

# FORMA ESPORÁDICA DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

Murillo Di Cuollo Gonçalves,<sup>1</sup> Victor Muhammad Soares Abu Zeid,<sup>1</sup>  
Roger Lopes Batista,<sup>2</sup> Alex Eduardo Silva<sup>3</sup>

## RESUMO

Dentro do contexto das síndromes demenciais neurodegenerativas as doenças priônicas possuem apresentação clínica rápida e progressiva, levando ao declínio funcional em poucos meses. A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é o principal exemplo em humanos, por ser também a mais prevalente de forma geral. Deve-se suspeitar de doença priônica quando o paciente iniciar um quadro de demência progressiva (até dois anos) com pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: mioclônias; distúrbios visuais ou cerebelares; sinais piramidais ou extrapiramidais; mutismo acinético, com ou sem sinais psiquiátricos no início da doença; sintomas sensoriais dolorosos e persistentes e disestesias. Para confirmação diagnóstica faz-se uso de uma combinação do quadro clínico, ressonância magnética, eletroencefalograma, juntamente da detecção de proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano. Este relato de caso, apresenta um paciente com demência de rápida progressão, associada a ataxia cerebelar e mioclônias. Diagnósticos diferenciais foram afastados ao longo da investigação diagnóstica. O caso foi definido como doença de Creutzfeldt-Jakob em sua forma esporádica.

## ABSTRACT

Within the context of neurodegenerative dementia syndromes, prion diseases have a rapid and progressive clinical presentation, leading to functional decline in a few months. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the main example in humans, as it is also the most prevalent in general. Prion disease should be suspected when the patient develops progressive dementia (up to two years) associated with at least two of the following signs or symptoms: myoclonus; visual or cerebellar disturbances; pyramidal or extrapyramidal signs; akinetic mutism, with or without psychiatric signs early in the illness; painful and persistent sensory symptoms and dysesthesia. For diagnostic confirmation, a combination of clinical findings, magnetic resonance imaging, electroencephalogram, detection of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid and neuropathological findings allow us to categorize disease as possible, probable and defined. This case report, presents a typical fast-progressing dementia picture, associated with cerebellar ataxia and myoclonus. Differential diagnoses were ruled out during the diagnostic investigation. This case was diagnosed as sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

**Palavras-chave:** Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ); Prion.

## INTRODUÇÃO

Dentro do contexto das síndromes demenciais neurodegenerativas as doenças priônicas possuem apresentação clínica rápida e progressiva. Apesar de possuírem longos períodos de incubação, após a manifestação dos primeiros sintomas, progredem de forma inevitável para o óbito em poucos meses (10). A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), pertence ao grupo de doenças chamadas Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis humanas (TSE), que inclui doença de Kuru, Síndrome de Gerstmann Sträussler-Scheinker (SGS), Insônia familiar fatal (IFT) e doença de de Creutzfeldt-Jakob em sua forma variante (15) (tabela 1). Destes, cerca de 85% de todos os casos se relacionam a DCJ (6).

<sup>1</sup> Médico residente de Clínica Médica no Hospital das Clínicas da UFTM – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil. E-mail: murillodc@icloud.com

<sup>2</sup> Médico residente de Infectologia no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba, Brasil

<sup>3</sup> Neurologista. Docente, Departamento Didático-Científico de Clínica Médica, UFTM, Brasil.

Figura 1 – Características clínicas da encefalopatia espongiforme transmissível humana

