

ASPECTOS GENÉTICOS E DIAGNÓSTICOS DA TETRALOGIA DE FALLOT

Lorena Cota Noronha¹, Glenda Mirelly de Oliveira Campos¹; Lucas Aragão Martins¹;
Flávio Romão Silva de Oliveira¹; Rodrigo Guimarães Rabelo².

¹Discentes do Centro Universitário Atenas – UniAtenas;

²Docente do Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

INTRODUÇÃO

A Tetralogia de Fallot (TOF) é a forma mais comum de cardiopatia congênita cianótica, sendo responsável por 11 a 13% dos defeitos cardíacos congênitos. Ela é caracterizada por uma tétrede: defeito do septo interventricular, dextroposição da aorta (cavalgante), obstrução do fluxo sanguíneo do ventrículo direito e hipertrofia ventricular direita (LACERDA, 2013). Deste modo, algumas anomalias cromossômicas associam-se também à doença, nomeadamente as trissomias 21, 18 e 13 (BARREIRA, 2017). Além disso, existem também fatores de risco que aumentam a incidência de defeitos cardíacos congênitos como o histórico familiar, fatores maternos e ambientais (BELO, OSELAME, NEVES, 2016).

Essa patologia foi descrita pela primeira vez em 1671 pelo anatomista dinamarquês Niels Stenson, mas somente em 1888 com o médico francês Arthur Fallot é que se propôs a existência de um único processo patológico que explicasse a doença, denominado *maladie bleue*, a doença azul (BARREIRA, 2017).

No Brasil, a cada ano nascem cerca de 29,8 mil cardiopatas. Destes, mais de 23,8 mil crianças precisam de intervenção cirúrgica, sendo que a metade deve ser operada ainda no primeiro ano de vida (RIBEIRO, 2019). No mais, de todas as crianças que nascem com uma cardiopatia congênita cerca de 3.5% tem Tetralogia de Fallot, correspondendo a cerca de um em cada 3.600 nascimentos (BARREIRA, 2017).

A complexidade e heterogeneidade inerentes a esta cardiopatia podem condicionar vários quadros clínicos, desde o recém-nascido (RN) com cianose

grave, dependente do canal arterial para sobreviver, até ao RN assintomático (CAMPOS, 2014).

O diagnóstico, na maioria dos casos, costuma ser realizado no primeiro ano de vida devido às manifestações clínicas precoces (GUIMARÃES, 2016).

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho consiste em compreender como a genética influencia na patogênese da Tetralogia de Fallot e a importância do diagnóstico genético precoce.

METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa documental e bibliográfica procurando-se os termos como “Diagnóstico” “Genética” e “Tetralogia de Fallot”. Foram utilizados artigos base de dados do Google Acadêmico e Pubmed. Foram selecionados nove artigos publicados entre 2008 e 2019 em língua inglesa e portuguesa.

REVISÃO DE LITERATURA

A etiologia da Tetralogia de Fallot é considerada multifatorial, estando associada ao consumo materno de ácido retinóico, diabetes materno mal controlado e fenilcetonúria (BARREIRA, 2017). Além disso, estudos recentes têm evidenciado a importância do fator genético para o acometimento dessa cardiopatia, podendo ser caracterizada geneticamente em sindrômica e não sindrômica. (LACERDA, 2013).

As sindrômicas representam 20% dos casos, tendo uma forte associação com síndromes como a trissomia do cromossomo 21, a mutação do gene JAG1, a microdeleção da região 9q34 e a microdeleção do cromossomo 22 na região q11. Quando se trata desta última, tem-se a síndrome de diGeorge, caracterizada por anomalia palatina, fâcie dismórfica, déficit cognitivo, imunodeficiência e/ou hipocalcemia. Já a síndrome de Shprintzen (velocardiofacial), apresenta características menos severas (LACERDA, 2013).

Há também a mutação do gene JAG1, caracterizada pela Síndrome de Alagille, sendo menos comum (BARREIRA, 2017). Além disso, tem-se a microdeleção da região 9q34 representada pela síndrome de Kleeftstra, a qual apresenta dismorfismos faciais típicos, atraso importante no desenvolvimento, hipotonia e obesidade. Por fim, tem-se a mutação no gene CHD4, caracterizada pela síndrome de Sifrim-Hitz-Weiss, a qual apresenta um déficit cognitivo variável, alterações faciais, genitourinárias e gastrintestinais (FARIA, 2019).

As não sindrômicas, correspondem a maioria dos casos e não estão relacionadas as alterações cromossômicas, mas sim por mutações esporádicas de genes como GATA 4, NKX 2.5, JAG 1, TBX 1 e TBX 5, que possuem relação com a cardiogênese e acarretam malformações (LACERDA, 2013).

A GATA4 é o gene mais investigado e o mais expresso no desenvolvimento cardíaco, que levam a uma atividade transcricional reduzida com o DNA ou destroem completamente a interação entre ele e TBX5. O gene JAG1 tem correlação com alterações cardiovasculares, sendo descritas variantes associadas a Tetralogia de Falott. Já o TBX1 e TBX5 atuam na morfogênese do coração embrionário, influenciando o desenvolvimento do sistema de condução, das câmaras cardíacas e da via de saída. A perda funcional de genes TBX afeta seriamente a formação cardíaca. Em suma, não é fácil definir precisamente as alterações genéticas subjacentes aos defeitos cardíacos não-sindrômicos devido à grande heterogeneidade genotípica e fenotípica dos quadros (FARIA, 2019).

A fisiopatologia da TOF, ocorre durante o desenvolvimento embriológico quando há anteriorização do septo infundibular, levando a um estreitamento do infundíbulo do ventrículo direito e conseqüente obstrução subvalvar pulmonar. Nesse sentido, ocorre a formação de uma comunicação interventricular de mal alinhamento, com acavalgamento da aorta sobre o septo, desenvolvendo a hipertrofia ventricular direita. A partir desse processo, como a comunicação interventricular é ampla, as pressões a direita e a esquerda são iguais e ambos os ventrículos esvaziam na aorta simultaneamente. Assim, o fluxo pulmonar tende a ser menor, de acordo com o desvio, variando em diferentes graus, caracterizando a sintomatologia do paciente, sendo mais ou menos exacerbada (LACERDA, 2013).

