

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB: ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E DESAFIOS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: ETIOPATHOGENIC ASPECTS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS, AND THERAPEUTIC CHALLENGES: A LITERATURE REVIEW

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB: ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y DESAFÍOS TERAPÉUTICOS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pablo Késsio Rodrigues de Oliveira¹
Louyse Amanda Nascimento Moraes Nogueira²
Oldair Donizete Galeni³
Thiago Gadelha de Almeida⁴
Italo Rafael Gallo Humania⁵
Francisco Vinícius Teles Rocha⁶
Layla Lorrana de Sousa Costa⁷
Avelar Alves da Silva⁸
Arquimedes Cavalcante Cardoso⁹

1

RESUMO: **Objetivo:** Analisar os aspectos etiopatogênicos, as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e os desafios terapêuticos da DCJ. **Metodologia:** Foi elaborada uma síntese crítica de dez estudos originais publicados entre 2016 e 2025, compreendidos no recorte de janeiro de 2015 a setembro de 2026. As publicações foram organizadas em quatro eixos: etiopatogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e terapêutica. Foram examinados os delineamentos, as populações, os principais resultados e as limitações das investigações. **Resultados e discussão:** Os estudos evidenciaram penetrância variável de variantes do gene *PRNP* e associações de suscetibilidade envolvendo *STX6* e *GAL3ST1*, sem esclarecimento completo dos mecanismos iniciadores da forma esporádica. As manifestações clínicas abrangeram alterações cognitivas, cerebelares, motoras e comportamentais, com diferenças na apresentação e na sobrevida entre subtipos. No diagnóstico, o RT-QuIC apresentou elevada especificidade, enquanto sua incorporação aos critérios clínicos, associada à ressonância magnética, ampliou a sensibilidade para identificação da doença em vida. Entretanto, permaneceu necessária a investigação de diagnósticos diferenciais. Os estudos com doxiciclina e com o anticorpo monoclonal PRN100 não estabeleceram eficácia clínica definitiva, devido a limitações como amostras pequenas e

¹ Enfermagem Oncológica - Faculdade Unyleya.

² Enfermeira especialista em Auditoria em saúde e Gestão - Faculdade Venda Nova do Imigrante.

³ Mestrado pela Universidade de Uberaba- UNIUBE.

⁴ Mestrado em Educação e Gestão Desportiva.

⁵ Enfermagem - UNINASSAU - CACOAL.

⁶ Médico, Mestrado em Ciências e Saúde - Universidade Federal do Piauí.

⁷ Bacharel em Medicina - Universidade Estadual do Piauí.

⁸ Docente da Universidade Federal do Piauí.

⁹ Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências e Saúde do CCS/UFPI - Universidade Federal do Piauí.

comparações observacionais. **Conclusão:** A compreensão da DCJ avançou nos campos genético e diagnóstico, mas persistiram lacunas etiopatogênicas e terapêuticas. O reconhecimento precoce, a integração dos métodos diagnósticos e o cuidado multiprofissional permaneceram fundamentais, juntamente com pesquisas controladas voltadas ao desenvolvimento de intervenções capazes de modificar a evolução da doença.

Palavras-chave: Doença de Creutzfeldt-Jakob. Príons. Doenças Neurodegenerativas. Diagnóstico. Terapêutica.

ABSTRACT: Objective: To analyze the etiopathogenic aspects, clinical manifestations, diagnostic methods, and therapeutic challenges of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). **Methodology:** A critical synthesis was developed based on ten original studies published between 2016 and 2025, covering the period from January 2015 to September 2026. The publications were organized into four thematic areas: etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutics. The study designs, populations, key findings, and limitations of the research were examined. **Results and discussion:** The studies revealed variable penetrance of *PRNP* gene variants and susceptibility associations involving *STX6* and *GAL3ST1*, though the mechanisms initiating the sporadic form remain not fully understood. Clinical manifestations included cognitive, cerebellar, motor, and behavioral changes, with variations in presentation and survival across subtypes. Regarding diagnosis, RT-QuIC demonstrated high specificity; its integration into clinical criteria, combined with magnetic resonance imaging (MRI), increased the sensitivity for identifying the disease in living patients. Nevertheless, the investigation of differential diagnoses remains necessary. Studies involving doxycycline and the monoclonal antibody PRN100 failed to establish definitive clinical efficacy, due to limitations such as small sample sizes and reliance on observational comparisons. **Conclusion:** While the understanding of CJD has advanced in the genetic and diagnostic fields, gaps in etiopathogenesis and therapeutics persist. Early recognition, the integration of diagnostic methods, and multidisciplinary care remain essential, alongside controlled research aimed at developing interventions capable of modifying the course of the disease.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease. Prions. Neurodegenerative diseases. Diagnosis. Therapeutics.