<b>Kuru</b>
Transmission mode: cannibalism
Clinical presentation: ataxia, tremor, motor limitation
Affected groups: women and children from New Guinea
Appearance of first symptoms: 4 to 40 years old
Evolution time: $\pm 1$ year
Neuropathological changes: mild gray matter spongiosis, neuronal loss
<b>Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)</b>
Transmission mode: autosomal dominant relative, 1st degree relative
Clinical presentation: dementia, rare cerebellar syndrome, myoclonia
Affected groups: men and women
Appearance of first symptoms: 40 years old
Evolution time: $\pm 5$ years
Neuropathological changes: multicentre cerebellar prone plates
<b>Familial Fatal Insomnia (FFI)</b>
Transmission mode: autosomal dominant relative
Clinical presentation: insomnia, oneiric agitation, neurovegetative disorder
Affected groups: men and women
Appearance of first symptoms: 40 years old
Evolution time: $\pm 1$ year
Neuropathological changes: severe degeneration, astrogliosis in thalamic nuclei, changes in codon 178/M129
<b>Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)</b>
Transmission mode: sporadic, undetermined, protein gene mutation, iatrogenic (acquired)
Clinical presentation: early dementia, myoclonia, pyramidal and cerebellar signs
Affected groups: men and women
Appearance of first symptoms: 50 to 70 years old
Evolution time: $\pm 1$ year
Neuropathological changes: prion plaques, subcortical grey mass vacuoles in the cerebral cortex and cerebellar
<b>Creutzfeldt-Jakob Disease variant (vCJD)</b>
Transmission mode: acquired by contaminated beef due to Bovine Spongiform Encephalopathy or by blood transfusion
Clinical presentation: common psychiatric and sensory symptoms, neurological abnormality by psychiatric symptoms, dementia
Affected groups: men and women
Appearance of first symptoms: before 30 years old
Evolution time: $\pm 13$ months
Neuropathological changes: prion plaques

Fonte (adaptado): 4

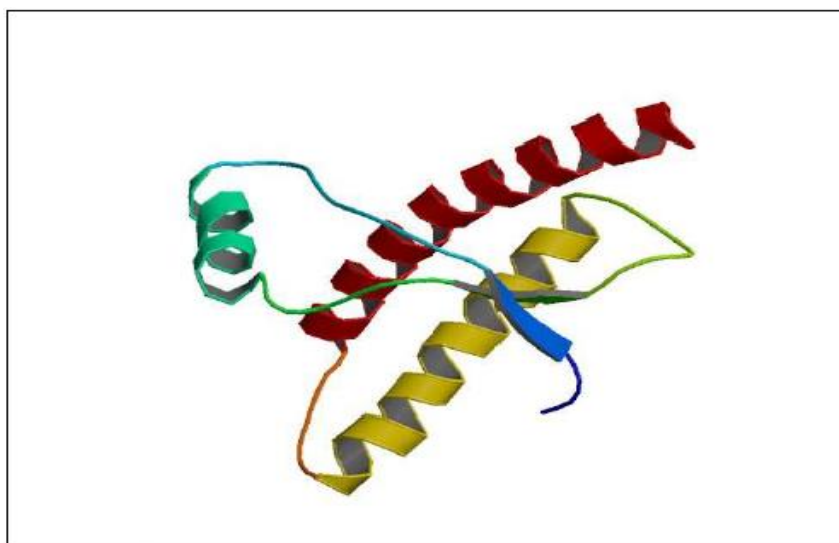
Esta doença apresenta uma base genética associada a características de uma doença infecciosa. Sua incidência é estável e descrita como sendo de 1 a 2 casos novos a cada 1.000.000 de habitantes, discretamente mais prevalente em mulheres. Em 2014, 177 casos de DCJv foram registrados no Reino Unido.

Dados da literatura evidenciam que a primeira descrição da DCJ, também chamada de encefalopatia espongiforme, foi publicada em 1920 pelos pesquisadores H.G. Creutzfeldt e A. Jakob. Dentro do contexto histórico da época, foi proposto que se tratava de uma doença de etiologia viral apesar dos achados histopatológicos não se correlacionarem para tal etiologia. Após 40 anos, em 1960, o pesquisador Stanley Prusiner, pela primeira vez, definiu o termo príon e o atribuiu como agente etiológico envolvido na fisiopatologia da DCJ. De forma geral,