A apresentação clínica vai se manifestar de acordo com o grau de obstrução do fluxo sanguíneo para os pulmões. O mais frequente é o

aparecimento de cianose ligeira a moderada no período neonatal, sem sinais de dificuldade respiratória associados, podendo ter sopro cardíaco. A obstrução subpulmonar é responsável por um sopro de timbre rude. Já os episódios hipercianóticos ou desidratação, o paciente vai apresentar-se cianótico, polipnéico e prostrado, podendo ocorrer redução da resistência vascular sistêmica, reduzindo o débito cardíaco por isquemia do miocárdio, do qual poderá resultar em morte (BARREIRA, 2017).

A TOF é investigada após suspeita clínica, sendo recomendado a realização de alguns exames de imagem, como eletrocardiograma, ecocardiograma com doppler, angiografia e radiografia de tórax, que oferecem informações anatômicas e hemodinâmicas que permitem o diagnóstico e determina a gravidade da obstrução (BARREIRA, 2017). Além disso, com os recentes avanços tecnológicos, pode-se incluir também como método diagnóstico a angiorressonância magnética nuclear, que garante uma melhor avaliação da regurgitação pulmonar e da função do ventrículo direito (MORAES NETO, 2008).

Nesse mesmo viés, as evoluções na medicina possibilitaram testes genéticos com a finalidade de rastreamento e detecção precoce de pacientes cardiopatas portadores de Tetralogia de Fallot com parentes de primeiro ou segundo grau também acometidos pela patologia. Assim, o cariótipo é comumente o primeiro teste a ser utilizado, através de 24 pares de cromossomos presentes na célula humana, identificando aneuploidias e outras anomalias mais grosseiras.

Já o MLPA (multiplex ligation-dependent amplification) é o teste padrão ouro para identificar duplicações ou deleções menores, além de mutações de ponto conhecidas. É comumente utilizado para o diagnóstico da deleção da região 22q11. A análise cromossômica por microarray ou o CGH-array (hibridização genômica comparativa) é também capaz de identificar pequenas deleções ou duplicações. Assim, a escolha do exame deve ser guiada não somente pela disponibilidade da tecnologia e pelo preço, mas também pelo fenótipo cardíaco e extracardíaco, além da história familiar (FARIA, 2019).

A terapêutica oferecida ao portador da doença está relacionada às características clínicas e morfológicas apresentada por cada indivíduo, podendo ter diversas condutas, que vão desde um acompanhamento clínico

medicamentoso até o cirúrgico definitivo ou paliativo (COSTA, MARRAS, FURLAN, 2016).

CONCLUSÃO

Com a progressão dos atos clínicos, cirúrgicos e os métodos diagnósticos genéticos a sobrevida dos pacientes acometidos com cardiopatias congênitas aumentou drasticamente. Porém, no Brasil, o diagnóstico genético de pacientes com cardiopatias sindrômicas ou não sindrômicas, ainda é pouco desenvolvido (BARREIRA, 2017).

Portanto, ressalta-se a importância da ampliação da cobertura dos métodos de investigação genética e acompanhamento continuado dos pacientes portadores de Tetralogia de Fallot e de seus familiares (FARIA, 2019).

REFERÊNCIAS

- BARREIRA, M. C. **Tetralogia de Fallot: um desafio multidisciplinar**. 2017. Tese de Doutorado.
- BELO, W. A.; OSELAME, G. B.; NEVES, E. B. **Perfil clínico-hospitalar de crianças com cardiopatia congênita**. Cadernos Saúde Coletiva, v. 24, n. 2, p. 216-220, 2016.
- CAMPOS, M. S. G. **Tetralogia de Fallot: uma cardiopatia com fisiopatologia e evolução variáveis**. 2014.
- COSTA, B. O.; MARRAS, A. B.; FURLAN, M. de F. F. M. **Evolução clínica de pacientes após correção total de tetralogia de Fallot em unidade de terapia intensiva cardiológica pediátrica**. Arquivos de Ciências da Saúde, v. 23, n. 1, p. 42-46, 2016.
- FARIA, A. S. de. **Alterações genéticas nas cardiopatias congênitas sindrômicas e não-sindrômicas: uma abordagem clínica**. 2019.
- GUIMARÃES, Thayane Louzada Ferreira et al. **Diagnóstico tardio de Tetralogia de Fallot: Relato de Caso**. Revista de Ciências da Saúde da Amazônia, n. 2, 2016.
- LACERDA, A. A. et al. **Tetralogia de Fallot: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos/Tetralogy of Fallot: clinical, diagnostic and therapeutic**

aspects. Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos, v. 1, n. 1, p. 50-7, 2013.

MORAES NETO, F. R. de; SANTOS, C. C. L.; MORAES, C. R. R. de. **Correção intracardíaca da tetralogia de Fallot no primeiro ano de vida: resultados a curto e médio prazos.** Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 23, n. 2, p. 216-223, 2008.

RIBEIRO, C. et al. **Tetralogia de Fallot intitulada de síndrome do bebê azul: uma revisão de literatura.** Disciplinarum Scientia| Saúde, v. 20, n. 1, p. 37-52, 2019.

CONTROVÉRSIAS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO NA DOENÇA DE PARKINSON

Millena Nogueira Oliveira¹, Natália Ferreira Lima¹, Renata Silveira Rosa¹, Satylla
Chaves de Paula¹ Matheus Pereira de Castro²

¹Acadêmica de medicina do Centro Universitário Atenas;

²Docente do Centro Universitário Atenas.

INTRODUÇÃO

James Parkinson descreveu a Doença de Parkinson (DP) pela primeira vez em 1817 e a caracterizou inicialmente como "paralisia agitante". O atributo se deu devido a presença de movimentos involuntários tremulantes, tendência de inclinação do corpo para frente, diminuição da força muscular e alteração na marcha. Para Parkinson, o intelecto e os sentidos estariam preservados. Contudo, ao reconsiderar alguns elementos, notou a capacidade da doença de gerar também um comprometimento das funções cognitivas (LIMONGI, 2001).