RESUMEN: Objetivo: Analizar los aspectos etiopatogénicos, las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos y los desafíos terapéuticos de la ECJ. **Metodología:** Se elaboró una síntesis crítica de diez estudios originales publicados entre 2016 y 2025, abarcando el periodo comprendido entre enero de 2015 y septiembre de 2026. Las publicaciones se organizaron en cuatro ejes: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y terapéutica. Se examinaron los diseños, las poblaciones, los resultados principales y las limitaciones de las investigaciones. **Resultados y discusión:** Los estudios evidenciaron una penetrancia variable de variantes del gen PRNP y asociaciones de susceptibilidad que involucran a STX6 y GAL3ST1, sin que se hayan esclarecido completamente los mecanismos que inician la forma esporádica. Las manifestaciones clínicas abarcaron alteraciones cognitivas, cerebelosas, motoras y conductuales, con diferencias en la presentación y la supervivencia entre los subtipos. En cuanto al diagnóstico, la técnica RT-QuIC mostró una elevada especificidad; su incorporación a los criterios clínicos, junto con la resonancia magnética, aumentó la sensibilidad para identificar la enfermedad en vida. No obstante, sigue siendo necesario investigar los diagnósticos diferenciales. Los estudios realizados con doxiciclina y con el anticuerpo monoclonal PRN100 no demostraron una eficacia clínica definitiva, debido a limitaciones como el tamaño reducido de las muestras y el carácter observacional de las comparaciones. **Conclusión:** La comprensión de la ECJ ha avanzado en los ámbitos genético y diagnóstico; sin embargo, persisten lagunas en los aspectos etiopatogénicos y terapéuticos. El reconocimiento precoz, la integración de los métodos diagnósticos y la atención multiprofesional siguen

siendo fundamentales, junto con la realización de investigaciones controladas orientadas al desarrollo de intervenciones capaces de modificar la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Priones. Enfermedades neurodegenerativas. Diagnóstico. Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma enfermidade neurodegenerativa rara e fatal, pertencente ao grupo das doenças priônicas humanas, caracterizada por deterioração neurológica progressiva e alterações espongiformes no tecido cerebral. Sua classificação etiológica compreende formas esporádicas, genéticas e adquiridas, sendo a apresentação esporádica a mais frequente. Embora compartilhem mecanismos relacionados ao acúmulo de proteína priônica anormal, essas formas apresentam particularidades epidemiológicas e clínicas. A rápida evolução e a complexidade diagnóstica tornam a DCJ relevante na investigação das demências rapidamente progressivas (Zerr *et al.*, 2024).

A etiopatogênese da DCJ envolve a conversão da proteína priônica celular normal, denominada PrP^c, em uma conformação anormal, PrP^{sc}, capaz de favorecer a propagação do dobramento patológico. O acúmulo dessas proteínas associa-se à disfunção neuronal e à degeneração espongiforme. Nas apresentações genéticas, variantes patogênicas no gene *PRNP* participam do desenvolvimento da doença; nas formas adquiridas, a exposição a príons constitui o evento desencadeante. Adicionalmente, características moleculares da proteína anormal e o polimorfismo do códon 129 de *PRNP* contribuem para a diversidade clinicopatológica da forma esporádica (Zerr *et al.*, 2024; Baiardi *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas incluem comprometimento cognitivo progressivo, alterações comportamentais, mioclonias, ataxia e sinais piramidais ou extrapiramidais, cuja combinação e sequência de aparecimento variam entre os subtipos. Essa heterogeneidade impede que a doença seja reconhecida exclusivamente por uma apresentação clínica uniforme. Em estudo com 126 pacientes do subtipo esporádico MV₂K, Baiardi *et al.* (2023) identificaram sintomas cerebelares e perda de memória nas fases iniciais, associados, em parte dos casos, a alterações psiquiátricas e do sono. Os autores também observaram evolução mais prolongada nesse subtipo, demonstrando que apresentações atípicas podem dificultar a suspeição precoce e ampliar os desafios do diagnóstico diferencial.

