence. Several pathways have been proposed for the transmission of the causative agents, prions. However, recent advances in this field and information from the literature provide evidence that intranasal or inhalatory pathway might represent a route for prions in lateral transmission of scrapie in ovines and caprines.

KEYWORDS: Scrapie; Transmission; Inhalatory; Intranasal.

INFECCIÓN POR SCRAPIE VÍA INTRANASAL O INHALACIÓN: UNA BRAVE REVISIÓN

RESUMEN: El scrapie es una enfermedad neurodegenerativa fatal, perteneciente al grupo de las encefalopatías espongiformes transmisibles. Ya se ha detectado en Brasil, y el Paraná es el estado con mayor número de animales afectados, teniendo casos autóctonos. Se sabe que la transmisión horizontal es esencial para la perpetuación de la enfermedad, pero las rutas de transmisión no están bien establecidas. Conocer las vías de transmisión es el requisito básico para que se desarrolle un programa de control y erradicación de la enfermedad basado en evidencias. Diversas vías ya fueron propuestas como medios de entrada del agente causal príon. Sin embargo, avances recientes en ese campo, unidos con informaciones recurrentes en la literatura fornecen indicios que la vía intranasal o la vía inhaladora pueden representar una puerta de entrada para los priones en la transmisión lateral del scrapie en ovinos y caprinos.

PALABRAS CLAVE: Scrapie; Transmisión; Inhaladora; Intranasal.

1 Introdução

As encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSEs) são um grupo de doenças neurodegenerativas fatais que afetam tanto os homens quanto vários animais de importância comercial (BOLTON, 1998). São caracterizadas por vacuolizações do sistema nervoso central. Scrapie ou Paraplexia Enzoótica dos Ovinos é a TSE conhecida por mais tempo e a mais disseminada dessas doenças. Ela afeta naturalmente ovinos e caprinos (BULGIN; MELSON, 2007). Foi detectada pela primeira vez no Brasil em 1985 (BRASIL, 2006), apesar de haver citação indo até o ano de 1978 (FERNANDES; REAL; FERNANDES, 1978), e o primeiro caso autóctone apareceu em 2003. Muitos dos surtos da doença no Brasil ocorreram ou tem ligação com o Paraná, e acredita-se que muitos outros casos não relatados tenham ocorrido nes-

se Estado, apesar de a doença ser de notificação obrigatória. Deve haver maior instrução e conscientização de produtores e técnicos, de modo que se possa agir mais eficazmente contra o scrapie (SOTOMAIOR, 2007).

A incidência de scrapie em uma população é muito dependente do genótipo dos animais, relacionado à suscetibilidade (WOOLHOUSE, et al., 1998), e em todas as raças criadas no Paraná, existem genótipos considerados suscetíveis (SOTOMAIOR, 2007).

A transmissibilidade do scrapie foi primeiramente estabelecida em 1939 (CUILLE; CHELLE, 1939). Evidentemente, conhecer os meios de transmissão dessa proteína infecciosa é crucial para o controle e futura erradicação da doença. A transmissão lateral sabidamente representa a mais importante, se não a única, forma de infecção na epidemiologia do scrapie (REDMAN, et al., 2002; RYDER, et al., 2004),

¹Médico Veterinário. Doutorando em Genômica Animal e Resistência a Doenças pela University of Edinburgh. Imunova Análises Biológicas. Rod. BR 116, 8713, Caixa Posta: 19057, CEP 81531-980, Curitiba, Pr. breno@imunova.com.br

mas as vias utilizadas pelo príon a partir dos hospedeiros infectados para os hospedeiros sadios não são bem conhecidas.

O objetivo deste trabalho é revisar as formas de transmissão dos príons e se as TSEs, em especial o scrapie, podem ser adquiridos por infecção via inalatória ou intranasal, uma proposta que apenas recentemente tem ganhado destaque na literatura.

2 Patogenia das TSEs

Para se compreender como se dá a transmissão dos príons e qual a sua forma de multiplicação no hospedeiro, é necessário conhecer a história natural envolvida na doença. Segue-se uma explanação sobre a fisiopatogenia das TSEs.

