

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIAR

Data de aceite: 02/09/2023

Ana Laura Silva

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0009-0000-5726-5788>

Ana Clara Nogueira Tadini

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0009-0008-8229-743X>

Vitória Leonardo de Camargos

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0001-7786-0816>

Fiorita Gonzales Lopes Mundim

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-7375-4108>

de um grupo de doenças denominadas doenças priônicas. As doenças priônicas são doenças neurodegenerativas que resultam de uma alteração causada pelo envelhecimento incorreto da proteína priônica celular ou PrP^C, codificada pelo gene PRNP que se localiza no cromossomo 20, resultando em uma configuração proteica patogênica e infecciosa denominada príon ou PrP^{Sc}. Tais príons são os responsáveis pela disfunção e morte de células cerebrais, uma vez que se unem progressivamente, formando uma espécie de pequenas bolhas nessas células, acarretando os principais sintomas e a possível morte do paciente (IWASAKI, 2017; COSTA e JÚNIOR, 2018).

Dentre as doenças priônicas humanas, a doença de Creutzfeldt-Jakob representa a forma mais frequente da manifestação, sendo classificada em 3 tipos: familiar, adquirida ou esporádica. Este último tipo é considerado o mais frequente e caracterizado por não possuir

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob foi descrita pela primeira vez em 1920, pelo neurologista alemão Hans Gerhard Creutzfeldt e, em 1921, pelo neurologista Alfons Maria Jakob, por isso o seu nome Creutzfeldt-Jakob. Tal patologia faz parte

padrão de transmissão identificado, enquanto a forma adquirida pode ocorrer de forma iatrogênica ou por contaminação de carnes. Já a variante familiar, encontrada apenas em 10 a 15% dos pacientes, é considerada hereditária, decorrente de mutações na proteína do príon (IWASAKI, 2017; BRASIL, 2021).

Clinicamente, a doença de Creutzfeldt-Jakob é caracterizada por uma deterioração da função mental com um curso rapidamente progressivo com demência notável, mioclonia e andar cambaleante. Contudo, os sintomas diferem de acordo com o estágio da doença e sua progressão, gerando complicações que podem evoluir para óbito de forma rápida. Atualmente, não existe cura, o que leva os profissionais a utilizarem um tratamento de suporte, ou seja, que garanta menor sofrimento e maior qualidade de vida ao paciente (BAGYINSZKY et al., 2018; COSTA e JÚNIOR, 2018; MANDUJANO et al., 2006).

ETIOLOGIA

Creutzfeldt-Jakob é uma doença priônica causada pela transformação da proteína príon normal (PrPC) em sua forma patológica (PrPSc) (Grao, 2019). A ação da PrPC ainda não está bem definida no meio científico, mas estudos indicam seu importante papel em diferentes partes do cérebro, sendo responsável, por exemplo, pela proteção neuronal, adesão e sinalização celular, controle circadiano, além de interferir na transmissão sináptica, mais especificamente, em canais iônicos e receptores de neurotransmissores metabotrópicos e ionotrópicos (BAGYINSZKY et al., 2018). Além disso, a proteína priônica normal é hidrossolúvel e sensível à proteinase k, tais características são decorrentes da sua conformação de α hélices e folhas β , já a forma patológica possui como propriedades físicas a insolubilidade e resistência à proteinase k, decorrente do aumento de folhas β e diminuição de α hélices. Tais modificações são responsáveis pela agregação e acúmulo de PrPSc e consequente neurodegeneração, além de gerarem uma reação em cadeia, em que os PrPSc transformam a proteína príon normal na forma patológica e com alta taxa de transmissibilidade a outros organismos (BERTI, 2020).

A doença de Creutzfeldt-Jakob, segundo o Ministério da saúde, possui três diferentes etiologias, sendo elas a esporádica (DCJe), a adquirida (DCJa) e a familiar (DCJf). Essa primeira variante é considerada a mais frequente (85% dos casos) e ocorre de forma em que não se sabe, especificamente, a sua origem, ou seja, não é conhecida a sua causa e fonte infecciosa. Já o tipo adquirida pode decorrer de forma iatrogênica ou variante, sendo pela infecção por príons em instrumentos medicinais contaminados ou pela ingestão de carne contendo príons característicos da doença da vaca louca, respectivamente (BERTI, 2020). Por fim, a etiologia familiar ou de herança genética, principal sendo tratada neste capítulo, responsável por 10 a 15% dos casos, é caracterizada por mutações autossômicas

dominantes no gene Prnp - responsável por codificar a proteína normal PrPC – assim, tais mutações, geram a proteína patológica PrPSc. Ainda dentro da etiologia familiar, diferentes mutações foram cientificamente identificadas, mas continuam sendo estudadas para verificar o seu real envolvimento com a patologia, dentre elas encontram-se as denominadas: T188K e V180I (BAGYINSZKY et al., 2018).

