

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

PRÍONS: UMA POSSÍVEL AMEAÇA?

Caio Campestrini de Carvalho¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros²

RESUMO

Príons são agentes infecciosos de classe proteica que são compostos exclusivamente por proteínas mal conformadas capazes de induzir outras proteínas a desenvolverem uma forma patológica. Por serem proteínas não possuem nenhum tipo de material genético e são causadoras de uma classe de doenças denominadas Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EETs). Este trabalho teve como objetivo demonstrar, por meio de revisões bibliográficas, os mecanismos de ação e, principalmente, as formas atípicas de transmissão pouco abordadas na literatura científica. Foram analisados artigos científicos e revisões publicadas em até 15 anos, dando enfoque a resistência ambiental, mecanismos de patogênese e implicações epidemiológicas. As evidências demonstram que príons são capazes de persistir no ecossistema por meio do solo, plantas, animais, vetores, e até mesmo aerossóis e esgoto tratado, demonstrando ter um significativo potencial de risco. Os dados reforçam a necessidade do fortalecimento da vigilância sanitária, de novos métodos de diagnóstico precoce e de políticas públicas que permitam a prevenção de futuros surtos.

Palavras-chave: príons; encefalopatia espongiforme; transmissão atípica; resistência ambiental; doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT

Prions are infectious agents of a protein class that are composed exclusively of malformed proteins capable of inducing other proteins to develop a pathological form. Since they are proteins, they do not contain any type of genetic material and are the cause of a class of diseases called Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs). This study aimed to demonstrate, through bibliographic reviews, the mechanisms of action and, mainly, the atypical forms of transmission that are rarely discussed in the scientific literature. Scientific articles and reviews published in up to 15 years were analyzed, focusing on environmental resistance, pathogenesis mechanisms and epidemiological implications. The evidence shows that prions are capable of persisting in the ecosystem through soil, plants, animals, vectors, and even aerosols and treated sewage, demonstrating that they have a significant risk potential. The data reinforce the need for strengthening health surveillance, new methods of early diagnosis and public policies that allow the prevention of future outbreaks.

Keywords: prions; spongiform encephalopathy; atypical transmission; environmental resistance; neurodegenerative diseases.

¹Graduando do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

²Doutora em Biologia Molecular da Universidade de Brasília.

1 INTRODUÇÃO

Os “Príons” ou Priões, são uma classe singular de agentes infecciosos sendo formados exclusivamente por proteínas (ACEVEDO-MORANTES; WILLE, 2014), ao contrário de fungos (organismos eucariotos unicelulares ou multicelulares com capacidade de multiplicação de forma assexuada ou sexual), bactérias (organismos procariotos unicelulares, mais simples que eucariotos que se multiplicam rapidamente de forma assexuada), vírus (que não são considerados seres vivos, mas contém material genético protegido por uma cápsula proteica e necessitam de outros seres vivos para se multiplicarem) (GELDERBLUM, 2011) e protozoários (organismos celulares eucarióticos que muitas vezes necessitam de um hospedeiro para se multiplicar de forma sexuada ou assexuada) que contém material genético sendo essencial para se multiplicarem, os príons simplesmente se caracterizam por proteínas que ao se tornarem mal conformadas passam a ser patogênicas. Estas proteínas então, passam esta característica para outras proteínas Príons “saudáveis” (com todos os vertebrados tendo estas proteínas saudáveis em seus corpos) (VIRUS TAXONOMY, 2012) levando eventualmente a morte neuronal por acúmulo proteico no Sistema Nervoso Central (local onde mais se concentra príons saudáveis).

As doenças causadas por este agente etiológico são nomeadas: “Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis” (EET), onde se incluem Doença de Creutzfeldt Jakob (doença priônica que se caracteriza por uma degradação principalmente no córtex cerebral), Kuru (doença causada pelo canibalismo de cérebros de mortos) e Encefalopatia Espongiforme bovina (Doença da vaca Louca) entre outras (WISNIEWSKI, 2016). Todas essas doenças são universalmente fatais em todos os casos, não tendo tratamentos específicos ou curas, com os pacientes apenas tendo acesso a cuidados paliativos. Além disso, estas proteínas também apresentam alta resistência a métodos convencionais de esterilização como calor, irradiação e álcoois, o que apresenta um certo desafio na prevenção de contaminações em laboratórios (CDC/NIH, 2013).

Para que fosse possível elucidar os avanços obtidos no decorrer dos séculos em relação à descoberta/desenvolvimento dos “Príons” foi demonstrado um breve histórico (ZABEL; REID, 2015) de forma cronológica. Os primeiros relatos do que depois seria visto como doenças priônicas começa no século XVII com ovelhas de pastores espanhóis e a descrição da doença Scrapie em ovelhas, nomeada devido ao comportamento dos animais de roçarem em objetos. No século XIX e início do século XX, avanços na área da microbiologia levaram a classificação de bactérias, à formulação dos postulados de Koch (parâmetros utilizados para correlacionar doença e microrganismo causador) e a descoberta dos vírus, inicialmente chamados de “contágio fluido vivo”. Ao mesmo tempo, neurologistas identificaram doenças neurodegenerativas como a Doença de Creutzfeldt–Jakob (DCJ) e Kuru, uma condição, pouco conhecida, que ocorria de forma endêmica no povo Fore de Papua Nova-Guiné, ocasionada por práticas de canibalismo ritualístico envolvendo o cérebro dos mortos, hoje já se tem conhecimento que todas essas doenças eram causadas por príons.

De início, devido ao que se sabia na época, se pensava que essas doenças eram provavelmente causadas por vírus de progressão lenta. No entanto, nos anos 1960, alguns cientistas propuseram uma hipótese revolucionária e ao mesmo tempo polêmica, até então, indo completamente contra o dogma central da biologia: o agente infeccioso poderia ser uma proteína sem material genético. Essa ideia ganhou força quando Stanley Prusiner cunhou o termo “príon” para descrever essas partículas infecciosas proteicas (ZABEL; REID, 2015).

Já nos meados de 1980, devido à crise da Encefalopatia Espongiforme Bovina ("Doença da Vaca Louca"), isso aumentou ainda mais as atenções voltadas para príons e doenças neurodegenerativas. Mesmo assim, ainda havia muita discussão se realmente seria possível proteínas agirem como agentes infecciosos, porém com o tempo e os estudos em leveduras e experimentos in vitro reforçaram a hipótese proteica, demonstrando que príons poderiam se formar espontaneamente e se replicar sem ácidos nucleicos. Desde então, tornou-se consenso científico que as proteínas príons são capazes de serem transmissíveis e causarem doenças. Os grandes avanços sobre sua patogênese, origem e transmissão realizadas, desde então, tornou essa área bastante promissora, já que ela pode ajudar potencialmente no combate de diversas doenças neurodegenerativas (ACEVEDO-MORANTES; WILLE, 2014).