A proteína príon celular (PrP^c) é uma glicoproteína ligada à membrana e que está normalmente presente em vários tecidos e tipos celulares, mas está mais concentrada no sistema nervoso central (SNC) (STAHL, et al., 1987; BENDHEIM, et al., 1992; LINDEN, et al., 2008). Nas TSE ou doenças priônicas, há uma modificação conformacional da proteína príon celular para uma isoforma insolúvel de conformação anormal e resistente a proteases denominada PrP^{Sc}, o que é o principal evento patogênico dessas doenças (MEYER, et al., 1986). Príon (PrP^{TSE} ou PrP^{Sc}) [proteinaceous infectious particle] é a isoforma transmissível, scrapie ou patogênica da PrP^c, responsável pelas TSE (PRUSINER, 1982). A PrP^{Sc} acumula-se nas células e em depósitos extracelulares similares a placas, convertendo mais proteínas normais à forma patogênica, disparando a neurodegeneração (WILSON; NIXON, 2009). As doenças priônicas podem surgir de três maneiras: na forma familiar (como exemplo, a Doença de Creutzfeldt-Jacob – CJD), na forma adquirida (como exemplos mais importantes, o Scrapie, Encefalopatia Espongiforme Bovina, Kuru, Doença Debilitante Crônica de Veados [CWD], Doença de Creutzfeldt-Jacob iatrogênica e variante [iCJD e vCJD]) ou na forma esporádica/espontânea (como exemplo, a sCJD), sendo que todas parecem ser transmissíveis sob certas circunstâncias (HEAD, et al., 2004).

Epidemiologicamente, sabe-se que a presença de scrapie em uma região não é fator de risco para o aparecimento de TSE em humanos, não apresentando, portanto, potencial zoonótico (SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE, 1998).

3 Transmissão

3.1 Meios de Transmissão Tradicionalmente Propostos

A perpetuação da doença em animais aparentemente é feita principalmente pela transmissão horizontal mãe-filhote (HADLOW; KENNEDY; RACE, 1982), provavelmente por meio do contato perinatal do cordeiro com a placenta (TAYLOR; MCCONNELL; FRASER, 1996), visto que esta contém o agente infeccioso em ovelhas infectadas (RACE; JENNY; SUTTON, 1998), visto que a realização de cesarianas e separação do filhote da mãe impediu essa forma da transmissão da doença (FOOTE, et al., 1993), e visto que nem todos os filhotes de mães positivas e que são geneticamente suscetíveis apresentam a doença (CAPLAZI, et al., 2004).

A epidemiologia da doença reforça a ideia de infec-

ção pela mãe, já que o aparecimento de casos clínicos tem seu pico por volta dos dois a três anos (REDMAN, et al., 2002; TOUZEAU, et al., 2006), com períodos de incubação de cerca de 1100 dias (HUNTER, et al., 2002; HUNTER; HOUSTON, 2002), indicando que há alta taxa de contaminação de animais no período perinatal. Porém, é patente a forma de transmissão independente do contato do neonato com a placenta, aparecendo em animais mais velhos e respondendo por até cerca de 40% das novas infecções (CAPLAZI, et al., 2004).

A forma de transmissão mais estudada e estabelecida é pela via oral, na qual a ingestão do príon leva à infecção e replicação nas placas de Peyer e baço, atingindo o sistema nervoso central através das fibras autonômicas do sistema nervoso entérico, do nervo esplâncnico e vago (KIMBERLIN; WALKER, 1989; MCBRIDE, et al., 2001). Acredita-se existir a possibilidade de transmissão do scrapie para cordeiros através da ingestão colostro de mães infectadas (KONOLD, et al., 2008). Células apresentadoras de antígenos na luz intestinal adquirem o príon e carregam-no para os linfonodos mesentéricos e baço, devendo haver replicação no sistema linforreticular deste órgão, onde células dendríticas foliculares receberiam o patógeno e o replicariam com o auxílio de linfócitos. Esse é um meio bastante ineficiente de transporte da proteína, o que justifica a aparente reduzida taxa de animais que consomem material contaminado e que desenvolvem a doença clínica (WEISSMANN, et al., 2001; HUANG; MACPHERSON, 2004).

Deve-se esclarecer que é contestada essa hipótese de replicação no sistema linforreticular, já que outros estudos sugerem que não há efetiva replicação nesse tecido, e que o tempo de incubação em que o príon fica limitado a esse local deve-se apenas ao tempo que o agente leva para deslocar-se até o SNC, mas a proteína alterada realmente se encontra nas células dendríticas foliculares em infecções naturais, mas muito raramente em macrófagos (KIMBERLIN; HALL; WALKER, 1983; CARP, et al., 1994; CAPLAZI, et al., 2004). Há ainda outro exemplo de que o sistema linforreticular é dispensável na patogenia do scrapie: uma forma atípica de scrapie foi descrita na Noruega (denominada Nor98) em que a proteína patogênica não é encontrada em tecidos linfóides (BENESTAD, et al., 2003). Esses dados contribuem para a proposta de infecção direta via inalatória, como será explicado na discussão sobre o contágio por essa via.

A ingestão de pastagem ao redor de carcaças de animais mortos por TSE e suas fezes é provavelmente envolvida na transmissão de CWD (MILLER, et al., 2004). No solo, o scrapie resiste por pelo menos três anos, o que provavelmente traz implicações epidemiológicas (BROWN; GAJDUSEK, 1991). Já foi comprovado que scrapie no solo tem uma longa persistência, e que sua ingestão é capaz de provocar a doença clínica (SEIDEL, et al., 2007), mas não se pode eliminar completamente a possibilidade de que a inalação de partículas do solo possua algum papel na transmissão da doença, e a sugestão da função da inalação do príon na transmissão já foi feita anteriormente por outros autores (NOVAKOFFSKI, et al., 2005).