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Creutzfeldt-Jakob hereditária, tem como divisão, a forma provável e a definida. A primeira, relaciona-se com a presença de parentesco de primeiro grau que portam a doença, ou com transtorno progressivo neuropsiquiátrico referente a mutação gênica específica associada à doença. Já, a DCJ definida, tem como característica mutações conhecidas da PrP patogênica. (BRASIL, 2018).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a incidência média anual da doença é de aproximadamente 1/1 milhão de habitantes, no mundo. Porém, a doença é subnotificada na maioria dos países que não apresentam sistema de vigilância adequado. No Brasil, a incidência da doença está entre 1 a 2/1 milhão de habitantes por ano. A doença costuma ocorrer em ambos os sexos e, em média, aos 60 anos. No entanto, não se observa distinções entre cor e aspectos socioeconômicos entre os acometidos. (BRASIL, 2016).

De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde referente aos anos de 2005 e 2013, 522 casos foram notificados suspeitos de DCJ, positivando 170 (32,6%), 153 (29,3%) descartados e 199 (38,1%) inconclusivos ou que estavam em branco. Dentre os 27 estados brasileiros, 15 (68,1%) tiveram casos confirmados, e 22 (81,4%) notificaram casos suspeitos da doença. Desde 2007, houve um acréscimo das notificações em relação aos demais anos, especificamente de 2012 e 2013. Ainda de acordo com o boletim epidemiológico, do total de casos confirmados, 91 (53,5%) eram do sexo masculino; a mediana de idade foi de 63 ano's. Dentre os critérios de confirmação, 110 (64,7%) foram laboratoriais, 49 (28,9%) foram clínicos-epidemiológicos, enquanto que 11 (6,4%) não apresentaram este tipo de informação. Com ascensão dos casos confirmados, 98 (57,6%) foram a óbito pela doença, 5 (3,0%) foram a óbito por outras causas, 9 (5,3%) cursaram curados, 23 (13,5%) deixaram o campo em branco e 35 (20,6%) foram ignorados. (GERAIS, 2006)

Prontamente, todas as regiões devem notificar a suspeita de DCJ e suas formas, estabelecendo um parâmetro de comparação da ocorrência, inicialmente estabelecido, como já dito, o de 1 caso/1 milhão de habitantes (OMS). Ademais, relatórios de investigação do caso e de avaliação, deverão ser feitos rotineiramente, analisando-se a vigilância em seus aspectos operacionais, bem como, os resultados epidemiológicos. Assim, a doença

será avaliada quanto ao coeficiente de incidência na população, método diagnóstico, acometimento por sexo e faixa etária, fatores de risco identificados (quando for o caso), por município de residência e por fontes notificadoras; além da caracterização segundo seus sinais e sintomas, exames realizados, tempo de evolução do início dos sintomas até o óbito, entre outros aspectos. (EDUARDO, KATSUYA e BASSIT, 2008).

CARACTERIZAÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) engloba um grupo de doenças altamente transmissíveis, responsáveis por degenerar tecido neuronal e, como indica o nome, causam aspectos espongiformes no cérebro, o que dá início aos sintomas das doenças. Dentro desse grupo de patologias encontra-se a Doença de Creutzfeldt-Jakob, mais especificamente a sua forma hereditária ou familiar, que, como característica das EET's, causa alterações em forma de esponja no tecido cerebral, o que decorre do acúmulo e agregação de uma proteína príon patológica advinda de uma mutação autossômica dominante, tal príon é infeccioso e possui aspecto resistente à diferentes fatores físico-químicos o que garante a evolução e a gravidade da doença (BRASIL, 2021).

