

Doenças causadas por príons e provável nexó ocupacional

Diseases caused by prions and probable occupational nexus

Marcelo Pustiglione¹, Rafael Augusto Tamasauskas Torres², Eduardo Costa Sá¹

RESUMO

Contexto: Príons são partículas proteicas infecciosas compostas, quase que exclusivamente, por uma proteína conhecida como príon scrapie (PrP^{Sc}). A PrP^{Sc} é uma forma aberrante de proteína resultante de modificações que ocorreriam na isoforma celular da proteína príon celular (PrP^{Ce}), um tipo de glicoproteína, de função ainda desconhecida, expressa constitutivamente na superfície de vários tipos celulares, principalmente os neurônios. Atualmente, o envolvimento dos príons na etiologia de doenças neurológicas degenerativas, em animais e humanos, já está bem estabelecido, sendo responsabilizados por encefalopatias espongiformes transmissíveis. Dessa forma, os príons surgem como potenciais causadores de doenças ocupacionais ou do trabalho. **Objetivo:** Identificar possíveis nexos ocupacionais a partir de infecções por príons. **Métodos:** Revisão de literatura com os descritores “prion diseases” e “occupational diseases” nas bases de dados: PubMed, LILACS, Embase, SCOPUS e Web of Science. **Resultados:** Foram encontrados cinco artigos que versam sobre o tema. Todos apontam para um possível risco ocupacional, mas, devido ao baixo número de casos, não se consegue uma correlação estatística. **Conclusão:** Os príons são agentes infecciosos que, como tais, possuem um potencial patogênico, sendo que os profissionais que lidam com fontes dessas partículas proteicas devem se prevenir, em virtude do potencial risco de exposição. No entanto, devido ao reduzido número de casos de pacientes com possível nexó ocupacional, são necessários mais estudos e elucidação das vias de transmissão para firmar o nexó definitivo, devendo, portanto, cada caso ser analisado em particular.

Palavras-chave: doenças de príons; doenças ocupacionais; saúde ocupacional.

Recebido em: 31/03/2014 – Aprovado em: 18/06/2014

Trabalho realizado no Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e no Instituto Oscar Freire (IOF) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Professor Convidado do Curso de Especialização em Medicina do Trabalho da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

²Médico Residente (R2) do Programa de Residência Médica em Medicina do Trabalho do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo Pustiglione – Avenida Doutor Arnaldo, 455 – Cerqueira César – CEP: 01246-903 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: cepah.marcelo@gmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

ABSTRACT

Context: Prions are proteinaceous infectious particles composed almost exclusively of a protein known as scrapie prion (PrP^{Sc}). The PrP^{Sc} is an aberrant form of protein resulting from modifications that occur in cell isoform of the cellular prion protein (PrP^{Cel}) a type of glycoprotein of unknown function expressed constitutively on the surface of various cell types, particularly neurons. Nowadays, the involvement of prions in the etiology of degenerative neurological diseases in animals and humans is already well established, being liable for transmissible spongiform encephalopathies. Thus, the prion appears as potential causes of occupational diseases or work. **Objective:** To identify possible occupational nexus from infection by prions. **Methodology:** Literature review using the keywords “prion diseases” and “occupational diseases” in databases: PubMed, LILACS, Embase, SCOPUS and Web of Science. **Results:** Five articles which deal with the topic found. All point to a possible occupational hazard, but due to the low number of cases, one can not a statistical correlation. **Conclusion:** Prions are infectious agents such as have a pathogenic potential, and the professionals who deal with these sources proteinaceous particles must guard due to the potential risk of exposure. However, due to the small number of cases of patients with possible occupational nexus, more studies and elucidation of transmission routes for making a definitive link, and must therefore be analyzed each case in particular are needed.

Keywords: prion diseases; occupational diseases; occupational health.