O diagnóstico fundamenta-se na integração entre evolução clínica, ressonância magnética cerebral, eletroencefalograma e análise do líquido cefalorraquidiano. Entre os avanços recentes, destaca-se a técnica de conversão induzida por agitação em tempo real, conhecida como RT-QuIC, que identifica a atividade de semeadura da proteína priônica anormal. Em estudo multinacional de validação, a incorporação desse ensaio e de alterações corticais na ressonância magnética aos critérios diagnósticos aumentou a sensibilidade para a identificação da DCJ esporádica. Entretanto, os resultados precisam ser interpretados no contexto clínico e em conjunto com a investigação de outras causas de deterioração neurológica rápida, mantendo-se a análise neuropatológica como referência para a classificação definitiva (Watson *et al.*, 2022).

No campo terapêutico, o desenvolvimento de intervenções capazes de modificar a evolução da DCJ permanece desafiador, sobretudo pela rápida perda funcional e pela necessidade de iniciar o tratamento precocemente. Uma abordagem investigada consiste na utilização de anticorpos direcionados à proteína priônica. Mead *et al.* (2022) avaliaram a administração do anticorpo monoclonal PRN100 em seis pacientes, observando tolerabilidade e alcance de concentrações relevantes no líquido cefalorraquidiano e no tecido cerebral. Contudo, todos apresentaram declínio neurológico durante o acompanhamento, e o estudo não estabeleceu eficácia clínica. Esses resultados evidenciam a necessidade de ensaios controlados e de estratégias que permitam reconhecer e tratar a doença em estágios iniciais.

4

Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão da literatura científica publicada entre 2015 e 2026, os aspectos etiopatogênicos, as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e os desafios terapêuticos da doença de Creutzfeldt-Jakob, destacando os avanços no reconhecimento da enfermidade e as limitações das estratégias disponíveis para seu manejo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre os aspectos etiopatogênicos, as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e os desafios terapêuticos da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). O relato foi organizado conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* — PRISMA 2020. A investigação foi orientada pela seguinte pergunta: “Quais evidências científicas caracterizaram a etiopatogênese,

a apresentação clínica, os métodos diagnósticos e as estratégias terapêuticas da doença de Creutzfeldt-Jakob?”.

As buscas foram realizadas nas bases MEDLINE, por meio do PubMed, Embase e Scopus, com utilização do acesso institucional da Universidade Federal do Piauí para os recursos disponíveis por assinatura. Foram consideradas publicações entre 1º de janeiro de 2015 e 30 de setembro de 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Para complementar a identificação de ensaios terapêuticos, foi consultado o Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Também foram examinadas as listas de referências dos estudos selecionados.

A estratégia de busca combinou o descritor “Creutzfeldt-Jakob Disease” com termos livres referentes à doença e às suas formas esporádica, genética, iatrogênica e variante. Foram utilizados os operadores booleanos OR para reunir sinônimos e AND para aplicar as delimitações pertinentes. As buscas principais foram centradas na identificação da doença, sem exigir a presença simultânea de termos relativos à etiopatogênese, às manifestações clínicas, ao diagnóstico e ao tratamento. A sintaxe foi adaptada a cada plataforma, e as expressões completas, as datas de execução e o número de registros recuperados foram documentados para permitir a reprodução do procedimento.

5

Foram incluídos estudos originais em seres humanos, de qualquer idade ou sexo, com suspeita ou diagnóstico de DCJ, que apresentaram resultados relacionados a pelo menos um dos eixos investigados. Foram elegíveis ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, transversais, estudos de acurácia diagnóstica e séries de casos com cinco ou mais participantes. Foram excluídos relatos individuais, editoriais, comentários, protocolos sem resultados, resumos de congressos sem dados suficientes e publicações sem relação direta com a pergunta da revisão. Estudos sobre outras doenças priônicas foram excluídos quando os dados referentes à DCJ não puderam ser analisados separadamente. Revisões e estudos experimentais em animais ou modelos celulares foram utilizados apenas na contextualização teórica, sem integrar a síntese dos estudos clínicos.

