

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO – FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE – ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
RAYANI THAYSMIM DE OLIVEIRA CAMILO

DOENÇAS PRIÔNICAS E SEUS ASPECTOS GERAIS

IGUATAMA – MG

2020

RAYANI THAYSMIM DE OLIVEIRA CAMILO

DOENÇAS PRIÔNICAS E SEUS ASPECTOS GERAIS

Trabalho de Conclusão de Curso I
apresentado ao curso de graduação em
Biomedicina da Faculdade de Iguatama –
FEVASF como requisito parcial para
aprovação na matéria de Trabalho de
Conclusão de Curso I.

Orientador (a): Prof. Dr. Lucas Vieira de Faria

IGUATAMA – MG

2020

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)

Biblioteca Central "Alto São Francisco"

C183di Camilo, Rayani Thaysmim de Oliveira.

Doenças priônicas e seus aspectos gerais. / Rayani Thaysmim de Oliveira Camilo. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2020.

47f.

Orientador: Dr. Lucas Veira de Faria.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2020.

1. Doenças Príônicas. 2. Príons. 3. DCJ. I. Título.

CDU 616

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária

Letícia Helena Melo- CRB6-2953

RAYANI THAYSMIM DE OLIVEIRA CAMILO

DOENÇAS PRIÔNICAS E SEUS ASPECTOS GERAIS

Trabalho de Conclusão de Curso I
apresentado ao curso de graduação em
Biomedicina da Faculdade de Iguatama –
FEVASF como requisito parcial para
aprovação na matéria de Trabalho de
Conclusão de Curso I.

Orientador (a): Prof. Dr. Lucas Vieira de Faria

Banca Examinadora

Prof. Dr. Lucas Vieira de Faria

Orientador

Banca

Banca

Iguatama, _____ de _____ de 2020.

***Impreterivelmente à Deus e Vosso Filho Senhor
Jesus Cristo, que não me deixaram exitar por
nem uma fração de segundos.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus em primeiro lugar, sem a presença Dele nada teria sentido, nada seria concluído como planejado. A minha mãe Inês Maria de Oliveira, por todo apoio, paciência, por suportar os momentos de dificuldades que passamos juntas, nunca me deixando desistir, sempre ensinando algo novo e a olhar para o futuro de forma clara, me ensinando sobre a vida. Ao meu pai José Osvaldo Reis Camilo com suas lições e sabedoria. A toda minha família pelo apoio, aos que me ajudaram arcar em algum momento com toda a despesa que não conseguiria sozinha.

Aos amigos que sempre acreditaram em meu potencial. Aos mestres, em especial a João Arthur de Carvalho e Lívia Cristina Santos pelos conselhos e ensinamentos. A coordenadora do curso e Mestre Mariana Teixeira de Faria e administradora Mayra Cristina Pinheiro por toda dedicação e paciência. Ao meu orientador Dr. Lucas Vieira de Faria pela atenção, carisma e conhecimentos partilhados. A bibliotecária Letícia Helena Melo, pela disposição e ajuda.

A todos que em algum momento dessa jornada, fizeram parte da minha vida, deixando-me lições que carregarei por toda a vida, com todo meu carinho, agradeço a vocês.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CGDT – Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis

DCJ – Doença de Creutzfeldt-Jakob

DEVIT – Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis

EEB – Encefalite Espongiforme Bovina

EET – Encefalopatias Espongiformes transmissíveis

GSS- Doença de Gerstmann-Straussler-Schinker

IFF – Insônia Familiar Fatal

MS – Ministério da Saúde

NINDS – Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame

OMS – Organização Mundial de Saúde

PND – Doenças Priônicas

PrPc – Proteína Prion Celular

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

vDCJ – Variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob

vPsPn – Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação de um príon (esquerda) e a proteína normal que deu origem a ele (direita). Cores-fantasia.	17
Figura 2 - Ressonância magnética de um cérebro saudável.....	19
Figura 3 - À direita, ressonância magnética e à esquerda amostra microscópica.....	24
Figura 4 - (a) Grave atrofia cortical difusa cerebral e cerebelar. (b) extenso envolvimento da substância branca subjacente.	26
Figura 5 - Ressonância magnética de paciente com IFF.	30
Figura 6 - Imagem histológica do cérebro de um paciente com Kuru. Os espaços brancos são os locais onde o cérebro foi destruído pelo príon.	35
Figura 7 - Kigea, 11 anos, apoiada numa bengala e olhando timidamente para a câmera. Foto tirada por Michael Alpers. Alpers tirou várias fotos e fez inúmeras filmagens dos Fore, documentando a evolução da doença.	36
Figura 8 - Prionopatias resistentes e sensíveis à protease coexistindo neste teste imuno-histológico.	37

“O resultado do que fazemos nos espera mais adiante”.

Allan Kardec

RESUMO

As doenças priônicas são doenças neurodegenerativas raras, causadas por proteínas modificadas no organismo denominadas *príons*. Pode ocorrer por mutação genética ou de forma adquirida. Caracterizadas por transtornos neurodegenerativos progressivos de rápida evolução e invariavelmente fatais que afetam tanto seres humanos como animais. O principal objetivo do trabalho é a análise das cinco principais doenças que são, Doença de Creutzfeldt-Jakob, Doença de Gerstmann-Straussler-Schincker, Insônia Familiar Fatal, Kuru e a Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease, explorando suas causas, sintomas e tratamento por meio das plataformas online, fazendo uma retrospectiva e abordagem do tema relacionando as doenças citadas. A escassez de informações sobre Doenças Priônicas e suas patologias impulsionou este estudo para aprofundar o tema de forma clara e simples. Com intuito de disseminar o conhecimento sobre Doenças Priônicas e sensibilizar o leitor para prosseguir com estudos aprofundados, já que se trata de doenças raras, o devido trabalho possui uma base que trata de cada doença desde sua descoberta até os estudos mais recentes encontrados, correlacionando a Doença de Creutzfeldt-Jakob e sua variante, a vDCJ, a Doença de Gerstmann-Straussler-Schinker, a Insônia Familiar Fatal, a doença de Kuru e a Prionopatia Variavelmente sensível à Protease, frisando a relevância da presente pesquisa.

Palavras-chave: Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), Doença de Gerstmann-Straussler-Schincker (GSS), Insônia Familiar Fatal (IFF), Kuru, Prionopatia Variavelmente Sensível a Protease (VPSPr).

ABSTRACT

Prionic Diseases are rare neurodegenerative diseases, caused by modified proteins in the body called *prions*. It can occur by genetic mutation or acquired. Characterized by progressive, rapidly evolving and invariably fatal neurodegenerative disorders that affect both humans and animals. The main objective of the work is the analysis of the five main diseases that are, Creutzfeldt-Jakob Disease, Gerstmann-Straussler-Schinker Disease, Fatal Familial Insomnia, Kuru and Protease Variable Sensitive Prionopathy, exploring its causes, symptoms and treatment by through online platforms, making a retrospective and approaching the theme relating the diseases mentioned. The scarcity of information on Prionic Diseases and their pathologies drove this study to deepen the theme in a clear and simple way. In order to disseminate knowledge about Prionic Diseases and sensitize the reader to continue with in-depth studies, since these are rare diseases, due work has a basis that treats each disease from its discovery to the most recent studies found, correlating the Creutzfeldt-Jakob disease and its variant, vDCJ, Gerstmann-Straussler-Schinker disease, Fatal Familial Insomnia, Kuru's disease and Prionopathy Variable sensitive to Protease, emphasizing the relevance of this research.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob Disease (DCJ), Gerstmann-Straussler-Schinker Disease (GSS), Fatal Familial Insomnia (IFF), Kuru, Protease Sensitive Variable Prionopathy (VPSPr).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Objetivos	14
1.1.1 Objetivo geral	14
1.1.2 Objetivos específicos	14
2 METODOLOGIA	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Príons	16
3.2 Doenças priônicas	18
3.3 Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)	20
3.3.1 Doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)	24
3.3.2 Insônia Familiar Fatal (IFF)	26
3.3.3 Kuru	30
3.3.4 Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease (VPSPR)	36
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Priônicas (PrD) ou Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET) são desordens neurológicas raras que acometem tanto humanos quanto outros mamíferos e são, até o momento, invariavelmente fatais de Notificação Compulsória no Brasil (BROWN; MASTRIANNI, 2010; LIBERSKI, 2012). A primeira aparição histórica das Doenças Priônicas deu-se há 200 anos, segundo MCGowan, com o reconhecimento em ovelhas, de uma doença dermatológica e neurológica de evolução fatal, a zoonose conhecida pelos pecuaristas como *scrapie* caracteriza-se pelo surgimento de prurido constante que leva o animal infectado a esfregar-se seguindo-se a queda da lã e o desenvolvimento de dermatite que muito lembra quadros subagudo e crônico de eczematização. O termo *scrapie* vem da palavra inglesa *scrape*, que significa roçar ou tirar algo raspando (MCGOWAN, 1922; BALTER, 2001).

Causadas pelo agente infeccioso *Príon*, são moléculas proteicas que possuem propriedades infectantes, o nome *príon* vem do inglês *proteinaceous infectious particles*, que quer dizer partículas proteicas infecciosas, tais partículas se distinguem de vírus e bactérias comuns por serem desprovidos de carga genética. Existe um gene, denominado *prinp*, que é responsável pela síntese da proteína príon celular (PrPc). Na sua forma normal e saudável, essa proteína, além de participar do processo de diferenciação neural, também defende os neurônios de condições que podem levar à sua destruição (GAMBETTI, 2018).

Uma mutação do gene *prinp* provoca a formação defeituosa da PrPc, que se transforma em *príon*. Essa molécula proteica infectante é capaz, ainda, de alterar a forma de outras proteínas saudáveis, que, a partir daí, também adquirem um comportamento priônico. Os *príons* podem até mesmo produzir réplicas de si mesmos por mecanismos ainda desconhecidos e possuem estruturas bastante estáveis e são resistentes à enzimas digestivas, calor, algumas substâncias químicas e até à radiação ultravioleta, condições que normalmente degradam proteínas e ácidos nucleicos (CARDOSO, 2006).

Não existe nenhum mecanismo de defesa imunológica capaz de neutralizar essa partícula infectante, o que torna ainda mais rápida a sua disseminação. Por ser oriundo de uma proteína do sistema nervoso, os *príons* afetam exatamente os neurônios. As infecções por essas moléculas podem ocorrer por herança genética,

consumo da carne de animais infectados, aplicação de hormônios, utilização de instrumentos cirúrgicos contaminados ou por uma mutação casual. Seja qual for o mecanismo de infecção, não há procedimento de rotina que possa identificá-los (GAMBETTI, 2018).

As doenças provocadas por *prions* não têm cura e são frequentemente classificadas como encefalopatias espongiiformes, devido ao aspecto esponjoso que o cérebro adquire com a infecção. Existem vários tipos de doenças causadas por *prions*, mas são raras e de conhecimento popular limitado, algumas dessas doenças serão descritas neste trabalho, entre as patologias que englobam as Doenças Priônicas estão, a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), a Doença de Gerstmann-Straussler-Schinker (GSS), Insônia Familiar Fatal (IFF), Kuru e a Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease (VPSPr). (BROWN; MASTRIANNI, 2010; LIBERSKI, 2012).