o príon celular (PrPc) é um tipo de proteína naturalmente presente em nosso organismo, e que pode ser encontrada na membrana plasmática do sistema nervoso central, tecido linfático e nas junções neuromusculares de mamíferos. O papel dessa proteína nas funções neuronais se correlaciona a regulação do ritmo circadiano, a neuroproteção, a neuroplasticidade e a regulação de diferenciação e crescimento de neurônios. Em sua conformação normal, essa proteína apresenta uma estrutura alfa-helicoidal (Figura 2) e alterações nessa conformação podem ser responsáveis pelos danos cerebrais irreversíveis. A base fisiopatológica da doença priônica consiste na conversão do príon do hospedeiro (PrP) em uma isoforma patogênica (PrPSc) após sofrer um desdobramento anormal. A isoforma patogênica se correlaciona ao depósito de placas amiloides nas regiões sinápticas e perivasculares, cursando com lesões espongiiformes no encéfalo, preferencialmente em gânglios da base, tálamo, cerebelo e córtex cerebral, achados evidenciados em ressonância nuclear magnética de crânio. A exata explicação para o aparecimento desta proteína anormal, seja mutação no gene produtor da proteína PrPc, alteração “espontânea” da conformação da PrPc para PrPSc ou relacionada a exposição ambiental ainda é motivo de questionamento. Nesse trabalho, daremos enfoque na DCJ em sua forma esporádica.

A coleta dos dados foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Figura 2 – Estrutura tridimensional da proteína priônica humana



Fonte (adaptado): 9

Objetivos: Relatar caso de DCJ em sua forma esporádica e comparar, ao longo dos últimos 10 anos, com outros casos definidos como prováveis de DCJ na sua forma esporádica, acompanhados na enfermaria de neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade do Triângulo Mineiro (UFTM) visando aprofundar o conhecimento desta doença.

## CASO CLÍNICO

Trata-se de paciente do sexo masculino, 59 anos, admitido no HC-UFTM em junho 2021 com história de que 45 dias antes da admissão apresentou vertigem, diminuição de força em membros inferiores, tremores e movimentos descoordenados de membros superiores, associado a déficit de memória anterógrada com piora progressiva. Há 5 dias da admissão no HC-UFTM houve crise convulsiva motora focal em membro superior esquerdo, incapacidade em deambular e rebaixamento do nível de consciência; procurou atendimento em Unidade de pronto atendimento, referenciado ao nosso serviço, onde permaneceu internado por aproximadamente 02 meses. Paciente submetido a intubação orotraqueal com necessidade de traqueostomia devido ao nível de consciência durante a internação. Durante estadia em UTI apresentava crises convulsivas focais motoras em membro superior esquerdo além de mioclonias generalizadas ao estímulo tátil. Neste momento já realizado tomografia de crânio sem alterações estruturais e coletado líquido cefalorraquidiano (LCR) sem alterações. No dia 28/07 paciente apresentou parada cardiorrespiratória por hipóxia revertida em 4 minutos de ressuscitação cardiopulmonar. Paciente permanecia apresentando quadro de mioclonias espasmos musculares ao estímulo tátil e doloroso que posteriormente evoluiu para quadro comatoso, realizou ressonância magnética de crânio em agosto de 2021 (Figura 3): Lesões difusas e simétricas nos corpos estriados e em todo o manto cortical dos hemisférios cerebrais. Foi notificado a vigilância como quadro suspeito de DCJ e realizado eletroencefalograma (Figura 4): descargas periódicas paroxísticas difusas durante todo o traçado associado a desorganização difusa do traçado, reforçando a hipótese de DCJ. Foi realizada nova coleta de LCR para dosagem de proteína 14-3-3, tendo resultado positivo. Paciente evoluiu também durante internação com diversas infecções urinárias e pulmonares, vindo a óbito por complicações infecciosas. Devido a impossibilidade técnica não foi realizado estudo de anatomopatológico por necrópsia, sendo concluído como caso provável de DCJ esporádica.