Apesar das considerações de Parkinson, apenas no final do século XIX e no início do século XX os conhecimentos clínicos sobre a doença passaram a tomar um maior impulso. Jean-Martin Charcot, conhecido como o pioneiro da neurologia moderna, foi o responsável por descrever os quatro sinais cardinais da doença, sendo eles tremor, rigidez, dificuldades do equilíbrio e lentidão do movimento (bradicinesia), além de ter apresentando critérios para o diagnóstico diferencial e também sugerindo a primeira forma de tratamento para a doença (TEIVE, 1998).

Previamente Charcot considerava a DP uma nevrose: termo utilizado na época para doenças que não apresentavam uma lesão própria no sistema nervoso. Apenas Tretiakoff, sob supervisão de discípulos de Charcot, definiu posteriormente o traço da degeneração da substância negra do mesencéfalo (TEIVE, 1998).

Assim, a Doença de Parkinson é conhecida atualmente como uma enfermidade neurodegenerativa crônica marcada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra mesencefálica

(BRAVO, et al., 2006). Essa doença é observada como cosmopolita, já que está presente em todas as etnias, classes sociais e acomete tanto homens quanto mulheres, apesar da maior predominância em homens. Apresenta-se muito comum dos 55 aos 65 anos de idade, tendo maior prevalência em indivíduos com mais de 65 anos de idade e menor manifestação em pessoas com menos de 30 anos (SANTOS,2015).

Sabe-se que o tratamento clínico da DP envolve o uso de medidas não farmacológicas, medidas farmacológicas por meio de medicações antiparkinsonianas e métodos cirúrgicos. As diretrizes relacionadas à abordagem que será utilizada dependem do déficit funcional e da adesão à terapia já iniciada (SANTOS,2015). Alguns pacientes apresentam refratariedade aos métodos medicamentosos, tendo como outro recurso terapêutico o tratamento cirúrgico. Este pode ser consolidado através da implantação de estimuladores cerebrais profundos (deep brain stimulation, DBS) nos núcleos subtalâmicos (STN) ou no globo pálido interno (GPi) ou cirurgias ablativas como: talamotomia e palidotomia. Ainda que os métodos cirúrgicos sejam muitas vezes intervenções invasivas, são capazes de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes (BRAVO, et al., 2006).

OBJETIVO

Discutir os dados apresentados pela literatura em relação ao tratamento cirúrgico em pacientes portadores da Doença de Parkinson (DP).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com busca nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar do ano de 1998 até o ano de 2020. Foram selecionados seis artigos com critérios de inclusão e exclusão.

REVISÃO DE LITERATURA

A Doença de Parkinson é uma neuropatologia decorrente da degeneração dos neurônios dopaminérgicos a partir do dano oxidativo de componentes celulares, homeostase de cálcio perturbado, estimulação de proteases de cisteína, disfunção mitocondrial, disfunção do sistema de autofagolisossoma e ubiquitina-proteassoma, e consequente acúmulo de alfa-sinucleína sob a forma de agregados com estrutura terciária aberrante (DA CUNHA, et al., 2020).

A constante morte neuronal causada por essa degeneração ocasiona em sintomas motores e alguns não-motores, como: psicocognitivos, hiposmia/anosmia, constipação intestinal e alteração do sono REM que podem comprometer a qualidade de vida do paciente e ocasionar uma difícil aceitação pessoal e familiar (NASSER, et al., 2002).

Dessa forma, sabe-se que os principais sinais motores são representados por uma tríade composta por: bradicinesia, rigidez muscular e tremor de repouso. Algumas literaturas adicionam a instabilidade postural nessa tríade, mas ainda há um questionamento acerca disso de acordo com a *Movement Disorder Society* (NASSER, et al., 2002).

Muitos desses sintomas são possivelmente causados por uma descarga excitatória excessiva do núcleo subtalâmico (NST) que leva a uma hiperatividade do globo pálido interno (GPI) e da substância negra pars reticulada (SNr) e com isso ocorre a redução da ativação do córtex motor primário, do córtex pré-motor e da área motora suplementar (NASSER, et al., 2002).

O diagnóstico da doença de Parkinson é prioritariamente clínico com base em critérios diagnósticos propostos pela *United Parkinson Disease London Brain Bank* e pela *Movement Disorders Society*. Todavia, há uma dificuldade inicial de reconhecimento dessa enfermidade, pois inexitem sinais patognomônicos para DP e encontram-se outras patologias que cursam com os mesmos sinais e sintomas, conhecidas como Síndromes Parkinsonianas. Essas doenças são categorizadas como Parkinsonismos Atípicos ou Parkinson Plus como por exemplo a Paralisia Supranuclear Progressiva, Atrofia de Múltiplos Sistemas e Degeneração Corticobasal (DA CUNHA, et al., 2020).

Relativo ao tratamento da doença de Parkinson, entende-se que este pode acontecer de 3 formas distintas que abrangem desde terapia não medicamentosa (fonoaudiologia, fisioterapia, psicologia e aspectos educacionais como uso de corrimões por exemplo), o uso de fármacos antiparkinsonianos

como a Levodopa (droga mais potente) e outras opções como Agonistas Dopaminérgicos, Inibidores da MAO-B, Inibidores da COMT e Anticolinérgicos (pouco utilizados atualmente) até o tratamento cirúrgico em si (DA CUNHA, et al., 2020).

Nesse sentido, referente ao tratamento cirúrgico, os principais mecanismos viáveis são as cirurgias ablativas ou *Deep Brain Stimulation* (DBS). O globo pálido ventral e posterior, os núcleos talâmicos Voa, Vop e Vim e a zona incerta são os principais alvos das cirurgias ablativas, que podem ser palidotomias ou talamotomias (DA CUNHA, et al., 2020).

A palidotomia tem sido usada para abolir a discinesia, que é um distúrbio do movimento decorrente do uso de Levodopa. Sua ação é dada pela redução da atividade do globo pálido medial, levando a diminuição da atividade inibitória das vias tálamo-corticais, contudo ela apresenta efeitos colaterais como hemorragias, fraqueza e confusão. (DA CUNHA, et al., 2020).

