

DOENÇA PRIÔNICA

CONTROVÉRSIAS NAS PRÁTICAS DE PRECAUÇÃO

Paulo Roberto Lopes Corrêa

Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
Hospital Metropolitano Odilon Behrens

Conteúdo

- **Doença Priônica**
- **Epidemiologia/Diagnóstico**
- **Precaução/Biossegurança**

- **Doença Priônica**
- Epidemiologia
- Prevenção/Biossegurança

Doença Priônica

ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME TRANSMISSÍVEL

- Grupo de **doenças transmissíveis** graves afetando homens e animais
- **Manifestações neurológicas:** desordem cerebral, perda de memória e tremores
- **Período de incubação longo** (12 meses a 30 anos)
- Sem distinção de gênero – idade média de 60 anos
- Rápida evolução e **fatal**
- Sem tratamento
- **Doença de notificação compulsória** no Brasil desde 2005

Doença Priônica

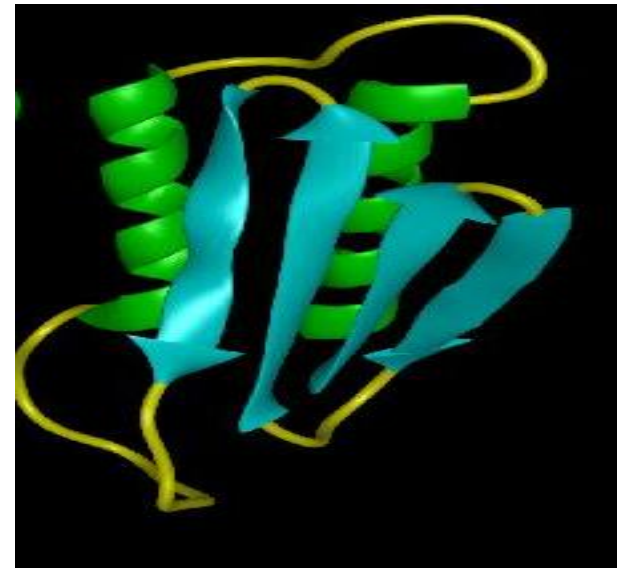
- Partícula proteínácea infectante: **PRÍON** (Proteinaceous Infections Particles)
- Agentes infecciosos menores que vírus
- Altamente estáveis e resistentes a diversos processos físico-químicos
- Perde infectividade na presença de solventes orgânicos
- Não causam reação inflamatória nem resposta imunológica humoral ou celular

Doença Priônica

- Proteína priônica (PrP^c) é normalmente sintetizada nas células do hospedeiro sem patogenicidade – cromossoma 20
- Mutação da PrP^c (1:1.000.000) – síntese de uma isoforma patogênica denominada PRÍON (PrP^{sc})