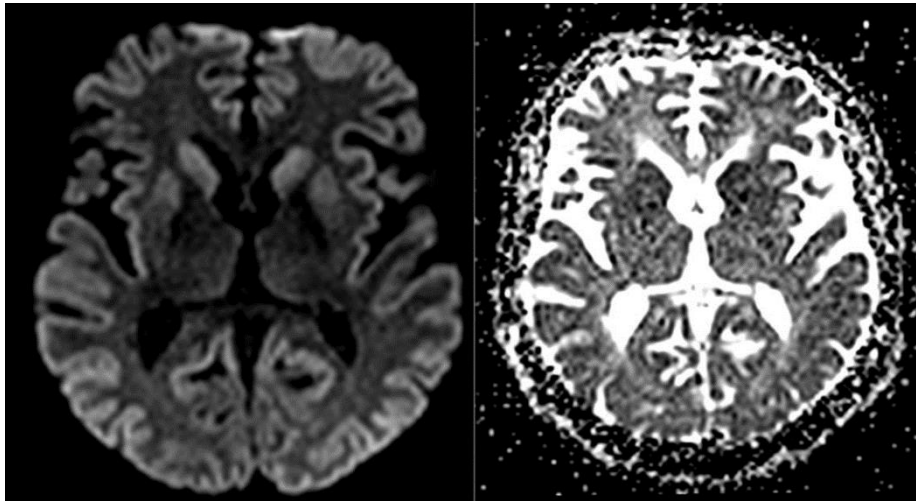
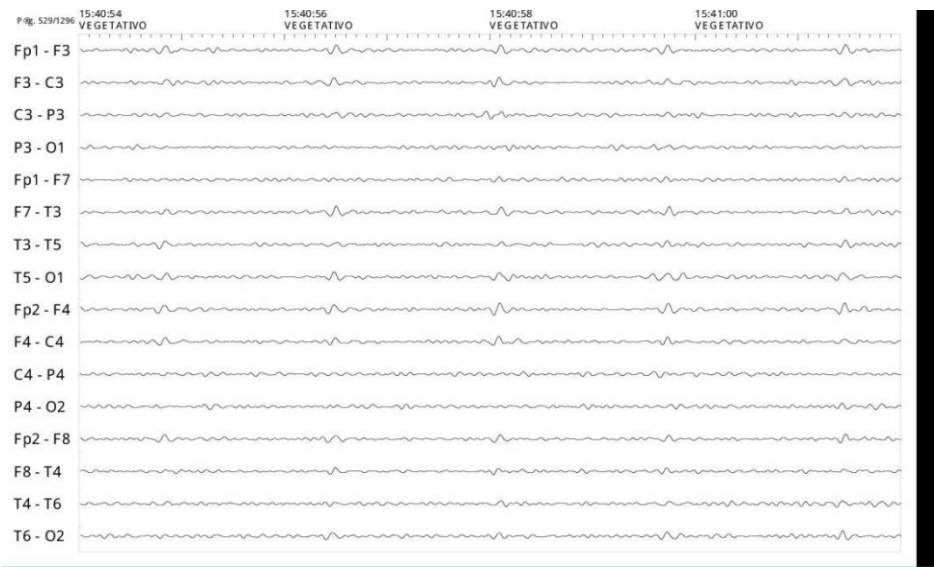


Figura 3. Exame de ressonância magnética do crânio, sequência difusão com mapas b1000 e de coeficiente de difusão aparente: lesões simétricas com restrição à difusão nos corpos estriados e manto cortical de ambos os hemisférios cerebrais.

Figura 4. Exame eletroencefalográfico evidenciando descargas periódicas paroxísticas difusas durante todo o traçado associado a desorganização difusa do traçado eletroencefalográfico durante o período avaliado.



## DISCUSSÃO

A DCJ faz parte das síndromes demenciais neurodegenerativas, sem tratamento específico até o momento, e invariavelmente fatal, causada por uma partícula de proteína infectante denominada “Prion”. O paciente típico desenvolve demência rapidamente progressiva associada a sinais neurológicos multifocais. A partir dos primeiros sintomas da doença, o tempo médio de sobrevida é de 1 – 2 anos.

Sabemos que as doenças priônicas podem representar um problema do ponto de vista de saúde pública por se tratar de um agente infeccioso não convencional que pode ser estar associada à transmissão por meio do consumo de carne e subprodutos bovinos contaminados com o prion. Segundo dados do ministério da saúde a incidência varia de 1 – 2 casos novos a

cada 1.000.000 habitantes, apresentando discreto predomínio em mulheres, ocorrendo normalmente na faixa etária entre 60- 80 anos.

A DCJ consta na lista de doenças e agravos de notificação compulsória do ministério da saúde desde 2005, conforme portaria SVS/MS N.º 33, atualizada pela portaria SVS/MS N.º 5, em 2006. Nos anos de 2005 a 2014 a vigilância epidemiológica do ministério da saúde registrou 439 notificações de casos suspeitos, sendo 38 (8,6%) casos confirmados por exame neuropatológico, 15 (3,4%) casos classificados como DCJ possível, 15 (8,6%) casos descartados e 294 (67%) casos não possuem dados complementares suficientes para fechamento da investigação diagnóstica.