O motivo do devido trabalho, têm ênfase pelo conhecimento limitado às doenças causadas por *prions*, que são raras e, em geral, escassas de estudos. Essa doença tem longos períodos de incubação, às vezes dezenas de anos e são progressivas, associadas ao acúmulo de proteínas anormais nas células do sistema nervoso central (REECE *et al.*, 2015).

Esse trabalho terá intuito de alcançar uma pesquisa minuciosa, onde será encontrada todas as informações que o leitor precisa ter conhecimento; as causas, os sintomas e o envolvimento de raras mutações espontâneas ou transmissões hereditárias. Destinado aos leitores interessados em conhecimento e saúde, para estarem cientes das formas transmitidas, sendo a chave para a importância de abranger sobre a doença que pode ser adquirida por diversos meios e como ela age nos indivíduos, às vezes de forma silenciosa e outras de formas agressivas (ALBERTS *et al.*, 2010).

Além de ser um benefício ao conhecimento, o trabalho descrito pode ser uma base para os alunos que desejam prosseguir com estudos e pesquisas avançadas sobre o tema. Embasado em livros, artigos e informações colhidas por meios digitais, esta revisão bibliográfica é a base para discorrer esse tema e torná-lo de fácil compreensão ao público-alvo envolvido (REECE *et al.*, 2015; ALBERTS *et al.*, 2010).

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura abordando os aspectos e doenças correlacionadas ao tema.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Analisar os casos de Doenças Priônicas ressaltando cada tipo da doença conhecida, seu histórico e sua ocorrência nos tempos atuais;
- b) Descrever as causas, sintomas, tratamentos e definição das doenças por meio de estudos de artigos e de casos;
- c) Relatar o conhecimento geral sobre as Doenças Priônicas, seu histórico e possíveis novas variantes ainda não conhecidas, formando uma base para estudos posteriores.

2 METODOLOGIA

Revisões sistemáticas são baseadas em estudos primários, utilizando-se métodos previamente definidos e explícitos para identificação, seleção e avaliação crítica das pesquisas consideradas relevantes. As revisões sistemáticas, através de pesquisa bibliográfica classificatória, também contribuem como suporte teórico-prático (MULROW, 1994).

Trata-se de um estudo quantitativo e retrospectivo de uma série de casos, com a correlação entre os dados clínicos, históricos, exames complementares e achados laboratoriais. Foi realizado um estudo quantitativo e retrospectivo das Doenças Priônicas, utilizando o método da revisão de literatura, usando dados do Scielo, Google Acadêmico, Ministério da Saúde e SINAM. Abordando nas Doenças Priônicas, os tipos, o histórico, as características e os números de casos dessas doenças. Os descritores são: Doenças Priônicas, Príons, Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), Doença de Gerstmann-Straussler-Schinker (GSS), Insônia Familiar Fatal (IFF), Kuru, Prionopatia Variavelmente Sensível a Protease (VPSPr).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Príons

Os *príons* ou *proteínas priônicas* são partículas acelulares, patógenas, transmissíveis e possuem a propriedade de desnaturalizar outras proteínas, ou seja, quando o meio é alterado de forma que mude a estrutura tridimensional da proteína, afetando sua atividade biológica, esta desnaturação não afeta as ligações peptídicas entre os aminoácidos, sua estrutura primária é mantida. Teorias mais recentes sugerem que os *príons* são proteínas modificadas que favorecem sua decaída a um nível energético muito estável, conferindo-lhes novas propriedades biológicas, como ser altamente insolúveis, serem imunes às proteases e modificar sua configuração tridimensional (GONZÁLEZ; JARQUE, 2009).

A proteína alterada PrP^{Sc} é uma isoforma da PrP^C. A natureza físico-química desta proteína tem sido intensamente estudada. É conhecido que o agente causador tem uma resistência incomum a altas temperaturas, tratamento com formaldeído e radiação UV e X. O acúmulo de PrP^{Sc} é provavelmente um dos eventos que levam à morte neuronal (MARTINS *et al.*, 2002). As Doenças Priônicas são transtornos neurodegenerativos progressivos e invariavelmente fatais que afetam tanto seres humanos como animais, primeiramente conhecidas como Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EETs) apresentam em comum a acumulação no cérebro da PrP^{Sc} e apresentam formas etiológicas distintas: hereditárias, esporádicas e infecciosas (MANDUJANO *et al.*, 2006).

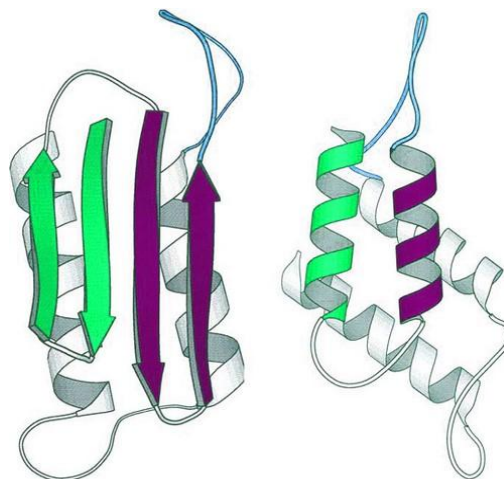
As sequências primárias de PrP^C e PrP^{Sc} são idênticas e não foi descoberta nenhuma modificação pós-translacional relacionada com a patogênese. A única diferença entre as duas proteínas diz respeito à estrutura secundária, uma vez que PrP^C contém um elevado número de hélices, em quatro domínios diferentes, com poucas folhas pragueadas, por outro lado, PrP^{Sc} apresenta 43% de folhas e apenas 30% de hélices (PRUSINER, 1998). As previsões da estrutura por computador são ambíguas, o que pode indicar que a proteína pode facilmente adotar diferentes conformações. Um modelo alternativo propõe que a patogênese de PrP^{Sc} depende da sua cristalização em fibrilas amilóides por um mecanismo de nucleação-polimerização. Uma forma parcialmente desdobrada de PrP^C, correspondente a

PrP*, tende a agregar-se lentamente e ineficientemente, até atingir uma concentração crítica, a partir da qual a polimerização é rápida (MASTERS, 1999).

O equilíbrio inicial deste processo é afetado por mutações, e a polimerização é muito mais rápida e eficiente na presença de PrPsc exógeno. A fragmentação de polímeros recém formados proporcionam novas moléculas para a amplificação do processo (MOYNAGH; SCHIMMEL, 1999).

Prusiner e Telling (1995) criaram ratinhos transgênicos contendo genes PrP híbridos, contendo informação para PrP humanas flanqueadas em ambos os lados por codões de ratinho: o resultado foi uma proteína híbrida. Após a introdução de tecido cerebral de pacientes, que morreram da doença Creutzfeldt-Jakob ou da doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, nos ratinhos transgênicos, verificaram que esses ratinhos contraíram a doença mais frequente e rapidamente que os ratinhos contendo o gene PrP humano integral. Esses resultados sugeriram que a região central do PrP poderia ser mais crítica dos outros segmentos (PRUSINER, 1998). Toda proteína é formada por uma sequência de moléculas menores, os aminoácidos (como uma corrente é formada por elos unidos entre si). Esta sequência é “dobrada” em um formato característico para cada tipo de proteína. Príons são proteínas anormais, “dobradas” de modo incorreto. A composição e a sequência de aminoácidos de um príon são idênticas à de uma proteína normal. Entretanto, seu formato tridimensional é diferente, como mostra a imagem abaixo (COSTA, 2015).

Figura 1 -Representação de um príon (esquerda) e a proteína normal que deu origem à ele (direita). Cores-fantasia.



Fonte: COSTA, 2015.

3.2 Doenças priônicas

As doenças priônicas, constituem um grupo de patologias crônicas, progressivas, de ocorrência imprevisível, invariavelmente fatais, afetando principalmente o sistema nervoso central, sem resposta imune nem tratamento. Com um longo e imprevisível período de incubação, provocam alterações ou até disfunção cerebral, numa duração média entre 6 e 12 meses, no máximo de 24 meses até o óbito do paciente (ABRANTES, 2000).

A grande característica neurológica comum encontrada é a vacuolização dos neurônios e da matéria cinzenta do cérebro, com perda celular, astrocitose e ausência de respostas inflamatórias. Estas doenças infecciosas, aparentemente espontâneas, por vezes com predisposição herdada de pais para filhos, por vezes adquiridas ao longo da vida. Com um agente infeccioso que não é susceptível a tratamentos que destroem ácidos nucleicos, e que persiste quase indefinidamente no ambiente. À primeira vista, e na perspectiva do público em geral, parece tratar-se de uma epidemia incontrolável, indestrutível, incurável e incompreensível (PRUSINER, 1998).

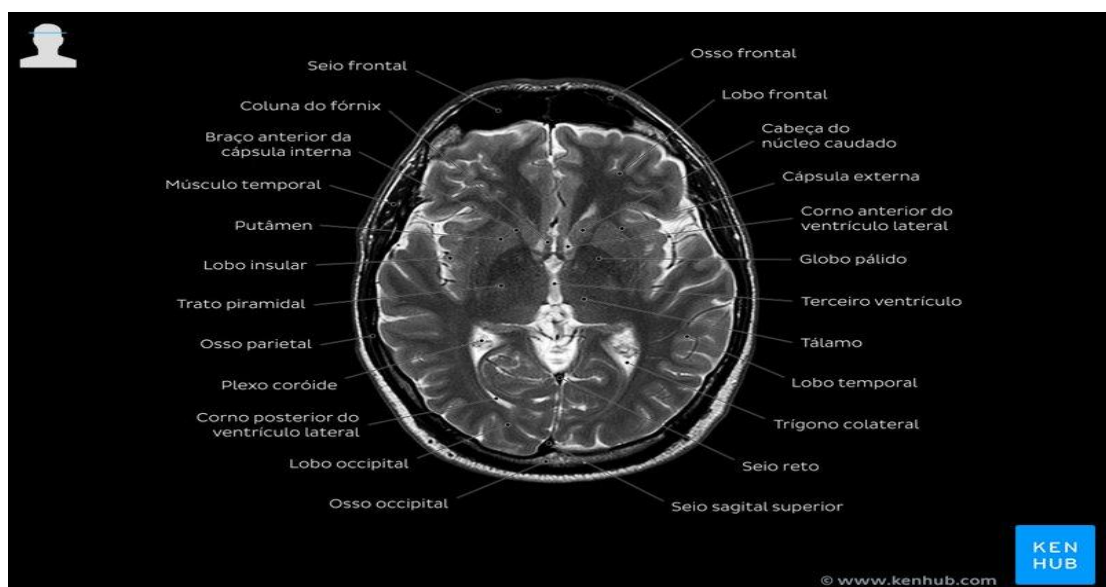
As doenças priônicas representam um grupo de condições nosológicas cuja característica comum é a deposição da proteína PrPsc nos tecidos. Esta proteína resulta da mutação da proteína priônica PrPc, a qual normalmente desempenha um papel importante no metabolismo do neurônio. Nesta condição o acúmulo da proteína anormal PrPsc é responsável pela disfunção neuronal com perda de sinapses e morte celular cuja tradução histopatológica é a alteração espongiiforme do tecido cerebral, na ausência de qualquer resposta tecidual inflamatória (NG, 1997; LINDQUIST, 2002). Esta alteração, compõe uma classe de doenças previamente conhecidas como “encefalite espongiiforme”, não relacionadas a infecções virais ou demências transmissíveis. Durante algum tempo, estas formas humanas foram relacionadas à infecção por vírus lentos (BROWN *et al.*, 1994).