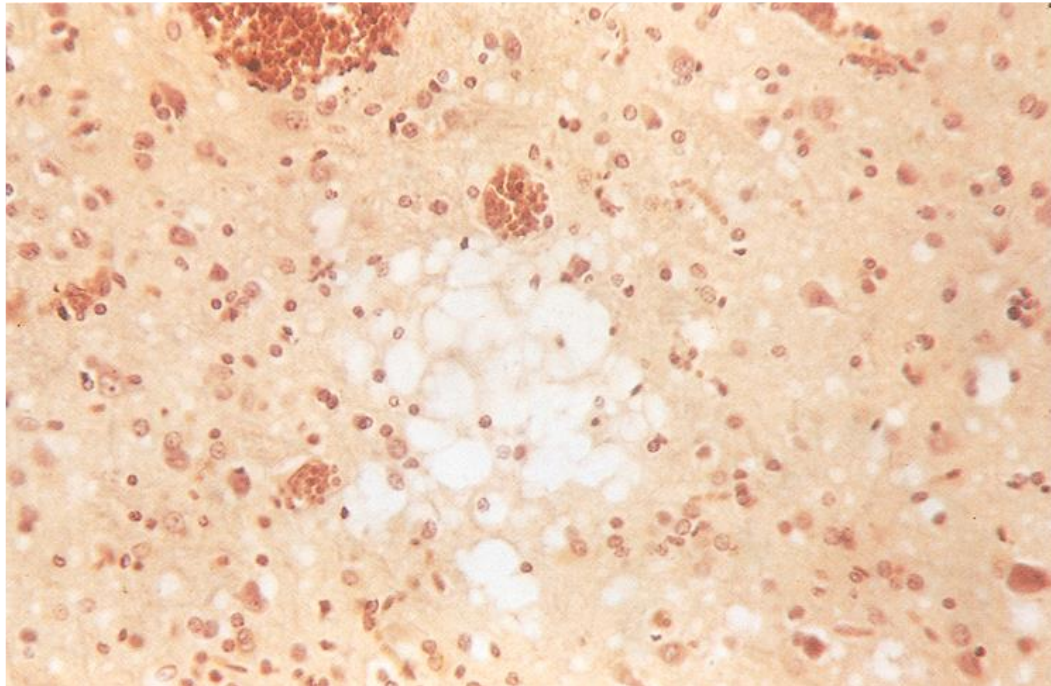
Proteína Priônica - PrP^c



Príon - PrP^{sc}

Doença Priônica

- Príon – proteína relacionada à superfície celular
- Desagregação membrana plasmática neuronal
- Alterações espongiiformes no SNC



Doença Priônica

Encefalopatia Espongiforme Transmissível

Animal

Bovina
Scrapie
Felina

Humana

Doença de
Creutzfeldt Jakob
(DCJ)

Kuru
Doença Gerstmann SS
Insônia Familiar Fatal
Atípicas

Esporádica
(85%)

Hereditária
(10 - 15%)

Adquirida
(1 - 6%)

Iatrogênica

Nova
Variante
(vDCJ)

- Doença
- **Epidemiologia/Diagnóstico**
- Medidas de Biossegurança

Casos notificados da doença de Creutzfeldt-Jakob segundo a classificação final. Brasil, 2005 a 2014.

Ano	Número de casos de DCJ				
	Notificados	Confirmados	Descartados	Indefinidos	Ign/ brancos
2005	23	3	2	4	14
2006	24	2	3	6	13
2007	36	4	6	11	15
2008	44	7	7	6	24
2009	51	12	7	3	29
2010	33	1	8	10	14
2011	47	3	1	7	36
2012	101	8	6	16	71
2013	119	7	10	27	75
2014	125	8	2	2	113
Total	603	55	52	92	404

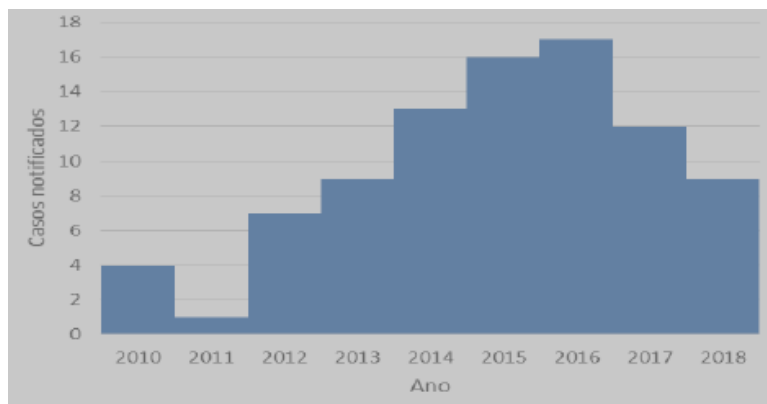
Fonte: Planilha complementar da VE/DCJ – SVS/MS.

Incidência estimada de 1-2 casos/milhão

In: Protocolo de notificação e investigação da doença de Creutzfeld-Jakob com foco na identificação da nova variante, 2018.

Casos notificados da doença de Creutzfeldt-Jakob.

Minas Gerais, 2010 a 2018



	Confirmado	Descartado	Inconclusivo	Ignorado	Total
Sexo					
Feminino	21	15	2	6	44
Masculino	16	16	7	5	44
Idade (em anos)					
Média	62	63	64	62	63
Mediana	65	64	66	65	65
Intervalo	(27-82)	(37-90)	(57-80)	(26-73)	(26-90)
Raça/cor					
Branca	22	13	6	3	44
Preta	3		1	1	5
Amarela			1		1
Parda	8	11	1	6	26
Ignorado	4	7		1	12
Total	37	31	9	11	88