No que diz respeito a base fisiopatogênica das doenças priônicas de forma geral, em sua forma esporádica, acredita-se que exista uma falha do complexo de controle proteico, resultando em acúmulo de PrP alterada na célula, com propensão a agregar e replicar. Outra hipótese aceita prediz a existência normal de uma isoforma intermediária entre PrPc e PrPSc, denominada PrP insolúvel (iPrP) ou príon silencioso. A falha dos mecanismos de controle, que em condições normais mantêm iPrP seguro, funcionaria como gatilho para conversão de iPrP em PrPSc (8).

Na forma hereditária é proposto que a formação de PrPSc seja favorecida pela presença de uma mutação que desestabiliza a PrP nativa. Já na forma adquirida por infecção, o mais aceito diz que a PrPSc exógena atuaria como modelo para geração de PrPSc endógena. A PrPSc recém-formada propagaria para outras regiões do sistema nervoso por meio de autorreplicação ao longo das vias nervosas. Ao atingir áreas susceptíveis, prejudica a função cerebral levando a danos irreversíveis responsáveis pela apresentação clínica da doença. Existe na literatura uma correlação entre a topografia das lesões e os tipos e subtipos da doença priônica esporádica (9).

Nos últimos anos pesquisadores têm demonstrado que um mecanismo de formação príon-like, o qual uma proteína patogênica gerada a partir de sua isoforma normal por meio de mudanças conformacionais, estaria correlacionado a outras doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Tauopatias, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e amiloidose sistêmica(6).

No que diz respeito as formas de transmissão, em relação a DCJ, temos quatro tipos: 1- esporádica; 2- iatrogênica; 3- hereditária ou familiar; 4- Nova variante (vDCJ).

Na forma esporádica não se encontra uma fonte infecciosa conhecida ou evidência de história familiar positiva para doença priônica, sendo responsável por 85% dos casos. A



transmissão hereditária é responsável por 10 a 15% dos casos. A transmissão iatrogênica é bastante rara, sendo reconhecida a partir da identificação de casos associados à transmissão do agente infeccioso após acidentes com instrumentação neurocirúrgica, eletrodos intracerebrais contaminados e reposição hormonal a partir de extrato de cadáveres.

A nova variante da DCJ foi relacionada à epidemia de encefalopatia espongiforme bovina (EEB-BSE, em inglês), também conhecida popularmente como “doença da vaca-louca”. Apresenta correlação com consumo de carne e subprodutos bovinos contaminados. Na época atingiu uma faixa etária mais jovem, entre 16 e 48 anos de idade, apresentando um quadro clínico atípico com sintomas iniciais psiquiátricos proeminentes e alterações neurológicas tardias, cerca de 6 meses a 2 anos após a manifestação psiquiátrica. A sobrevida média é de 6 meses a 1 ano. Até o momento no Brasil não existe registro de caso suspeito ou óbito pela nova variante da DCJ, a EEB-BSE.

Os critérios que classificam a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) em sua forma esporádica, iatrogênica, hereditária ou familiar e nova variante, nas categorias como possíveis, prováveis ou definidas são apresentadas a seguir (Figura 5 e 6).

Figura 5 – Classificação Doença de Creutzfeldt-Jakob

<b>Sporadic CJD</b>
Possible. Progressive dementia; uncharacteristic or unrealized electrocardiogram; clinical duration less than two years until death; at least two of the four clinical characteristics: myoclonia, visual or cerebellar disorder, akinetic mutism, pyramidal or extrapyramidal dysfunction
Probable. Progressive dementia; at least two of the four clinical features: myoclonia, visual or cerebellar disorder, pyramidal or extrapyramidal dysfunction, akinetic mutism, typical electrocardiogram during illness of any duration and/or positive CSF for protein 14-3-3, clinical duration less than 2 years until death
Defined. Standard neuropathological and/or protease-resistant (immunocytochemical or Western-blot) Prion Protein (PrP) confirmation and/or presence of fibrils positive for PrP
<b>Iatrogenic CJD</b>
Probable. Progressive cerebellar syndrome in pituitary hormone receptors
Defined. Iatrogenic risk
<b>Familial DCJ</b>
Probable. Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) with first-degree relatives with similar disease or progressive neuropsychiatric disorder with specific genetic mutation associated with the disease.
Defined. TSE defined by pathogenic mutation of PrP or probable in a first-degree relative