As formas humanas desta doença são raras, destacando-se: Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) e suas variantes (vCJD); Doença de Gestmann-Straussler-Scheiker (GSS); Insônia Familiar Fatal (IFF); Kuru e Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease (VPSPr). Todas estas entidades possuem em comum o acúmulo de formas anormais de proteínas celulares (proteína priônica), morte neuronal, perda de sinapses, microvacuolação do neurônio (alteração

espongiforme) e transmissibilidade entre humanos e outros mamíferos (BRASIL, 2013; HILL *et al.*, 1999). O fenótipo mais comum de doença priônica (cerca de 85% dos casos) é a forma esporádica ou DCJ. Os pacientes apresentam-se com sinais motores súbitos, como ataxia cerebelar severa, associados a demência que progride em menos de um ano. A forma esporádica não apresenta associação de transmissibilidade, sendo responsável por aproximadamente 85% dos casos (DIVE, 2020). Aproximadamente 10 a 15% dos casos de DCJ são herdados, estes casos familiares mostram uma mutação no gene que codifica a produção da proteína *príon* (BRASIL, 2013, DORMONT, 2012; GLATZEL *et al.*, 2003).

A imagem abaixo, mostra o esquema de uma ressonância magnética do cérebro em T2 (sequência de contraste que mede a diferença dos parâmetros, onde T2 representa as trocas de energia entre núcleos adjacentes) ao nível dos núcleos caudados, que são localizados nos núcleos da base do cérebro de humanos e muitas espécies de animais. Possui um papel importante no sistema de aprendizado e memória do cérebro. As principais estruturas a reconhecer são os ossos do crânio, os giros corticais, os ventrículos, as estruturas subcorticais e os lobos do cérebro (frontal, temporal, occipital e insular) (CARMO; FERIA, 2020).

Figura 2 - Ressonância magnética de um cérebro saudável.



FONTE: CARMO, FÈRIA, 2020.

3.3 Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por provocar uma desordem cerebral com perda de memória e tremores. É de rápida evolução, e de forma inevitável, leva à morte do paciente. A doença de Creutzfeldt-Jakob é um tipo de Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) que acomete os humanos. As EETs são chamadas assim por causa do seu poder de transmissibilidade e suas características neuropatológicas que provocam alterações espongiformes no cérebro das pessoas, aspectos esponjosos (GAMBETTI, 2018).

Assim como outras EETs, a Doença de Creutzfeldt-Jakob é caracterizada por uma alteração espongiforme visualizada ao exame microscópico do cérebro. A causa e transmissão desta doença estão ligadas ao *príon* (BRASIL, 2017). Os primeiros casos dessa doença, a forma vDCJ, surgiram no Reino Unido em 1996. Foram registrados 10 casos em pacientes, relatado pelo governo inglês (CDC, 2014) e, diferentemente da forma tradicional (DCJ esporádica) acomete, predominantemente, pessoas jovens, abaixo dos 30 anos. Com características clínicas e patológicas diferentes da DCJ, também apresenta um perfil genético particular do gene da proteína priônica. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), a definição de um caso suspeito da doença se baseia nas análises dos exames, sinais e sintomas e história epidemiológica do paciente. Desta forma, o caso pode ser definido como possível, provável e definitivo, mas a confirmação final só pode ser feita por meio da necropsia com a análise neuropatológica de fragmentos do cérebro (BRASIL, 2017).

A variante da Doença de Creutzfeldt–Jakob (vDCJ) é uma outra doença priônica que está associada ao consumo de carne e de subprodutos de bovinos contaminados com Encefalite Espongiforme Bovina (EEB), mais popularmente conhecida como a “Doença da vaca louca”. Entre os anos de 2005 a 2014, foram notificados, no Brasil, 603 casos humanos suspeitos de DCJ. Destes, 55 foram confirmados, 52 foram descartados, 92 foram indefinidos e 404 tiveram a classificação final ignorada ou em branco. Desde que a vigilância da DCJ foi instituída no Brasil, nenhum caso da forma vDCJ foi confirmado (GAMBETTI, 2018).

No Brasil, as vigilâncias da DCJ e da vDCJ são coordenadas pela Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT), do Departamento de

Vigilância das Doenças Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (CGDT/DEVIT/SVS/MS). Desde 2005, a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) integra a Lista das Doenças de Notificação Compulsória no Brasil (BRASIL, 2017). A partir de junho de 2014, foram relatados em pacientes 177 casos de vDCJ no Reino Unido, 27 na França, 5 na Espanha, 4 na Irlanda, 4 nos Estados Unidos, 3 na Holanda, 2 em Portugal, 2 na Itália, 2 no Canadá, 1 no Japão, 1 na Arábia Saudita e 1 em Taiwan (CDC, 2014).

A vigilância da DCJ tem como objetivos detectar casos de Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), conhecer o perfil epidemiológico da doença, com foco na identificação de possíveis casos de vDCJ, definir medidas de prevenção e biossegurança e orientar condutas clínicas e laboratoriais (BRASIL, 2017).

As formas clínicas da Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) são esporádicas, que na maioria dos casos de DCJ acontece pela forma esporádica (85%). Afeta geralmente pessoas entre 55 a 70 anos (média de 65 anos) e é discretamente mais prevalente em mulheres. Mundialmente apresenta uma incidência estável e descrita de 1 a 2 casos novos a cada 1.000.000 de habitantes. Considerando que o risco de desenvolver DCJ aumenta com a idade, em pessoas com mais de 50 anos a taxa anual é de aproximadamente 3,4 casos por milhão. Esta forma da doença não apresenta causa e fonte infecciosa conhecida, nem relação de transmissibilidade comprovada de pessoa a pessoa (LOBATO, 2017).

A forma hereditária, onde 10 a 15% dos casos de DCJ acontecem por mutação hereditária no *príon*, decorrente de uma mutação no gene que codifica a produção da proteína priônica e iatrogênica, que acontece como consequência de procedimentos cirúrgicos (transplantes de dura-máter e córnea) ou por meio do uso de instrumentos neurocirúrgicos ou eletrodos intracerebrais contaminados. Mais de 250 pacientes em todo o mundo foram associados a esta forma, menos de 1% dos casos (GAMBETTI, 2018).

O primeiro caso mundial de possível transmissão sanguínea da nova variante da vDCJ foi divulgado recentemente pelo Ministério da Saúde da Grã-Bretanha. Apesar de a forma exata de transmissão da Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) ser desconhecida, não existe evidência científica indicando que a doença possa ser transmitida pelo ar ou pelo contato diário social e casual com os pacientes, como vestimenta, uso de mesmos copos e utensílios de cozinha ou contato íntimo (abraço, beijos, relações sexuais etc.) (DIEHL, 2010).

Por tanto, não apresenta risco diferencial para os familiares do paciente em relação ao cidadão comum. Além disso, não existem casos relatados associados à exposição ao agente da DCJ em superfícies como pisos, paredes ou bancadas. A variante da Doença de Creutzfeldt–Jakob é a única forma de DCJ onde existem evidências de que a transmissão pode ocorrer por meio da exposição ao sangue, produtos sanguíneos ou instrumentos utilizados no processo (BRASIL, 2017).

Embora exista uma grande variação nas manifestações clínicas, a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) caracteriza-se pelos sintomas de desordem cerebral com perda de memória; tremores, em um terço dos casos, os pacientes apresentam falta de coordenação de movimentos musculares; distúrbios da linguagem; perda da capacidade de comunicação; perda visual e com a progressão da doença, as pessoas podem apresentar insônia, depressão, sensações inusitadas, desordem na marcha, postura rígida, ataques epilépticos e paralisia facial. Na Doença de Creutzfeldt–Jakob (DCJ) o deterioro das habilidades do paciente é bem mais acelerado que na doença de Alzheimer ou outros tipos demência. Na variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), os casos acontecem geralmente em pessoas jovens, que apresentam um rápido deterioro cerebral (GAMBETTI, 2018).

O paciente apresenta sintomas tipicamente psiquiátricos inespecíficos, comportamentais e sensoriais em 63% dos casos. Além disso, também é possível perceber os seguintes sintomas de enfraquecimento ou perda de alguns dos sentidos; sensação de dormência ou formigamento em alguma parte do corpo; depressão; ansiedade; psicose; alucinações auditivas ou visuais; abstinência; agitação; irritabilidade; insônia; perda de interesse; esquecimento. Indivíduos com vDCJ apresentam um curso mais longo da doença e o deterioro acontece a uma taxa menor, mas apresentam maior tendência para manifestar sintomas psiquiátricos e mudanças de personalidade que os pacientes com DCJ esporádica (WHO, 2003).

Diversos exames ajudam no diagnóstico de um caso suspeito para Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) ou vDCJ. Os exames de sangue para análise genética no *príon* e análise de líquido para detecção de uma proteína neuronal (estudo conhecido como 14.3.3) são bem indicativos para a doença. A identificação da proteína 14-3-3 no líquido tem um alto grau de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico das formas de DCJ (CAL, 2018).

No entanto, a confirmação definitiva só acontece com o exame neuropatológico de fragmentos do cérebro. Apesar de que várias propostas

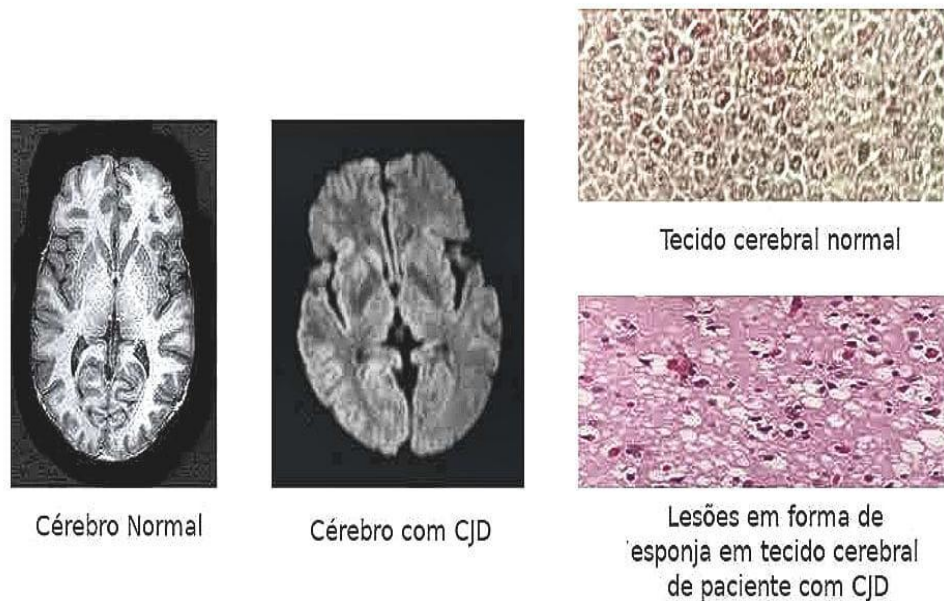
terapêuticas terem sido estudadas, nenhuma até o momento foi efetiva para alterar a evolução fatal da doença. Dentre as principais formas de tratamento para a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) disponíveis encontram-se drogas antivirais e corticóides. No entanto, aproximadamente 90% dos indivíduos acometidos pela Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) evoluem para óbito em um ano. Atualmente o tratamento recomendado é basicamente de suporte e controle das complicações (BRASIL, 2017).