A talamotomia contribui para a diminuição dos tremores unilaterais, porém este procedimento está sendo substituído pela DBS, que foi considerado um procedimento mais seguro pelo fato do alto risco de desenvolver síndrome pseudobulbar com a realização das cirurgias ablativas bilaterais. (DA CUNHA, et al., 2020).

Nesse contexto, foi realizado um estudo com 4 pacientes que se submeteram ao DBS e observaram que essas pessoas conseguiram reduzir significativamente os seus tremores, entretanto, houveram outros efeitos adversos como parestesias, disartrias, discreto aumento do tônus contralateral e pressão nas órbitas (NASSER, et al., 2002).

Outra análise evidenciou melhora acima de 80% no tremor contralateral em 1 ano em 24 pacientes com Doença de Parkinson e em outros 29 pacientes com Tremor Essencial (TE), sendo todos eles também submetidos ao DBS (KOLLER, et al., 2014).

Evidências confirmam que os efeitos do DBS nos pacientes com Doença de Parkinson se consolidam de forma positiva apenas na redução do tremor. Já nos indivíduos com Tremor Essencial, nota-se também uma melhora da fala e dos tremores cervicais (DEROST, et al., 2007).

Outros ensaios observaram ainda a comparação do pós-operatório dos pacientes com doença de Parkinson abaixo e acima de 65 anos de idade,

revelando que apesar das complicações motoras terem sido reduzidas nos dois grupos, a qualidade de vida, no entanto, só foi percebida em pacientes mais jovens (DEROST, et al., 2007).

Apesar, portanto, de o DBS ter se mostrado uma das melhores alternativas em relação às cirurgias ablativas, ainda existem inúmeros estudos, controvérsias e limitações sobre isso, incluindo o maior risco de infecções (cerca de 8%), o alto custo do procedimento e a necessidade de troca do geradores a cada quatro ou sete anos (DA CUNHA, et al., 2020).

CONCLUSÃO

Compreende-se, portanto, que apesar dos inúmeros ensaios sobre a Doença neurodegenerativa de Parkinson ainda existem vários questionamentos e indagações sobre os benefícios e segurança dos tratamentos (DA CUNHA, et al., 2020).

Por conseguinte, é evidente que a palidotomia, a talamotomia e o DBS aplicado a pacientes com DP possuem muitas limitações, já que, apesar de em muitos estudos apresentarem resultados benéficos, suas eficácias são constantemente colocadas em dúvida (DA CUNHA, et al., 2020).

Desta maneira, é de suma importância que sejam realizadas análises mais precisas relacionados às consequências cirúrgicas e pós-cirúrgicas, e estudos mais específicos sobre novas formas de tratamentos eficazes e seguros afim de se alcançarem resultados mais satisfatórios de acordo com a relevância da doença (DA CUNHA, et al., 2020).

REFERÊNCIAS

DA CUNHA, J. M.; DE SIQUEIRA, E. C. **O papel da neurocirurgia na doença de Parkinson: revisão de literatura.** Rev Med (São Paulo), v. 99, n. 1, p. 66-75, 2020.

RUBENS G., OSVALDO M. T. **Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.** – 2. Ed. – Rio de Janeiro : Elsevier, 2019.

EINSTEIN, S.A., KOLLER, J.M., BLACK, K.D., et al. **Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease.** Annals of neurology, 76(2), pp.279-295, 2014.

GALHARDO, M. M. A. M. C.; AMARAL; VIEIRA, A. C. C. **Caracterização dos distúrbios cognitivos na doença de Parkinson.** Revista Cefac, v. 11, p. 251-257, 2009.

MOREIRA, C.S. et al. **Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar.** Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v. 2, n. 2, p. 19-29, 2007.

BRAVO, P. A. F.; NASSIF, M. C. **Doença de Parkinson: terapêutica atual e avançada.** Pharmacia Brasileira, v. 55, p. 25-29, 2006.

NASSER, J. A. et al. **Estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico para doença de Parkinson.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 60, n. 1, p. 86-90, 2002.

SANTOS, V. L. **Perfil epidemiológico da Doença de Parkinson no Brasil.** 2015.

TEIVE, H. A.G. **O papel de Charcot na doença de Parkinson.** Arq Neuropsiquiatr, v. 56, n. 1, p. 141-5, 1998.

LIMONGI, J. C. P. **Conhecendo melhor a Doença de Parkinson.** Plexus Editora, 2001.

DIABETES MELLITUS E COVID-19: O CLORIDRATO DE METFORMINA COMO ALIADO NA PREVENÇÃO E MELHOR PROGNÓSTICO

Felipe Morais Camargo¹, Rayane Pereira Vogado¹, Beatriz Carvalho Rodrigues¹,
Márden Estevão Mattos Júnior²

¹Discentes do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas, Paracatu, Minas Gerais

²Docente do Centro Universitário Atenas, Paracatu, Minas Gerais

INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela COVID-19 acarretou inúmeras mudanças nos aspectos de saúde e economia em todo o mundo. Diante disso, é de suma importância destacar os fatores de risco para o agravamento dessa doença, e assim, aprimorar as intervenções em saúde pública. Uma das comorbidades que está relacionada com o desenvolvimento de mau prognóstico associado a COVID-19 é o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Sendo o cloridrato de metformina a escolha farmacológica de primeira linha para o tratamento da hiperglicemia verificada no DM2 (SCHEEN et al., 2020). Dessa maneira, cabe conhecer os efeitos desse medicamento sob pacientes diabéticos com diagnóstico positivo para COVID-19.

Essa biguanida demonstrou na meta-análise estudada que o seu uso pode estar associado a um risco reduzido de mortalidade por infecção por COVID-19 (HARIYANTO et al., 2020). Dessa forma, especula-se que a metformina pode influenciar positivamente o quadro clínico de pacientes com DM2 hospitalizados por COVID-19, para além de seus efeitos no controle da glicemia.

OBJETIVOS

Evidenciar os potenciais benefícios do cloridrato de metformina no tratamento de pacientes diabéticos com diagnóstico positivo para COVID-19, mediante a regulação da entrada do SARS-CoV-2 e ação anti-inflamatória.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica em que foram utilizados os descritores “metformin”, “COVID-19” e o operador booleano “AND” nas bases de dados PubMed, Elsevier e Google Scholar. Sendo incluídos artigos completos, em língua inglesa, publicados no período de junho a agosto de 2020.