Doença priônica iatrogênica

TABLE 2

Worldwide incidence of iatrogenic transmission of prion infectivity*

Procedure & Means of Transmission	No. of Cases	Mean Incubation Period in Yrs (range)	Predominant Clinical Findings [†]
Surgical procedure			
Dura mater graft	238	12 [‡] (1.3–30)	Cerebellar, visual, dementia
Surgical instrument	4 [§]	1.6 (1.4–2.2)	Visual, dementia, cerebellar
Corneal transplant	2	15.75 (1.5–30)	Dementia, cerebellar
EEG depth electrode	2	1.5 (1.3–1.7)	Dementia, cerebellar
Medical procedure			
hGH treatment	238	17 [¶] (5–42)	Cerebellar
Gonadotropin treatment	4	13.5 (12–16)	Cerebellar
Blood transfusion	3 ^{**}	7.53 (6.5–8.3)	Psychiatric, sensory, dementia, cerebellar

Data adapted and updated from Brown et al.,¹⁵ Will & Matthews,⁹⁰ and personal communication to L.B.S., 2015



HHS Public Access

Author manuscript

Neurosurg Focus. Author manuscript; available in PMC 2017 July 01.

Published in final edited form as:

Neurosurg Focus. 2016 July ; 41(1): E10. doi:10.3171/2016.5.FOCUS15126.

Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission

David J. Bonda, MD¹, Sunil Manjila, MD¹, Prachi Mehndiratta, MD², Fahd Khan, MD³, Benjamin R. Miller, MD¹, Kaine Onwuzulike, MD¹, Gianfranco Puoti, MD, PhD⁴, Mark L. Cohen, MD^{5,6}, Lawrence B. Schonberger, MD, MPH⁷, and Ignazio Cali, PhD^{4,6}

¹Department of Neurological Surgery, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio

²Department of Neurology, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

³Department of Neurosurgery, Stanford University, Stanford, California

⁴Department of Clinical and Experimental Medicine, Second University of Naples, Naples, Italy

⁵National Prion Disease Pathology, Surveillance Center, Cleveland, Ohio

⁶Department of Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio

⁷Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Anamnese: sintomatologia

História epidemiológica:

viagens

ingestão carnes importadas

história familiar

procedimentos cirúrgicos

uso de hormônios

EEG: 60-80% casos com atividade periódica curta (demais: lentificação de ondas)

Neuroimagem (para exclusão de outras etiologias)

TC precoce: 80% é normal; é comumente normal na vDCJ

PET/SPECT: hipoperfusão cortical disseminada ou focal (não é específica)

RNM: hipersinal em gânglios da base (80% casos)

RNN na vDCJ: hiperintensidade simétrica do núcleo pulvinar (posterior) do tálamo presente 90% casos com confirmação neuropatológica

Exames laboratoriais

- **SANGUE:** (precauções padronizadas para coleta):
pesquisa genética
- **LÍQUOR:** pesquisa de **Proteína 14-3-3** (positividade 90% casos de DCJ e 50% vDCJ); não é específica para DCJ (herpes simples e outras encefalites virais; AVC; HSA; hipóxia cerebral; intoxicação FNB; encefalopatias paranenoplásicas)

Coleta líquido: 1 ml tubo estéril – acondicionar refrigerado (4 - 8°C) por até 24h até transporte para o laboratório. **Pode ser feita à beira do leito**

Análise genética:

- identificação de polimorfismos e/ou mutações no gene do príon celular
- Termo consentimento de pacientes/familiares
- **recomendável para todo caso suspeito de vDCJ**
- sangue ou tecido cerebral de necropsia

Exames neuropatológicos:

- macroscopia cérebro: atrofia cortical/cerebelar
- **microscopia: alterações espongiiformes**, perda neuronal, astrocitose
- coloração da PrP^{sc} por imunohistoquímica

Biópsia cerebral: não recomendado para confirmação de DCJ *in vivo* (*exceto se for para diagnóstico de doenças tratáveis*)

Exame post-mortem: múltiplas amostras de diferentes regiões do cérebro para histopatologia

Necropsia: confirmação neuropatológica para todos os casos suspeitos DCJ
pesquisar presença da PrP^{sc} (imunohistoquímica ou WB)

Pesquisa de PrP^{sc} em hemáceas?