Fonte (adaptado): 3

Figura 6 - Classificação Doença de Creutzfeldt-Jakob

CJD	
Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Signs and symptoms of Group I</li> <li>b. Four signs or symptoms of Group II</li> <li>c. Item "a" of Group III</li> </ul>
Probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Signs and symptoms of Group I</li> <li>b. Four signs or symptoms of Group II</li> <li>c. Items "a" and "b" of Group III or Group I</li> <li>d. Item "a" of Group IV</li> </ul>
Defined	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Item "a" of Group I</li> <li>b. Neuropathological confirmation of CJD variant (vCJD)</li> <li>c. Spongiform amendment</li> <li>d. Prion Protein (PrP) extensive deposition on plates in the cortex and cerebellum</li> </ul>
Groups of signs and symptoms	
Group I	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Progressive neuropsychiatric disorder</li> <li>b. Duration of the disease greater than six months</li> <li>c. Routine research suggests no alternative diagnosis</li> <li>d. No history of potential iatrogenic exposure</li> <li>e. No evidence of hereditary CJD</li> </ul>
Group II	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Psychiatric signs and symptoms including depression, anxiety, apathy, isolation or mental obtundation</li> <li>b. Painful and persistent sensory signs and symptoms including dysesthesia</li> <li>c. Ataxia</li> <li>d. Myoclonia, korea or dystonia</li> <li>e. Dementia</li> </ul>
Group III	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Unrealized or atypical electroencephalogram for sporadic CJD with generalized periodic complexes, approximately one per second</li> <li>b. Symmetrical hypersignal in the thalamus pulvinar, related to the signal strength of other nuclei of deep grey mass and cortical grey mass</li> </ul>
Group IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Positive cerebellar tonsil biopsy not routinely recommended or in cases with typical sporadic CJD electroencephalogram, but useful in suspected cases where the clinical features are compatible with vCJD and where the magnetic resonance imaging does not show bilateral hypersignal pulvinar</li> </ul>

Fonte (adaptado): 3

No ano de 2019 foi publicado um trabalho de análise retrospectiva de 5 casos notificados de DCJ no município de Uberaba, Minas Gerais (14). O primeiro caso reportado a vigilância epidemiológica ocorreu em 2011 e ao longo de cinco anos, cinco casos foram notificados. Os pacientes em geral eram mulheres acima de 50 anos, provenientes de zonas urbanas do estado de Minas Gerais (Figura 7). Em nenhum destes casos, até onde foi possível apurar, foi realizado exame anatomopatológico, o qual permitiria o diagnóstico definitivo da doença. Embora existam orientações em relação ao manejo post mortem dos pacientes e em relação aos procedimentos para aquisição de amostras de tecido (BRASIL, 2018), ainda há alguma relutância de realização destes procedimentos, por medo de contaminação, o que ocorreu no caso do paciente deste relato.



Figura 7 – Perfil epidemiológico casos notificados de DCJ no município de Uberaba, MG

	A	B	C	D	E
Age (years)	62	69	61	59	71
Gender	Female	Female	Female	Male	Female
Skin colour	White	Brown	Brown	Black	White
Education	Ignored	4th grade of elementary school	Ignored	Complete high school	Incomplete 4th grade of elementary school
Origin	Uberaba-MG	Lagamar-MG	Araxá-MG	Uberaba-MG	Conceição das Alagoas-MG
Region	Urban	Urban	Urban	Urban	Urban
Hospital Institution	Public	Private	Transfer from Public to Private Institution	Public	Public