REVISÃO DE LITERATURA

O DM2 é caracterizado pela incapacidade da insulina em exercer normalmente suas funções. Ademais da hiperglicemia crônica, observa-se, com frequência, anormalidades no metabolismo de lipídios em pacientes diabéticos tipo 2, o que contribui para a formação de ateromas e aparecimento de lesões na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, além de disfunções endoteliais desencadeadas pela resistência à insulina.

A resistência insulínica leva a uma hiperinsulinemia compensatória e ao desenvolvimento dessa disfunção endotelial envolvida na geração do estímulo para a produção de óxido nítrico (NO) nas células endoteliais. Com a diminuição do estímulo para a produção do NO, a atividade contrátil da angiotensina II se torna mais evidente, levando a vasoconstrição e redução da contratilidade vascular, assim como nefropatia, retinopatia, neuropatia e hipertensão. Por conseguinte, alguns desses elementos são considerados fatores de risco e piora no quadro de pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19. Dessa forma, o controle ideal do DM-2 pode auxiliar no tratamento dessa doença.

O cloridrato de metformina é o hipoglicemiante oral mais utilizado para o controle do DM-2. Seu uso pode estar vinculado a um risco reduzido de mortalidade por infecção por COVID-19 e algumas razões são propostas para explicar esse resultado.

Primeiramente, o SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) como seu receptor. Durante a etapa de adsorção ele invade as células hospedeiras através da interação entre suas proteínas “spikes” e a região N-terminal dessa enzima. O receptor dominante do vírus (RBD) obrigatoriamente se liga ao domínio da protease do receptor (PD) da ECA-2 e

forma um complexo “RBD-PD”. Por isso, a ECA-2 é essencial para a patogênese da COVID-19. O cloridrato de metformina, por sua vez, atua inibindo a síntese de ATP para aumentar os níveis de AMP ou ADP que induzem indiretamente a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) nas células hepáticas. A própria AMPK demonstrou aumentar a estabilidade da ECA-2 através de fosforilação. Logo, o uso do cloridrato de metformina ativará indiretamente a AMPK, que leva à fosforilação da ECA-2 e, finalmente, resulta em mudanças conformacionais e funcionais no receptor da ECA-2 por meio da adição do grupo fosfato (PO_4^{3-}) (HARIYANTO, et al., 2020). Essas alterações na conformação da proteína podem levar à diminuição da ligação entre o receptor ECA-2 e o domínio de ligação do receptor SARS-CoV-2 por meio de impedimento estérico pela adição de uma molécula de (PO_4^{3-}) de grande porte (SHARMA, et al., 2020).

Em segundo lugar, a ECA-2 regula o braço protetor do sistema renina-angiotensina aldosterona (RAAS) que é dotado de efeitos anti-hipertensivos e antiinflamatórios sob os sistemas cardiovascular e pulmonar, o que permite a essa enzima oferecer ação cardiopulmonar benéfica (MALHOTRA, et al., 2020). Dados coletados de estudos de coorte em Wuhan, China, indicaram números elevados de comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares entre pacientes com COVID-19 (CHEN, et al., 2020). A alta prevalência dessas comorbidades entre esses pacientes demonstra que o uso de inibidores do RAAS pode ser levado em conta no tratamento dessa infecção. Além disso, estudos evidenciam que a ligação aos receptores ECA-2 e a subsequente regulação negativa parecem ser uma característica fundamental na fisiopatologia das infecções por SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, com isso terapias que aumentam a ECA-2 têm grande potencial para beneficiar pacientes acometidos com COVID-19. A metformina é conhecida justamente por aumentar essa expressão de ECA-2 por meio da ativação de AMPK, e dados clínicos e pré-clínicos sugerem que ela possa oferecer proteção cardiopulmonar na COVID-19 através dessa melhoria na expressão da ECA-2. Portanto, o cloridrato de metformina não só impediria a entrada de SARS-CoV-2 como também evitaria as sequelas prejudiciais ao causar a ativação da ECA-2 por meio de sinalização AMPK.

Não só isso, há sobreposição de outros mecanismos pelos quais a metformina poderia reduzir a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 como a

diminuição da liberação de citocinas (IL6, TNF- α , aumento de IL-10), melhora da proporção de neutrófilos para linfócitos, diminuição da glicemia (via AMPK), estabilização dos mastócitos, diminuição da trombose e otimização da função endotelial (BRAMANTE, et al., 2020). Para mais, acredita-se que a IL-6 e o TNF- α contribuem de maneira significativa na patologia da doença e, em pacientes com e sem diabetes, a metformina demonstrou diminuir a ação desses mediadores inflamatórios. Os efeitos desse medicamento sobre essas citocinas mostraram diferir por sexo, particularmente para o TNF- α . Apesar disso, esses resultados de uma forte resposta específica do sexo à metformina nessa patologia sugerem que a redução de TNF- α pode ser a principal forma pela qual essa biguanida reduziu a mortalidade da COVID-19. Assim, esses achados confirmam a potencial atividade antiinflamatória do cloridrato de metformina, que pode ser benéfica em uma infecção como essa, onde a exacerbação de citocinas desempenha papel altamente deletério e piora acentuadamente o prognóstico, incluindo a sobrevivência.

CONCLUSÃO

Dessa maneira, torna-se evidente que o cloridrato de metformina pode reduzir o risco de manifestação de formas graves da COVID-19, entre diabéticos tipo 2. No entanto, é necessário cautela ao interpretar os achados observacionais, levando em conta a idade, outras condições comórbidas e o uso de outros medicamentos que podem afetar a relação entre o hipoglicemiante e a mortalidade por essa doença. Logo, os pacientes com DM2 devem ser aconselhados, respeitando as suas individualidades, a continuar com o uso da metformina durante a pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

- MALHOTRA, A. et al. ACE2, **Metformina e COVID-19**. Iscience, p. 101425, 2020.
- SCHEEN, A. J. **Metformina e COVID-19: Dos mecanismos celulares à mortalidade reduzida**. Diabetes e metabolismo, 2020.