Outros meios de infecção de ovelhas por scrapie já provados foram através de transfusão sanguínea, sendo necessários 400-450 mL de sangue para que ela ocorra (HUNTER, et al., 2002); por meio de contato com a conjun-

tiva (HARALAMBIEV, et al., 1973) mediante de escarificações na pele ou feridas de mordidas; de modo iatrogênico, por meio de injeções intradérmicas ou intramusculares que contenham a proteína alterada (MARSH; HANSON, 1979; TAYLOR; MCCONNELL; FRASER, 1996; WEISSMANN, et al., 2002). A vacinação de ovelhas contra *Mycoplasma agalactiae* na Itália levou à infecção do rebanho (CARAMELLI, et al., 2001). O mero contato de superfícies de aço inoxidável com o agente é capaz de transportá-lo, mesmo após limpeza, para outros animais (FLECHSIG, et al., 2001). Com mais dificuldades, procedimentos dentários, ou talvez manipulações do tecido gengival possam transmitir o agente PrP^{Sc} (INGROSSO; PISANI; POCCHIARI, 1999).

Infecção experimental também é facilmente obtida mediante inoculações intracerebrais, intraperitoniais, intraoculares, intraespinhais e perivenosa (KIMBERLIN; WALKER, 1986; KIMBERLIN; COLE; WALKER, 1987; TAYLOR; MCCONNELL; FRASER, 1996).

Nas técnicas de reprodução assistida, há preocupações em relação ao material utilizado para se fazer a inseminação, por exemplo, ou aos hormônios estimulatórios, que, se produzidos em animais infectados, poderão transmitir o agente, assim como se viu com o uso de hormônio do crescimento em humanos e o desenvolvimento de CJD (BROWN, et al., 2006). Os gametas ou o embrião não parecem oferecer riscos, não sendo encontrada neles a forma patogênica da proteína (FOOTE, et al., 1993; WRATHALL, 2000; CAPLAZI, et al., 2004). Em ovelhas infectadas, príon é encontrado aparentemente apenas no endométrio caruncular e no corioalantoide cotiledonário (TUO, et al., 2001).

A proteína scrapie já foi encontrada em ácaros presentes no feno (CARP, et al., 2000), e a ingestão de moscas ou larvas de *Sarcophaga carnaria* que se alimentaram de cérebros contaminados foi capaz de induzir a encefalopatia em ovelhas (POST, et al., 1999). Como miíases oculares não são raras, deve-se suspeitar da possibilidade de vetores transmitirem essa doença de forma natural.

3.2 Transmissão Via Intranasal ou Inalatória: É Possível Haver Infecção por Príons por Essas Vias?

A cavidade nasal é uma forma possível de entrada do agente com um forte apelo: animais possuem sistemas olfatórios bem desenvolvidos, usados amplamente desde a procura por parceiros até a procura por alimentos (KINCAID; BARTZ, 2007). Não parece haver na literatura relatos de caso definitivos sobre a infecção de animais via intranasal, inclusive pela dificuldade em descrevê-lo com segurança absoluta, apesar das descrições sugestivas já citadas. Por enquanto, apenas animais em laboratório foram comprovadamente infectados por essa via. No entanto, nos parágrafos que se seguem, diversas evidências descritas na literatura indicam a forte possibilidade de que haja transmissão intranasal ou inalatória de príons.

Como já citado, a ingesta contaminada por príons é sabidamente causadora de TSEs. É interessante notar, entretanto, que há transmissão lateral entre cordeiros que tomaram o leite contaminado e animais que não se alimentaram do leite (KONOLD, et al., 2008), o que sugere a participação da via intranasal.

A resistência do príon à inativação varia entre dife-

rentes estirpes do agente, mas, de modo geral, sua eliminação requer tratamentos bem mais rigorosos dos requeridos por microorganismos, sendo mais resistentes à ação de radiação ultravioleta e da esterilização por vapor, por exemplo (MCKINLEY, et al., 1983; ERNST; RACE, 1993; TAYLOR, 2000; GILES, et al., 2008). Tem-se frequentes relatos de recorrência da doença em ambientes que receberam animais com scrapie e que foram supostamente descontaminados e que em seguida receberam animais livres da infecção (BULGIN; MELSON, 2007). Parece pouco provável que esses animais tenham ingerido algo contaminado que fizesse parte dessas premissas. Reforça-se essa ideia pela epidemiologia da Doença Debilitante Crônica de Veados (CWD), na América do Norte. No inverno, quando os animais são agrupados, há maior transmissão da doença, em grupos em que a transmissão materna era improvável (MILLER; WILLIAMS, 2003).