Desta forma, é essencial abordar os aspectos físicos, as necessidades nutricionais, psicológicas, educacionais e sociais do paciente, bem como as necessidades dos familiares. É necessário realizar um planejamento coordenado para a transferência de cuidados da unidade de saúde para o acompanhamento em domicílio. As medidas de prevenção estão voltadas contra a introdução da vDCJ no país. Desde 1998, o governo brasileiro proibiu a importação de derivados de sangue humano doado por pessoas residentes no Reino Unido, além da importação e da comercialização de carne bovina e produtos de uso em saúde, cuja matéria-prima seja originada de países que apresentaram casos de EEB autóctones (GAMBETTI, 2018).

No caso da Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), até o momento não há evidências de que seja contagiosa por contato casual com alguém que tenha a doença. A Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) não está relacionada com a “Doença da Vaca Louca” (EEB), que é uma doença que acomete ao gado bovino e resulta também da infecção pelo agente transmissível incomum chamado *príon*, que provoca um distúrbio neurológico progressivo nos animais afetados (BRASIL, 2017).

Pela ressonância magnética de um cérebro saudável e um cérebro com DCJ, pode-se observar os buracos e a aparência esponjiforme, assim como na amostra de tecido celular cerebral de uma pessoa saudável e de uma pessoa infectada por um *príon* em uma microscopia das células do tecido cerebral. A DCJ. Assim como todas as Doenças Priônicas, a DCJ não é causada por fungos, parasitas, vírus ou bactérias e sim pelo agente infeccioso *príon* (ALMEIDA, 2019).

Figura 2 - À direita, ressonância magnética e à esquerda amostra microscópica.



FONTE: ALMEIDA, 2019.

3.3.1 Doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)

A GSS é de origem familiar com padrão de herança autossômica dominante, têm início geralmente tardio, em torno dos 40 anos. A evolução é a mais lenta entre as doenças priônicas, em média de 5 anos até o óbito, embora sejam descritos casos com curso mais prolongado. O exame neuropatológico revela a presença de placas amilóides predominantemente cerebelares, que são depósitos de proteína priônica (BARROS, 2008). A síndrome GSS tem incidência mundial e é cerca de 100 vezes menos comum do que a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Os pacientes apresentam disfunção cerebelar com marcha instável, disartria, nistagmo, paralisia do olhar, surdez, demência, parkinsonismo, hiporreflexia e respostas extensoras plantares também são comuns. A mioclonia, que são os tremores ou espasmos involuntários dos músculos, é muito menos comum que na DCJ. A presença de síndrome de GSS deve ser cogitada em pacientes com sinais e sintomas característicos e história familiar, em particular quando têm mais ou menos 45 anos de idade. Exames genéticos podem confirmar o diagnóstico e o tratamento para GSS é apenas de suporte (GAMBETTI, 2018).

A síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker é encontrada em apenas algumas famílias em todo o mundo de acordo com o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame (NINDS). No entanto, é classificada com as encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs) devido ao papel causador desempenhado pelo *príon*, a proteína priônica humana (LIBERSKI, 2012). O GSS foi relatado pela primeira vez pelos médicos austríacos Josef Gerstmann, Ernst Strausler e Ilya Scheinker em 1936 (GERSTMANN; STRAUSSLER; SCHEINKER, 1936; MICHELE; POCCHIARI; PETRAROLI, 2003). Os casos familiares estão associados à herança autossômica dominante (FARLOW, 1989). Certos sintomas são comuns ao GSS, como ataxia progressiva, sinais piramidais e até demência para adultos; eles progridem mais à medida que a doença progride (COLLINS; MCLEAN; MASTERS, 2001). Foi encontrada uma alteração no códon 102 de prolina em leucina no gene da proteína priônica (PRNP, no cromossomo 20) da maioria dos indivíduos afetados (ARATA; TAKASHIMA; HIRANO, 2006). Portanto, parece que essa mudança genética é geralmente necessária para o desenvolvimento da doença. O GSS pode ser identificado através de testes genéticos (TESAR, *et al.*, 2019).

O teste para GSS envolve um exame de sangue e DNA, a fim de tentar detectar o gene mutado em certos códons. Se a mutação genética estiver presente, o paciente acabará sendo atingido pelo GSS e, devido à natureza genética da doença, os filhos do paciente estão predispostos a um risco maior de herdar a mutação. Não existe cura para o GSS, nem existe um tratamento conhecido para retardar a progressão da doença. No entanto, terapias e medicamentos têm como objetivo tratar ou retardar os efeitos dos sintomas. Seu objetivo é tentar melhorar a qualidade de vida do paciente o máximo possível. A duração da doença pode variar de 3 meses a 13 anos, com uma duração média de 5 ou 6 anos (GAMBETTI, 2011).

O GSS é muito raro, tornando difícil rastrear sua história exatamente de onde nasceu. Em 1989, a primeira mutação do gene da proteína *prion* foi identificada em uma família GSS (GAMBETTI, 2017). Mais tarde, percebeu-se que o GSS tinha muitos tipos diferentes de mutação genética, com alguns mostrando sintomas diferentes primeiro ou apresentando outros sintomas piores que outros. Médicos em diferentes partes do mundo estão descobrindo mais gerações e famílias que têm a mutação. É difícil descobrir o GSS por duas razões principais: a doença foi relatada em apenas alguns países; e a doença pode ser subnotificada devido à sua similaridade clínica com outras doenças (GAMBETTI, 2003). O Estado de Indiana é

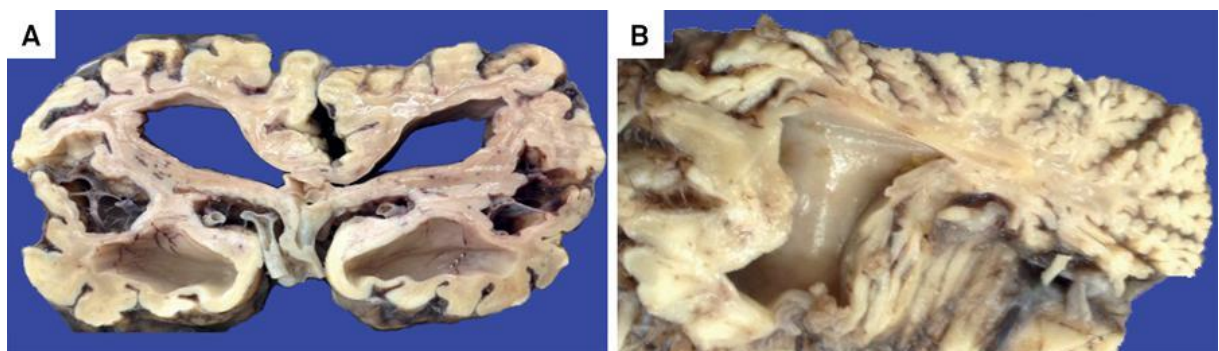
o maior, com mais de 8 gerações, e inclui mais de 3.000 pessoas, com 57 indivíduos afetados (GHETTI, 1996).

Os sintomas começam com disartria (dificuldade em falar) e ataxia truncal cerebelar (instabilidade) e então a demência progressiva se torna mais evidente. Perda de memória pode ser o primeiro sintoma do GSS (GAMBETTI, 2011). Sintomas e sinais extrapiramidais e piramidais podem ocorrer e a doença pode imitar ataxias espinocerebelares nos estágios iniciais. Muitos pacientes também exibem nistagmo (movimento involuntário dos olhos), distúrbios visuais e até cegueira ou surdez (TESAR *et al.*, 2019). Os achados neuropatológicos do GSS incluem deposição generalizada de placas amilóides compostas por proteína priônica anormalmente dobrada (GAMBETTI, 2011).

Quatro fenótipos clínicos são reconhecidos: GSS típico, GSS com arreflexia (ausência de reflexos) e parestesia (sensação de formigamento), GSS de demência pura e GSS semelhante à doença de Creutzfeldt-Jakob (TESAR *et al.*, 2019).

Observando a imagem abaixo, pode-se notar uma severa atrofia difusa da cortical cerebral e cerebelar, além de um extenso envolvimento da substância branca subjacente, que se encontrava rarefeita e colapsada, em algumas áreas contendo pequenas cavidades (SMID *et al.*, 2017).

Figura 3 - (a) Grave atrofia cortical difusa cerebral e cerebelar. (b) extenso envolvimento da substância branca subjacente.



FONTE: SMID *et al.*, (2017).

3.3.2 Insônia Familiar Fatal (IFF)

A Insônia Familiar Fatal, como todas as doenças priônicas, é causada pela proteína disforme no cérebro, o *príon*, uma mutação genética. Os *príons* começam a se proliferar na meia-idade, formando bolsões que envenenam os neurônios. Isso

faz dessa enfermidade uma parente da Doença de Creutzfeldt–Jakob (DCJ) e outros males causados por *prions*. Enquanto a DCJ deixa o cérebro com aparência esponjosa, a condição da Insônia Fatal afeta partes do tálamo, no centro do crânio, normalmente do tamanho e forma de uma noz. Após anos de pesquisas adicionais, cientistas hoje podem explicar como danos à essa pequena protuberância de tecidos nervosos podem desencadear sintomas descritos como intrigantes. Essa parte do cérebro organiza todas as nossas respostas automáticas ao meio ambiente, como temperatura corporal, ritmo cardíaco e liberação de hormônios para manter o corpo funcionando de forma confortável (DOENÇA, 2016).

Quando esse sistema falha, o tálamo perde o equilíbrio e vêm o suor em excesso e as pupilas contraídas, a impotência e a constipação. Esse controle autônomo defeituoso também pode contribuir para a insônia dos pacientes, seus corpos não conseguem se preparar para uma noite de sono. Quando a pressão sanguínea normalmente baixa antes de dormir, nesse caso ela estaria alta, dando a sensação de alerta máximo ao organismo. Se o sistema nervoso simpático está desequilibrado, ocorre a insônia (ROBSON, 2016).

Os ritmos do cérebro entram em desordem total. Durante a noite, acontecem ciclos periódicos de sono REM (ou movimento rápido dos olhos, na sigla em inglês), pontuados por um sono mais profundo de "ondas lentas". Durante essa fase, oscilações elétricas de baixa frequência se movem pelo córtex, tecido retorcido e em forma de casca da superfície do cérebro. Em certos pontos da noite, pessoas com insônia fatal podem entrar em um estado de transe, em que imitam atividades do cotidiano. Isso parece acalmar a agitação da atividade consciente e coordenada que normalmente se têm quando acorda, e também executa tarefas de manutenção importantes, como a consolidação das memórias (DOENÇA, 2016).