As características clínicas da Creutzfeldt-Jakob familiar estão intimamente relacionadas à deterioração das células cerebrais, sendo elas o súbito declínio da função cognitiva, frequentes espasmos musculares, ataxia, alterações visuais e, apesar de menos recorrentes, também podem estar presentes coreia, neuropatia periférica e alterações do sono. Na variante familiar, tais manifestações podem surgir em idade menos avançada, entre 39 e 49 anos, ao se comparar com os outros subtipos; outra característica específica da forma hereditária é o aumento do tempo de sobrevida, que pode se dar entre 14 e 51 meses (BERTI, 2020).

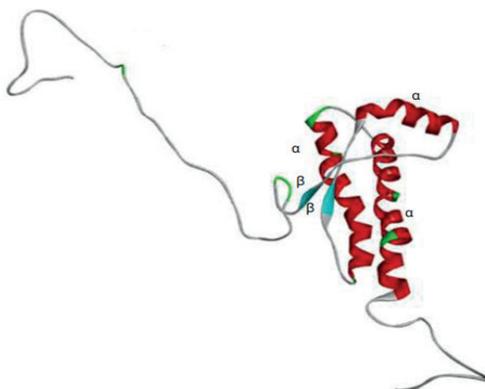
ALTERAÇÕES

As doenças priônicas são causadas devido à conversão da isoforma normal da proteína PrPc em uma isoforma infecciosa (PrPsc), denominada príons, que se acumulam formando agregados e induzem à apoptose das células nervosas e consequente lesão neurológica com degeneração espongiforme. As duas isoformas proteicas diferenciam entre si em relação às suas configurações estruturais espaciais, sendo que a proteína PrPc possui um dobramento baseado em hélices alfa e a isoforma patogênica PrPsc possui bandas betas predominantes, fato que, diferentemente da proteína normal, faz com que o príon tenha maior resistência à proteólise (MANDUJANO et al., 2006; IWASAKI, 2017; BAGYINSZKY et al., 2018).

A DCJ familiar ocorre devido a mutações somáticas espontâneas no gene que produz a proteína normal PrPC, o gene priônico PRNP, que está presente no cromossomo 20, sendo uma doença genética autossômica dominante. Até os dias atuais, foram descobertas por volta de 50 mutações no gene PRNP, todas resultando em doenças genéticas hereditárias. Dentre as mutações do gene PRNP que resultam na forma genética da Doença de Creutzfeldt-Jakob, as Glu200Lys (E200K) e Asp178Asn (D178N) são as mais prevalentes, mas já foram descritas também mutações T188K, V180I, entre outras (OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021; BERTI et al., 2020).

Nos países europeus, predominam a mutação E200K, onde o aminoácido glutamato é substituído pelo aminoácido lisina no códon 200 do gene PRNP. Indivíduos com mutação E200K permanecem assintomáticos até a meia-idade (GAO et al., 2019; OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021).

FIGURA 1



Representação da proteína PrP normal, com três α -hélices e duas folhas β pregueadas. **FONTE:** BAGYINSZKY et al., 2018.

SINTOMAS

Os casos da DCJ considerados suspeitos são aqueles que apresentam clínica de demência rapidamente progressiva e alterações comportamentais somadas a distúrbios de personalidade. Eventualmente, podem também ocorrer desordens específicas de funções superiores, anormalidades motoras e sensitivas. Outrossim, a confirmação do caso ocorre apenas por meio de biópsia ou necropsia com exame neuropatológico. (GERAIS, 2006).

Por detalhes, o Ministério da Saúde, relata que a doença de Creutzfeldt-Jakob possui uma gama muito grande de sintomas, dentre eles a desordem cerebral com perda de memória e confusão; perda de coordenação muscular; tremores; distúrbios da linguagem; perda da capacidade de comunicação; perda visual; além de psiquiátricos,

como ansiedade e/ou depressão. Posteriormente, os sintomas são semelhantes em ambas as formas (BRASIL, 2021).

Independente dos sintomas se desenvolverem de forma abrupta ou gradualmente, a função cognitiva continua a se deteriorar, causando por consequência, negligência da higiene pessoal, indiferença e irritabilidade; podendo algumas pessoas se cansarem facilmente e ficarem sonolentas, já outras não dormirem. (RINCÓN et al., 2008).

Nesse íterim, os músculos comumente apresentam mioclonia, durante os primeiros seis meses após iniciarem os sintomas. Quando os músculos se distendem, sofrem espasmos, fazendo com que as pessoas fiquem descoordenadas e desajeitadas. O andar torna-se instável, cambaleante, e os movimentos tornam-se lentos. Além disso, a deterioração do controle muscular provoca posturas anômalas, como contorções do tronco ou dos membros para a frente e para os lados. Além disso, algumas pessoas têm alucinações e convulsões. Como complicação geral, podem afetar os músculos que controlam a respiração e a tosse, aumentando o risco de pneumonia. (FOUTZ et al., 2017).