As EET são capazes de causar diversos tipos de doenças neurodegenerativas, tanto em humanos quanto em animais, sendo estas de longa incubação (podendo levar décadas) e lenta progressão (início de sintomas até o óbito pode demorar de alguns meses até no máximo alguns anos), apesar de ser rápida quando comparada a outras doenças parecidas como Alzheimer ou Parkinson, são universalmente fatais em todos os casos e sem tratamentos até hoje (ACEVEDO-MORANTES; WILLE, 2014).

Vale ressaltar que nas doenças em humanos 85% dos casos de EET costumam ser espontâneas, (DCJ) sem causa conhecida até hoje, 15% é herdável geneticamente (IFF (Insônia Familiar Fatal), GSS (Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker) e alguns tipos de DCJ) e por fim menos de 1% é adquirido, podendo ser iatrogênico de tecidos e/ou instrumentos contaminados ou também pelo consumo de carne animal contaminada (DCJ variante) ou canibalismo (Kuru) (LUPI, 2003).

Nas doenças em animais vale destacar as encontradas no gado (Encefalopatia Espongiforme Bovina, EEB), nos gatos (Encefalopatia Espongiforme Felina, EEF), em cervos (Doença Debilitante Crônica, DDC), nos camelôs (Encefalopatia Espongiforme do Camelo, EEC), nas ovelhas (Scrapie), nos visons (Encefalopatia Transmissível de Bovinos, ETV) e ungulados (Encefalopatia Espongiforme de Ungulados Exóticos, EET-UE) (WISNIEWSKI, 2016).

No Brasil entre 2005-2010 se relatou o total de 133 casos de EET (Encefalopatia Espongiforme Transmissível), sendo destas 132 relacionadas a DCJ e 1 relacionada a Kuru (LUPI, 2003).

No Mundo as epidemias mais notáveis contam com o Kuru e a doença da Vaca Louca. O Kuru, sendo descoberto na Tribo Fore, em Papua Nova Guiné em 1957, onde devido a práticas de canibalismo ritualístico envolvendo o cérebro dos mortos ocorreu uma epidemia geracional, com aproximadamente 1000 mortes nos 5 primeiros anos de sua descoberta (ALPERS, 2008). Após a conscientização da tribo, tais práticas foram abandonadas, e desde então poucos casos de origem espontânea ocorreram.

A "Doença da Vaca Louca" iniciou-se em 1986 no Reino Unido devido a reutilização de restos de carne contaminada de vacas para ração de bovinos. Em 2001 já se tinha mais de 177.000 casos de EEB em bovinos, com outros países como Irlanda, França, Suíça e Portugal também relatando surtos no mesmo período (LUPI, 2003).

Em 1996 o Reino Unido confirmou os primeiros casos da forma humanizada da doença, denominada de Doença de Creutzfeldt-Jakob variante, com 177 casos no total sendo relatados até 2014 no Reino Unido, 27 na França, 5 na Espanha, 4 na Irlanda e Estados Unidos, 3 na Holanda, 2 em Portugal, Itália e Canadá, 1 em Taiwan, Arabia Saudita e Japão. Muitos desses países foram afetados devido à importação e consumo de carne contaminada (LUPI, 2003).

Este trabalho teve por finalidade analisar por meio de diversos artigos e fontes bibliográficas, fundamentos e descobertas em relação aos "Príons" e com base neles

demonstrar a real necessidade de uma maior atenção, por meio de pesquisas, monitoramentos e estudos epidemiológicos.

2 MÉTODO

Realizou-se um estudo por meio da revisão bibliográfica de múltiplas fontes e autores relevantes, publicados há cerca de 15 anos, com o objetivo de demonstrar a real gravidade e os riscos associados aos “Prions”. O estudo bibliográfico permitiu analisar e identificar lacunas no conhecimento envolvendo os “Prions”, dar destaque a sua resistência, rotas de transmissão e implicações epidemiológicas. Foram utilizadas palavras chaves como “Prions”, “Resistência de Prions”, “Métodos de esterilização” e “Vias de Transmissão de Prions” para demonstrar suas características biológicas intrínsecas, resistência, rotas de transmissão e riscos epidemiológicos. Esta delimitação temporal e temática buscou as informações mais relevantes e as mais recentes, para assim se fomentar a análise e debates deste tema. Foram utilizadas as bases de dados em português e inglês como: PUBMED, SCIELO e NATURE.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Estrutura Molecular dos Prions

De uma maneira mais detalhada, Prions “normais” (PrPc) são proteínas que em sua parte mais fundamental são formadas por cadeias de aminoácidos codificadas pelo gene PRNP, codificador da proteína prion, localizado no braço curto do cromossomo 20 em seres humanos. Sua estrutura (figura 1) é formada em sua grande maioria por Alfa-hélices (43%) e pequenas quantidades de B-hélices (3%) com 253 aminoácidos de comprimento e peso molecular de 35-36 kDa (ACEVEDO-MORANTES; WILLE, 2014).

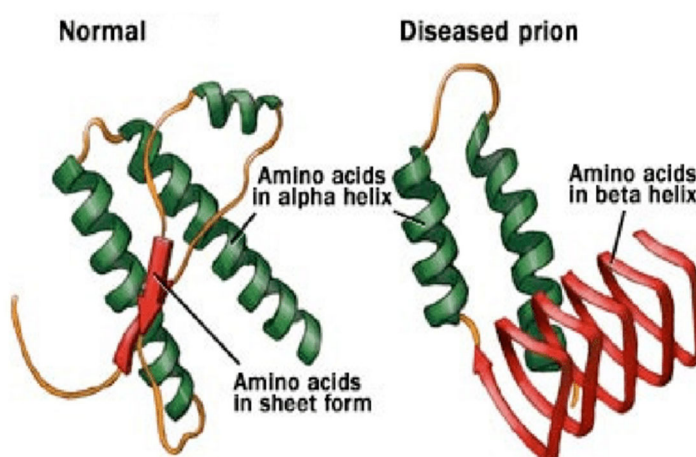
Em compensação a sua forma patogênica (PrPsc) ainda não é muito clara por ser bastante insolúvel e pela sua propensão de formar agregados. O que se tem conhecimento é que quando uma PrPc se torna uma PrPsc ela aumenta a sua quantidade de B-hélices (figura 1), além de se tornar resistente a proteinases (ACEVEDO-MORANTES; WILLE, 2014). Eles também são capazes de agregar, formando fibrilas amiloides, que ao se acumularem, formam estruturas maiores denominadas de placas amiloides e essas por sua vez são pertinentes a várias doenças de caráter neurodegenerativo (AGUZZI; SIGURDSON; HEIKENWÄLDER, 2008).

Quando comparados com células se nota diferenças mais evidentes. As células apresentam tamanho significativamente maiores, podendo atingir centenas de micrômetros de comprimento. Além disso, as células têm o seu próprio metabolismo, sendo capazes de se multiplicar de forma autônoma. Outra diferença fundamental é que as células contêm material genético (DNA) geralmente localizado dentro de seu núcleo, com elas sendo compostas por milhões de proteínas (WANG ET AL., 2018), em média, que compõem diversas funções biológicas.