É o ponto de tecido nervoso nas profundezas do cérebro que fazem a orquestração dos ritmos, é o tálamo. Sem esse interruptor, os pacientes de IFF ficam sempre ativos e nunca podem atingir o sono profundo e restaurador, as pessoas com IFF não possuem esse importante padrão de atividade cerebral. Sem essas ondas lentas, o máximo que se aproximam de um sono normal é um tipo de estupor inconsciente, nem adormecido, nem consciente, no qual acabam reproduzindo rotinas diárias. É um remanescente frágil da fase REM que marca os estágios mais profundos do sono, estão atuando em seus sonhos antes de a doença se manifestar (ROBSON, 2016).

Um relato de um paciente que conseguiu amenizar os sintomas, viajando, fazendo uso de medicamentos e terapias, encontrou o descanso tão esperado, e experimentou quatro horas e meia de sono profundo. Ao acordar, porém, teve que encarar alucinações terríveis, incluindo uma estranha incerteza sobre estar vivo ou não. Chegou à tentar terapia eletroconvulsiva, com choques, mas depois sofria amnésia muito forte. Após anos lutando contra a doença, esse paciente veio a óbito (SCHENKEIN, 2006).

Embora nenhum tratamento tenha oferecido alívio de longo prazo, o paciente viveu por mais tempo do que seus diagnósticos indicavam. O sono de ondas lentas aciona correntes de fluido cerebrospinal para enxaguar os canais entre os neurônios, limpando detritos e resquícios da atividade do dia. Ao aliviar a insônia, talvez seja possível estimular essa limpeza e interromper a desintegração cerebral. Até pouco tempo parecia que não havia como fugir da maldição genética da insônia fatal. Testes clínicos de uma nova droga que esperam que possa prevenir ou ao menos retardar a formação dos venenosos príons foram criados. A droga em questão, a doxiciclina, já mostrou efeitos promissores em testes contra a DCJ (ROBSON, 2016).

Originalmente um antibiótico, parece interromper a formação de blocos de príons e favorecer a dissolução deles por enzimas naturais do cérebro. Em um pequeno teste clínico com pessoas com sintomas da doença, 21 pessoas que tomaram a droga viveram duas vezes mais (cerca de 13 meses) do que outras 78 pessoas de um grupo de controle. Por outro lado, um estudo posterior não identificou efeitos da droga em pacientes com sintomas mais agressivos de DCJ. Ainda é verificado se a doxiciclina pode funcionar como um tratamento preventivo para pessoas com risco de IFF, antes que os *príons* comecem a se agrupar. A droga poderia adiar ou interromper completamente o desenvolvimento da doença (DOENÇA, 2016).

O primeiro caso conhecido de Insônia Familiar Fatal foi rastreado em um médico de Veneza. Relatos locais descreveram um estupor que durou meses. Os primeiros sintomas relatados eram de suor, pupilas encolhidas ao tamanho de dois pequenos pontos negros. O mesmo que aconteceu ao pai e duas irmãs nos primeiros sintomas da doença, tremores, impotência e constipação vieram em seguida juntamente com o fim do sono, quase insônia total por meses, uma espécie de coma acordado que acabou em morte. O médico procurou o centro de estudos

do sono da Universidade de Bolonha, na Itália, para mais exames, descobrindo assim uma árvore genealógica de hereditariedade da doença (SCHENKEIN, 2006).

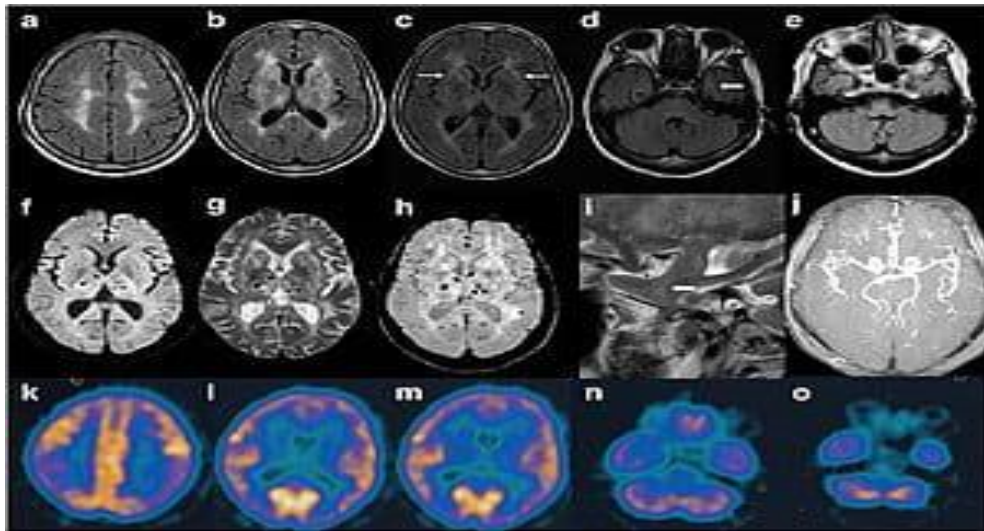
Como havia previsto, morreu em menos de dois anos depois, mas deixou seu cérebro para a ciência na expectativa de trazer alguma revelação sobre a estranha enfermidade que atormentou sua família. O que acontece dentro dos cérebros e corpos de pessoas com essa estranha doença é um mistério e só agora pesquisadores estão começando a entender, e possivelmente tratar com uma nova e promissora droga. No entanto, como a Insônia Familiar Fatal (IFF) envolve um histórico genético transmitido por gerações, essa pesquisa também levanta uma questão difícil e eticamente complexa, do diagnóstico prematuro para prever a doença (ROBSON, 2016).

As doenças genéticas do príon são muito raras. Anualmente, ocorrem de 1 a 1,5 novos casos de doenças genéticas e não genéticas por príons por milhão de pessoas. As formas genéticas da doença por príon constituem aproximadamente 10% do total de casos de doenças por príon. FFI é excepcionalmente raro com a mutação causadora da doença encontrada em cerca de 50 famílias em todo o mundo (MASTRIANNI, 2003; TINUPER *et al.*, 1989).

Os cientistas tiveram que fazer testes genéticos em cada membro de uma família com histórico de Insônia Fatal para verificar quem tinha a mutação e deveria receber a droga, selecionando dez membros de 42 a 52 anos, com maiores chances de desenvolver a doença na década seguinte. O teste ainda desperta controvérsia entre alguns dos médicos que acompanham o caso da família (DOENÇA, 2016). Alguns dos efeitos colaterais dos antibióticos podem revelar os diagnósticos dos pacientes, causando sofrimento desnecessário. As equipes forneceram apoio psicológico durante os testes. De qualquer maneira, ainda se têm dúvidas se a droga seja tão efetiva para justificar um período longo de tratamento. Algumas pessoas com a mutação ainda terão vivido até os 80 anos, embora ninguém saiba por que o gene ficou adormecido (ROBSON, 2016).

A imagem abaixo mostra o exame de imagem de um paciente com IFF. Na ressonância magnética, vê-se sinais anormais na área subcortical frontoparietal bilateral do cérebro. Os resultados de exame de ressonância magnética angiográfica exibiram separações distais de artérias cerebrais (LU *et al.*, 2017).

Figura 4 - Ressonância magnética de paciente com IFF.



FONTE: LU *et al.*, 2017.

3.3.3 Kuru

A febre Kuru consiste em uma rara doença neurodegenerativa, infecciosa, causada por um *príon*. A palavra Kuru é de origem indígena e significa “tremendo de febre e frio”, sendo este um dos sintomas apresentados pelos portadores desta doença. Esta moléstia foi descrita pela primeira vez na década de 1950, na Nova Guiné. A princípio, acreditava-se que se tratava de uma patologia hereditária, uma vez que acometia indivíduos de uma mesma tribo de nativos, em Nova Guiné. Contudo, pesquisas realizadas por D. Carleton Gadjusek, elucidou a real etiologia. Esta tribo praticava o canibalismo em rituais fúnebres, consumindo o cérebro de indivíduos falecidos, com o objetivo de adquirir sabedoria (MELDAU, 2015).

Deste modo, acabavam adquirindo o agente infectante *príon* e, conseqüentemente, a febre Kuru. Seu desenvolvimento é lento, apresentando período de incubação de quase 30 anos. Quando há a manifestação dos sintomas, o paciente vai a óbito dentro de, no máximo, 1 ano. Todavia, tipicamente a maior parte dos pacientes morrem dentro de 3 a 6 meses. Estes *príons* levam a alterações nas células nervosas, com conseqüente formação de tecido cerebral anormal, ocasionando lesões progressivas e incuráveis no cérebro (PAWEL, *et al.*, 2016). Existem três estágios da febre Kuru, de acordo com a evolução das manifestações clínicas, que são a fase ambulatorial, caracterizada por tremores generalizados, perda de coordenação dos movimentos, disartria e presença de danos cerebrais

incipientes. O estágio sedentário, caracteriza-se pela perda de capacidade de deambular de modo independente, tremores mais severos, ataxia e sintomas psiquiátricos (instabilidade emocional, depressão e bradipsiquia), esta fase, a degeneração muscular ainda não é evidente e os reflexos tendinosos encontram-se preservados e a fase terminal, que consiste na perda da independência, ataxia severa, tremores, disartria, incontinência urinária e fecal, disfagia, ulcerações cutâneas e convulsões que levam à morte. Anteriormente, a prevalência desta doença era de 14%, sendo que destes, a maior parte era composta por mulheres e os cozinheiros responsáveis pela preparação do cérebro para seu consumo. Após a abolição do canibalismo na região, esta doença foi praticamente dizimada, sendo considerada atualmente como uma doença prestes a ser erradicada (MELDAU, 2015).

Michael Alpers voou para a selvagem fronteira montanhosa da cidade de Goroka em 1961. Uma investigação sistemática da doença já estava em andamento, iniciada por um médico local e liderada por um cientista americano, o físico e médico pesquisador Dr. Carleton Gajdusek. Juntos, os médicos se viram no meio de uma grande tragédia. Mais de 200 nativos morriam por ano vítimas da misteriosa e fatal doença, e os efeitos eram devastadores. Chamada de Kuru pelos nativos Fore, a doença atacava principalmente mulheres e crianças e tinha como principais sintomas dor nas pernas, braços e cabeça, além de problemas de coordenação motora, dificuldades de deglutição e para caminhar (ataxia), tremores e abalos musculares (APRENDIZ, 2014). Os médicos chegaram a levar em consideração a possibilidade de que a doença era causada por algo sobrenatural, em outras palavras: feitiçaria. Ainda hoje existe uma crença generalizada em toda Papua Nova Guiné de que feiticeiros possuem poderes extraordinários que podem ser usados, algumas vezes, para bons propósitos. Entretanto, a maioria acredita que tais poderes são usados com mais frequência para trabalhos que visam a maldade. Devido a essa crença, muitos no país acreditam que doenças, catástrofes, fome e mortes são causados por feitiços e bruxarias (PAWEL *et al.*, 2016).