DIAGNÓSTICO

Diferentemente de doenças causadas por vírus e bactérias, as doenças priônicas são de difícil diagnóstico, uma vez que as proteínas PrPsc mal dobradas não são reconhecidas pelo sistema imunológico e não geram reações imunológicas ou inflamatórias. As doenças causadas por príons apresentam manifestações clínicas heterogêneas e os sintomas são muito parecidos com outras doenças neurodegenerativas, dificultando o diagnóstico (COSTA e JÚNIOR, 2018; ROVIROSA, 2019).

A Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) possui uma sintomatologia inespecífica, devido a isso o diagnóstico deve ser direcionado para pontos que possam sugerir diagnósticos diferenciais, a partir de uma anamnese bem feita com a identificação dos principais fatores de risco. Dentre esses fatores de risco, destacam-se: viagens para lugares com casos de Encefalite Espongiforme Bovina (EEB) popularmente conhecida como “doença da vaca louca”, ingestão de carne importada, especialmente de lugares com casos de EEB, casos semelhantes dentro da família, histórico cirúrgico. Com base nesses fatores, ficará mais fácil distinguir entre os 3 tipos de DCJ: a familiar, a adquirida e a esporádica e, portanto, facilitará a investigação da doença (PINTO, 2017; EDUARDO, KATSUYA e BASSIT, 2008; GONZALEZ et al., 2015).

Nesse sentido, o diagnóstico da DCJ deve ser norteado pela história pregressa do paciente e um exame neurológico de rotina bem feito baseado nos parâmetros: comportamento, habilidades motoras, engajamento cognitivo e vigilância, visão e clonias. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu alguns critérios de diagnósticos para

as formas de DCJ, entre eles incluem testes psíquicos, biópsia cerebral e métodos de imagem, sendo a biópsia cerebral considerada padrão-ouro para o diagnóstico. Também, métodos como a análise do líquido cerebral (pesquisa da proteína 14-3-3), a ressonância magnética e o eletroencefalograma devem ser considerados, uma vez que são menos invasivos que os demais. Somados, essas técnicas e exames auxiliam e facilitam a confirmação do diagnóstico, tendo por base as suspeitas clínicas do paciente e os fatores de risco (BRASIL, 2018; ROVIROSA, 2019; PINTO, 2017).

Em relação a ressonância magnética, estudos recentes demonstraram mudanças estruturais no cérebro devido à DCJ, principalmente do tipo esporádico e familiar, caracterizadas pelo aparecimento de fitas corticais e mudanças de difusão em locais subcorticais. Na DCJ, a partir da ressonância magnética ponderada por difusão (DWI), a hiperintensidade do córtex observada em DWI é considerada um marcador específico dessa doença, sendo muito útil para o diagnóstico (COHEN et al., 2015; IWASAKI, 2017).

Já a análise do líquido cerebral, que revela a presença da proteína 14-3-3, não deve ser utilizada como critério único para diagnóstico, uma vez que essa proteína também está presente no líquido em outras condições neuropatológicas, como o Alzheimer. Mas, em concordância com os outros métodos ou com a clínica típica da doença, a identificação da proteína 14-3-3 torna-se uma aliada, sendo um marcador para DCJ devido ao alto grau de especificidade e sensibilidade (PINTO, 2017; BRASIL, 2018).

Para diagnóstico da DCJ familiar ou genética, deve-se confirmar se o paciente possui mutação do gene PrP, manifestações neurológicas e/ou proteína do príon resistente à protease. E, ainda que possua alterações laboratoriais e de imagem semelhantes à DCJ esporádica, a DCJ familiar, principalmente as relacionadas a mutação E200K, possui algumas diferenças clínicas, dentre elas destacam-se convulsões, cefaleia, neuropatia periférica, paresia da supravisão do olhar e insônia (BRASIL, 2018; OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021).