- Doença
- Epidemiologia
- **Precaução/Biossegurança**

- **Doença priônica:** causada por agente infeccioso, mas não contagiosa
- **Risco** de adquirir infecção para quem teve contato com caso é igual ao da população geral
- **Infecção:** através de transmissão iatrogênica (procedimentos com tecidos humanos ou instrumental neurocirúrgico contaminado)
- **Infectividade varia** conforme tipo de órgão, tecido, fluidos corporais

Príons

Extrema resistência aos procedimentos convencionais de inativação

- irradiação
- ebulição
- calor seco
- agentes químicos (formalina, betapropiolactona e álcoois)

Inativados:

- NaOH (1N) por 1 hora
- Cloridrato ou isocianato de guanidínio (4,0M)
- Hipoclorito sódio (concentração cloro livre $\geq 2\%$)
- Autoclave a vapor a 132°C por 4h e meia

Avaliação risco nos serviços de saúde

Impedir a transmissão de pacientes para outros pacientes, para trabalhadores ou cuidadores:

- probabilidade da doença
- nível de infectividade de tecidos e fluidos
- natureza ou rota de exposição a tecidos/fluidos



Necessidade de precauções especiais

Avaliação risco nos serviços de saúde

- **probabilidade da doença**
- nível de infectividade de tecidos e fluidos
- natureza ou rota de exposição a tecidos/fluidos



Necessidade de precauções especiais

Contato social com casos suspeitos e realização de procedimentos não invasivos: sem risco para profissionais

Unidades de saúde: medidas de precaução padrão

- sem necessidade de isolamento
- enfermaria comum
- utensílios de comida, tubos de alimentação ou sucção, roupas de cama, itens usados nos cuidados com pele/escaras: **nenhuma precaução especial**

Pessoas de risco para doença priônica:

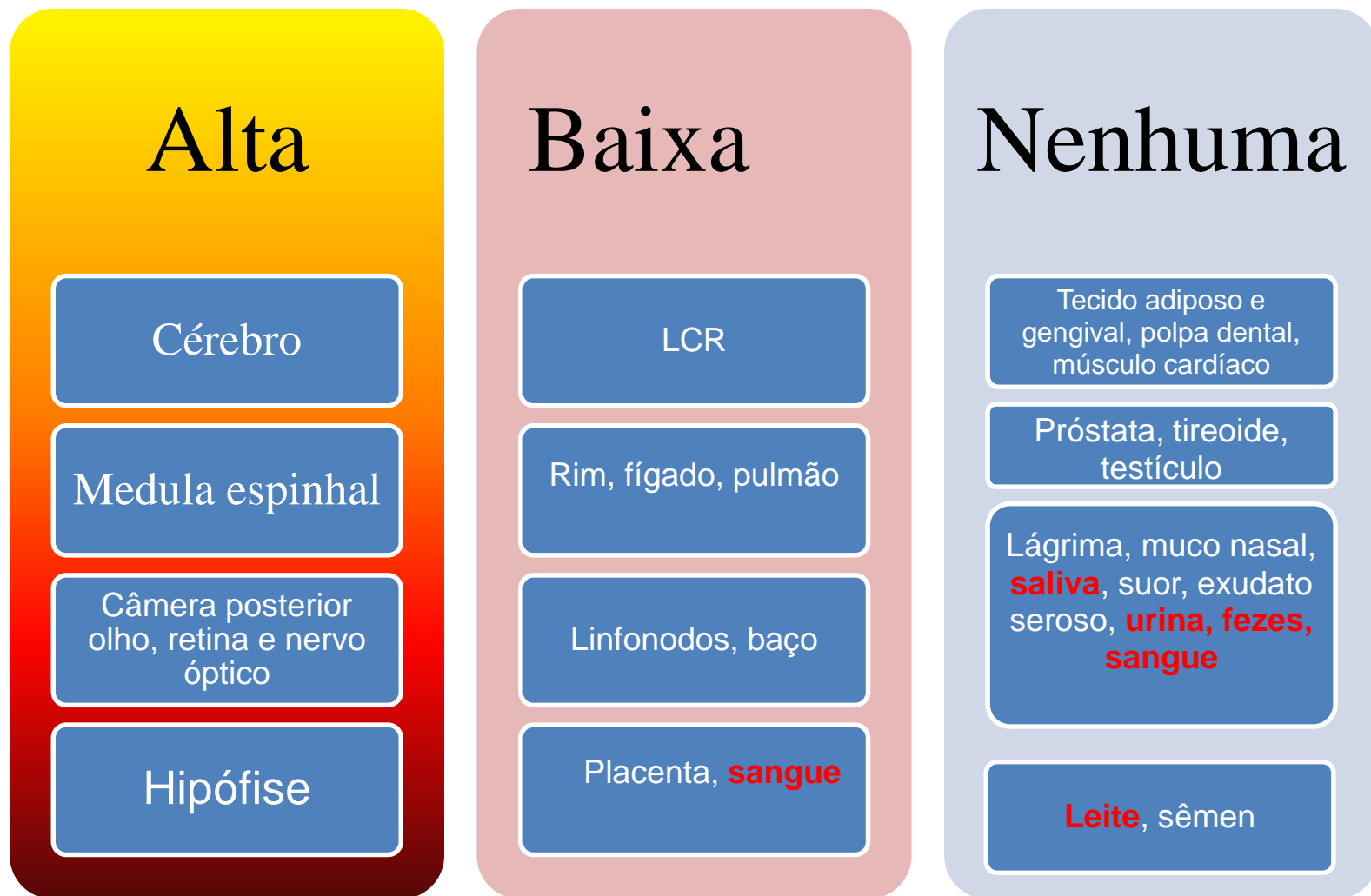
- receptores dura máter, transplante córnea
- receptores de hormônios hipofisiários ou GH
(cadáver humano)
- pacientes submetidos procedimentos neuroinvasivos
- membros de família com casos de EET hereditárias