SHARMA, S.; RAY, A.; SADASIVAM, B. **Metformina em COVID-19: Um possível papel além do diabetes.** Pesquisa e prática clínica sobre diabetes, v. 164, p. 108183, 2020.

HARIYANTO, T. I.; KURNIAWAN, A. **O uso de metformina está associado à redução da taxa de mortalidade por infecção por doença coronavírus 2019 (COVID-19).** Medicina da obesidade, v. 19, p. 100290, 2020.

BRAMANTE, C. et al. **Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19.** MedRxiv, 2020.

DISFUNÇÃO NO GENOMA MITOCONDRIAL ASSOCIADO A ETIOLOGIA E CLÍNICA NO TRANSTORNO DE DÉFICIT E ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Gabriela Rodrigues Pessôa¹, Caroline Rodrigues de Moraes¹, Carolina Guimarães¹,
Pollyana de Souza Melo¹, Roberta Ribeiro Souto².

¹Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – IMEPAC.

²Universidade Federal de Uberlândia – UFU.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento altamente prevalente e persistente, caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e / ou impulsividade. Apresenta-se por uma etiologia multifatorial, incluindo as ambientais, as biológicas e os fatores genéticos. Estudos demonstram uma herdabilidade estimada de 76% e parece ser um transtorno poligênico complexo. A maioria dos estudos genéticos sobre o TDAH enfocou genes dopaminérgicos e noradrenérgicos. Entretanto, os achados desses estudos são inconsistentes e explicam apenas uma pequena proporção dos fatores genéticos no TDAH, associados às diversas variantes genéticas e, mais recentemente, à herança mitocondrial (Hwang et al. 2019). O estresse oxidativo é sugerido como uma das causas do TDAH e tem atraído atenção considerável nos últimos anos. As reações normais de oxido-redução que ocorrem durante o metabolismo celular levam à formação de metabólitos tóxicos chamados espécies reativas de oxigênio (ROS). Os organismos produzem antioxidantes para neutralizar os efeitos prejudiciais das ROS. O estresse oxidativo ocorre quando a proporção de antioxidantes produzidos não é suficiente para neutralizar os efeitos prejudiciais das ROS. O estresse oxidativo danifica as proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucléicos celulares. O tecido cerebral é altamente suscetível aos efeitos prejudiciais do estresse oxidativo induzido por radicais livres devido aos níveis moderados de antioxidantes no cérebro, apesar de sua alta necessidade de energia. Vários estudos mostraram que os níveis de estresse oxidante total

(TOS), pseudocolinesterase, óxido nítrico sintase, adenosina desaminase, xantina oxidase, óxido nítrico e malondialdeído são maiores em pacientes com TDAH do que em controles (Kim et al. 2019). A mitocôndria, particularmente o DNA mitocondrial (DNAMt), que é considerado um biomarcador potencial de disfunção mitocondrial (DM), é altamente suscetível aos efeitos nocivos das ROS. Acredita-se que a DM seja o mecanismo mais provável pelo qual o estresse oxidativo contribui para a patogênese do TDAH. Embora vários estudos tenham mostrado a relação da DM com esquizofrenia, transtorno bipolar e transtorno depressivo maior, há informações limitadas disponíveis sobre a relação entre DM e TDAH (Kim et al. 2019) (Ögütlü et al. 2020).

OBJETIVOS

O estudo busca realizar uma revisão da literatura dentro da linha de pesquisa de tecnologias “omicas” e engenharia genética aplicadas na saúde humana com foco em uma doença com grande prevalência e ainda com deficiência de estudos, o TDAH e a influência do DNAMt na sua etiopatogênese, incluindo a contribuição genômica.

METODOLOGIA

Trata-se uma revisão da literatura narrativa que buscou informações dentro dos principais bancos de dados nacionais e internacionais, sendo artigos publicados em revistas, periódicos e na literatura cinzenta dentro do período de janeiro de 2015 a novembro de 2020. O presente estudo segue as normas recomendadas para pesquisas científicas que exclui seres humanos, e foi desenvolvido com dados já publicados em base de literatura científica. Foram utilizados na confecção deste trabalho os critérios de inclusão de artigos que contemplam o objetivo determinado neste estudo de definir o exato papel desempenhado pelo genoma mitocondrial das doenças neurológicas e psiquiátricas e o intervalo de publicação mencionado. Já os critérios utilizados para a exclusão de artigos foram: fuga do tema e duplicidade de artigos.

REVISÃO DE LITERATURA

As mitocôndrias são organelas intracitoplasmáticas envoltas por duas membranas e estão presentes na quase totalidade das células eucariontes. A principal função atribuída à mitocôndria é a de prover energia à célula. Além disso, estão também envolvidas com a biossíntese de pirimidinas e do grupo heme da hemoglobina por meio de enzimas específicas, bem como com o metabolismo de colesterol e neurotransmissores. Têm ainda funções na produção de radicais livres para propósitos específicos na célula, como a sinalização celular e o processo inflamatório, e na detoxicação desses mesmos radicais em outras situações. São necessários cerca de 3.000 genes para fazer uma mitocôndria. Desses, somente 37 são codificados pelo DNAm_t; o restante é codificado pelo núcleo, sintetizado no citoplasma e posteriormente transportado para dentro da mitocôndria. O DNAn é responsável pela síntese de proteínas que terão funções diversas na mitocôndria, desde a participação na estrutura da mitocôndria até o controle da replicação e da transcrição do DNAm_t. Quando existe uma mutação no DNAm_t, a célula pode apresentar 100% de DNAm_t mutado ou 100% de DNAm_t normal, condição denominada de homoplasmia; ou pode apresentar uma mistura dos dois tipos de DNAm_t, mutado e normal, condição denominada de heteroplasmia. A transmissão do DNAm_t mutado ocorre durante a divisão das mitocôndrias, e a proporção de mutante passado para cada célula filha é aleatória (segregação mitótica). O que determina se a célula ou o tecido serão afetados são a proporção de mutante e o limiar de cada célula ou tecido. Assim, geralmente são necessários altos níveis de DNAm_t mutado para que a célula apresente uma deficiência na sua função. Entretanto, os níveis necessários para que a célula se torne deficiente dependem do tipo de tecido e do tipo de mutação. Os tecidos que apresentam grande requerimento energético, como o cérebro e os músculos esquelético e cardíaco, apresentam um limiar mais baixo quando comparados com aqueles com menor requerimento energético, como células hematopoiéticas (Nasseh et al, 2001) (Pei. L., e Wallace, D. 2019). Os indivíduos com defeitos mitocondriais subclínicos são muito sensíveis aos sintomas neurológicos induzidos pelo estresse. A variação mitocondrial moderada tem um efeito profundo nas respostas individuais ao estresse. Consequentemente, experiências

