

NOTA TÉCNICA

[imagem de acordo com o boletim]

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

Nº 01

22/03/2023



CEARÁ
GOVERNO DO ESTADO
SECRETARIA DA SAÚDE

APRESENTAÇÃO

Governador do Estado do Ceará
Elmano de Freitas da Costa

Secretária da Saúde do Ceará
Tânia Mara Silva Coelho

Secretário Executivo de Vigilância em Saúde
Antônio Silva Lima Neto

Elaboração/ Revisão

Amarília Correia
Emanuelle Mateus Torres
Evelyne Rodrigues Feitoza
Iva Maria Lima Araújo Melo
Juliana Alencar Moreira Borges
Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante
Osmar José do Nascimento
Tatiana Cisne Souza

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (Sesa), por meio da Célula de Vigilância Epidemiológica (Cevep), da Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde (Covep), vem, por meio desta Nota Técnica, vem ALERTAR profissionais de saúde que se mantenham sensíveis na identificação de casos de Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) e ORIENTAR quanto às medidas de vigilância da doença.



CEARÁ
GOVERNO DO ESTADO

SECRETARIA DA SAÚDE

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) humana, caracterizada por disfunção cerebral progressiva que, inevitavelmente, leva à morte.

Embora as manifestações clínicas sejam amplas, o quadro clínico típico consiste em demência progressiva (até dois anos), associada a outros sinais e sintomas, como: ataxia, distúrbios visuais e cerebelares, espasmos musculares (mioclonia) e alterações no comportamento. O período de incubação pode prolongar-se por até 30 anos, mas a evolução ao óbito geralmente ocorre entre seis meses e dois anos do início dos sintomas (média de cinco meses).

Existem quatro formas conhecidas de DCJ: esporádica, hereditária, iatrogênica e a nova variante (vDCJ). Aproximadamente 84% dos casos ocorrem de maneira esporádica, sem padrão de transmissibilidade reconhecível. De 10% a 15% dos casos desenvolvem a DCJ hereditária devido a mutações do gene (PRNP) da proteína priônica. A forma iatrogênica é muito rara (menos de 6% dos casos) e resulta da transmissão acidental via equipamentos cirúrgicos contaminados ou por meio de transplantes de córnea ou meníngeos (dura-máter) ou pela administração de hormônios de crescimento extraídos de hipófise de cadáveres.

A vDCJ é transmitida pelo consumo de carne de gado ou derivados contaminados com a Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) – conhecida popularmente como “Doença da Vaca Louca” –, com registro em diversos países. A vDCJ acomete predominantemente pessoas jovens (com idade média de 28 anos no momento do óbito), que inicialmente apresentam sintomas psiquiátricos inespecíficos e sensoriais (disestesias e parestesias), seguidos por outros sinais e sintomas neurológicos e comprometimento cognitivo progressivo.

No Brasil, a vigilância da DCJ é coordenada pela Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT), do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (CGDT/DEVIT/ SVS/MS), desde 2005, e integra a **Lista das Doenças de Notificação Compulsória**, definida pela Portaria GM/MS Nº 217, de 1º de março de 2023.

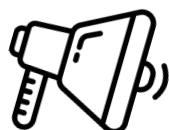
2 DEFINIÇÃO DE CASO

2.1 Caso Suspeito

Demência progressiva (até dois anos) com, pelo menos, dois dos seguintes sintomas: mioclonias; 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.

2.2 Caso Confirmado

DCJ Esporádica	Confirmação neuropatológica padrão e/ou	-
DCJ Hereditária	Confirmação de proteína do <i>príon</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



O caso pode ser classificado como possível, provável e definitivo, mas a confirmação final só pode ser feita por meio da necropsia com a análise neuropatológica de fragmentos do cérebro.

2.3 Caso inconclusivo

- Caso suspeito sem a realização de exame neuropatológico que evoluiu ao óbito em até dois anos da data de início de sintomas; ou
- Caso suspeito com a realização de exames inespecíficos que não evoluiu a óbito em até dois anos da data de início de sintomas.