- Preferência para materiais e instrumentais **descartáveis**
- **Evitar formação de aerossóis ou perdigotos** durante manipulação de tecidos ou líquidos
- Preferência para **vasilhames plásticos** para descarte como dejetos secos
- **Perfurocortantes**: recipientes rígidos para incineração
- Materiais em contato com **tecidos de alta e baixa infectividade**: acondicionar em sacos brancos leitosos, impermeáveis, duplos: **RISCO BIOLÓGICO** (Grupo A5 - RDC 222/2018)

Avaliação risco nos serviços de saúde

- probabilidade da doença
- **nível de infectividade de tecidos e fluidos**
- natureza ou rota de exposição a tecidos/fluidos

Grau de infectividade em órgãos, tecidos e fluidos corporais de humanos com doença de Creutzfeldt-Jakob



Fonte: adaptado da OMS, 2010

Sangue: casos de vDCJ no Reino Unido

Avaliação risco nos serviços de saúde

- probabilidade da doença
- nível de infectividade de tecidos e fluidos
- **natureza ou rota de exposição a tecidos/fluidos**

Exposições

- Cutânea (pele ou mucosa intacta, exceto olho): **risco insignificante**
- SNC, pele ou mucosas não íntegras, olhos, instrumental cortante: **alto risco potencial**

Exposição acidental

- **Pele íntegra:** lavar com água morna, não esfregar, enxaguar e secar. Aplicar por um minuto hipoclorito sódio (0,5%)
- **Percutânea:** lavagem com água morna e sabão, enxaguar e secar
- **Mucosa:** água morna (boca) e SF (olhos)

Procedimentos

Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (CCH), laboratório, pessoal de limpeza e equipe responsável pelo gerenciamento de resíduos e processamento de materiais **devem ser comunicados sobre a realização de procedimentos invasivos**

Procedimentos

Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (CCH), laboratório, pessoal de limpeza e equipe responsável pelo gerenciamento de resíduos e processamento de materiais **devem ser comunicados sobre a realização de procedimentos invasivos**

Procedimentos

- **Materiais e instrumentais cirúrgicos:** preferencialmente descartáveis e incinerados após uso
- **Equipamentos de conformação complexa** (lumen < 5 mm fundo cego, reentrâncias) são contra-indicados. Se usados: incineração
- **Endoscopia digestiva, cateterização vascular/urinária, teste função cardiopulmonar** – precauções universais para tecidos de infectividade não detectada
- **Exposição a tecidos de baixa ou alta infectividade:** descontaminação



1M NaOH e esterilização em autoclave por 18' a 121°C
(McDonnell, Burke, 2003)

Procedimentos

Odontológicos: risco se envolver tecidos neurovasculares

Cirúrgicos:

- considerar tipo de tecido a ser manipulado
- preferir instrumental descartável para tecidos de alta infectividade (incineração após uso)
- instrumental não descartável: descontaminação
- Coleta de líquido (baixa infectividade): conduzir como de alta infectividade

Anestesia: via respiratória é não infectante – recomenda-se descontaminação ou a destruição (incineração) dos não reutilizáveis (incluindo agulhas)