Prions podem ser comparados aos vírus, mas são mais simples por não conterem ou utilizarem material genético para se multiplicarem, mas por meios ainda desconhecidos causam alterações conformacionais em PrPc, as tornando em PrPsc e assim propagando estruturas amiloides. Já os vírus, assim como os prions, não conseguem se multiplicar por conta própria e necessitam parasitar células para poderem se reproduzir. No entanto os vírus

também possuem seu próprio material genético ficando dentro de um capsídeo viral, que pode ou não ser envelopado por uma camada lipídica feita com porções da membrana da célula infectada, que pode ser composto por DNA ou RNA (GELDERBLOM, 2011). Além disso, em termos de tamanho eles costumam ser bem maiores que príons, mas ainda assim bem menores que células, com eles variando de dezenas a centenas de nanômetros de a qual pertence o causador da varíola) tem no total por volta de 80 proteínas (MOSS, 2012).

Figura 1: Representação da estrutura molecular da PrPc e PrPsc



Fonte: Paudyal, 2017

4 HISTÓRICO DESCRITIVO

Foi demonstrado na tabela, abaixo, um histórico dos fatos relevantes que permitiu dar enfoque aos acontecimentos, envolvendo príons, de forma cronológica e geográfica, com o intuito de demonstrar o seu processo de evolução (ZABEL; REID, 2015).

Data	Acontecimento Histórico
1732	Doença de Scrapie descrita pela primeira vez por pastores espanhóis, recebendo este nome em referência ao comportamento que ovelhas doentes tinham de roçar (Scrape em inglês) objetos.
1838	Químico holandês Gerhardus Johannes Mulder caracteriza a “substância fundamental” bioquimicamente com está sendo nomeada “proteína” por Jons Jakob Berzelius derivando do grego “Prota”, que significa “de fundamental importância”.
1920	Neurologistas Hans Gerhard Creutzfeldt e Alfons Maria Jakob descrevem um transtorno neurológico sem causa desconhecida, com está eventualmente sendo nomeada de “Doença de Creutzfeldt–Jakob”.
1959	Estudos colaborativos revelam que “Scrapie”, “Kuru” e “DCJ” (Doença de Creutzfeldt–Jakob) eram formas distintas de uma mesma neuropatia com W.J Hadlow propondo, como Sigurðsson, que Kuru era transmissível e também causado por um vírus de lenta progressão.

Data	Acontecimento Histórico
1967	Devido a muitas tentativas falhas de inativar e isolar o agente causador dessa classe de Neuropatias de formas convencionais os cientistas Tikvah Alper, IH Pattison e JS Griffith propõe de forma polêmica que o agente causador era na verdade uma proteína, sem utilizar ácidos nucleicos para se multiplicar.
1982	Após mais estudos demonstrando a resistência a métodos convencionais de inativação e se baseando em estudos passados, Stanley Prusiner cunha o termo “Príon” para designar uma “Partícula infecciosa proteica”.
1986	Ocorre no Reino Unido os primeiros casos relatados de “Encefalopatia Espongiforme Bovina” em humanos, com a doença sendo apelidada de “Doença da Vaca Louca” e impactando o mercado internacional de carne bovina devido ao medo.
1995	Após muito debate e controvérsias uma nova evidência a hipótese de causa proteica é descoberta em leveduras por Wickner, com ele descrevendo que elemento não cromossômico “URE3” era na verdade uma forma alterada da proteína “Ure2p” sugerindo ser uma forma de príon, junto com o fato que para “URE3” ser expressada precisava da “Ure2p”, e que esta ao ser altamente expressa aumentava a quantidade de “URE3”.
2007	Evidências ainda mais fortes são observadas em experimentos In Vivo e In Vitro (Supattapone e Lindquist) gerando príons de forma espontânea dando mais credibilidade à hipótese proteica.
2010	Jiyan Ma sintetiza príons infecciosos derivados de proteínas recombinantes.
2017	Ann Hochschild e Andy H. Yuan observam pela primeira vez em procariotos uma proteína com comportamento de Príons, sendo isolados da bactéria C. Botulinum, capaz de formar agregados proteicos mal conformados em outras bactérias e leveduras. Dessa maneira sugerindo que a aparição de príons na Terra potencialmente ocorreu antes sequer da separação dos organismos eucariotos e procariotos.

5 PATOGÊNESE PRIÔNICAS

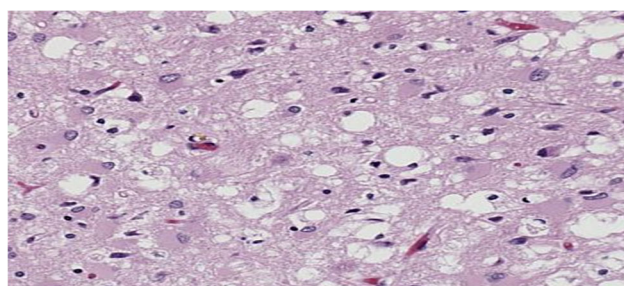
Apesar de sua grande importância para a infecção por príons, a função da PrPC ainda é bastante desconhecida, se sabe que potencialmente há uma certa importância na função sináptica, já que camundongos modificados que não expressam PrPC tem inibições nas sinapses mediadas por GABA (ácido gama-aminobutírico) mas além disso não demonstraram grandes alterações (HILL ET AL., 2004).

A PrP^{Sc} pode aparecer no corpo principalmente de forma espontânea ou genética, mas também por meio de enxertos de córnea, injeções ou consumo de carne contaminada no caso da DCJv. Na DCJv após o consumo da carne infectada os príons contidos nela sobrevivem de forma desconhecida ao pH ácido estomacal e as proteases, quando adentra o intestino delgado os príons acabam sendo fagocitados pelas células M, que tem importante função nos órgãos linfoides intestinais, o que o permite adentrar o epitélio intestinal não sofrendo degradações devido a sua alta resistência intrínseca e chegar no tecido linfóide intestinal conhecido como “Placas de Peyer” (HILL ET AL., 2004).

Lá ele consegue se multiplicar nas células dendríticas e linfócitos B sem causar danos a estes. Após isso, eles migram em direção ao Sistema Nervoso Central por meio de nervos autônomos, pelos nervos simpáticos para a medula espinhal e/ou diretamente para o tronco cerebral via os nervos vagos. No sistema nervoso central este segue o mesmo caminho que outras doenças priônicas, se diferenciando apenas em seu tempo de evolução e qual região do cérebro afetam mais que outras.