estressantes podem desencadear distúrbios neuropsiquiátricos em indivíduos com função mitocondrial mais baixa, e diferenças sutis da bioenergética humana podem ter um efeito profundo nas personalidades individuais. Muitos estudos investigaram mudanças no número de cópias do DNAmT de pacientes com distúrbios psiquiátricos. Alguns estudos relataram maior número de cópias de DNAmT nos linfócitos periféricos e tecidos cerebrais pós-morte de pacientes com transtorno do espectro autista do que naqueles de indivíduos controle. Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a associação entre disfunção mitocondrial (DM) e psicopatologia. A primeira hipótese é o dano direto do DNAmT causado pelo aumento do estresse oxidativo, que resulta em DM. O estresse oxidativo interrompe as estruturas da proteína e da cromatina, quebrando lipídios, proteínas e ácidos nucleicos e interrompendo a integridade da membrana lipídica, induzindo assim a DM e apoptose e, eventualmente, psicopatologias. A segunda hipótese é o efeito do estresse oxidativo na produção de energia mitocondrial. Os neurônios são extremamente sensíveis ao estresse oxidativo. Estudos sugerem que os neurônios de pacientes com transtornos psiquiátricos são mais vulneráveis a DM e estímulos ambientais. Embora haja uma série de fatores, como alterações na biogênese mitocondrial, maquinário de replicação do DNA mitocondrial, mitofagia que pode causar mudança no número de cópias do DNAmT; o número de cópias do DNAmT pode ser um indicador de DM (Ögütlü et al. 2020).

CONCLUSÃO

Já se sabe da interferência da genética para os transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo o TDAH, inclusive já é bem estudado e documentando a participação de diversos genes. Porém, pouco se sabe sobre a participação do DNAmT para o desenvolvimento do TDAH. Alguns estudos internacionais estão demonstrando que a disfunção mitocondrial pode estar associada a etiopatogênese do TDAH. E o principal mecanismo de verificar esse potencial de disfunção da mitocôndria é através do aumento de número de cópias do DNAmT.

REFERÊNCIAS

CHEN, S. et al. **Elevated mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells is associated with childhood autism.** BMC Psychiatry, 15:50, 2015.

CRUZ, A. C. P.; FERRASA, A.; MUOTRI, A. R.; HERAI, R. H. **Frequency and association of mitochondrial genetic variants with neurological disorders.** Mitochondrion, n. 46, 345-360, 2019.

HWANG, I. W. et al. **Assessment of associations between mitochondrial DNA haplogroups and attention deficit and hyperactivity disorder in Korean children.** Mitochondrion, v. 47, 174-178, 2019.

HWANG, I. W. et al. **Association of mitochondrial DNA 10398 A/G polymorphism with attention deficit and hyperactivity disorder in Korean children.** Gene, v. 630, 8-12, 2017.

KIM, J. I. et al. **Peripheral Mitochondrial DNA Copy Number is Increased in Korean Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Patients.** Front Psychiatry, n. 10, 506, 2019.

ÖĞÜTLÜ, H. et al. **Mitochondrial DNA Copy Number is Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.** Psychiatr Danub, v. 32 (2), 168-175, 2020.

PEI, L.; WALLACE, D. C. **Mitochondrial Etiology of Neuropsychiatric Disorders.** Biol Psychiatry, v. 83 (9), 722-730, 2018.

VERMA, P. et al. **Attention deficit-hyper- activity disorder suffers from mitochondrial dysfunction.** BBA clinical, v. 6, 153-158, 2016.

WALLACE, D. C. **A Mitochondrial Etiology of Neuropsychiatric Disorders.** JAMA Psychiatry, v. 74 (9), 863-864, 2017.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB, UMA CONDIÇÃO NEURODEGENERATIVA PRIÔNICA RARA

Maria Eugênia Costa Casagrande¹, Bárbara Paim Pereira Barbosa¹, Laura Ribeiro Menezes¹, Joyce Pereira Arantes²; Daniela Aparecida Lima Viana³.

¹ Discentes do Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

² Discentes do Centro Universitário de Goiatuba – UNICERRADO.

³ Docente do Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) foi descrita pela primeira vez em 1920 na Alemanha por Hans Gerhard Creutzfeld e Alfons Jakob. É uma doença priônica, espongiforme, neurodegenerativa, rara e fatal, evoluindo para óbito entre seis meses e dois anos do início dos sintomas. Essa condição é caracterizada principalmente pela rápida deterioração da função mental e cognitiva, cursando com demência, mioclonia, distúrbios visuais e alteração de marcha. (PRUSINER, 2001). A doença priônica é caracterizada por alteração na proteína príon celular (PrP^C), que é uma glicoproteína relacionada à neuroplasticidade, à formação de placas senis e ao controle dos mecanismos de estresse oxidativo. Quando há alterações em sua forma, essa proteína passa a se chamar proteína priônica scrapie, também chamada de príon. Essas alterações podem ser decorrentes de três fatores, sendo eles: familiares (mutação no gene da PrP^C), esporádicos (sem causa conhecida) ou adquiridos (transmitido por carne bovina contaminada pela Encefalopatia Espongiforme Bovina, por exemplo), sendo o último fator o menos comum. (BRANDEL et al., 2000). O diagnóstico baseia-se em uma alteração neuropatológica patognomônica, que é o aspecto espongiforme do cérebro. Além disso, deve-se realizar o eletroencefalograma e a punção do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o reconhecimento e a caracterização da doença. O tratamento da DCJ é de suporte e sintomático, não existindo ainda, fármacos e tratamentos que limitem sua progressão. Assim, é necessário manter uma boa relação

médico-paciente e abordar o doente em suas múltiplas necessidades, sejam elas nutricionais, psicossociais e/ou fisiológicas, além do acompanhamento e suporte domiciliário.