Gravidez e nascimento: sem registros de transmissão vertical

Descontaminação

Incineração

- **método mais seguro para eliminar risco de infectividade**
- utilizado para todos os instrumentos e materiais descartáveis e resíduos sólidos
- escolha para instrumentos expostos a tecidos de alta infectividade

Métodos

- **autoclave/químicos:** instrumentos termo-resistentes
- **químicos:** superfícies e instrumentos termo-sensíveis
- **autoclave/químicos:** materiais secos

Recomendações - OMS

Artigos utilizados em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos:

- mantidos úmidos até a realização da desinfecção e limpeza
- não sejam expostos a reagentes fixadores
- utilizar, preferencialmente, materiais descartáveis e incinerá-los após o uso
- incineração é o método de escolha para os itens expostos a tecidos de alta infectividade

Recomendações - OMS

Métodos físicos e químicos para materiais termorresistentes

Opção	Métodos
1	Imergir o material em hidróxido de sódio (NaOH) na concentração de 1N e aquecê-lo em autoclave gravitacional a 121°C, por 30 minutos; limpar o instrumental; enxaguá-lo em água e submetê-lo à esterilização de rotina.
2	Imergir os instrumentos em NaOH na concentração de 1N ou em hipoclorito de sódio a 20.000 ppm durante uma hora; transferir o material para a água e colocá-lo sob calor, em autoclave gravitacional, a 121°C, por uma hora; limpar os artigos e esterilizá-los como de praxe.
3	Imergir o material em NaOH na concentração de 1N ou em hipoclorito de sódio a 20.000 ppm durante uma hora; remover os objetos, enxaguá-los em água, transferindo-os em seguida para um recipiente aberto, e aquecê-los em autoclave gravitacional (121°C) ou em autoclave com ciclo para carga porosa (134°C) por uma hora; limpar as peças e submetê-las à esterilização rotineira.
4	Imergir o instrumental em NaOH na concentração de 1N e fervê-lo por dez minutos à pressão atmosférica; limpar os artigos, enxaguá-los em água e submetê-los à esterilização de rotina.
5	Imergir o material em hipoclorito de sódio a 20.000 ppm (preferencial) ou em NaOH na concentração de 1N (alternativa) à temperatura ambiental, por uma hora; limpar as peças; enxaguá-las em água e esterilizá-las conforme a rotina.
6	Colocar o instrumental em autoclave a 134°C, por um período de 18 minutos.

Recomendações do CDC

1	Os dispositivos ou instrumentais cirúrgicos de difícil remoção dos tecidos devem ser limpos e esterilizados em autoclave pré-vácuo a 134°C, por 18 minutos, ou em autoclave gravitacional a 121-132°C, por uma hora.
2	Os dispositivos impossíveis ou difíceis de limpar poderiam ser descartados, mas, como alternativa, recomenda-se sua imersão em um contêiner com líquido (solução salina, água ou solução fenólica) para retardar a aderência da matéria orgânica, seguida da descontaminação inicial (sem o líquido anterior) em autoclave pré-vácuo a 134°C, por 18 minutos, ou em autoclave gravitacional a 121-132°C, durante uma hora, ou, ainda, em imersão de uma hora em NaOH a 1N. Por fim, os instrumentos devem ser limpos, embalados e esterilizados.
3	A secagem de tecidos e fluidos corporais no instrumental tem de ser minimizada, ou seja, os artigos precisam ser mantidos úmidos até sua limpeza e descontaminação.
4	A autoclave <i>flash</i> não deve ser utilizada.
5	É recomendável descartar os dispositivos termossensíveis.
6	Os artigos contaminados que não forem processados conforme essas recomendações, como os materiais de biópsia cerebral antes do diagnóstico, precisam ser recolhidos e reprocessados apropriadamente.
7	Os instrumentais neurocirúrgicos utilizados em paciente suspeito têm de ser processados de maneira apropriada. Vale considerar a possibilidade de descarte.
8	As superfícies ambientais contaminadas com tecidos de alto risco, a exemplo de superfícies de laboratório com tecido cerebral de paciente infectado por príon, devem ser limpas com detergente e, depois, com hipoclorito de sódio 1:10. Para minimizar a contaminação ambiental, é necessário revestir a bancada de trabalho com coberturas descartáveis.
9	Os equipamentos não-críticos contaminados com tecidos de alto risco precisam ser limpos e desinfetados com hipoclorito de sódio 1:10 ou NaOH a 1N, dependendo da compatibilidade do material. Toda a superfície contaminada deve ser exposta ao desinfetante.
10	Qualquer equipamento que requeira reprocessamento especial deve ser rotulado após o uso. Clínicos e técnicos têm de ser treinados para a identificação apropriada de cada material, além de conhecerem os protocolos de reprocessamento para príons.