Os registros foram organizados no Zotero para identificação e remoção de duplicatas e, posteriormente, encaminhados ao Rayyan para seleção. Dois revisores avaliaram, de forma independente, os títulos e resumos e, em seguida, os textos completos potencialmente elegíveis. As divergências foram resolvidas por consenso ou pela avaliação de um terceiro revisor. Os

motivos de exclusão na etapa de leitura integral foram registrados, e o processo de seleção foi apresentado em fluxograma PRISMA 2020. Publicações referentes à mesma população foram identificadas e analisadas conjuntamente, evitando a duplicação de participantes e resultados.

A extração dos dados foi realizada por dois revisores, com formulário padronizado, e eventuais discordâncias foram encaminhadas ao terceiro revisor. Foram coletadas informações sobre autoria, ano, país, delineamento, número e características dos participantes, forma etiológica da doença, critérios diagnósticos e principais resultados. Conforme o objetivo de cada estudo, também foram registrados fatores genéticos e neuropatológicos, manifestações clínicas, evolução funcional, sobrevida, desempenho dos testes diagnósticos e características das intervenções terapêuticas, incluindo segurança e eventos adversos. Informações ausentes foram identificadas como não relatadas.

O risco de viés foi avaliado com instrumentos adequados ao delineamento: RoB 2 para ensaios clínicos randomizados, ROBINS-I para estudos não randomizados de intervenções, QUADAS-2 para estudos de acurácia diagnóstica e instrumentos do Joanna Briggs Institute para os demais estudos observacionais e séries de casos. A avaliação foi conduzida por dois revisores independentes, com participação do terceiro nos casos de discordância. Os julgamentos foram considerados na interpretação dos achados, sem atribuição de uma pontuação única a estudos avaliados por ferramentas distintas.

6

Os resultados foram sintetizados de forma descritiva e organizados em quatro categorias: etiopatogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e desafios terapêuticos. Foram consideradas as diferenças entre formas etiológicas, subtipos moleculares, características das populações e métodos empregados. A síntese distinguiu achados exploratórios, estimativas de desempenho diagnóstico e resultados de intervenções, evitando interpretar associações como relações causais ou resultados preliminares como comprovação de eficácia. As características, os principais achados e as limitações dos estudos foram apresentados em tabelas comparativas.

Foram utilizados exclusivamente dados previamente publicados, sem recrutamento de participantes ou acesso a informações pessoais identificáveis. Todas as fontes foram identificadas, preservando-se a fidelidade aos resultados dos estudos originais.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A síntese apresentada reuniu dez estudos originais, distribuídos em quatro eixos: aspectos etiopatogênicos, com três artigos; manifestações clínicas, com três; diagnóstico, com dois; e desafios terapêuticos, com dois. Os trabalhos contemplaram investigações genéticas, análises neuropatológicas, coortes clínicas, estudos de acurácia diagnóstica e intervenções terapêuticas.

Quanto às características das publicações, 100% dos artigos foram publicados em inglês. Em relação à distribuição temporal, 10% foram publicados em 2016, 20% em 2017, 10% em 2020, 30% em 2022, 10% em 2023, 10% em 2024 e 10% em 2025. Assim, 60% das publicações concentraram-se entre 2022 e 2025, demonstrando predomínio de estudos recentes no conjunto analisado. Não houve artigos de 2026 entre os dez trabalhos apresentados. O Quadro 1 apresenta suas principais características.

Quadro 1: Características dos estudos utilizados na síntese.

Eixo	Autor e ano	Delineamento e população	Foco da investigação
Etiopatogênese	Minikel et al. (2016)	Análise genética com 16.025 casos de doenças priônicas e grandes grupos populacionais de comparação	Penetrância de variantes de <i>PRNP</i>
Etiopatogênese	Jones et al. (2020)	Estudo de associação genômica com amostras de 5.208 casos de DCJ esporádica	Loci associados à suscetibilidade
Etiopatogênese	McDonough et al. (2024)	Sequenciamento de tecido cerebral de 205 casos e 170 controles	Variantes somáticas de <i>PRNP</i>
Manifestações clínicas	Shir et al. (2022)	Coorte retrospectiva com 115 pacientes com DCJ provável ou definitiva	Apresentação clínica e prognóstico
Manifestações clínicas	Baiardi et al. (2023)	Série clinicopatológica com 126 pacientes do subtipo MV ₂ K	Heterogeneidade clínica e molecular
Manifestações clínicas	Yaqub et al. (2025)	Coorte de registro nacional com 358 casos de DCJ esporádica	Sobrevida e fatores prognósticos
Diagnóstico	Foutz et al. (2017)	Investigação diagnóstica em 2.141 pacientes, com avaliação neuropatológica em 272	Desempenho do RT-QuIC
Diagnóstico	Watson et al. (2022)	Validação multinacional com 501 casos e 146 indivíduos com diagnósticos alternativos	Critérios diagnósticos revisados