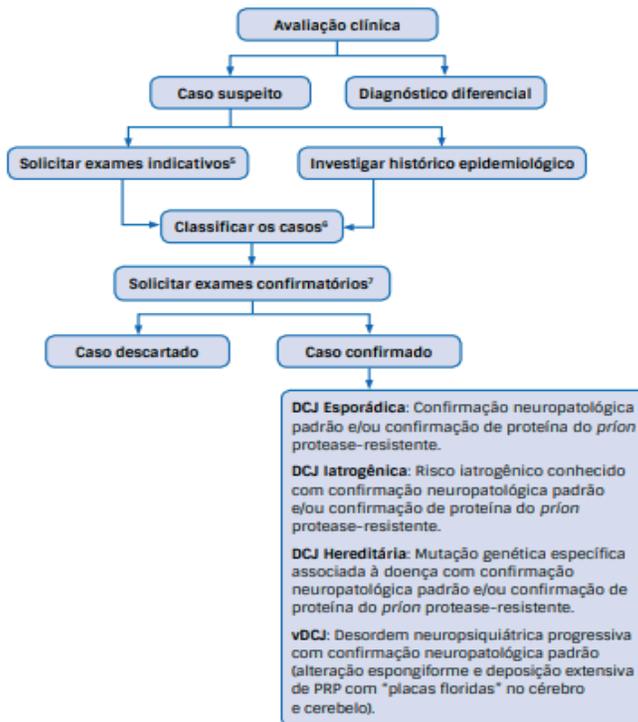
FIGURA 2

DCJ Esporádica	Confirmação neuropatológica padrão e/ou	-
DCJ Hereditária	Confirmação de proteína do <i>prion</i> protease-resistente (imunocitoquímica ou <i>Western-blot</i>) e/ou	com mutação reconhecida da PrP patogênica e parente de primeiro grau com DCJ definida ou provável
DCJ Iatrogênica	Presença de fibrilas positivas para PrPsc	com um risco iatrogênico reconhecido
vDCJ (nova variante)	Confirmação neuropatológica (alterações espongiiformes e deposição extensiva de PrP com formação de numerosas placas no córtex e no cerebelo).	e desordem neuropsiquiátrica progressiva

Confirmação de caso suspeito de Doença de Creutzfeldt-Jakob. **FONTE:** BRASIL. Ministério da Saúde. 2018.

FIGURA 3

Anexo G – Fluxo de Investigação da doença de Creutzfeldt-Jakob



Fluxo de investigação da Doença de Creutzfeldt-Jakob. **FONTE:** BRASIL. Ministério da Saúde. 2018.

TRATAMENTO

Em relação às terapias para o tratamento da Creutzfeldt-Jakob familiar, de acordo com o Ministério da Saúde, apesar dos estudos já realizados, ainda não foi evidenciado uma proposta eficaz que evite o avanço da doença e proporcione a sua cura. Desse modo, a morte de 90% dos pacientes que possuem tal patologia, ocorre, inevitavelmente, todo ano (BRASIL, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde, como se trata de uma doença extremamente fatal, o que os profissionais da saúde podem fazer pelos pacientes é evitar que eles sofram com os sintomas acarretados pela patologia, ou seja, proporcionar um tratamento de suporte, com medicamentos que evitem convulsões, espasmos musculares e crises de ansiedade (BRASIL, 2018).

Assim, fica claro a importância em garantir que estes últimos momentos de vida dos portadores de Creutzfeldt-Jakob familiar sejam menos dolorosos, o que torna indispensável o acolhimento e carinho tanto familiar, quanto profissional. Por fim, o Ministério da Saúde, impõe a necessidade de abordar as áreas físicas, nutricionais, psicológicas, educacionais e sociais do paciente, por meio de cuidado e atendimento domiciliar (PINTO, 2017; BRASIL, 2021).

PREVENÇÃO

Por não existir tratamento específico para a doença de Creutzfeldt-Jakob, em razão de não conseguir interromper a sua evolução fatal, o tratamento é paliativo, com objetivo de suporte e controle das complicações. No entanto, a prevenção de sua disseminação se faz essencial. (GOVEIA et al., 2006)

Outrossim, de acordo com o Boletim de Vigilância em Saúde, faz-se importante ações de vigilância ativa da DCJ em todo mundo, garantindo a identificação e a notificação dos casos. Com isso, traz-se melhores respostas para a transmissão e identificação de controle e prevenção de melhores medidas sanitárias (COSTA et al., 2019).

Como a doença é, em geral, rapidamente progressiva, pacientes desenvolvem alta dependência, requerendo acompanhamento permanente. Assim, é essencial considerar as necessidades biopsicossociais dos pacientes e de seus familiares. (OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021).