Fonte (adaptado): 14

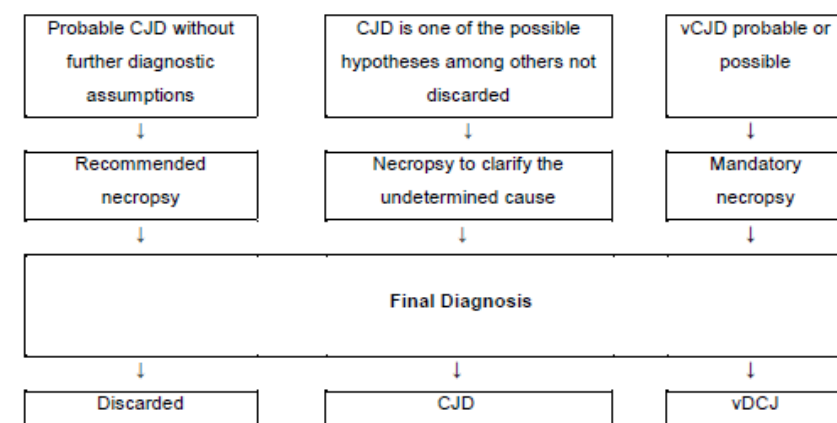
Após início dos primeiros sintomas, o tempo médio de procura pelo serviço de saúde foi em torno de cem dias. A apresentação clínica observada em 80% dos casos foi a mioclonia, seguido por alteração de consciência, disfagia, mutismo acinético e sintomas extrapiramidais. O desfecho clínico dos pacientes, a partir do momento da entrada no serviço de saúde, está demonstrado na figura 8.

Figura 9 – Desfecho clínico dos casos notificados de DCJ no município de Uberaba, MG

	A	B	C	D	E
First symptoms (date)	10.05.2011	04.05.2015	02.05.2014	15.03.2016	01.05.2016
First assistance (date)	16.06.2011	05.05.2015	22.04.2015	20.05.2016	01.07.2016
Period between first symptoms and care (average in days)	40	1	350	65	60
	103,20 ± 140,24				
Medical diagnosis	13.06.2011	06.05.2015	29.06.2015	10.09.2016	28.07.2016
Period between first symptoms and diagnosis (average in days)	33	2	392	187	87
	133,80 ± 160, 24				
Notification (date)	20.06.2011	05.05.2015	29.06.2015	09.06.2016	18.07.2016
Discharge or death (date)	11/08/2011 Discharge	20/05/2015 Discharge	29/08/2015 Discharge	10/09/2016 Death	20/09/2016 Death
Period between notification and hospital discharge or death (average in days)	61	15	Not hospitalized	22	70
	46 ± 33,94				

De acordo com o fluxograma (Figura 10) de vigilância epidemiológica, a avaliação *post-mortem* é necessária para o seguimento dos casos uma vez que poderá descartar os quadros notificados como possíveis ou prováveis, além de confirmar os casos de DCJ e DCJv. O feedback para as entidades de vigilância epidemiológica contribui para o entendimento da transmissibilidade dessa condição ainda pouco compreendida e ajuda a prevenir possíveis surtos relacionados a consumo de carnes e produtos bovinos, uma vez que o município de Uberaba é um grande produtor desse tipo de alimento.

Figura 10 – Fluxograma de vigilância epidemiológica para doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)



Fonte (adaptado): 4 –

## CONCLUSÃO

A doença priônica na sua forma esporádica se mostra uma entidade de baixa incidência com quadro neurológico inespecífico, podendo corresponder a diversos diagnósticos diferenciais. A divulgação de informações sobre a doença pode contribuir para o melhor reconhecimento da mesma pelos profissionais de saúde. Apresenta-se de forma mais comum em mulheres, após os 50 anos de idade. Observamos que após o início dos sintomas o declínio neurológico é progressivo, com tempo médio de 100 dias entre o início dos sintomas e a procura pelos serviços de saúde. Portanto, devemos ter em mente essa hipótese sempre que diante de um quadro clínico compatível, particularmente caracterizado por demência rapidamente progressiva e mioclonias, por se tratar de uma enfermidade de notificação compulsória de fundamental importância do ponto de vista de vigilância epidemiológica e biossegurança. O presente relato também se faz importante pois se trata de uma doença com etiologia e fisiopatologia ainda pouco esclarecida. Dessa forma quanto mais informações reunidas na literatura melhor será o entendimento futuro e manejo clínico da doença. Por isso devemos reforçar a necessidade do seguimento do fluxograma das entidades de vigilância em saúde uma vez que a DCJv, difundida na mídia como “doença da vaca-louca”. Dessa forma, graves consequências em nível socioeconômico podem ser evitadas caso a investigação e definição sejam finalizadas da forma correta, bem como medidas de contenção de transmissão podem ser implantadas imediatamente, caso necessárias.