A PrPsc induz alterações nas conformações de PrPc gerando um aumento gradual de PrPsc, conseguindo se espalhar pelo cérebro por transportes axonal anterógrado para regiões terminais, este acúmulo acaba levando a danos neuronais induzindo aparecimentos de vacúolos que aumentam de tamanho com o decorrer da doença, deposição de placas amiloides que interferem na comunicação neuronal e também induzindo morte junto com uma ativação massiva de células da glia devido ao acúmulo proteico que também acabam induzindo apoptose por sinalizações inflamatórias com o resultado sendo uma atrofia cerebral, vacuolização do tecido nervoso (figura 2) e formação de uma aparência esponjiforme (APPLEBY ET AL., 2018). Tal processo acaba por interferir na cognição, coordenação motora, memória entre outras funções do cérebro dependendo da área mais afetada.

Figura 2: Aparência da vacuolização do tecido nervoso quando observada sob microscópio



• Fonte: *Teresa Hammett, Centers for Disease Control and*

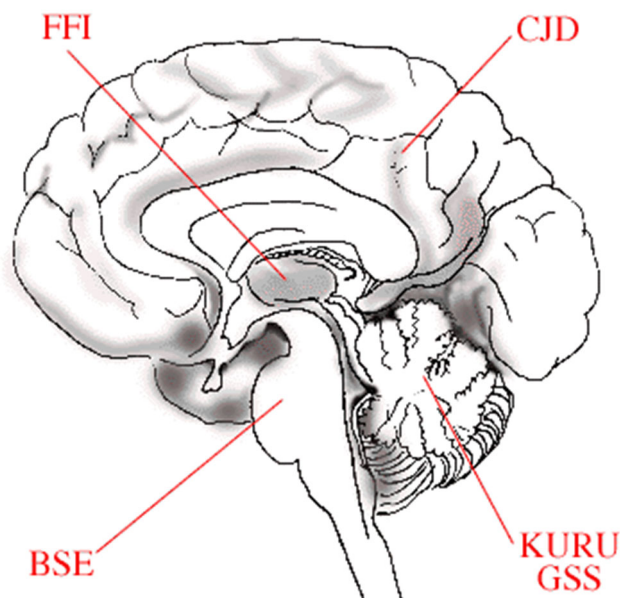
Em todo esse processo de patogênese é notável a completa ausência de sinais inflamatórios sistêmicos (como febre, mal estar, cansaço, etc.) ou uma real tentativa de uma resposta imune propriamente dita. Isso se deve principalmente ao fato por boa parte da estrutura do PrPsc ser idêntica ao PrPc, e devido aos linfócitos serem selecionados para evitar possíveis autoimunidades e estimular auto tolerância com diversos antígenos do corpo, outra razão é que pelo PrPsc ser intrinsecamente resistente a proteases dificultando sua degradação e apresentação de suas porções antigênicas não lineares para linfócitos B com a finalidade de induzir uma resposta humoral eficaz, já que linfócitos B conseguem detectar sequências não lineares que o PrPsc tem de forma diferente e única comparada ao PrPc, e em contrapartida os Linfócitos T apenas detectam as porções lineares com a estrutura do PrPsc sendo idêntico ao PrPc nesse quesito, retornando novamente a questão da seleção de tolerância (ZABEL; AVERY, 2015).

Foi demonstrado na tabela, abaixo, as principais doenças causadas por Príons, a média de duração do início da doença até o óbito e as respectivas referências.

Doença	Duração Média	Descrição	Referência
Insônia Familiar Fatal	18 meses	A IFF afeta o tálamo e começa com insônia progressiva, fobias, paranoias e sonhos lúcidos. Evolui com perda total do sono, alucinações, disfunções autonômicas (hiperatividade simpática) e, na fase terminal, perda da fala, mobilidade e independência.	KHAN; SANKARI; BOLLU, 2024

Doença	Duração Média	Descrição	Referência
Creutzfeldt Jakob	6 meses	A DCJ é uma doença priônica que se caracteriza por uma degradação principalmente no córtex cerebral, responsável pela memória, lógica e cognição. Os primeiros sintomas são inespecíficos (dores de cabeça, vertigens, fadiga), evoluindo para confusões mentais, perda de memória, problemas motores, mioclonias, rigidez muscular e bradicinesia. Na fase final há perda da fala, mobilidade e independência.	SITAMMAGARI; MASOOD, 2024
Creutzfeldt Jakob Variante	13–14 meses	A DCJv afeta principalmente o tronco encefálico e os sintomas iniciais são psiquiátricos (depressão, paranoia, alucinações, ansiedade) com parestesias dolorosas. Evolui com ataxias, mioclonias, paralisia bulbar, perda da fala e movimento até a fase terminal.	SITAMMAGARI; MASOOD, 2024; VARMA et al., 2015
Kuru	9–24 meses	Kuru acomete o cerebelo e divide-se em três fases: (1) Ambulatorial – ataxia, tremores, instabilidade emocional; (2) Sedentária – agravamento motor, distonia, movimentos oculares espasmódicos; (3) Terminal – paciente acamado, consciente, mas sem resposta externa, podendo apresentar demência no fim.	MAHAT, 2023

Figura 3: Regiões do cérebro afetadas pelas doenças priônicas



Fonte: Nobelprize.org, 1997

6 DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS PRIÔNICAS

O diagnóstico de doenças priônicas em geral são idênticos, por serem altamente complexos e por não serem os únicos causadores de demências rapidamente progressivas (DPR), se trabalha com a exclusão de hipóteses diagnósticas. Primeiro são realizados uma bateria de exames como hemograma completo, análise urinária, teste de HIV, dosagem de vitamina B-12, testes imunológicos entre outros. Os exames de imagem como ressonância magnética e tomografia computadorizada permitem observar a neurodegeneração e outras alterações auxiliando no diagnóstico (SITAMMAGARI; MASOOD, 2024).

O eletroencefalograma é útil para diagnóstico de DCJ por apresentar em estágios avançados ondas agudas periódicas, mas não é útil nas outras doenças por não apresentarem alterações significantes (SITAMMAGARI; MASOOD, 2024; ZERR ET AL., 2006).

O biomarcador 14-3-3 pode ser quantificado no líquido cefalorraquidiano (LCR) se apresentando elevado em doenças neurodegenerativas devido à morte neuronal sendo bastante útil para o diagnóstico (ZERR ET AL., 2004).

Testes genéticos permitem detectar mutações do gene PNP em casos de causa genética e histórico familiar (Sitammagari; Masood, 2024).

Já o RT-QuIC - A “Real Time Quake Induced Conversion” ou conversão Induzida por tremor em tempo real (RT-QuIC) é uma técnica nova e cara, porém altamente precisa no diagnóstico de doenças neurodegenerativas, que é capaz de amplificar pequenas quantidades de príons em amostras (permitindo uso de amostras mais simples como sangue ou urina e biópsias menos invasivas como tonsilares e esplênicas) por meio da grande presença do PrP recombinante (PrPr) que é convertido pelo PrPSc da amostra, caso esteja presente, eventualmente formando fibrilas amiloides que de forma cíclica são quebrados para aumentar exponencialmente seu número a níveis detectáveis. A própria máquina é capaz de detectar em tempo real o aumento desses níveis pelo uso do corante fluorescente tioflavina T, devido ao brilho, assim formando um gráfico para demonstrar a quantidade de fibras de PrPSc (GREEN, 2012).