2.4 Caso descartado

Caso com outro diagnóstico confirmado por exame clínico e laboratorial ou que não atenda aos critérios acima; ou Caso suspeito que não evoluiu ao óbito após dois anos da data de início dos sintomas.

3 CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS

3.1 DCJ Esporádica

Possível

- » Demência progressiva; e
- EEG não característico ou não realizado.
- » Duração dos sinais e sintomas menor que dois anos até o óbito; e
- Pelo menos duas das quatro manifestações clínicas: mioclonia, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal/extrapiramidal, mutismo acinético.

Provável¹

- » Demência progressiva; e
- Pelo menos duas das quatro manifestações clínicas: mioclonia, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal/ extrapiramidal, mutismo acinético; e
- EEG típico durante a doença de qualquer duração; e/ ou
- Líquor positivo para a proteína 14-3-3 e duração clínica menor do que dois anos até o óbito.

¹Na ausência de um diagnóstico alternativo identificado pela anamnese médica de rotina.

Definida

- » Confirmação neuropatológica padrão; e/ ou
- Confirmação de proteína do príon protease-resistente (imunocitoquímica ou Western-blot) e/ ou presença de fibrilas positivas para PrPsc.

3.2 DCJ Iatrogênica

Provável

- » Síndrome cerebelar progressiva em receptores de hormônios da hipófise;
- DCJ provável com risco iatrogênico conhecido.

Definida

- » DCJ com um risco iatrogênico reconhecido.

3.3 DCJ Hereditária

Provável

- » DCJ provável ou definida, com existência de parente de primeiro grau portador da doença.
- » Transtorno neuropsiquiátrico progressivo, com mutação genética específica associada à doença.

Definida

- » DCJ definida com mutação reconhecida da PrP patogênica e DCJ definida ou provável em parente de primeiro grau.

3.4 vDCJ

Para a classificação dos casos, deve ser considerado o conjunto de critérios dos grupos descritos:

Grupo I

- a. Desordem neuropsiquiátrica progressiva.
- b. Duração da doença maior que seis meses.
- c. Investigação de rotina não sugere diagnóstico alternativo.
- d. Sem história de potencial exposição iatrogênica.
- e. Nenhuma evidência de DCJ hereditária.

Grupo II

- a. Sinais e sintomas psiquiátricos precoces (depressão, ansiedade, apatia, isolamento, confusão mental).
- b. Sinais e sintomas sensoriais dolorosos e persistentes, inclusive disestesias.
- c. Ataxia.
- d. Mioclonias ou coreia ou distonias.
- e. Demência.

Grupo III

- a. EEG não mostra a aparência típica de DCJ esporádica (complexos periódicos generalizados, aproximadamente um por segundo) ou EEG não realizado.
- b. Demonstra a presença de hipersinal simétrico no pulvinar do tálamo (relacionado à intensidade de sinal de outros núcleos de massa cinzenta profunda e massa cinzenta cortical).

Grupo IV

- a. Biópsia de tonsila cerebelar positiva (não recomendada de rotina ou em casos com EEG típico de DCJ esporádica, porém útil em casos suspeitos em que as características clínicas são compatíveis com vDCJ e nos quais a IRM não mostrou o hipersinal pulvinar bilateral).

Possível

- » Grupo I mais quatro dos cinco sinais ou sintomas do Grupo II mais o item A do Grupo III.

Provável

- » Grupo I mais quatro dos cinco sinais ou sintomas do Grupo II mais os itens A e B do Grupo III; ou
- » Grupo I e item A do Grupo IV.

Definida

- » Item A do Grupo I e confirmação neuropatológica de vDCJ (alterações espongiiformes e deposição extensiva de PrP com numerosas placas no córtex e no cerebelo).

4 NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

A identificação do caso suspeito de DCJ, em virtude das características clínicas da doença, normalmente ocorre nos serviços de assistência de média e alta complexidade. A partir da identificação do caso, deve ser feita a notificação pelo profissional ou serviço de saúde (público ou privado) que suspeitar da doença, por meio do preenchimento da Ficha de Notificação/Investigação da DCJ no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e do envio à vigilância epidemiológica local, conforme o fluxo de notificação da doença.