ANVISA

Resolução ANVISA: RDC/305 (2002)

- Anexo 1 – Processamento materiais em pacientes
- Anexo 2 – Biossegurança manuseio pacientes e amostras biológicas
- Anexo 3 – Manuseio de cadáveres
- Anexo 4 – Infectividade de tecidos e fluidos animais
- Anexo 5 – Risco geográfico

Resolução ANVISA: RDC/222 (2018): descarte de materiais

Recomendações da ANVISA

Materiais resistentes a autoclave:

- descontaminação por imersão em hidróxido de sódio (NaOH) na concentração de 1N por uma hora ou
- esterilização em autoclave gravitacional a 132 °C, durante uma hora

Artigos não resistentes a autoclave:

- descontaminação por imersão de uma hora em NaOH a 2N ou
- Hipoclorito de sódio a 5%

Procedimentos

Limpeza de Central de Esterilização de Materiais

- evitar contaminação cruzada
- remover sujidade visível com água corrente: escovas próprias conforme especificação do produto/equipamento
- imergir produtos em detergente enzimático de primeiro uso e friccionar pelo menos 5 vezes
- enxaguar com água corrente
- secar após limpeza
- checar limpeza com lente intensificadora
- descarte de materiais não recicláveis

Disposição de resíduos

Incluem os materiais descartáveis que tiveram contato com tecidos de alta e baixa infectividade para EET:

- culturas, tecidos, vestimentas, swabs, bolsas de sangue, agulhas de seringas, drenos, tubos
- devem ser acondicionados em recipientes seguros à prova de vazamentos e incinerados
- identificação com “Risco Biológico/Material Incinerado”
- Tecidos, excreções ou secreções com infectividade não detectada: precauções universais como nas outras doenças infecciosas

Em síntese...

Organização do processos de trabalho

Identificação de
casos suspeitos de
DCJ

Definir os
procedimentos
operacionais
padrão
Capacitar equipe

Instrumentos e Equipamentos

Preferir
descartáveis

Quarentena

Limpeza e Esterelização

Manter instrumental
úmido
Reprocessar o quanto
antes
Utilizar soluções
efetivas para prions
Método automatizado

Esterilização:

Utilizar métodos
efetivos e
comprovados

Manipulação de corpos post mortem

Corpos não necropsiados e sem solução continuidade SNC ou perda de líquido:

- não são considerados de risco
- transporte, preparação, desinfecção habitual:
precaução padrão
- utilizar bolsa selada antes da remoção

Manipulação de corpos post mortem

Corpos necropsiados ou com perda de continuidade:

- bolsa selada com material absorvente
- fluidos coletados devem ser tratados com NaOH (4N) por uma hora
- itens descartáveis expostos: incineração
- superfícies de trabalho: imersas em NaOH ou água sanitária pura por uma hora, enxugadas a seguir e lavadas posteriormente com água para remoção de resíduos

Funerais

- OMS não desencoraja o contato dos familiares com o falecido, mesmo para aqueles necropsiados
- Pode ser realizada a abertura do caixão para visualização
- Cremação ou sepultamento: sem risco ambiental de contaminação
- Não se recomenda doação de corpos para fins de estudos

Translado de corpos

- [RDC/ANVISA nº. 68 \(10/10/2007\)](#)

Dispõe sobre o Controle e Fiscalização Sanitária do Translado de Restos Mortais Humanos

- [RDC/ANVISA nº. 33 \(08/07/2011\)](#)

Dispõe sobre o Controle e Fiscalização Sanitária do Translado de Restos Mortais Humanos

- [Resolução SES Nº 4798 \(29/05/2015\)](#)

Institui Regulamento Técnico que disciplina as condições mínimas para instalação, funcionamento e licenciamento de estabelecimentos prestadores de serviços funerários e congêneres, públicos ou privados, no Estado de Minas Gerais

Referências:

- Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Geneva: World Health Organization, 1999. WHO/CDS/CSR/APH/2000.
- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Draft Guideline for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2001
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002.
- WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiforme Encefalopathies. Geneva, 2010
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 222, de 28 de março de 2018

paulocorreabh@gmail.com