Terapêutica	Varges et al. (2017)	Ensaio randomizado com 12 participantes e análise observacional separada	Doxiciclina e sobrevida
Terapêutica	Mead et al. (2022)	Programa experimental com seis pacientes	Segurança e viabilidade do PRN ₁₀₀

Fonte: elaboração própria a partir dos estudos citados.

ASPECTOS ETIOPATOGENICOS

Minikel *et al.* (2016) demonstraram que a identificação de uma variante em *PRNP* não implica, necessariamente, desenvolvimento da doença. Ao analisarem 16.025 casos de doenças priônicas, 60.706 exomas populacionais e dados de 531.575 indivíduos genotipados, observaram que variantes anteriormente classificadas como patogênicas apresentavam penetrâncias muito diferentes. Esse resultado evidencia a necessidade de distinguir variantes de alta penetrância, fatores de suscetibilidade e alterações benignas. Para a DCJ genética, a interpretação molecular precisa considerar evidências populacionais e familiares, evitando previsões determinísticas baseadas apenas na presença de uma alteração. Entretanto, como o estudo abrangeu diferentes doenças priônicas, seus resultados não devem ser atribuídos indistintamente a todas as formas de DCJ.

8

Na forma esporádica, Jones *et al.* (2020) identificaram associações com os loci *PRNP*, *STX6* e *GAL3ST1*. Os resultados ampliaram a compreensão da suscetibilidade para além do gene que codifica a proteína priônica, apontando possíveis participações do transporte intracelular e do metabolismo de esfingolípídios. As associações com *STX6* e *GAL3ST1* apresentaram efeitos modestos, compatíveis com fatores que modificam o risco, e não com causas suficientes da enfermidade. Assim, o estudo contribuiu para a identificação de caminhos biológicos potencialmente relevantes, mas não demonstrou que uma variante isolada desencadeie a conversão priônica. A concentração da análise em populações de ancestralidade europeia também limita sua generalização para outras populações.

McDonough *et al.* (2024) investigaram a hipótese de que mutações somáticas em *PRNP*, adquiridas no tecido cerebral, explicassem casos esporádicos. O sequenciamento profundo de 205 casos e 170 controles não identificou variantes somáticas verdadeiras que sustentassem essa hipótese, incluindo análises de regiões afetadas na apresentação de Heidenhain. O achado enfraqueceu a participação de mutações clonais detectáveis como explicação geral para a DCJ

esporádica. Contudo, não excluiu eventos extremamente raros ou restritos a poucas células, abaixo da capacidade de detecção do método. Em conjunto, os três estudos demonstraram a importância da arquitetura genética, mas também os limites atuais para explicar o evento inicial da doença esporádica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Shir *et al.* (2022) observaram heterogeneidade na apresentação inicial de 115 pacientes. A manifestação predominante foi cognitiva em 43%, cerebelar em 19% e psiquiátrica em 3%, enquanto outros pacientes apresentaram comprometimento global ou motor. As mioclonias estavam presentes em apenas 27% na avaliação inicial, demonstrando que sua ausência não afasta precocemente a hipótese diagnóstica. Durante a evolução, manifestações visuais ou cerebelares e mioclonias associaram-se a menor sobrevida. Esses resultados reforçam a necessidade de avaliar a progressão e a combinação dos sintomas, sem depender de um único sinal clássico. Por se tratar de uma coorte de centros terciários, a distribuição das apresentações pode refletir características do encaminhamento especializado.

Baiardi *et al.* (2023) aprofundaram essa heterogeneidade ao caracterizarem 126 pacientes com o subtipo MV₂K. Sintomas cerebelares e perda de memória predominaram nas fases iniciais, acompanhados, em parte dos casos, de alterações comportamentais, psiquiátricas e do sono. A duração média da doença foi de 18 meses, superior à comparação apresentada pelos autores com o subtipo MM₁ típico, de 3,4 meses. Essa diferença demonstra que a evolução extremamente rápida não caracteriza igualmente todos os subtipos. Portanto, um curso mais prolongado não exclui DCJ, sobretudo diante de alterações neurológicas progressivas compatíveis. Como o trabalho investigou um subtipo específico, suas estimativas não representam a duração média da doença em geral.