Estudando a doença, uma ligação entre o Kuru e o *scrapie* foi feito. O *scrapie* é uma estranha fatal doença degenerativa que afeta o sistema nervoso de ovelhas e cabras. Alpers decidiu realizar uma autópsia em uma vítima e inocular o material da doença em um chimpanzé. Kigea, uma jovem menina da aldeia, logo começa a mostrar os sintomas do kuru (JOHN, *et al.*, 2009). A doença estava fora de controle,

pesando o fato de todos saberem que ninguém sobrevivia ao kuru. A doença roubava progressivamente o controle, a mobilidade e a fala dos nativos, os acometidos pela enfermidade resultava também em gargalhadas incontroláveis (APRENDIZ, 2014). Kigea, morreu pela doença e Alpers esclareceu alguns pontos da autópsia, principalmente para as mulheres da tribo, que choravam copiosamente. Apesar de ser algo novo e estranho, alguns ajudaram o médico. Aquilo não era uma atividade incomum para eles, já que no passado muitos participaram de processos semelhantes, cortando os corpos dos seus parentes mortos (BICHELL, 2016).

Alpers serrou a parte superior do crânio com um serrote. Localizou partes específicas do cérebro e recolheu pequenos cubos. Retirou o cérebro e o colocou em um balde com formol e algodão para que não deformasse. Colocou a tampa do crânio de volta e costurou. O cérebro de kigea foi enviado em um voo fretado para Melbourne, Austrália, e de lá para os Estados Unidos. Em terras ianques, uma amostra do cérebro foi injetada em um chimpanzé chamada Daisy. O experimento foi conduzido por Gajdusek, que estava nos Estados Unidos realizando testes laboratoriais. Em 1964, Alpers se juntou a Gajdusek em Washington para acompanhar Daisy e outro chimpanzé, o macho Georgette, que recebera o implante do tecido contaminado de um menino Fore chamado Eiru (ALPERS, 2012).

Levou dois anos para que Daisy e Georgette mostrassem os primeiros sintomas do kuru. Eles começaram a se comportar de forma estranha. O caminhar mudou, sem coordenação. Quando Alpers viu que eles não podiam pegar maçãs e levá-las até a boca, percebeu que já tinha visto aquilo antes. Os pesquisadores confirmaram que o kuru era transmissível e a doença podia cruzar a barreira das espécies. A revelação, juntamente com os dados epidemiológicos recolhidos com a antropóloga Shirley Lindenbaum, que trabalhava com Alpers, ligou a doença com as festas mortuárias dos Fore. Como os habitantes da região amazônica peruana e brasileira, os Fore, da Papua Nova Guiné, comiam os corpos de seus parentes mortos por amor e respeito. Tal costume era interpretado pelos Fore como um ato final de amor diante da agonia da morte. E, incrivelmente, mesmo separados por milhares de quilômetros de distância, Mayoruna e Fore canibalizavam seus entes queridos pela mesma razão (BICHELL, 2016). Se o corpo fosse enterrado, seria comido por vermes; se o corpo fosse colocado em uma plataforma, seria comido por larvas, os Fore acreditavam que era muito melhor que o corpo fosse comido por pessoas que amavam o falecido do que por vermes e insetos. Ao comer seus

mortos, eles eram capazes de mostrar seu amor e expressar sua dor (ALPERS, 2012).

Antropólogos, entretanto, adicionavam um elemento a este costume. Segundo eles, havia um elemento gastronômico em tal prática. Alguns Fore disseram que seres humanos eram apetitosos, especialmente o cérebro. Michael Alpers foi o primeiro a suspeitar de canibalismo como causa da propagação do kuru. Gajdusek era reticente à possibilidade. Ele argumentava que a infecção poderia ser transmitida através de cortes ou feridas, ou talvez durante o manuseio dos olhos e órgãos internos dos mortos. Mas se fosse mesmo o canibalismo o responsável pela transmissão da doença, Alpers deveria entender melhor o povo Fore, assim como seu macabro costume (PAWEL, *et al.*, 2016). Era responsabilidade das mulheres comerem seus mortos, moer ossos e cozinhar a carne. Os filhos também eram estimulados pelas mães a saborearem o banquete canibal. Partes específicas dos corpos eram dadas a determinados parentes do sexo feminino. Embora meninos se juntassem ao ritual, eles geralmente eram excluídos após os 10 anos de idade. Isso era uma característica bastante interessante, já que o kuru acometia principalmente mulheres jovens e meninas (ALPERS, 2012).

Em 1964, Alpers fez um estudo comparando ano a ano os mortos pela doença. No geral, não havia muita coisa, mas nas crianças e jovens, a doença tinha desaparecido, mesmo nesse curto espaço de tempo. Houve uma mudança social ou ambiental entre os Fore. Perceberam que houve uma grande introdução de novos alimentos, novos animais, o término de determinadas atividades. Mas o que era biologicamente mais relevante eram as práticas mortuárias. (BICHELL, 2016). Dois anos depois, pesquisas de campo confirmaram que a doença havia desaparecido em crianças menores de 10 anos. E isso se encaixava em novas regras de comportamento adotadas pelos Fore; uma delas era o término da prática de canibalismo. Alpers mostrou seus dados em uma apresentação em Washington em 1967. Tais dados e pesquisas pareciam não deixar dúvidas: a prática de canibalismo era a causa do kuru (PAWEL, *et al.*, 2016).

Enraizada numa prática ritualística cultural, o ato de comer dos parentes mortos levava os Fore a uma horrenda e prematura morte. E sem saber que tal prática levava à propagação da doença, outros parentes comiam os cérebros infectados daqueles que morriam pela doença e assim ela continuava a dizimar todo o povo Fore (APRENDIZ, 2014). As pesquisas dos médicos os levavam a novas

descobertas. Eles descobriram que o *príon* era o agente infeccioso do kuru. Era o primeiro novo patógeno a ser descoberto em cem anos. Um *príon* é um agente infeccioso composto principalmente de proteína, atualmente, todas as doenças conhecidas de *príons* afetam a estrutura do cérebro ou outro tecido neural, e todas são incuráveis e fatais. Todas se voltaram para o kuru, a única doença epidêmica conhecida de *príons* a atacar humanos. E até hoje o kuru assusta. Não há cura para a doença, assim como não há cura para nenhuma doença provocada pelo *príon*. Os efeitos do kuru continuam devastadores e os períodos de incubação da doença podem se estender por mais de 50 anos. Os Fore pararam de comer o cérebro dos seus parentes mortos, principalmente devido à pressão dos australianos, que na época dominavam a região, e consequentemente o kuru parou de matar (BICHELL, 2016).

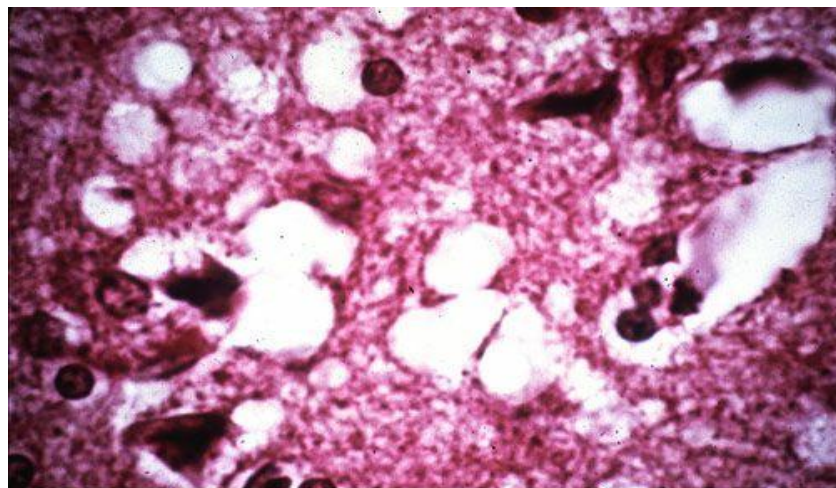
Relatos orais do kuru aparecem a partir da década de 1910. Segundo Alpers, o kuru se espalhou a partir de um único caso espontâneo da Doença de Creutzfeldt-Jakob. Em uma nova rodada de análises genéticas de sobreviventes idosos Fore, descobriu-se que eles tinham uma forma particular de um gene que parecia dar-lhes resistência genética ao kuru. Em uma amostragem mais ampla, duas mil pessoas de outras culturas passaram pelo mesmo teste. E em todas essas duas mil pessoas foram encontradas essa peculiaridade cromossômica. Os autores do artigo argumentaram que este "popular" *gene-príon* "protetor" indicava que uma seleção natural havia acontecido. Num passado remoto, os antepassados das pessoas que possuem esse gene teriam amplamente consumido carne humana. O posterior aparecimento de doenças infecciosas devido ao canibalismo fez com que as gerações futuras viessem com um gene forte que os protegia de tais doenças. Num contexto médico amplo, kuru continua a fornecer informações que ajudam a entender doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson (PAWEL, *et al.*, 2016). Todas essas doenças envolvem acúmulo de proteínas. Todas elas envolvem uma das proteínas erradas do corpo, formando aglomerados de material no cérebro. É este processo que parece ser crítico para o que é uma doença de *príon*, e está se tornando cada vez mais evidente que tais tipos de processos agem em doenças como Alzheimer e Parkinson (APRENDIZ, 2014).

A última vítima conhecida do kuru, uma mulher de 61 anos, faleceu em 2009. A mulher conviveu com o kuru adormecido em seu corpo por mais de 50 anos. Na literatura médica, kuru não é mais reconhecida como uma doença exótica e

estranha, causada por selvagens canibais de uma ilha remota, e sim como a representante máxima de toda uma nova classe de poderosas doenças que mostram que a saúde humana é mais vulnerável do que parece (BICHELL, 2016). Levando-se em conta que período de incubação da doença pode passar dos 50 anos, a qualquer momento o mundo pode novamente ficar a frente com uma das mais terríveis doenças a acometer a raça humana. As descobertas de Alpers e Gajdusek envolvendo o kuru foram reconhecidas como uma das 20 maiores descobertas da ciência biomédica do século 20. Carleton Gajdusek ganhou o Prêmio Nobel de medicina em 1976 pelo seu trabalho com o kuru. (PAWEL, *et al.*, 2016).

Os achados grosseiros no kuru são mínimos e consistem em congestão de vasos sanguíneos, que pode ser observada e em casos de longa data, atrofia cortical (sem destaque neste caso). Microscopicamente, encontra-se vacuolização no citoplasma neuronal e dendritos. Outra descoberta característica do kuru são placas em forma de pincel, que também são chamadas de espigas e são encontradas no cerebelo (MELDAU, 2015).

Figura 5 - Imagem histológica do cérebro de um paciente com Kuru. Os espaços brancos são os locais onde o cérebro foi destruído pelo príon.



FONTE: PINA, 2016.

Figura 6 - Kigea, 11 anos, apoiada numa bengala e olhando timidamente para a câmara. Foto tirada por Michael Alpers. Alpers tirou várias fotos e fez inúmeras filmagens dos Fore, documentando a evolução da doença.



Fonte: ALPERS, 2012.