A amplificação cíclica de dobramento incorreto de proteínas (PMCA) assim como o RT-QuIC é uma técnica nova que permite se utilizar amostras com pequenas quantidades de príons para facilitar sua observação, sua diferença é que ao invés de utilizar tremores cíclicos para induzir um aumento gradual pela quebra de fibras são utilizadas ondas ultrassônicas para induzir essa quebra, uma outra grande diferença é que esta máquina por si só não analisa as quantidades de príons, apenas aumenta sua quantidade para facilitar sua detecção em outros testes como Western Blot (BARRIA ET AL., 2012).

O teste de Western Blot permite de forma simples visualizar bandas que são formadas com base no peso molecular e na presença de dois anticorpos com um sendo específico para o que vai ser observado e outro que se liga ao primeiro que com o estímulo de um substrato emite um sinal. No caso os anticorpos tanto para PrPc e PrPSc são idênticos, mas são capazes de serem diferenciados após lavagens das bandas com proteases que, devido a resistência intrínseca dos PrPSc não os degradam enquanto que os PrPc são degradados, são necessárias amostras ricas em príons para que o teste possa ser feito (VANNI ET AL., 2022).

A análise por microscópio de biópsias do tecido cerebral permite observar a presença de vacúolos e a forma “espongiforme” tecidual característico de encefalopatias espongiformes transmissíveis. Devido a sua complexidade tais biópsias são realizadas após a morte do paciente confirmada e raramente enquanto vivo (SITAMMAGARI; MASOOD, 2024).

7 TRATAMENTO E MORTALIDADE

Em geral, em todas as doenças priônicas o prognóstico é o mesmo, ou seja, fatalidade universal em 100% dos casos. A maioria dos pacientes na fase terminal entram em estado de coma sem respostas, o óbito ocorre devido a falência do sistema nervoso central ou por infecções secundárias tendo como a principal causa a pneumonia por aspiração devido ao enfraquecimento ou perda completa dos reflexos da tosse, motivo pelo qual a saliva deglutida acaba descendo pela traqueia ao invés do esôfago levando ao desenvolvimento de infecções pulmonares. (SANIVARAPU; VAQAR; GIBSON, 2024).

Vários tratamentos já foram investigados, mas até hoje nenhum apresentou sucesso no sentido de evitar o óbito do paciente. Portanto, todos os tratamentos são apenas de cuidados paliativos com a finalidade de diminuir o máximo possível o sofrimento até o inevitável óbito (ACEVEDO-MORANTES; WILLE, 2014).

8 EPIDEMIOLOGIA

Em geral, doenças causadas por príons costumam ser raras, com boa parte sendo, estatisticamente, casos espontâneos com chances de 1 em 1 milhão de afetar uma pessoa. No total, até hoje, foram notificados 27.872 casos em 34 países diferentes com 24.623 destes sendo a forma mais comum de EET a DCJ espontânea. Os países que mais relataram casos gerais de EET foram os Estados Unidos da América (n = 5.156), França (n = 3.276) e Alemanha (n = 3.212). Nos últimos 27 anos se relatou globalmente um certo aumento de mortes por doenças priônicas, sendo possivelmente explicado por melhores técnicas de identificação e conscientização da comunidade científica. Das doenças priônicas de causa genética, como IFF e SGS, se contabilizou apenas 10,83% dos casos totais, com a maioria dos países relatando taxas de 5-10%, alguns como Portugal e Suécia relatando taxas menores que 5% e outros como Israel, Eslováquia e Hungria apresentando taxas maiores que 35% sendo explicado por incidências estatisticamente maiores de ocorrer em judeus de origem Líbia (GAO ET AL., 2024).

Das doenças de causa iatrogênica (como Kuru, DCJv) se somou apenas 485 casos, com sua maioria sendo relatada antes de 2012, o Kuru chegou em seu pico na década de 50 e foi praticamente erradicado após a proibição de práticas de canibalismo, a principal relatada foi a Doença de Cretzfeldt Jakob Iatrogênica (DCJi) e a maioria dos casos ocorreu devido a administração de hormônios do crescimento (226 casos) e enxertos de dura mater (228 casos) com ambos sendo originários de cadáveres de pessoas não diagnosticadas, além disso houve alguns casos envolvendo uso de instrumentos contaminados (4 casos) e transplantes de córnea (2 casos). Em geral, os principais países que mais relataram casos foram Japão e França (GAO ET AL., 2024).

Outra doença de causa iatrogênica de extrema importância é a DCJv, ou como é popularmente conhecida a “Doença da Vaca Louca”. Desde 1995 foram relatados no mundo 232 casos de DCJv, sendo a grande maioria causada pelo consumo de carne bovina contaminada. O primeiro caso humano foi observado no Reino Unido em 1996 (76,7% dos casos relatados no mundo foram lá). A sua causa tem origem a mais de 10 anos atrás com a epidemia de EEB no Reino Unido, até então uma nova doença que afetava apenas o gado, com seu pico sendo atingido em 1992 com mais de 37000 casos relatados apenas no Reino Unido

e em pouco tempo sendo relatado casos similares em mais de 25 países, principalmente na Ásia e Europa.

A causa principal dessa epidemia foi atribuída a reciclagem de carcaças bovinas para a produção de ração rica em proteína para o gado, que mesmo tendo passado pelo processo de aquecimento em seu preparo se mostrou insuficiente para inativar os príons, devido a sua grande resistência. Em relação aos casos em humanos, um pico ocorreu entre 1998-2003, e desde 2004 tem diminuído acentuadamente, graças a novas políticas implementadas proibindo reciclagem de carcaças na alimentação bovina, além de ter se tornado uma doença de notificação compulsória em gado, o Reino Unido no total teve 178 casos, seguido da França com 28. Vale também ressaltar que em 2003, no Reino Unido, ocorreu o primeiro caso confirmado de DCJv ligada a transfusão sanguínea de um doador que eventualmente desenvolveu a doença, com 2 casos posteriores sendo relatados, desde então pessoas que estiveram no Reino Unido na época de pico da doença e fizeram consumo de carne bovina foram suspensos de doar sangue devido ao alto risco (GAO ET AL., 2024; RITCHIE; PEDEN; BARRIA, 2021).