Suspeita-se também que os hábitos reprodutivos de veados, que envolvem contato com secreções de outros animais e com o solo, podem transmitir a CWD através de inalação ou ingestão de partículas (VERCAUTEREN, et al., 2007).

Os tecidos que apresentam os maiores títulos de infectividade são os do SNC, tecidos linfóides, como baço, linfonodos e tonsilas. A mucosa nasal e nervos periféricos apresentam níveis menores, mas são tecidos que apresentam a capacidade de infectar contactantes (SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE, 1998), embora a via não seja esclarecida, o que levanta também a possibilidade de que descargas nasais possam transmitir o scrapie (DETWILER; BAYLIS, 2003). É já vastamente conhecido que há a presença de príon em diversos tecidos periféricos ou resíduos corporais, o que reforça a possibilidade de que a via inalatória esteja envolvida na transmissão. Vários trabalhos já demonstraram a presença do príon em excretas e fluidos corporais, sendo que o agente é eliminado de animais adultos por meio das fezes dentro de 24 horas após a ingestão do mesmo (KRUGER, et al., 2009). Urina também já foi reportada apresentando a PrP^c, inclusive em ovinos naturalmente infectados por scrapie (SHAKED, et al., 2001; ANDRIEVSKAIA, et al., 2008). A proteína infecciosa igualmente aparece em glândulas salivares de animais infectados (VASCELLARI, et al., 2007), e a saliva é capaz de transmitir a doença em veados com CWD (MATHIASON, et al., 2006).

Sabe-se que a presença da isoforma normal da proteína (PrP^c) é essencial para a transmissão da isoforma patogênica pelas vias neurais (BRANDNER, et al., 1996a; BRANDNER, et al., 1996b). Conhecer a localização da proteína príon celular fisiológica (PrP^c) no sistema nervoso é fundamental para distinguir as estruturas potencialmente afetadas pelo agente scrapie, mas apesar de ser condição essencial para a infecção, não é uma condição suficiente, já que nem todas as áreas que apresentam a proteína príon normal são afetadas quando da entrada da isoforma contagiosa (MOLLERES; VELAYOS, 2005). Por essa condução lógica, a proposta de transmissão pela via inalatória ganha força, como está explanado a seguir.

A proteína PrP^c está amplamente distribuída no sistema olfatório de camundongos, e ocorre tanto nos neurônios periféricos (na mucosa olfatória) quanto nos neurônios centrais (como no bulbo olfatório) (LE PICHON; FIRESTEIN,

2008). Isto torna o sistema olfatório um tecido candidato a transmissão de príons, mas não o confirma, como citado anteriormente. É crucial neste ponto, portanto, notar que apesar de a PrP^c ser igualmente distribuída no epitélio normal olfatório e respiratório, a deposição da proteína patológica parece ser seletiva para o epitélio olfatório, nunca sendo encontrada no epitélio respiratório (ZANUSSO, et al., 2003b; KINCAID; BARTZ, 2007; SBRICCOLI, et al., 2009). Os pulmões são um dos tecidos que apresentam maior quantidade de PrP^c, logo após o cérebro (MOUDJOU, et al., 2001), mas aparentemente não há deposição da proteína patológica nos pulmões em infecções naturais (VALDEZ, et al., 2003).

Em pacientes examinados que apresentavam essas doenças, a proteína príon patológica aparece “depositada” sobre os cílios olfatórios do sistema olfatório principal. Além do epitélio olfatório, a proteína alterada também se encontra sobre o epitélio gustativo e do sistema vômero-nasal, presente tanto no corpo celular quanto nos dendritos apicais das células sensoriais (REUBER, et al., 2001; ZANUSSO, et al., 2003b; DEJOIA, et al., 2006; KOVACS, et al., 2007), apesar de outro trabalho citar que não é encontrada nos neurônios receptores olfatórios (CORONA, et al., 2009).

A anosmia (perda da capacidade olfatória) tem sido relatada nos pacientes com Creutzfeldt-Jacob, mas deve-se notar que é um sinal comum em doenças neurodegenerativas (REUBER, et al., 2001; ZANUSSO, et al., 2003b; KOVACS, et al., 2007). A infecção por príons é um dos predisponentes a alterações no trato olfatório, aumentando a associação entre o tecido olfatório e a transmissão do patógeno. O córtex e os tratos olfatórios estão envolvidos tanto na doença CJD hereditária quanto na CJD variante (vCJD). A primeira forma da patogenia é associada a mutações no gene *Prnp*, que origina a proteína normal, mas a forma variante é marcada pela ausência de mutações ou inserções patogênicas nesse gene, sempre possuindo um histórico de exposição dietética ou iatrogênica a fontes infectivas (ALPEROVITCH, et al., 1999; KOVACS, et al., 2007).