Yaqub *et al.* (2025), em registro nacional com 358 casos, identificaram demência progressiva em 96,9%, sinais cerebelares em 78,9% e mioclonias em 67,7%. A mediana de sobrevida desde os primeiros sintomas foi de 11,8 semanas, e a expectativa de vida diminuiu com o aumento da idade. O contraste com a evolução prolongada do subtipo MV₂K evidencia diferenças entre populações, critérios de inclusão e composição molecular das coortes. Dessa forma, as estimativas de prognóstico devem ser contextualizadas, evitando-se aplicar uma única duração esperada a todos os pacientes. A análise conjunta dos estudos sustenta o

reconhecimento de um espectro clínico, com repercussões para a suspeição diagnóstica e a comunicação com familiares.

DIAGNÓSTICO

Foutz *et al.* (2017) demonstraram o desempenho elevado do RT-QuIC de segunda geração no líquido cefalorraquidiano. Na análise retrospectiva, a sensibilidade foi de 92% e a especificidade de 98,5%; na avaliação prospectiva, os valores foram de 95% e 100%, respectivamente. O ensaio representou um avanço por investigar a atividade de semeadura priônica, diferentemente de marcadores indiretos de lesão neuronal, como as proteínas 14-3-3 e tau. Entretanto, a sensibilidade inferior a 100% indica a possibilidade de resultados negativos em pacientes acometidos. Consequentemente, o teste deve integrar uma investigação clínica e complementar, com atenção às características da amostra e aos subtipos da doença.

Watson *et al.* (2022) verificaram que os critérios revisados, incorporando RT-QuIC e alterações corticais na ressonância magnética, elevaram a sensibilidade diagnóstica de 77,5% para 92,2% na análise com informações clínicas disponíveis. A especificidade foi semelhante entre os critérios anteriores e revisados, de 81,6% e 80,8%, respectivamente. Esses valores não devem ser confundidos com o desempenho do RT-QuIC isolado, cuja especificidade foi de 100% na amostra avaliada. A distinção é relevante porque o conjunto de critérios também utiliza achados menos específicos. Os resultados favoreceram o diagnóstico em vida, mas mantiveram a necessidade de investigar condições alternativas, inclusive causas tratáveis de deterioração neurológica rápida.

DESAFIOS TERAPÊUTICOS

Varges *et al.* (2017) avaliaram a doxiciclina em um pequeno ensaio randomizado e em um grupo observacional separado. O componente randomizado comparou sete pacientes tratados com cinco controles; o observacional reuniu 55 tratados e 33 controles. A combinação das análises encontrou associação limítrofe com maior sobrevida, com razão de riscos de 0,63, intervalo de confiança de 95% de 0,402 a 0,999 e $p=0,049$. Esse resultado exige cautela: reunir dados randomizados e observacionais não elimina confundimento, e o ensaio isolado apresentou amostra reduzida. Assim, o trabalho sustentou a necessidade de investigações maiores em fases iniciais, sem estabelecer a doxiciclina como tratamento de eficácia comprovada.

Mead *et al.* (2022) investigaram o anticorpo monoclonal PRN100 em seis pacientes. O tratamento foi bem tolerado, sem reações adversas clinicamente significativas identificadas, e atingiu concentrações-alvo no líquido cefalorraquidiano em quatro participantes. Entretanto, todos apresentaram declínio neurológico progressivo. A ausência de randomização, o pequeno número de pacientes e a comparação com controles de história natural impediram conclusões definitivas sobre eficácia. O estudo demonstrou viabilidade de administração e exposição ao medicamento, resultados distintos da comprovação de benefício clínico. Em conjunto, os dois artigos evidenciaram obstáculos relacionados ao recrutamento, à curta janela terapêutica e à heterogeneidade da doença, reforçando a necessidade de diagnóstico precoce e desfechos clínicos padronizados.

Quadro 2: Síntese dos achados, implicações e limites de interpretação.