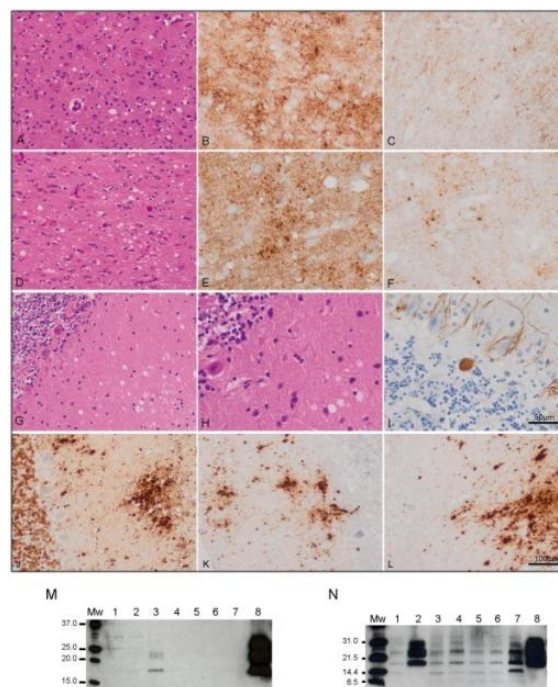
3.3.4 Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease (VPSPR)

A Prionopatia Variavelmente Sensível à protease é uma doença causada por *príon* que provoca alterações no humor e no comportamento, problemas na fala e comprometimento da função mental, foi identificada em 2008 e é responsável por cerca de 3% de todas as doenças causadas por *príons* em pessoas e afeta cerca de duas a três em cada 100 milhões de pessoas. Normalmente se desenvolve por volta dos 70 anos e a expectativa de vida é de aproximadamente 24 meses após o desenvolvimento dos sintomas (FORTIN *et al.*, 2020).

Os pesquisadores não identificaram nenhuma outra mutação genética que cause esta doença. Mas a Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease é considerada diferente de outras doenças causadas por *príons* no sentido de que nela as enzimas chamadas proteases podem degradar *príons* mais facilmente do que em outras doenças causadas por *príons* (WILL; CHEFE, 2008). No início, as pessoas com VPSPr costumam manifestar mudanças de humor e comportamento, podem perder a inibição, ter sentimentos intensos de bem-estar (euforia), perder

interesse em suas atividades cotidianas ou se tornar apáticas, podem ter problemas com a fala e ficar descoordenadas, a função mental é prejudicada e com o passar do tempo, fica difícil andar. A Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease é especialmente difícil de ser diagnosticada e frequentemente é confundida com outra demência. Ainda não existe tratamento eficaz para a VPSPr. O tratamento tem como foco o alívio de sintomas, sendo apenas de suporte, assim como as outras Doenças Priônicas (GAMBETTI, 2018). Na imagem abaixo, é possível observar os resultados imunohistológicos (A-L) e imunotransferência (M-N). AC: córtex frontal; DF: córtex temporal; GL: cerebelo. A alteração espongiiforme no córtex frontal (A) e temporal (D) e na camada molecular do cerebelo (G, H) é acompanhada por perda neuronal moderada no córtex (A, D) e torpedos na camada granular do cerebelo (I). Depósitos imunorreativos de PrP (PrP-ir) são vistos no córtex cerebral e cerebelo (B, E, J) (RODRIGUEZ *et al.*, 2012).

Figura 7 - Prionopatias resistentes e sensíveis à protease coexistindo neste teste imuno-histológico.



Fonte: RODRIGUEZ *et al.*, 2012.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das Doenças Priônicas, a forma esporádica da Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), é responsável por aproximadamente 85% dos casos. Aproximadamente 10 a 15% dos casos de DCJ são herdados. Entre os anos de 2005 a 2014, foram notificados, no Brasil, 603 casos humanos suspeitos de DCJ. Destes, 55 foram confirmados, 52 foram descartados, 92 foram indefinidos e 404 tiveram a classificação final ignorada ou em branco.

As formas clínicas da DCJ são esporádicas, com ocorrência em 85% dos casos. Afeta geralmente pessoas entre 55 a 70 anos (média de 65 anos) e é discretamente mais prevalente em mulheres. Mundialmente apresenta uma incidência estável e descrita de 1 a 2 casos novos a cada 1.000.000 de habitantes. Considerando que o risco de desenvolver DCJ aumenta com a idade, em pessoas com mais de 50 anos a taxa anual é de aproximadamente 3,4 casos por milhão.

A forma hereditária, têm ocorrência entre 10 a 15% dos casos de DCJ, que acontecem por mutação hereditária no príon. Mais de 250 pacientes em todo o mundo foram associados a esta forma, menos de 1% dos casos. No entanto, aproximadamente 90% dos indivíduos acometidos pela DCJ evoluem para óbito em um ano. Desde 1998, o governo brasileiro proibiu a importação de derivados de sangue humano doado por pessoas residentes no Reino Unido, além da importação e da comercialização de carne bovina e produtos de uso em saúde, cuja matéria-prima seja originada de países que apresentaram casos de EEB autóctones.

Desde 2005, a Doença de Creutzfeldt-Jakob integra a Lista das Doenças de Notificação Compulsória no Brasil. A variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ), surgiu no Reino Unido em 1996 e foram registrados 10 casos em pacientes, relatado pelo governo inglês, e diferentemente da forma tradicional, a DCJ esporádica, a vDCJ acomete, predominantemente, pessoas jovens, abaixo dos 30 anos. Desde que a vigilância da DCJ foi instituída no Brasil, nenhum caso da forma vDCJ foi confirmado. A partir de junho de 2014, foram relatados em pacientes 177 casos de vDCJ no Reino Unido, 27 na França, 5 na Espanha, 4 na Irlanda, 4 nos Estados Unidos, 3 na Holanda, 2 em Portugal, 2 na Itália, 2 no Canadá, 1 no Japão, 1 na Arábia Saudita e 1 em Taiwan.

A síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker tem incidência mundial e é cerca de 100 vezes menos comum do que a Doença de Creutzfeldt-Jakob. A

síndrome de GSS é encontrada em apenas algumas famílias em todo o mundo de acordo com o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame. É difícil descobrir o GSS pelos relatos de apenas alguns países; e a doença pode ser subnotificada devido à sua similaridade clínica com outras doenças. O Estado de Indiana é o maior com casos da doença relatado, com mais de 8 gerações, e inclui mais de 3.000 pessoas, com 57 indivíduos afetados.

As doenças genéticas do príon são muito raras. Anualmente, ocorrem de 1 a 1,5 novos casos de doenças genéticas e não genéticas por príons por milhão de pessoas. As formas genéticas da doença por príon constituem aproximadamente 10% do total de casos de doenças por príon. FFI é excepcionalmente raro com a mutação causadora da doença encontrada em cerca de 50 famílias em todo o mundo.

Na febre Kuru, anteriormente, a prevalência da doença era de 14%, sendo que destes, a maior parte era composta por mulheres e os cozinheiros responsáveis pela preparação do cérebro para seu consumo. Após a abolição do canibalismo na região, esta doença foi praticamente dizimada, sendo considerada atualmente como uma doença prestes a ser erradicada. A última vítima conhecida do kuru, uma mulher de 61 anos, faleceu em 2009. A mulher conviveu com o kuru adormecido em seu corpo por mais de 50 anos.

A Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease (VPSPr), foi identificada em 2008 e é responsável por cerca de 3% de todas as doenças causadas por príons em pessoas, e afeta cerca de duas a três em cada 100 milhões de pessoas. Normalmente se desenvolve por volta dos 70 anos e a expectativa de vida é de aproximadamente 24 meses após o desenvolvimento dos sintomas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Creutzfeldt-Jakob é a mais comum das Doenças Priônicas, durante o seu desenvolvimento, foi correlacionada com sua variante vDCJ. A Doença de Gerstmann-Straussler-Schincker é dentre as doenças citadas que possui evolução mais lenta, em média de 5 anos até o óbito diferenciando-se das outras doenças que evoluem de 12 á 24 meses no máximo. A Insônia Familiar Fatal herdada geneticamente e que possui quadro de sintoma mais comum, da perda de sono total. O Kuru, que já é uma doença extinta conhecida particularmente pelo ato do canibalismo e a Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease, recentemente descoberta, tornando-a mais precária de informações e por seu desenvolvimento ser tardio, por volta dos 70 anos. É possível observar que as Doenças Priônicas têm rápida evolução, não há cura e o tratamento é apenas de suporte, aliviando os sintomas, sendo que a expectativa de vida desde o início dos sintomas é curta variando de cada doença.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES; VALDIGEM; SARMENTO; CRUZ. **Agentes Infecciosos não Convencionais: Priões**. Braga: Universidade do Minho, Escola de Ciências. Departamento de Biologia – Virologia, 2000. Disponível em: http://home.uevora.pt/~sinogas/TRABALHOS/2000/virol00_BSE.htm. Acesso em:
- ALBERTS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- ALMEIDA, L. G. **A Doença Degenerativa do Coringa**. [S. L.]: Questão de Ciência, 2019.
- ALPERS, M. **Feitiçaria Kuru: Doenças e Perigos no Planalto da Nova Guiné**. [S. l.]: O aprendiz, 2012.
- ARATA, H.; TAKASHIMA, H.; HIRANO, R.; TOMIMITSU, H.; MACHIGASHIRA, K.; IZUMI, K.; KIKUNO, M.; NG, A. R.; UMEHARA, F.; ARISATO, T. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). **Neurology**, [S. L.], v. 66, n. 11, p. 1672-1678, 12 jun. 2006. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000218211.85675.18>.
- BALTER, M. Origens da BSE. Intriguing clues to a scrapie-mad cow link. **Science**, [S. L.], v. 292, n. 5518, p. 827-829, 2001.
- BARROS, C. S. L; MARQUES, G. H. F. **Procedimentos para o diagnóstico das doenças do sistema nervoso central de bovinos**. Brasília: MAPA, 2008.
- BICHELL, R. E. **Quando as pessoas comem pessoas, uma estranha doença surgiu**. Eua: NPR, 2016.
- BRASIL. Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ): causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- BROWN, Khalilah; MASTRIANNI, James A. The Prion Diseases. **Journal Of Geriatric Psychiatry And Neurology**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 277-298, 11 out. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0891988710383576>.
- BROWN, Paul; BRANDEL, Jean-Philippe; SATO, Takeshi; NAKAMURA, Yosikazu; MACKENZIE, Jan; WILL, Robert G.; LADOGANA, Anna; POCCHIARI, Maurizio; LESCHEK, Ellen W.; SCHONBERGER, Lawrence B. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease, Final Assessment. **Emerging Infectious Diseases**, [S. L.], v. 18, n. 6, p. 901-907, jun. 2012. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid1806.120116>.
- BROWN, Paul; GIBBS, C. J.; RODGERS-JOHNSON, Pamela; ASHER, David M.; SULIMA, Michael P.; BACOTE, Alfred; GOLDFARB, Lev G.; GAJDUSEK, D. Carleton. Human spongiform encephalopathy: the national institutes of health series

of 300 cases of experimentally transmitted disease. **Annals Of Neurology**, [S. L.], v. 35, n. 5, p. 513-529, maio 1994. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410350504>.

CAL, H. **Suspeita de Creutzfeldt-Jakob**: o que fazer. Portal PEBMED, 2018.

CARDOSO, M. **Prions**. [S. L.]: Info Escola: navegando e aprendendo, 2020.