3.2.1 Fisiopatogenia da Infecção Inalatória ou Intranasal: Qual o Papel do Sistema Imune?

A via intranasal é efetivamente uma forma efetiva de infecção por scrapie, já confirmada em infecções experimentais na literatura, mas pressupõe-se que haveria uma replicação inicial do agente nos tecidos linfóides associados ao sistema olfatório e a deposição de proteína infecciosa ocorreria antes nestes tecidos do que nas estruturas ligadas ao sistema olfatório (CORONA, et al., 2009; SBRICCOLI, et al., 2009), como também é proposta na infecção por outras vias (ver a infecção por via oral, descrita na seção acima).

Ovelhas possuem um tecido linfóide associado ao sistema olfatório (NALT) caracterizado principalmente por muitas células difusas, com densos agregados linfóides nas tonsilas faríngeas, na região da abertura do tubo auditório, nos brônquios e nos bronquíolos maiores (CHEN; ALLEY; MANKTELOW, 1989; GLAYSHER; MABBOTT, 2007), que poderiam estar associados à replicação do agente que antecederia a infecção de outros tecidos. Também nesses animais, a proteína priônica aparece 4 semanas após a infecção nos linfonodos submandibulares, e dentro de 14-18 semanas no baço e nas placas de Peyer (KINCAID; BARTZ, 2007).

A infecção do sistema nervoso central aparentemente ocorre de maneira retrógrada provavelmente a partir de nervos que chegam às estruturas linfóides, como o trigêmeo e o vago. Nesses animais, a deposição de príons no sistema olfatório não ocorre na fase pré-clínica, e nunca está isolada a esta estrutura, indicando que a infecção do SNC provavelmente não se dá através do sistema olfatório. A grande taxa de renovação celular no sistema olfatório pode impedir que haja acúmulo nas fases iniciais e transmissão do agente por essa via. Uma passagem do inóculo infectante do sistema respiratório para a orofaringe é a provável responsável por fazer com que o príon atinja o sistema digestório e a partir daí as placas de Peyer. O acúmulo de PrP^{Sc} no epitélio olfatório provavelmente se dá pelo espalhamento de origem central em direção à periferia através do nervo olfatório (DEJOIA, et al., 2006). A proteína alterada no sistema olfatório aparece muito fortemente na região perineural dos agrupamentos nervosos do nervo olfatório na concha média nasal, e parece muito provável que o líquido cerebrospinal traga a proteína para a submucosa olfatória (CORONA, et al., 2009). Contudo, há entrada do agente infeccioso no SNC por meio do transporte de nervos presentes nas narinas, e não apenas através do sistema digestório (DEJOIA, et al., 2006).

Note-se, portanto, que por esse modelo, parece haver transmissão de TSE via inalatória, mas ela não se dá através do sistema olfatório, mas sim através de tecidos linfóides do sistema respiratório e do sistema digestório.

Existe evidência oposta para o modelo de replicação do príon ligado ao sistema imune durante a infecção por via inalatória. Isso significaria que a infecção direta via tecido olfatório é possível, e contrapõe-se o que foi descrito acima. Recentemente, foi demonstrado que animais que expressam PrP^c exclusivamente em tecidos nervosos são suscetíveis a príons carreados via aérea. O mesmo pode ser observado em animais sem células dendríticas foliculares, ou sem outros componente imunes (HAYBAECK, et al., 2011). Esses dados indicam infecção direta do tecido nervoso por transmissão aérea, o que poderia certamente implicar um papel para o sistema olfatório na infecção. Reforçando essa ideia de infecção independente de sistema imune, cita-se o exemplo da infecção via cutânea, que não necessita das células de Langerhans para transportar o príon (MOHAN; BRUCE; MABBOTT, 2005). O scrapie atípico e formas variadas da proteína príon podem também demonstrar padrões variados de infecção neural, o que possivelmente demonstra que a patogênese por príons pode ser mais variada do que se acreditava inicialmente (ZANUSSO, et al., 2003a; NENTWIG, et al., 2007).

4 Considerações Finais

Diversas formas de transmissão de scrapie e outras TSEs já foram propostas na literatura. Embora muito ainda tenha que ser esclarecido em relação à fisiopatogenia dessas doenças, parece evidente que há um papel das vias inalatória/intranasal para a difusão dos príons entre os hospedeiros.

Apesar de o scrapie não apresentar risco de transmissão para humanos, resta a dúvida se as vias de transmissão citadas, como a escarificação na pele ou a inalação do agente da BSE podem levar à doença zoonótica (GORE, 1995). Além disso, a BSE em ovinos parece ser clinicamente

indistinguível do scrapie, o que deve fazer aumentar o nível de cuidado com essas doenças (FOSTER; HOPE; FRASER, 1993).