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de notificação e investigação da doença de Creutzfeldt-Jakob com foco na identificação da nova variante**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. 46 p.
2. BROWN, P.; ABEE, C. R. Working with transmissible spongiform encephalopathy agents. **ILAR J.**, Washington, v. 46, n. 1, p. 44-52, 2005.
3. D'AGOSTINI, T. L. **Vigilância das doenças priônicas no Estado de São Paulo: uma avaliação do sistema de informação e Epidemiologia da Doença de Creutzfeldt-Jakob**. 2018. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2018.
4. EDUARDO, M. B. de P.; KATSUYA, E. M.; BASSIT, N. P. (coord.). **Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções**. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2008. 110 p. (Série DDTHA. Normas e manuais técnicos).
5. GAMBETTI, P.; PETERSEN, R. B.; PARCHI, P.; CHEN, SHU G.; CAPELLARI, S.; GOLDFARB, L. et al. 13 Inherited Prion Diseases. *In: Prion biology and diseases*. [New York]: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. cap. 13, p. 509-83. (Cold Spring Harbor Monograph Archive; v. 38).
6. IMRAN, M.; MAHMOOD, S. An overview of human prion diseases. **Virol. J.**, London, v. 8, p. 559, Dec. 2011.
7. JUCKER, Mathias; WALKER, Lary C. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. **Annals of neurology**, v. 70, n. 4, p. 532-540, 2011.
8. LIBERSKI, P. L. Kuru: a journey back in time from Papua New Guinea to the Neanderthals' extinction. **Pathogens**, Basel, v. 2, n. 3, p. 472-505, Sept. 2013. MOREIRA, C. M. B. **Prions e as encefalopatias espongiformes transmissíveis**. 2003. 36 f. Monografia (Especialização em Biologia) – Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF, 2003.
9. MATUS, Soledad; GLIMCHER, Laurie H.; HETZ, Claudio. Protein folding stress in neurodegenerative diseases: a glimpse into the ER. **Current opinion in cell biology**, v. 23, n. 2, p. 239-252, 2011.
10. PDB. Protein Data Bank, 1999. Available from: <http://www.rcsb.org/structure/1QLX>  
DOI: 10.2210/pdb1qlx/pdb.
11. PRUSINER, S. B. Neurodegenerative diseases and prions. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v. 344, n. 20, p. 1516-26, 2001.
12. ROOS, R.; GAJDUSEK, D. C.; GIBBS, C. J. Jr. The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. **Brain**, London, v. 96, n. 1, p. 1-20, 1973.

13. SATOH, K.; SHIRABE, S.; EGUCHI, H.; TSUJINO, A.; EGUCHI, K.; SATOH, A. 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. **Cell. Mol. Neurobiol.**, New York, v. 26, n. 1, p. 45-52, 2006.
14. SILVA, T. V.; SZYMANIAK, N. P. Presential e-poster presentation: First cases of Creutzfeldt-Jakob Disease notified in Uberaba, Minas Gerais, Brazil: previous note. In: 2017 International Conference: *Primum Non Nocere*. **LIPH Sci. J.**, Uberaba, MG, v.4, n.3, p. 29-32, Sept./Dec., 2017.
15. SILVA, Tatiane Vargas et al. First cases of Creutzfeldt-Jakob Disease notified in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **LIPH Science Journal**, v. 6, n. 1, p.1-21, Jan./June, 2019.
16. YASUDA, N.; SCAFF, M. Encefalopatias espongiformes transmissíveis-doença de Creutzfeldt-Jakob e encefalopatia espongiforme bovina. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). **Encefalopatia Espongiforme Transmissível**: caderno técnico. Brasília, DF: ANVISA; 2004. 118 p.