INTRODUÇÃO

Prions são partículas proteicas infecciosas compostas, quase que exclusivamente, por uma proteína conhecida como príon scrapie (PrP^{Sc}). A PrP^{Sc} é uma forma aberrante de proteína resultante de modificações que ocorreriam na isoforma celular da proteína príon celular (PrP^{Cel}), um tipo de glicoproteína, de função ainda desconhecida, expressa constitutivamente na superfície de vários tipos celulares, principalmente os neurônios¹. As PrP^{Sc} não possuem ácidos nucleicos (ácido desoxirribonucleico – DNA – e/ou ácido ribonucleico – RNA) como os demais agentes infecciosos conhecidos (vírus, bactérias, fungos e parasitas); elas têm a capacidade de se propagar alterando a conformação de PrP^{Cel}. As PrP^{Sc} são altamente resistentes ao formol, calor e nucleases e sensíveis a fenol, soda, éter, hipoclorito de sódio e fluorocarbonetos. Atualmente, o envolvimento dos príons na etiologia de doenças neurológicas degenerativas, em animais e humanos, já está bem estabelecido, sendo responsabilizados por encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSEs)¹. As TSEs são caracterizadas pela formação de agregados extracelulares no sistema nervoso central que formam placas amiloides, que rompem as estruturas do tecido normal e deixam “buracos” (vacúolos nos neurônios), resultando no aspecto esponjoso. Ocorre também astrogliose e não são observados sinais de reação inflamatória¹. As TSEs têm período de incubação geralmente longo e, uma vez que os sintomas aparecem, a doença progride rapidamente, levando a danos cerebrais e à morte. Os sintomas neurodegenerativos podem incluir convulsões, demência, ataxia e mudanças compor-

tamentais e de personalidade. Todas as doenças priônicas conhecidas, coletivamente denominadas de TSEs, não têm tratamento, não podem ser curadas e são sempre fatais¹.

Em 16 de novembro de 2005, foi publicada no Diário Oficial da União a Portaria MTE nº 485, de 11 de novembro de 2005, referente à Norma Regulamentadora nº 32 (NR-32), dedicada às ações de segurança e saúde no trabalho realizado em serviços de saúde. Nela, os príons estão incluídos entre os agentes biológicos aos quais o profissional da saúde pode estar exposto em suas atividades laborais, com os “micro-organismos, geneticamente modificados ou não, as culturas de células, os parasitas e as toxinas” (p. 80). Dessa forma, os príons surgem como potenciais causadores de doenças ocupacionais ou do trabalho².

São descritas cinco TSEs que afetam humanos: (1) Kuru; (2) doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ); (3) variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ); (4) síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS); e (5) insônia familiar fatal (IFF)³.

Kuru

Teve sua origem em rituais canibalísticos. Os pacientes, principalmente mulheres e crianças, adoeciam ao entrarem em contato direto — por ingestão ou por meio de cortes e queimaduras — com tecido nervoso de cadáveres contaminados. Com a identificação da forma de contaminação, esses rituais foram abandonados e a doença foi erradicada. Os primeiros sinais clínicos eram movimentos involuntários e tremores, dificuldade para falar e engolir. Posteriormente, havia instabilidade

emocional, com risadas incontroláveis, além de demência moderada. Nas fases mais adiantadas, o doente ficava mudo, flácido e bastante debilitado. Tratava-se de uma doença progressiva e incurável, com até dois anos de evolução. Quanto mais jovem o doente, mais rápida era a evolução da enfermidade.

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

Tem origem hereditária em 5 a 15% dos casos. Uma pequena parcela pode ser atribuída ao contato com tecidos contaminados, em transplantes e instrumentos cirúrgicos. Os primeiros sintomas são lentidão do pensamento, dificuldade de concentração, déficit de raciocínio e perda de memória. Os doentes podem ter também alterações emocionais e visuais, com alucinações. Há ainda contrações musculares bruscas e breves (mioclonias). É uma doença incurável, mas medicamentos como a amantadina retardam sua evolução⁴.

Variante da DCJ

Uma nova variante é atribuída à ingestão de carne de animais contaminados com a encefalopatia espongiiforme bovina (EEB) — “doença da vaca louca”. Sintomas psiquiátricos e alterações motoras são frequentes. Há depósito de proteína amiloide no cérebro e no cerebelo. A doença aparece mais cedo, entre 20 e 30 anos de idade⁴.

Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

É uma rara síndrome hereditária que atinge poucas famílias no mundo. Os pacientes, por volta da meia-idade (35 a 55 anos), começam a desenvolver sintomas decorrentes da degeneração do cerebelo, como perda da coordenação motora e dificuldade para andar. Em alguns pacientes pode-se encontrar ainda surdez, cegueira, paralisia dos movimentos dos olhos e sintomas parkinsonianos (como rigidez muscular, lentidão dos movimentos e tremores). A demência é mínima ou ausente. A GSS não tem cura e evolui lenta e progressivamente (2 a 10 anos), deixando o paciente bastante debilitado³.

Insônia familiar fatal

É uma doença hereditária que progride de forma rápida e surge principalmente na meia-idade (50 a 60 anos) ou em fases mais avançadas da vida. É caracterizada inicialmente por uma dificuldade de adormecer, que evolui para uma insônia irremediável em poucos meses, à medida

que o tálamo — estrutura intermediária no processamento dos sentidos e na alternância sono-vigília — é comprometido. Há também dificuldades para falar, tremores e alterações do sistema nervoso simpático (variações de pressão, transpiração excessiva, taquicardia inexplicável). Aproximadamente 60 casos foram detectados no mundo desde 1986. É uma doença fatal, que leva o paciente à morte de 7 a 13 meses após o aparecimento dos sintomas³.

Assim sendo, a abordagem prática dos aspectos relativos às (inter)relações trabalho/saúde (doença) implica um conhecimento adequado dos fatores profissionais em jogo e das respectivas repercussões sobre a saúde dos trabalhadores, saber que se adquire por meio da análise do trabalho e que, na perspectiva da saúde e da segurança, se caracteriza sempre pela sua enorme complexidade⁵, ou seja, os especialistas em segurança e saúde no trabalho, particularmente aqueles que militam nos serviços de saúde, devem adquirir conhecimentos a respeito das TSEs².

OBJETIVO

Identificar possíveis nexos ocupacionais a partir de infecções por príons.

METODOLOGIA

Para este estudo realizou-se uma revisão de literatura, nos meses de novembro a dezembro de 2013, com os descritores “*prion diseases*” e “*occupational diseases*” nas bases de dados: PubMed, LILACS, Embase, SCOPUS e *Web of Science*. Excluíram-se os artigos que não estavam em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, os artigos repetidos em mais de uma base de dados, aqueles não disponíveis “*online*” e aqueles que não versavam sobre o tema de estudo.

RESULTADOS

Seguindo as bases de dados, foram encontrados, respectivamente: 4, 1, 0, 10 e 0 artigos. Após utilizar os critérios acima descritos, foram selecionados 5 artigos.

Shaw⁶ sugere o olfato como via de contaminação por príons causadores da EEB. Apesar de não haver relato de casos, o autor levanta a hipótese de que os príons chegam ao cérebro (bulbo olfatório) de agricultores por intermédio do nervo olfatório, resultando no desenvolvimento da doença, sendo que o período de incubação para essa infecção por meio dessa via provavelmente seria menor.

Mitrová e Belay⁷ identificaram, de 1975 a 1999, os casos da doença de Creutzfeldt-Jakob na Eslováquia (114 casos no total) e encontraram 8 casos em profissionais de saúde

de. Esses oito casos foram estudados em busca de contato profissional, sintomatologia, homozigose para o gene PrP e ausência de eletroencefalogramas típicos. Foram encontrados nesse grupo dois casos familiares e seis casos esporádicos. Os autores concluem que há apenas a sugestão da possibilidade denexo ocupacional.

Davidson e Benjamin⁸ estudaram, por revisão de literatura, os trabalhadores de serviços funerários. Explicam que esses profissionais possuem significativo risco de exposição por diversas vias: por intermédio de mucosas, inalação de partículas e ingestão acidental de fluídos, que pode resultar em doenças infecciosas causadas por vírus, bactérias e príons. Entre as formas de transmissão há dois relatos de contágio por meio de sangue contaminado por príons. Concluem que, entre os fatores que contribuem para o risco ocupacional, estão: o fato de os príons não serem destruídos por formaldeído ou glutaraldeído e a alta concentração de príons no fluído cerebrospinal e no tecido nervoso central.