Assim, a interação da proteína priônica com o sistema olfatório merece estudos, o que pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias para a prevenção da infecção (SBRICCOLI, et al., 2009).

Referências

ALPEROVITCH, A. et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. **Lancet**, v. 353, n. 9165, p. 1673-1674, 1999.

ANDRIEVSKAIA, O. et al. Prion protein in sheep urine. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 20, p. 141-146, 2008.

BENDHEIM, P. E. et al. Nearly ubiquitous tissue distribution of the scrapie agent precursor protein. **Neurology**, v. 42, n. 1, p. 149-156, 1992.

BENESTAD, S. L. et al. Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. **The Veterinary Record**, v. 153, n. 7, p. 202-208, 2003.

BOLTON, D. C. Prion distribution in hamster lung and brain following intraperitoneal inoculation. **Journal of General Virology**, v. 79, p. 2557-2562, 1998.

BRANDNER, S. et al. A. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. **Nature**, v. 379, n. 6563, p. 339-343, 1996.

BRANDNER, S. et al. A. Normal host prion protein (PrPC) is required for scrapie spread within the central nervous system. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 93, n. 23, p. 13148-13151, 1996.

BRASIL. **Situação atual do Brasil frente à scrapie**. [S.l.: s.n.], 2006.

BROWN, P. et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The waning of an era. **Neurology**, v. 67, p. 389-393, 2006.

BROWN, P.; GAJDUSEK, D. Survival of scrapie virus after 3 years' interment. **Lancet**, v. 8736, p. 269-270, 1991.

BULGIN, M.; MELSON, S. What veterinary practitioners should know about scrapie. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, p. 1058-1064, 2007.

CAPLAZI, P. et al. Biology of PrPsc accumulation in two natural scrapie-infected sheep flocks. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, p. 489-496, 2004.

CARAMELLI, M. et al. Evidence for the transmission of scrapie to sheep and goats from a vaccine against *Mycoplasma agalactiae*. **The Veterinary Record**, v. 148, n. 17, p. 531-536, 2001.

CARP, R. I. et al. Interaction of scrapie agent and cells of the lymphoreticular system. **Archives of Virology**, v. 136, n. 3-4, p. 255-268, 1994.

CARP, R. I. et al. Characteristics of scrapie isolates derived from hay mites. **Journal of Neurovirology**, v. 6, n. 2, p. 137-144, 2000.

CHEN, W.; ALLEY, M. R.; MANKTELOW, B. W. Respiratory tract-associated lymphoid tissue in conventionally raised sheep. **Journal of Comparative Pathology**, v. 101, p. 327-340, 1989.

CORONA, C. et al. Olfactory system involvement in natural scrapie disease. **Journal of Virology**, v. 83, n. 8, p. 3657-3667, 2009.

CUILLE, J.; CHELLE, P. Experimental transmission of trembling to the goat. **Comptes rendus des Seances de l'Academie des Sciences**, v. 208, p. 1058-1060, 1939.

DEJOIA, C. et al. Prion infection of oral and nasal mucosa. **Journal of Virology**, v. 80, n. 9, p. 4546-4556, 2006.

DETWILER, L. A.; BAYLIS, M. The epidemiology of scrapie. **Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties**, v. 22, n. 1, p. 121-143, 2003.

ERNST, D. R.; RACE, R. E. Comparative analysis of scrapie agent inactivation methods. **Journal of Virological Methods**, v. 41, n. 2, p. 193-201, 1993.

FERNANDES, R.; REAL, C.; FERNANDES, J. Scrapie em ovinos no Rio Grande do Sul. **Arquivos da Faculdade de Veterinária - UFRGS**, v. 6, p. 139-146, 1978.

FLECHSIG, E. et al. Transmission of scrapie by steel-surface-bound prions. **Molecular Medicine**, v. 7, n. 10, p. 679-684, 2001.

FOOTE, W. C. et al. Prevention of scrapie transmission in sheep, using embryo transfer. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 11, p. 1863-1868, 1993.

FOSTER, J. D.; HOPE, J.; FRASER, H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. **Veterinary Record**, v. 133, n. 14, p. 339-341, 1993.

GILES, K. et al. Resistance of bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions to inactivation. **Public Library of Science Pathogens**, v. 4, n. 11, p. e1000206, 2008.

GLAYSHER, B. R.; MABBOTT, N. A. Role of the GALT in scrapie agent neuroinvasion from the intestine. **Journal of Immunology**, v. 178, n. 6, p. 3757-3766, 2007.

GORE, S. M. More than happenstance: Creutzfeldt-Jakob disease in farmers and young adults. **British Medical Journal**, v. 311, p. 1416-1418, 1995.