Devido ao medo causado pela epidemia de DCJv, na década de 90, surgiu o primeiro sistema de vigilância de doenças priônicas sendo este o chamado “EuroCJD” que incluía apenas 7 países com a estrutura da OMS. Em 2007 um programa mais amplo chamado “NeuroCJD” foi lançado e acabou incluindo a maioria dos países europeus. Outros países simplesmente conduziram seus programas de vigilância internos, assim se juntando a esse sistema global de vigilância. Mesmo assim, é notável a quantidade de subnotificações, principalmente em países de baixa renda, como no continente Africano, Asiático e América do Sul, principalmente pela sua raridade e difícil diagnóstico em regiões com problemas sanitários e falta de acesso a informações. A Índia relatou apenas 30 casos de DCJ nos últimos 30 anos, a Argentina relatou 211 casos de 1996-2007, Chile 230 casos de 2001-2007 e o Brasil 408 casos de DCJ espontânea entre 2005-2020.

Ainda assim, é uma doença que merece especial atenção, por ser rara, ter longo período de incubação e complexo diagnóstico o que faz com que muitos casos sejam subnotificados ou não tenham a devida importância, podendo eventualmente levar a possíveis transmissões secundárias (GAO ET AL., 2024).

9 TRANSMISSÕES ATÍPICAS

A epidemiologia geral dos príons, em termos globais, devido aos números ínfimos de casos quando comparados com outras doenças infecciosas, consideradas de maior relevância, poderá ser facilmente ignorada. Em termos de Brasil as formas de transmissões atípicas que exigiriam atenção especial, entre as outras, seriam as ligadas a agropecuária por uma questão de capacidade de transmissão. No entanto, temos tido evidências nos últimos anos advindas de diversas pesquisas que demonstram que príons merecem uma atenção especial, principalmente pela descoberta de novas vias de transmissão nunca antes imaginadas.

Como primeiro exemplo podemos falar do solo, estudos já mostram que príons podem ser facilmente absorvidos no solo, formando fortes ligações por minerais de argila e areias de quartzo, podendo durar no mínimo dois anos no solo, com esse tempo sendo potencialmente muito maior (SAUNDERS ET AL., 2008). Com a contaminação do solo se abrem diversas

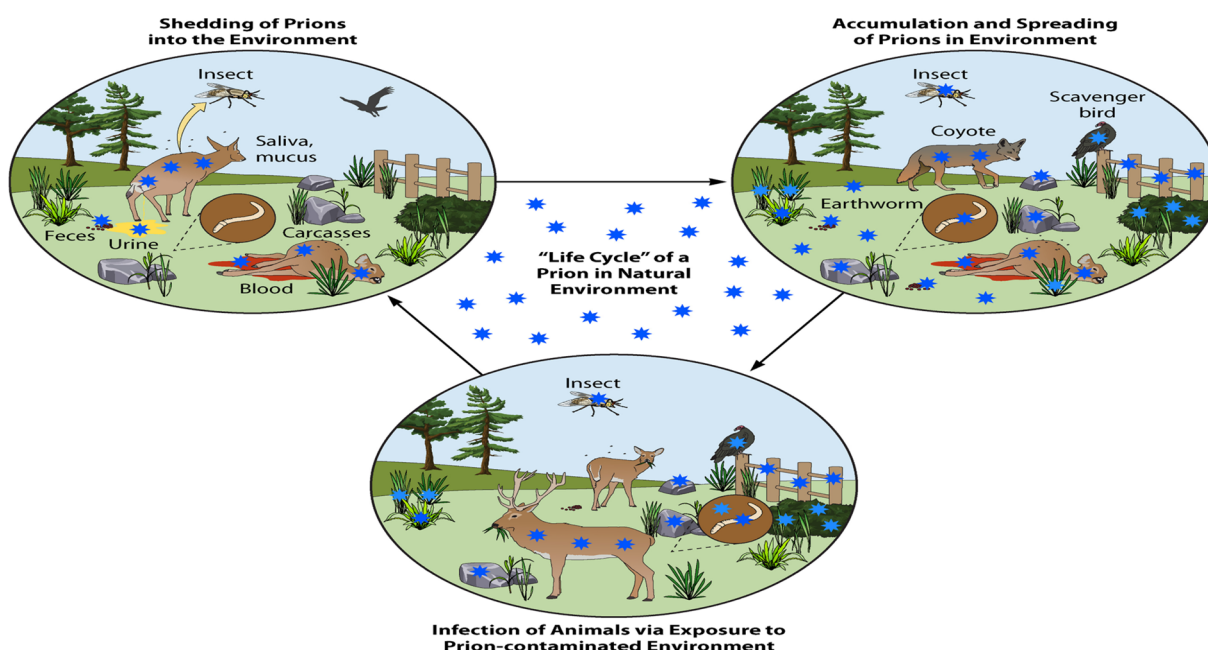
possibilidades sendo as duas mais notáveis a contaminação e disseminação no ecossistema por plantas e minhocas.

No caso das minhocas foi comprovado que a exposição de apenas 1 único dia a um solo contaminado já é capaz de causar a sua contaminação. Apesar de, minhocas não desenvolverem doenças priônicas de forma clássica, estas acabam desempenhando um papel muito importante como carreadoras assintomáticas, sendo que 75% das minhocas possuem quantidades capazes de causar infecção por meio da liberação em suas fezes e com 25-50% destas retendo príons em seus corpos por 28 dias, mesmo após serem mudadas para um solo não contaminado (PRITZKOW ET AL., 2021).

Plantas, por sua vez, também não desenvolvem nenhuma doença, mas mesmo assim agem como carreadoras, com os príons advindos do solo se acumulando principalmente em suas raízes e caules e retendo sua capacidade de causar infecção (CARLSON ET AL., 2023). Estas vias, por si só, já demonstram como príons poderiam afetar as áreas da agricultura e pecuária, além de uma grande disseminação no ecossistema por transmissões horizontais. A maior prova disso vem da DDC, que apesar de até hoje não ter sido relatado casos em humanos, diversas organizações sanitárias e de saúde recomendam o não consumo de cervos contaminados pelo risco do aparecimento de uma forma humanizada, assim como ocorreu com a doença da vaca louca.

De todas as doenças causadas por príons a DCC apresenta a maior facilidade de se espalhar pelo ecossistema (figura 4), não só devido às características já comentadas, mas também por cervos a liberarem meses antes dos primeiros sintomas por meio da sua saliva, urina, fezes entre outros fluidos corporais o que ajuda a contaminar mais cervos e o ambiente (OSTERHOLM ET AL., 2019; SAUNDERS ET AL., 2008). Além disso, príons resistem ao processo de decomposição, o que permite que carcaças infectadas acabem contaminando o solo.

Figura 4: Rotas de transmissão de Príons no ecossistema



Fonte: Pritzkow, 2021

Outras formas, que merecem cuidados especiais, envolvem aerossóis, testes realizados nos laboratórios em camundongos com tempo de exposição de menos de 1 minuto mostrou que eles foram acometidos por infecções (STITZ; AGUZZI, 2011), demonstrando que príons podem chegar ao cérebro pela via dos nervos do bulbo olfatório, o que abre o risco de contaminação ocupacional que vão desde trabalhadores em abatedouros onde pode ocorrer aerossóis de tecidos e sangue a até mesmo funcionários de saúde lidando com fluidos contaminados de pacientes vivos ou mortos.