OBJETIVOS

Revisar e aprofundar sobre o estado clínico-patológico de pacientes com DCJ, por se tratar de uma doença de relativa baixa incidência e conhecimento médico, necessitando assim, de maior visibilidade para uma conduta adequada dos pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada na análise de dados secundários encontrados na plataforma Scielo e em artigos científicos. Os principais critérios de inclusão foram: observação de exames de imagem, estudo de cortes histológicos cerebrais, análise do líquido cefalorraquidiano e investigação do comportamento mental e motor dos pacientes. Além disso, foi levado em conta a idade, primeiros sintomas e suas progressões, duração da doença, história pessoal e familiar.

REVISÃO DE LITERATURA

A doença de Creutzfeldt-jakob é um tipo de encefalopatia espongiforme transmissível humana ou doença de príon, consiste na deposição anormal da proteína PrP^C no SNC e em outras regiões, antecedendo os sinais clínicos. É caracterizada como neurodegenerativa rara, de rápida progressão, sem preferência pelo sexo, sendo mais comum entre 55 aos 70 anos de idade. (ROODS et al., 1973). A CJD apresenta-se em três subtipos: Esporádica (sendo esta a mais comum, presente em 87% dos pacientes); Familiar autossômica dominante (representa 10% dos casos, ocasionada por mutações hereditárias na proteína príon PrP^C); Iatrogênica e Transmissível (causada pela inoculação de príons através de materiais contaminados, como carne bovina contendo encefalopatia espongiforme bovina) sendo ela a mais rara. (ARAUJO, 1998). Os

sintomas pródromos podem ser representados por astenia, hiporexia, alterações comportamentais, ataxia, afasia e perda visual. Além dessas manifestações, tem-se a mioclonia provocada por estímulos sensoriais, sendo ela o sinal clínico mais característico da patologia. Em estágios mais avançados, o indivíduo pode se encontrar afásico, demenciado e a mioclonia pode vir a desaparecer. (JOHNSON, 1998). Os sinais cerebelares e as alterações visuais são menos comuns nessa doença. (ARRUDA, 2004). Existe uma variante da CJD chamada de Heidenhain, que se diferencia da CJD clássica por apresentar distúrbios visuais, cegueira, durante todo o curso da doença. Essa cegueira se deve a um comprometimento do córtex parieto-occipital. (FRAGOSO, 2017). Atualmente, foram descobertas certas proteínas no exame de Western-blot ou Imunoensaio, confirmando que pacientes diagnosticados com a Doença de Creutzfeldt-jakob apresentavam as seguintes proteínas no líquido: S-100, proteína 14-3-3, enolase neurônio-específica (ENE) (BEAUDRY, P. et al. 1999). A Ressonância Magnética é importante para o diagnóstico da doença e pode ajudar na fase inicial, quando a clínica ainda não é definida. No entanto, a biópsia cerebral e a imuno-histoquímica são consideradas o padrão-ouro para o diagnóstico. Ainda não há cura para as doenças causadas por príons e nem tratamentos que regridam a progressão dessas patologias. A conduta que se segue atualmente na CJD é o tratamento paliativo, o uso de medicação para alívio dos sintomas e um acompanhamento médico e domiciliar do paciente. Por isso, estudos ainda estão sendo realizados para melhor compreensão da DCJ e para descobrir um possível tratamento eficaz e curável.

CONCLUSÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob é uma patologia priônica e neurodegenerativa, que leva à uma desordem cerebral rápida e progressiva, principalmente com perda de memória e tremores. Por ainda não existirem intervenções clínicas ou cirúrgicas que possibilitem a cura definitiva ou impeçam o avanço da doença, o tratamento torna-se puramente sintomático e de suporte, dando ênfase para as necessidades psicossociais, nutricionais e fisiológicas do paciente, garantindo assim, uma melhor qualidade de vida. Para diagnosticar a doença, a biópsia cerebral e a imunohistoquímica são os exames padrão-ouro,

além da avaliação clínica, que também é imprescindível. Por se tratar de uma doença rara, com baixa incidência na população e muito semelhante a outras patologias neurodegenerativas, a DCJ não é muito conhecida pela comunidade médica, o que dificulta o correto diagnóstico e a conduta terapêutica adequada, postergando o sofrimento e os sintomas do doente. Por isso, deve-se atentar quando o paciente iniciar com quadro súbito e progressivo de demência e alterações na marcha, iniciando a abordagem terapêutica imediatamente.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, A. Q. C.; DE OLIVEIRA, A. L. A. **Doenças por prions**. Revista Neurociências, v. 6, n. 1, p. 33-46, 1998.
- ARRUDA, W. O. et al. **Creutzfeldt-Jakob disease, Heidenhain variant: case report with MRI (DWI) findings**. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 62, n. 2A, p. 347-352, 2004.
- BEAUDRY, P. et al. **14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease**. Dementia and geriatric cognitive disorders, v. 10, n. 1, p. 40-46, 1999.
- BRANDEL, J. P. et al. **Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates**. Neurology, v. 54, n. 5, p. 1095-1099, 2000.
- FRAGOSO, D. C. et al. **Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis**. Radiographics, v. 37, n. 1, p. 234-257, 2017.
- JOHNSON, R. T. et al. **Viral infections of the nervous system**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
- PRUSINER, S. B. **Neurodegenerative diseases and prions**. New England Journal of Medicine, v. 344, n. 20, p. 1516-1526, 2001.
- REIS, F. et al. **Creutzfeldt-Jakob dementia**. Radiologia brasileira, v. 48, n. 4, p. 267-268, 2015.
- ROODS, R.; GAJDUSEK, D. C.; GIBBS JR, C. J. **The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease**. Brain, v. 96, n. 1, p. 1-20, 1973.
- TYLER, K. L.; MARTIN, J. B. (Ed.). **Infectious diseases of the central nervous system**. FA Davis Company, 1993.

ZOCHODNE, D. W. et al. **Creutzfeldt-Jakob disease without periodic sharp wave complexes: A clinical, electroencephalographic, and pathologic study**. Neurology, v. 38, n. 7, p. 1056-1056, 1988.