CARMO, L; FERIA, B. **Imaginologia e anatomia radiológica**. [S. L.]: Kenhub, 2020.

CENTRO Nacional de Vigilancia de Patologia de Doença de Prions.Ohio: American Association Neuropathologists, 2020.

Centro de Controle e Prevenção de Doenças. Folha de dados: **Variante da doença de CreutzfeldtJakob**. Atlanta: CDC; 2014 [Internet] [citado em 21 de janeiro de 2015].

COLLINGE, John. Prion Diseases of Humans and Animals: their causes and molecular basis. **Annual Review Of Neuroscience**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 519-550, mar. 2001. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.519>.

COLLINS, S.; MCLEAN, C.A.; MASTERS, C.L. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. **Journal Of Clinical Neuroscience**, [S. L.], v. 8, n. 5, p. 387-397, set. 2001. <http://dx.doi.org/10.1054/jocn.2001.0919>.

COSTA, T. **Doenças Priônicas em Humanos**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2016.

COSTA, T. **Moléculas Infeciosas: Prions**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2015.

DIEHL G. N. **Prevenção da encefalopatia espongiforme bovina (EEB) no Brasil**. Informativo Técnico N°10 /Ano 01 – BSE - A Doença da Vaca Louca. Folheto Informativo, 2010.

DIVE. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)**. Superintendência de Vigilância em Saúde - SC, 2020.

DOENÇA que impede as pessoas de dormir e o trágico destino dos pacientes. [S. L.]: Espaço ecológico, 2016.

DORMONT, Dominique. Prion diseases: pathogenesis and public health concerns. **Febs Letters**, [S. L.], v. 529, n. 1, p. 17-21, 28 ago. 2012. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)03268-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03268-4).

FARLOW, M. R.; YEE, R. D.; DLOUHY, S. R.; CONNEALLY, P. M.; AZZARELLI, B.; GHETTI, B. Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. I. Extending the clinical spectrum. **Neurology**, [S. L.], v. 39, n. 11, p. 1446-1446, 1 nov. 1989. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.39.11.1446>.

FORTIN; SHARMA; BELL; HACKING. **Prionopatia sensível à protease variável**. Radiopaedia.org 2020.

GAMBETTI, P. **Considerações gerais sobre doenças causadas por príons**. EUA: MSD, 2018

GAMBETTI, P. **Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)**. Case Western Reserve University, 2018.

GAMBETTI, P. **Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker-GSS**. EUA, MSD, 2018.

GAMBETTI, P. **Doenças causadas por príons associadas com diarreia e neuropatia autônoma**. Case Western Reserve University, 2013.

GAMBETTI, P. **Prionopatia Variavelmente Sensível à Protease**. Case Western Reserve University, 2018.

GAMBETTI, P. **Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker-GSS**. EUA: MSD, 2017.

GERSTMANN, Josef; SCHILDER, Paul. Zur Kenntnis der Bewegungsstörungen der Pseudosklerose. **Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie**, [S. L.], v. 58, n. 1, p. 33-41, dez. 1920. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02902023>.

GERSTMANN J, STRÄUSSLER E, SCHEINKER I. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. **Z. ges. Neurol Psychiat**, v. 154, p.736–762, 1936.

GLATZEL, Markus; OTT, Peter M; LINDER, Thomas; GEBBERS, Jan O; GMÜR, Arnold; WÜST, Werner; HUBER, Gerhard; MOCH, Holger; PODVINEC, Michael; STAMM, Bernhard. Human prion diseases: epidemiology and integrated risk assessment. **The Lancet Neurology**, [S. L.], v. 2, n. 12, p. 757-763, dez. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00588-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00588-x).

GONZÁLEZ, T. R.; JARQUE; M. V. Enfermedades Priónicas. **Medisan**, [S. L.], v. 13, n.1, 2009. Disponível em <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192009000100008&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 20 jul. 2020.

HILL, Af; BUTTERWORTH, Rj; JOINER, S; JACKSON, G; ROSSOR, Mn; THOMAS, Dj; A FROSH; TOLLEY, N; BELL, Je; SPENCER, M. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. **The Lancet**, [S. L.], v. 353, n. 9148, p. 183-189, jan. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)12075-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)12075-5).

LIBERSKI, Paweł P. Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S. L.], p. 128-137, 2012. Springer US. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-0653-2_10.

LOBATO, Zelia. **Internados com doença rara reforçam especulações sobre Mal da Vaca Louca no Brasil**. vet. ufmg 557. Portal BHAZ - 2017.

LU, TINGTING; PAN, YUHANG; PENG, LISHENG; QIN, FENG; SUN, XIAOBO; LU, ZHENGQI; QIU, WEI. Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review. **Bmc Neurology**, [S. L.], v. 17, n. 1, p. 1-6, 26 maio 2017. Trimestral. Springer Science and Business Media LLC <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-017-0886-2>.

MA, J; LINDQUIST, S. Conversão de PrP em uma conformação semelhante a PrP^{Sc} autooperpetuante no cytosol. **Science**. [S. L.], v. 29, n. 5599, p. 1785-1788, 2002.

MANDUJANO, A.; *et al.* Fisiopatología de las Enfermedades por Priones. **Gac Méd Méx**, v 142, n. 5, p. 399-406, 2006.

MARTINS, Vilma R; LINDEN, Rafael; PRADO, Marco A.M; WALZ, Roger; SAKAMOTO, Américo C; IZQUIERDO, Ivan; BRENTANI, Ricardo R. Cellular prion protein: on the road for functions. **Febs Letters**, [S.L.], v. 512, n. 1-3, p. 25-28, 23 jan. 2002. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)02291-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793(02)02291-3).

MASTERS, Colin L. Story of an obsession. **Nature**, [S.L.], v. 402, n. 6762, p. 581-581, dez. 1999. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/45081>.

MASTRIANNI, J. A. **Doenças genéticas dos príons**. In: ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA, WALLACE SE, BEAN LJH, STEPHENS K, AMEMIYA A, (ed.) Universidade de Washington, Seattle; Seattle (WA): 27 mar. 2003.

MCGOWAN, J. P. Scrapie em ovelhas. **Scott J. Agric.** v. 5, p. 365-375, 1922.

MEAD, Simon; WHITFIELD, Jerome; POULTER, Mark; SHAH, Paresh; UPHILL, James; CAMPBELL, Tracy; AL-DUJAILY, Huda; HUMMERICH, Holger; BECK, Jon; MEIN, Charles A. A Novel Protective Prion Protein Variant that Colocalizes with Kuru Exposure. **New England Journal Of Medicine**, [S. L.], v. 361, n. 21, p. 2056-2065, 19 nov. 2009. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0809716>.

MELDAU, D. C. **Febre de Kuru**: causas, sintomas e tratamento. [S.L.]: Info Escola: Navegando e Aprendendo, 2020.

MICHELE, G; POCCHIARI, M; PETRAROLI, R, et al. "Fenótipo variável em uma família italiana P102L Gerstmann – Straussler – Scheinker". **Can J Neurol Sci.**, v. 30, n.3, p. 233–236, 2003.

MOYNAGH, Jim; SCHIMMEL, Heinz. Tests for BSE evaluated. **Nature**, [S. L.], v. 400, n. 6740, p. 105-105, jul. 1999. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/21981>.

MULROW, CD. Rationale for systematic reviews. **BMJ**. [S.L.]: v. 309, p. 597-599, 1994.

MUNHOZ, G. C. **Doenças Infeciosas do Sistema Nervoso Central**. Infecções Parenquimatosas. 86 slides.

NG, S. B. L.; DOIG, A. J. Molecular and chemical basis of prion-related diseases. **Chemical Society Reviews**, [S. L.], v. 26, n. 6, p. 425, 1997. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/cs9972600425>.

PAWEL, P; LIBERSKI, BEATA SIKORSKA, SHIRLEY LINDENBAUM, LEV G. GOLDFARB, CATRIONA MCLEAN, JOHANNES A. HAINFELLNER, PAUL BROWN. **J Neuropathol Exp Neurol**.v. 71, n.2, p. 92–103, 2016.

PINA, A. **Kuru**. [S.L.]: Ciencia e tecnologia, 2016.

POSER, Charles M. Notes on the history of the prion diseases. Part II. **Clinical Neurology And Neurosurgery**, [S. L.], v. 104, n. 2, p. 77-86, maio 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0303-8467\(01\)00200-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0303-8467(01)00200-1).

PRUSINER; S. Doenças de Príon e a crise da BSE. **Science**. v. 278, p 245-251, 1997.

PRUSINER, Stanley B. **Prions**. V. 95, p. 13363-13383,1998.

Pecados da carne. **Revista Visão**, n. 402, 2019.

REECE, Jane. et al. **Biologia de Campbell**. 10. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

RHOADS, Daniel D.; WRONA, Aleksandra; FOUTZ, Aaron; BLEVINS, Janis; GLISIC, Kathleen; PERSON, Marissa; MADDOX, Ryan A.; BELAY, Ermias D.; SCHONBERGER, Lawrence B.; TATSUOKA, Curtis. Diagnosis of Prion Diseases by RT-QuIC Results in Improved Surveillance. **Neurology**, [S. L.], p. 327, 22 jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000010086>.

ROBSON, D. **A insônia fatal causada por mutação genética que se torna maldição familiar**'. [S. L.]: BBC News, 2016. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2016/02/160223_vert_fut_insonia_tg.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, A. B; LÓPEZ DE MUNAIN, A; FERRER, I; ZARRANZ, J. J, ATARÉS, B; VILLAGRA, N. T; ARTEAGOITIA, J. M; GARRIDO, J. M, JUSTE, R. A. **Coexistência de proteína príon resistente e sensível à protease na doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica homozigótica 129VV**: relato de caso. *Jornal de relatos de casos médicos*, 2012.

SCHENKEIN, J; E MONTAGNA, P. Self management of fatal familial insomnia. Part 1: what is FFI? **Med. Gen. Med**, v. 8, n. 3, p. 65, 2006.

SMID, J. et al . High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 75, n. 6, p. 331-338, Jun. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-

282X2017000600331&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 19 ago. 2020.
<https://doi.org/10.1590/0004-282x20170049>.

TESAR; MATEJ, KULAL; JOHANIDESOVA; REKTOROVA; VYNHALEK; KELLER; ELIASOVA; PAROBKOVA; SMETAKOVA; MUSOVA; RUSINA. Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. **Ann Neurol**, v. 86, n. 5, p. 643-652, 2019.

TINUPER P, MONTAGNA P, MEDORI R, CORTELLI P, ZUCCONI M, BARUZZI A, LUGARESI E. O tálamo participa da regulação do ciclo vigília-sono. Um estudo clínico-patológico na degeneração talâmica familiar fatal. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. V. 73, n. 2, p. 117-123, Ago. 1989.

WECHSELBERGER, C. The Physiological Functions of Prion Protein. **Experimental Cell Research**, [S. L.], v. 281, n. 1, p. 1-8, 15 nov. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/excr.2002.5655>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease**. Geneva: WHO;2003.

WIKIPEDIA. **Insônia Familiar Fatal**. 2020.

WILL, R; CHEFE, M. Uma nova prionopatia. **Ann. Neurol**. V.63, n.6, p. 677-678, 2008. doi: 10.1002 / ana.21447.