HADLOW, W. J.; KENNEDY, R. C.; RACE, R. E. Natural

- infection of suffolk sheep with scrapie virus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 146, n. 5, p. 657-664, 1982.
- HARALAMBIEV, H. et al. An attempt to induce scrapie in local sheep in Bulgaria. **Zentralblatt für Veterinärmedizin**, v. 20, n. 9, p. 701-709, 1973.
- HAYBAECK, J. et al. A. Aerosols transmit prions to immunocompetent and immunodeficient mice. **Public Library of Science Pathogens**, v. 7, n. 1, p. e1001257, 2011.
- HEAD, M. W. et al. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study. **American Journal of Pathology**, v. 164, n. 1, p. 143-153, 2004.
- HUANG, F. P.; MACPHERSON, G. G. Dendritic cells and oral transmission of prion diseases. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 6, p. 901-913, 2004.
- HUNTER, N. et al. Transmission of prion diseases by blood transfusion. **Journal of General Virology**, v. 83, n.11, p. 2897-2905, 2002.
- HUNTER, N.; HOUSTON, F. Can prion diseases be transmitted between individuals via blood transfusion: evidence from sheep experiments. **Developmental Biology (Basel)**, v. 108, p. 93-98, 2002.
- INGROSSO, L.; PISANI, F.; POCCHIARI, M. Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. **Journal of General Virology**, v. 80, pt. 11, p. 3043-3047, 1999.
- KIMBERLIN, R. H.; COLE, S.; WALKER, C. A. Pathogenesis of scrapie is faster when infection is intraspinal instead of intracerebral. **Microbial Pathogenesis**, v. 2, n. 6, p. 405-415, 1987.
- KIMBERLIN, R. H.; HALL, S. M.; WALKER, C. A. Pathogenesis of mouse scrapie. Evidence for direct neural spread of infection to the CNS after injection of sciatic nerve. **Journal of Neurological Sciences**, v. 61, n. 3, p. 315-325, 1983.
- KIMBERLIN, R. H.; WALKER, C. A. Pathogenesis of scrapie (strain 263K) in hamsters infected intracerebrally, intraperitoneally or intraocularly. **Journal of General Virology**, v. 67, pt. 2, p. 255-263, 1986.
- _____. Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection. **Virus Research**, v. 12, n. 3, p. 213-220, 1989.
- KINCAID, A. E.; BARTZ, J. C. The nasal cavity is a route for prion infection in hamsters. **Journal of Virology**, v. 81, n. 9, p. 4482-4491, 2007.
- KONOLD, T. et al. Evidence of scrapie transmission via milk. **BMC Veterinary Research**, v. 4, p. 14, 2008.
- KOVACS, T. et al. Familial prion disease in a Hungarian family with a novel 144-base pair insertion in the prion protein gene. **Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry**, v. 78, n. 3, p. 321-323, 2007.
- KRUGER, D. et al. Faecal shedding, alimentary clearance and intestinal spread of prions in hamsters fed with scrapie. **Veterinary Research**, v. 40, n. 1, p. 4, 2009.
- LE PICHON, C. E.; FIRESTEIN, S. Expression and localization of the prion protein PrP(C) in the olfactory system of the mouse. **Journal of Comparative Neurology**, v. 508, n. 3, p. 487-499, 2008.
- LINDEN, R. et al. Physiology of the prion protein. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 2, p. 673-728, 2008.
- MARSH, R.; HANSON, R. In: PRUSINER, S.; HADLOW, W. **Slow transmissible diseases of the nervous system**. New York: Academic Press, 1979. p. 451-460.
- MATHIASON, C. K. et al. Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease. **Science**, v. 314, n. 5796, p. 133-136, 2006.
- MCBRIDE, P. et al. Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves. **Journal of Virology**, v. 75, n. 19, p. 9320-9327, 2001.
- MCKINLEY, M. et al. **Resistance of the scrapie agent to inactivation by psoralens**. Blackwell Publishing, 1983.
- MEYER, R. K. et al. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 83, n. 8, p. 2310-2314, 1986.
- MILLER, M. W.; WILLIAMS, E. S. Prion disease: horizontal prion transmission in mule deer. **Nature**, v. 425, n. 6953, p. 35-36, 2003.
- MILLER, M. W. et al. Environmental sources of prion transmission in mule deer. **Emerging Infectious Diseases**, v.10, n. 6, p.1003-1006, 2004.
- MOHAN, J.; BRUCE, M. E.; MABBOTT, N. A. Neuroinvasion by scrapie following inoculation via the skin is independent of migratory Langerhans cells. **Journal of Virology**, v. 79, n. 3, p. 1888-1897, 2005.
- MOLERES, F. J.; VELAYOS, J. L. Expression of PrP(C) in the rat brain and characterization of a subset of cortical neurons. **Brain Research**, v. 1056, n. 1, p. 10-21, 2005.
- MOUDJOU, M. et al. Cellular prion protein status in sheep: tissue-specific biochemical signatures. **Journal of General Virology**, v. 82, n. 8, p. 2017-2024, 2001.
- NENTWIG, A. et al. Diversity in neuroanatomical distribution of abnormal prion protein in atypical scrapie. **Public Library of Science Pathogens**, v. 3, n. 6, p. e82, 2007.