Szymańska⁹ expõe a hipótese de possibilidade de infecção de dentistas durante procedimentos, baseado em experimentos em laboratórios em que príons são encontrados em glândulas salivares, polpa dental, nervo trigêmeo e glândulas linfáticas de animais, sendo recomendadas especiais precauções a esses profissionais que lidam com

o descarte de todo o material após o uso, incluindo o fato de essas infecções serem extremamente resistentes a altas temperaturas e esterilização.

Kohn¹⁰, baseado nas diretrizes de Controle de Infecção em Procedimentos Dentários da Associação Americana de Dentistas, cita que procedimentos especiais de desinfecção de instrumentos e ambiente devem ser adotados após atendimento aos pacientes que sabidamente possuam doença de Creutzfeldt-Jakob ou suas variantes, apesar de não elencar quais são essas recomendações e não discutir o risco da infecção.

Devido ao reduzido número de casos de pacientes com possível nexo ocupacional, são necessários mais estudos e elucidação das vias de transmissão das encefalopatias para firmar o nexo causal com o trabalho.

No Quadro 1, construído a partir da descrição das doenças priônicas conhecidas, pode-se ter uma ideia de sua epidemiologia e possível nexo ocupacional.

CONCLUSÃO

Os príons são agentes infecciosos que, como tais, possuem um potencial patogênico, sendo que os serviços de segurança e medicina do trabalho que lidam com profissionais expostos a fontes dessas partículas proteicas devem se prevenir devido ao potencial risco de exposição.

Quadro 1. Causa e potencial ocupacional das encefalopatias espongiformes transmissíveis

TSE	Causa	Grupo homogêneo de exposição	Potencial ocupacional
Kuru	Contágio (ingestão e lesões cortes e queimaduras)	Patologistas, auxiliares de necrópsia, legistas, auxiliares de legistas, pesquisadores, trabalhadores de abatedouros e frigoríficos	Sim
DCJ	Mista (hereditária e contágio: tecidos e instrumentos contaminados)	Equipes de transplantes e trabalhadores de Centrais de Materiais Esterilizados	Sim
vDCJ	Contágio (ingestão)		Não
GSS	Hereditária		Não
IFF	Hereditária		Não

TSE: encefalopatia espongiforme transmissível; DCJ: doença de Creutzfeldt-Jakob; vDCJ: variação da doença de Creutzfeldt-Jakob; GSS: síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF: insônia familiar fatal

REFERÊNCIAS

- Mercadante AF. Caracterização e implicações das interações da proteína príon celular com o seu receptor de 60-66 kDa e com a laminina [Tese de Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2000.
- Brasil. Portaria GM nº 485, de 11 de novembro de 2005. Brasília: Diário Oficial da União; 2005.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Encefalopatia espongiforme transmissível: caderno técnico. 1ª ed. Brasília: ANVISA; 2004.
- Zorzetto R. Uma proteína fundamental. Rev. Pesq. Fapesp, ed. 148, junho 2008. Disponível em <http://revistapesquisa.fapesp.br/2008/06/01/uma-proteina-fundamental/>. Acessado em 23.07.2014.
- Sousa-Uva A, Serranheira F. Trabalho e Saúde/(Doença): o desafio sistemático da prevenção dos riscos profissionais e o esquecimento reiterado da promoção da saúde. Rev Bras Med Trab. 2013; 11(1):43-9.
- Shaw IC. BSE and farmworkers. The lancet. 1995;346(8986):1365.
- Mitrová E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob Disease in health professionals in Slovakia. Eur J Epidemiol. 2000;16(4):353-55.
- Davidson SS, Benjamin WH Jr. Risk Of infection and trackinf of work-related infectious diseases in the funeral industry. Am J Infect Control. 2006;34(10):655-60.
- Szymańska J. Microbiological risk factors in dentistry. Current status of knowledge. Ann Agric Environ Med. 2005;12(2):157-63.
- Kohn WG, Harte JA, Malvitz DM, Collins AS, Cleveland JL, Eklund KJ. Guidelines for infection control in dental health care settings-2004. J Am Den Assoc. 2004;135:33-47.