



1.3

Encefalopatia Espongiforme Bovina - “Doença da Vaca Louca”

Ligia Maria Cantarino da Costa &
José Renato Junqueira Borges

1.3 Encefalopatia Espongiforme Bovina - "Doença da Vaca Louca"

Ligia Maria Cantarino da Costa

Médica Veterinária

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

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

José Renato Junqueira Borges

Professor Titular de Saúde e Clínica de Ruminantes

Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

Universidade de Brasília - UnB

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

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

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

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

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

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

Quadro 1

Encefalopatias espongiformes transmissíveis dos animais

Doença ¹	Hospedeiro ¹	Trasmissão ¹	Aparecimento
Scrapie	Ovinos	Infecção em ovinos geneticamente susceptíveis	1730 ³
EEB	Bovinos	Infecção por meio de farinha de carne e osso (FCO) contaminados pelo prion	1986 ³
Encefalopatia transmissível da marta	Marta	Infecção pelo prion de ovino ou bovino	1947 ⁴

Capítulo I - Informações sobre a Doença

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

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

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

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

Resistência do agente

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

Surgimento da Doença

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

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

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

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

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

Espécies suscetíveis

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

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

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

Transmissão da doença

Não há evidências de que a EEB se transmita horizontalmen-

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

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

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

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

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

Distribuição Geográfica

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

Capítulo I - Informações sobre a Doença

Tabela 1

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

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

Tabela 2

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

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

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

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

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

História e Sinais Clínicos

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

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

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

Capítulo I - Informações sobre a Doença

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

Tabela 3. Sinais clínicos da EEB

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

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

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

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

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

Lesões no Sistema Nervoso Central

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

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

Profilaxia

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

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

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

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

Relação da EEB com a vCJD

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

O primeiro caso de vCJD foi observado em novembro de

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

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

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

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

Importância Econômica

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

O custo estimado acima não previu as despesas com adminis-

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

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

Conclusão

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

fs/en/fact113.html

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

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

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