- NOVAKOFSKI, J. et al. Prion biology relevant to bovine spongiform encephalopathy. **Journal of Animal Science**, v. 83, n. 6, p. 1455-1476, 2005.
- POST, K. et al. Fly larvae and pupae as vectors for scrapie. **Lancet**, v. 354, n. 9194, p. 1969-1970, 1999.
- PRUSINER, S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. **Science**, v. 216, n. 4542, p. 136-144, 1982.
- RACE, R.; JENNY, A.; SUTTON, D. Scrapie infectivity and proteinase K-resistant prion protein in sheep placenta, brain, spleen, and lymph node: implications for transmission and antemortem diagnosis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 178, n. 4, p. 949-953, 1998.
- REDMAN, C. A. et al. Comparative epidemiology of scrapie outbreaks in individual sheep flocks. **Epidemiology and Infection**, v. 128, n. 3, p. 513-521, 2002.
- REUBER, M. et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease presenting with loss of taste and smell. **Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry**, v. 71, n. 3, p. 412-413, 2001.
- RYDER, S. et al. Demonstration of lateral transmission of scrapie between sheep kept under natural conditions using lymphoid tissue biopsy. **Research in Veterinary Science**, v. 76, n. 3, p. 211-217, 2004.
- SBRICCOLI, M. et al. Neuroinvasion of the 263K scrapie strain after intranasal administration occurs through olfactory-unrelated pathways. **Acta Neuropathologica**, v. 117, n. 2, p. 175-184, 2009.
- SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE, S. S. C. **Opinion on the risk of infection of sheep and goats with bovine spongiform encephalopathy agent**. 1998.
- SEIDEL, B. et al. Scrapie Agent (Strain 263K) can transmit disease via the oral route after persistence in soil over years. **Public Library of Science**, v. 2, n. 5, p. e435, 2007.
- SHAKED, G. M. et al. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 34, p. 31479-31482, 2001.
- SOTOMAIOR, C. **Polimorfismo do gene da proteína príon celular (PrPc) e a susceptibilidade/resistência ao scrapie em ovinos no estado do Paraná**. 2007. 120 f. Doutorado (Processos Biotecnológicos) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.
- STAHL, N. et al. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. **Cell**, v. 51, n. 2, p. 229-240, 1987.
- TAYLOR, D. M. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: A review. **The Veterinary Journal**, v. 159, n. 1, p. 10-17, 2000.
- TAYLOR, D. M.; MCCONNELL, I.; FRASER, H. Scrapie infection can be established readily through skin scarification in immunocompetent but not immunodeficient mice. **Journal of General Virology**, v. 77, pt. 7, p. 1595-1599, 1996.
- TOUZEAU, S. et al. Modelling the spread of scrapie in a sheep flock: evidence for increased transmission during lambing seasons. **Archives of Virology**, v. 151, n. 4, p. 735-751, 2006.
- TUO, W. et al. Prp-c and Prp-Sc at the fetal-maternal interface. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 21, p. 18229-18234, 2001.
- VALDEZ, R. A. et al. Immunohistochemical detection and distribution of prion protein in a goat with natural scrapie. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 15, n. 2, p. 157-162, 2003.
- VASCELLARI, M. et al. PrPSc in salivary glands of scrapie-affected sheep. **Journal of Virology**, v. 81, n. 9, p. 4872-4876, 2007.
- VERCAUTEREN, K. C. et al. Elk use of wallows and potential chronic wasting disease transmission. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 43, n. 4, p. 784-788, 2007.
- WEISSMANN, C. et al. Transmission of prions. **Journal of Infectious Diseases**, v. 186, Suppl. 2, p. S157-165, 2002.
- WEISSMANN, C. et al. Prions and the lymphoreticular system. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences**, v. 356, n. 1406, p. 177-184, 2001.
- WILSON, D. A.; NIXON, R. A. Sniffing out a function for prion proteins. **Nature Neuroscience**, v. 12, n. 1, p. 7-8, 2009.
- WOOLHOUSE, M. E. et al. Epidemiology and control of scrapie within a sheep flock. **Proceedings of the Royal Society of London Biology**, v. 265, n. 1402, p. 1205-1210, 1998.
- WRATHALL, A. E. Risks of transmission of spongiform encephalopathies by reproductive technologies in domesticated ruminants. **Livestock Production Science**, v. 62, n. 3, p. 287-316, 2000.
- ZANUSSO, G. et al. M. Molecular analysis of iatrogenic scrapie in Italy. **Journal of General Virology**, v. 84, n. 4, p. 1047-1052, 2003.
- ZANUSSO, G. et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 8, p. 711-719, 2003.