Esgotos também tem capacidade de serem contaminados, pois a resiliência intrínseca desses agentes os permite sobreviver a digestão anaeróbica e a outras substâncias químicas, com esses se ligando em partículas de iodo e estando presentes em bio sólidos tratados (HINCKLEY ET AL., 2008). Príons podem contaminar essas fontes por advirem de abatedouros, laboratórios, necropsias entre locais, sendo que os bio sólidos tratados muitas vezes são reutilizados como adubos o que auxiliaria ainda mais em contaminações do solo e agricultura.

Por fim, como já comentado antes, príons são altamente resistentes a formas convencionais de descontaminação, com os protocolos oficiais sendo desde incineração total, autoclavar a 134º celsius por 18 minutos e também imersão em NaOH 2 N por uma hora (CDC/NIH, 2013). Tais processos, apesar de serem eficazes, também acabam muitas vezes danificando os equipamentos contaminados, como ferramentas cirúrgicas.

Todas essas informações ajudam a mostrar como os príons têm uma grande capacidade epidemiológica que pode estar sendo subestimada.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conscientização, conhecimento, vigilâncias epidemiológicas entre outras medidas são essenciais para evitar diversas doenças infecciosas, não sendo diferente com os príons, desde o final do século passado, em grande parte graças a “Doença da Vaca Louca”, ocorreu um avanço na pesquisa, identificação e combate de doenças priônicas, além de ter ajudado a conscientizar o grande público sobre isso.

É plausível supor um cenário hipotético onde, em um grande país produtor de agropecuária como o Brasil, se inicia de forma silenciosa uma nova forma de DCJv capaz de ser mais transmissível por fluidos corporais assim como DCC, contaminando várias cabeças de gado por contato social, o leite contaminado, mesmo pasteurizado, retém príons com capacidade infecciosa que irá contaminar seus consumidores, mesmo com estes produtos sendo ultraprocessados, o solo será contaminado de forma natural pelo uso de esterco desses animais o que acarretará a contaminação de plantios. O fato mais relevante desse cenário é que até descobrirem toda essa contaminação em cadeia, inúmeras pessoas já terão sido contaminadas, sem saber, visto que, este processo levará anos ou até décadas, sem nenhuma chance de um tratamento eficaz até o presente momento.

Este trabalho tem como finalidade alertar, e ajudar a gerar novas reflexões junto à comunidade científica, para conseguirmos melhores vigilâncias, protocolos e ideias que possibilitem lidar com essa ameaça silenciosa, que os príons podem representar, permitindo ações de forma rápida, coordenadas e imediatas que permitam evitar possíveis mortes e epidemias como o do “Kuru” e “Vaca Louca” ou até mesmo outras que possam se desenvolver. Outro ponto a ressaltar envolve estudos voltados para possíveis tratamentos, mesmo que temporários, para mitigar possíveis efeitos debilitantes, de sofrimento e transmissão.

É notável que ainda temos muito que pesquisar e evoluir a respeito deste assunto, debates, estudos e análises envolvendo os potenciais epidemiológicos, formas de prevenção e mecanismos gerais do desenvolvimento patológico deverão ser realizados como forma de prevenção da doença.

As organizações da saúde e órgãos sanitários também devem trabalhar em melhores medidas de conscientização tanto pública como para profissionais de saúde, já que doenças priônicas costumam ter um alto custo econômico, relacionado principalmente ao diagnóstico, acompanhamento paliativo da doença além da parte humana e psicológica envolvendo o sofrimento e, até o momento, inevitável óbito.

Por isso, sem dúvidas, os príons podem se tornar uma ameaça real, mas como toda ameaça se for tratada com a devida importância e sabedoria, sem ocorrer negligências, seu impacto final acabará sendo mais brando.

A vigilância epidemiológica das doenças priônicas é um esforço global que envolve a colaboração entre autoridades de saúde, pesquisadores e comunidades. A detecção precoce, o monitoramento contínuo e a implementação de medidas de prevenção são cruciais para controlar essas doenças fatais.

Uma regulamentação rigorosa, garante que produtos de origem animal, especialmente carne bovina, sejam inspecionados e regulamentados para evitar a contaminação com príons, evitar o uso de alimentos contaminados na alimentação de animais, como carne e ossos de outros animais, práticas seguras em ambientes médicos, desinfecção adequadas para instrumentos cirúrgicos e médicos, já que os príons são resistentes a muitos métodos convencionais, controle de transplantes garantindo que materiais biológicos utilizados em transplantes e outros procedimentos médicos sejam livres de contaminação priônica, educação e conscientização por meio de informação pública sobre os riscos das doenças priônicas e as práticas seguras para evitar a contaminação são medidas necessárias para o controle da doença.

Com isso, podemos também mencionar a importância do papel do Biomédico nesse contexto, como trabalhar na conscientização dessas doenças, tanto para o público geral como o científico, auxiliar nas áreas de diagnóstico complexos e estudos focados nos possíveis novos tratamentos e métodos de combate eficazes entre outras diversas formas. Algumas ações embora possam parecer pequenas acabam tendo um grande impacto no conhecimento e combate deste agente etiológico.

A negligência poderá levar a propagação das doenças priônicas, a falta de controle pode resultar em surtos epidêmicos, como o ocorrido com a encefalopatia espongiforme bovina (EEB), conhecida como "doença da vaca louca", impacto na saúde pública com sobrecarga do sistema de saúde com casos difíceis de tratar e gerenciar, profissionais de saúde podem estar em risco de exposição a príons se não forem adotadas práticas seguras o que acarretará em consequências econômicas com perdas na indústria alimentícia, gerado pelo sacrifício de animais contaminados, e em altos custos para a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- [1] ACEVEDO-MORANTES, C.; WILLE, H. The Structure of Human Prions: From Biology to Structural Models—Considerations and Pitfalls. *Viruses*, v. 6, n. 10, p. 3875–3892, 20 out. 2014.. Acesso em: 1 maio 2025.
Europe PMC
- [2] WISNIEWSKI, T. Transmissible Spongiform Encephalopathies. ResearchGate, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/307953328_Transmissible_Spongiform_Encephalopathies. Acesso em: 1 maio 2025.
- [3] ZABEL, Mark D.; REID, Crystal. A brief history of prions. *Pathogens and Disease*, v. 73, n. 9, ftv087, 7 out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv087>.
- [4] LUPI, O. Doenças priônicas: avaliação dos riscos envolvidos na utilização de produtos de origem bovina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 78, p. 7–18, 1 fev. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/98q65HvQjNNdGsy43Wc6nxC/>. Acesso em: 18 abril 2025.
- [5] AGUZZI, A.; SIGURDSON, C.; HEIKENWÄLDER, M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 3, p. 11–40, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18233951/>. Acesso em: 1 maio 2025.
Medscape
- [6] GELDERBLOM, H. R. Structure and Classification of Viruses. ResearchGate, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/50410801_Structure_and_Classification_of_Viruses. Acesso em: 8 de abril 2025.
- [7] WANG, K. et al. Unification of Protein Abundance Datasets Yields a Quantitative *Saccharomyces cerevisiae* Proteome. *Cell Systems*, v. 6, n. 2, p. 192–205.e3, 2018. Disponível em: https://www.cell.com/pb-assets/journals/research/cell-systems/cels_384.pdf. Acesso em: 8 de abril 2025.
- [8] MOSS, B. Poxvirus Cell Entry: How Many Proteins Does it Take? *Viruses*, v. 4, n. 5, p. 688–707, 27 abr. 2012. Disponível em : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3386626/>. Acesso em: 8 de abril de 2025.
- [9] ALPERS, M. P. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 363, n. 1510, p. 3707–3713, 27 nov. 2008. Disponível em: <https://europepmc.org/articles/PMC2577135>. Acesso em: 18 abril 2025.
- [10] PRION-LIKE protein spotted in bacteria for the first time. *Nature*, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature.2017.21293>. Acesso em: 1 maio 2025.
- [11] HILL, A. F. et al. Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt–Jakob disease. *The Journal of Pathology*, v. 203, n. 2, p. 733–739, 2004. Disponível em: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1880>. Acesso em: 1 maio 2025.
Pathosocial Journal
- [12] APPLEBY, B. S. et al. A Practical Primer on Prion Pathology. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 77, n. 5, p. 346–352, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnen/article-abstract/77/5/346/4956061>. Acesso em: 1 maio 2025.
Oxford Academic