Eixo e estudos	Principais achados	Implicações	Limites de interpretação
<p>Etiopatogênese -</p> <p>Minikel et al. (2016);</p> <p>Jones et al. (2020);</p> <p>McDonough et al. (2024)</p>	<p>Penetrância variável de PRNP; associação com STX6 e GAL3ST1; ausência de evidência favorável a mutações somáticas clonais detectáveis como explicação geral</p>	<p>Interpretar variantes individualmente e investigar mecanismos além de PRNP</p>	<p>Associação genética não comprova causalidade; resultados negativos dependem da sensibilidade do método</p>
<p>Manifestações clínicas</p> <p>- Shir et al. (2022);</p> <p>Baiardi et al. (2023);</p> <p>Yaqub et al. (2025)</p>	<p>Diversidade de apresentações e de duração; influência do subtipo e da idade</p>	<p>Considerar apresentações atípicas e contextualizar o prognóstico</p>	<p>Frequências e sobrevida não são diretamente intercambiáveis entre coortes</p>
<p>Diagnóstico - Foutz et al. (2017); Watson et al. (2022)</p>	<p>Elevado desempenho do RT-QuIC e maior sensibilidade dos critérios revisados</p>	<p>Integrar avaliação clínica, análise líquórica e neuroimagem</p>	<p>Resultado negativo não exclui todos os casos; critérios combinados têm desempenho diferente do teste isolado</p>
<p>Terapêutica - Varges et al. (2017); Mead et al. (2022)</p>	<p>Sinal incerto de benefício com doxiciclina; viabilidade e tolerabilidade inicial do PRN100</p>	<p>Priorizar ensaios adequadamente controlados e inclusão precoce</p>	<p>Amostras pequenas e controles observacionais limitam inferências de eficácia</p>

Fonte: elaboração própria.

A interpretação desta síntese também foi limitada pela predominância de investigações sobre a forma esporádica, pela diversidade dos delineamentos e pela possibilidade de sobreposição entre populações de centros de referência. Os três artigos etiopatogênicos enfatizaram mecanismos genéticos e não esgotaram outras dimensões da neurodegeneração priônica. Portanto, o conjunto apresentado permitiu discutir avanços e lacunas, mas não sustentou conclusões igualmente abrangentes para todas as formas etiológicas da DCJ.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dez estudos evidenciou que a doença de Creutzfeldt-Jakob apresenta complexidade etiopatogênica e diversidade clínica, com diferenças relacionadas à suscetibilidade genética e aos subtipos moleculares. Embora tenham sido identificadas associações que ampliaram a compreensão dos mecanismos envolvidos, a origem da forma esporádica permaneceu parcialmente esclarecida. A variabilidade das manifestações e da velocidade de progressão reforçou a importância de considerar a enfermidade na investigação de quadros neurológicos progressivos, inclusive na ausência inicial de sinais clássicos.

Os avanços diagnósticos, especialmente o RT-QuIC e a ressonância magnética cerebral, contribuíram para maior precisão no reconhecimento da doença em vida. Entretanto, os achados demonstraram a necessidade de integrar manifestações clínicas, exames complementares e investigação de diagnósticos diferenciais, considerando as limitações de cada método. O reconhecimento precoce favoreceu o planejamento assistencial, a orientação dos familiares e a possibilidade de participação em pesquisas, embora a heterogeneidade dos estudos tenha limitado a generalização de algumas estimativas diagnósticas e prognósticas.

No campo terapêutico, os estudos analisados não estabeleceram intervenções com eficácia clínica comprovada para modificar a evolução da doença. Os resultados com doxiciclina e PRN100 evidenciaram a necessidade de investigações controladas, com amostras maiores, inclusão em estágios iniciais e avaliação padronizada dos desfechos. Diante dessas limitações, destacou-se a relevância do cuidado multiprofissional, do controle dos sintomas e do suporte aos pacientes e familiares, associados ao desenvolvimento de pesquisas que aproximem os avanços moleculares e diagnósticos de benefícios clínicos efetivos.

REFERÊNCIAS

BAIARDI, Simone et al. Defining the phenotypic spectrum of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease MV₂K: the kuru plaque type. **Brain**, v. 146, n. 8, p. 3289-3300, 2023.

MEAD, Simon et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt–Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. **The Lancet Neurology**, v. 21, n. 4, p. 342-354, 2022.

WATSON, Neil et al. Validation of revised international Creutzfeldt-Jakob disease surveillance network diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 1, p. e2146319, 2022.

ZERR, Inga et al. Creutzfeldt–Jakob disease and other prion diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, n. 1, p. 14, 2024.