Consequentemente, pelo Ministério da Saúde, a prevenção da DCJ está relacionada ao impedimento da entrada do vDCJ no Brasil. Assim, está proibido a importação de derivados do sangue humano de pessoas do Reino Unido, além da comercialização de carne bovina de regiões que apresentem casos de EEB autóctones (BRASIL, 2021).

REFERÊNCIAS

1. BAGYINSZKY, Eva et al. **Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases**. *Neuropsychiatric disease and treatment*, p. 2067-2085, 2018.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica dos casos da doença de Creutzfeldt-Jakob, Brasil, 2005 a 2013**. *Boletim epidemiológico*. v. 47, n. 22, p. 1-6, 2016.
3. 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. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_doenca_creutzfeldt_jakob.pdf. Acesso em: 08/01/2022.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)**. Brasília, 2021.
5. BERTI, Vinício. **PRÍONS E DOENÇAS PRIÔNICAS: UMA REVISÃO**. In: *Colloquium Vitae*. ISSN: 1984-6436. p. 47-58, 2020.
6. COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA-JÚNIOR, Antonio Carlos Souza. **Prions: Uma revisão de suas propriedades bioquímicas e das características patológicas das encefalopatias espongiformes transmissíveis**. *Revista Arquivos Científicos (IMMES)*, v. 1, n. 1, p. 04-13, 2018.
7. COSTA, Dionísio Pacceli et al. **Boletim de vigilância em saúde**, 2019. Disponível em <<http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/boletim-de-vigilancia-em-saude-edicao-ano-ii-no-1-ago-2019/?wpdmdl=7146>>. Acesso em: 08/01/2022.
8. COHEN, Oren et al. **Familial Creutzfeldt–Jakob disease with the E200K mutation: longitudinal neuroimaging from asymptomatic to symptomatic CJD**. *Journal of neurology*, v. 262, n. 3, p. 604-613, 2015.
9. EDUARDO, Maria Bernadete de Paula; KATSUYA, Elizabeth Marie; BASSIT, Nídia Pimenta. **Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções**. In: *Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções*. p. 96-96, 2008.
10. FOUTZ, Aaron et al. **Valor diagnóstico e prognóstico da detecção de príons humanos no líquido cefalorraquidiano**. *Annals of neurology*, v. 81, n. 1, p. 79-92, 2017.
11. GONZÁLEZ, Guillermo et al. **Forma esporádica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: reporte de dos casos**. *Acta Neurológica Colombiana*, v. 31, n. 3, p. 291-298, 2015.
12. GAO, Li-Ping et al. **The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients**. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019.
13. GOVEIA, Vania Regina et al. **Recomendações para prevenção e controle da disseminação intra-hospitalar de príons: uma revisão bibliográfica**. *Rev. SOBECC*, p. 28-34, 2006.
14. IWASAKI, Yasushi. **Creutzfeldt-Jakob disease**. *Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*, v. 37, n. 2, p. 174-188, 2017.

15. KIM, Mee-Ohk et al. **Genetic CJD with a novel E200G mutation in the prion protein gene and comparison with E200K mutation cases.** Acta neuropathological Communications, v. 1, n. 80, p. 1-17, 2013.
16. MANDUJANO, Alejandra et al. **Fisiopatología de las enfermedades por priones.** Gaceta Médica de México, Ciudad de México, v. 142, n. 5, p. 399-406, 2006.
17. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. **Resolução SES/MG**, n. 760, 2006.
18. OLIVEIRA, Renato; DIAS, Marta; MARQUES, Inês Brás. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara.** Acta Médica Portuguesa, v. 34, n. 9, 2021.
19. PINTO, Amanda. **DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB: CASOS NOTIFICADOS E CONFIRMADOS NO ESTADO DE MINAS GERAIS ENTRE OS ANOS DE 2007 E 2016.** Revista Científica Fagoc Saúde, v. 2, n. 2, p. 35-42, 2017.
20. ROVIROSA, Luis. **Enfermedad por priones, encefalopatía espongiiforme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.** Revista médica de Chile, v. 147, n. 9, p. 1176-1183, 2019.
21. RINCÓN, Olga Lucía et al. **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico: síntomas neuropsiquiátricos seguidos de daño cognitivo progresivo: reporte de caso.** Medicina UPB, v. 27, n. 1, p. 59-63, 2008.