- [13] SANIVARAPU, Raghavendra R.; VAQAR, Sarosh; GIBSON, Joshua. *Aspiration Pneumonia*. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470459/>. Acesso em: 18 abr. 2025.
- [14] SITAMMAGARI, Kranthi K.; MASOOD, Wajeed. *Creutzfeldt Jakob Disease*. 2024. Disponível em: <https://www.creutzfeldtjakobdisease.com/>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- [15] VARMA, P. et al. Recent US Case of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease—Global Implications. *Emerging Infectious Diseases*, v. 21, n. 5, p. 750–753, 2015. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/5/14-2017_article. Acesso em: 1 maio 2025.
- CDC
- [16] KHAN, Zalan; SANKARI, Abdulghani; BOLLU, Pradeep C. *Fatal Familial Insomnia*. Last update: 25 fev. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482208/>. Acesso em: 18 abr. 2025.
- [17] MAHAT, Sanjay; ASUNCION, Ria Monica D. *Kuru*. Last update: 29 mai. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559103/>. Acesso em: 18 abr. 2025.
- [18] ZERR, I. et al. Electroencephalography (EEG) is an integral part of the diagnostic classification criteria of CJD. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 240, n. 1–2, p. 77–82, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388245705005110>. Acesso em: 1 maio 2025.
- [19] ZERR, Inga et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology*, v. 43, n. 1, p. 32–40, 08 out. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410430109>.
- [20] GREEN, Alison J. E. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. In: *Methods in Molecular Biology*. 2012. v. 849, p. 199–212. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-551-0_14.
- [21] BARRIA, Marcelo A. et al. Cyclic amplification of prion protein misfolding. *Methods in Molecular Biology*, v. 849, p. 199–212, 2012. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-551-0_14.
- [22] VANNI, Ilaria et al. An optimized Western blot assay provides a comprehensive assessment of the physiological endoproteolytic processing of the prion protein. *Journal of Biological Chemistry*, v. 299, n. 2, p. 102823, 22 dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102823>.
- [23] GAO, Li-Ping et al. Updated global epidemiology atlas of human prion diseases. *Frontiers in Public Health*, v. 12, p. 1411489, 13 jun. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1411489>.
- [24] RITCHIE, Diane L.; PEDEN, Alexander H.; BARRIA, Marcelo A. Variant CJD: Reflections a quarter of a century on. *Pathogens*, v. 10, n. 11, p. 1413, 30 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10111413>.
- [25] CARLSON, Christina M. et al. Plants as vectors for environmental prion transmission. *iScience*, v. 26, n. 12, p. 108428, 10 nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108428>.
- [26] STITZ, Lothar; AGUZZI, Adriano. Aerosols: An underestimated vehicle for transmission of prion diseases? *Prion*, v. 5, n. 3, p. 138–141, 01 jul. 2011. DOI: <https://doi.org/10.4161/pri.5.3.16851>.
- [27] PRITZKOW, Sandra et al. Uptake, retention, and excretion of infectious prions by experimentally exposed earthworms. *Emerging Infectious Diseases*, v. 27, n. 12, p. 3151–3154, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2712.204236>.

- [28] HINCKLEY, Glen T. et al. Persistence of pathogenic prion protein during simulated wastewater treatment processes. *Environmental Science & Technology*, v. 42, n. 14, p. 5254–5259, 15 jul. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1021/es703186e>.
- [29] OSTERHOLM, Michael T. et al. Chronic wasting disease in cervids: Implications for prion transmission to humans and other animal species. *mBio*, v. 10, n. 4, p. e01342-19, 23 jul. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.01342-19>.
- [30] CDC/NIH. Biosafety in the Microbiological and Biomedical Laboratory. 6. ed. Section VIII-H: Prion Diseases, pp. 360-362. Washington, D.C.: CDC, 2013.
- [31] ZABEL, Mark D.; AVERY, Anne C. Prions—Not your immunologist’s pathogen. *PLoS Pathogens*, v. 11, n. 2, e1004624, 19 fev. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004624>.
- [32] VIRUS TAXONOMY. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 9. ed. San Diego: Academic Press, 2012. p. 1247-1259. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00109-9>.
- [33] SAUNDERS, Samuel E. et al. Prions in the environment: Occurrence, fate, and mitigation. *Prion*, v. 2, n. 4, p. 162–169, out.-dez. 2008. DOI: <https://doi.org/10.4161/pri.2.4.7951>.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por ter me dado a vida e, mais do que isso, por todo o apoio constante em todos os momentos da minha trajetória, inclusive na realização deste trabalho. Aos meus professores, que me formaram não apenas como acadêmico, mas também como pessoa. Em especial, agradeço à minha orientadora Maria Creuza, cujo interesse e entusiasmo pelo tema foram decisivos para que este trabalho existisse. Aos amigos que fiz ao longo do curso, que mesmo sem perceber, contribuíram muito com seu carinho, atenção e presença. A convivência com vocês tornou essa caminhada mais leve e significativa. Por fim, agradeço a Deus por me permitir ser quem eu sou, mesmo diante das dificuldades, fui presenteado com dons, sendo estes em especial a memória e a inteligência, que foram fundamentais para minha dedicação e meu destaque ao longo da graduação.

“Não é o destino, mas a viagem que importa, e o que você faz hoje influencia o amanhã ...”

— Nemo Ramjet, All Tomorrows