Na ausência de área técnica responsável especificamente pela vigilância da DCJ nas Secretarias Estaduais de Saúde, os casos suspeitos devem ser informados ao Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (Cievs).



A Ficha de Notificação da DCJ, bem como as informações necessárias para o encerramento do caso, deverão ser enviadas à COVEP/CEVEP/GT ZOONOSES/SESA pelo e-mail:
[<zoonoses@saude.ce.gov.br>](mailto:zoonoses@saude.ce.gov.br)

A investigação clínica deve ser realizada por profissional médico (preferencialmente especialista – neurologista, infectologista ou psiquiatra) e o quadro clínico deve ser investigado para identificar os sinais e sintomas típicos da doença, bem como para realizar o diagnóstico diferencial e descartar outras doenças com demência, como encefalites e meningites crônicas. Alguns exames de imagem são indicativos para a suspeita de DCJ (eletroencefalografia, ressonância magnética de crânio e tomografia computadorizada) e auxiliam na investigação clínica para a classificação dos casos.

4.1 Procedimentos para a Investigação epidemiológica

Devem ser considerados alguns fatores importantes relacionados às formas da DCJ:

- ✓ Viagens ao exterior, em especial a países com histórico de casos de EEB;
- ✓ Consumo de carne ou derivados importados desses países e ter idade inferior a 65 anos para a forma vDCJ (média de 26 a 65 anos);
- ✓ Existência de casos semelhantes na família, em parentes de primeiro grau;
- ✓ Antecedentes de realização de cirurgias com enxertos de dura-máter, transplante de córnea, uso invasivo de eletrodos, tratamento com hormônios da hipófise procedentes de cadáveres humanos para a forma iatrogênica;
- ✓ Ausência do padrão de transmissibilidade para a forma esporádica.

4.2 Procedimentos para a Investigação Laboratorial

Durante os estágios iniciais da doença, os pacientes suspeitos de DCJ que desenvolvem doenças intercorrentes podem necessitar dos mesmos tipos de procedimentos diagnósticos que outros pacientes internados (exames oftalmoscópicos, endoscopia, cateterização vascular ou urinária e testes de função cardíaca ou pulmonar), além dos testes hematológicos e bioquímicos. Esses procedimentos podem ser conduzidos seguindo as medidas de precaução padrão de biossegurança. Amostras de sangue de pacientes com DCJ não são consideradas infecciosas e não exigem precauções diferenciadas para a coleta.

O exame de proteína 14-3-3, que demanda manipulação cautelosa na coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR), é preconizado por ser um importante marcador para DCJ, com positividade em 90% dos casos. A análise genética também é recomendada para investigação de mutações em casos de DCJ hereditária, sendo necessário previamente consentimento por escrito (Anexo L) e aconselhamento da família.

Contudo, os exames neuropatológicos ainda são essenciais para o diagnóstico definitivo da DCJ e requerem a realização de biopsia ou necropsia.

4.3 Procedimentos para a Investigação do Óbito

A causa do óbito por DCJ deve ser definida com a obtenção da confirmação neuropatológica padrão, e/ou a confirmação de proteína do príon (PrPsc) – Proteinaceous infectious particles – protease-resistente (imunocitoquímica ou Western-blot), e/ou presença de fibrilas positivas para PrPsc. O técnico ou profissional responsável pela investigação do óbito deve analisar os dados informados na Declaração de Óbito (DO), cuja causa passível de investigação seja “ÓBITO POR DCJ”.

As informações registradas na Ficha de Notificação/ Conclusão do Sinan e na Ficha de Investigação da doença de Creutzfeldt-Jakob devem ser analisadas para contribuir com a definição da causa básica do óbito. Esses instrumentos darão ao médico subsídios e respaldo necessários para a emissão da DO em casos de óbitos domiciliares e óbitos sem assistência médica, além de colaborar na investigação dos óbitos com causa mal definida de DCJ.

O profissional médico certificador que examinará as fichas e as informações adicionais deverá preencher a “CONCLUSÃO DA INVESTIGAÇÃO”.

5 VIGILÂNCIA DO ÓBITO

Considerando se tratar de uma doença de notificação compulsória com alto impacto na saúde pública, e considerando os riscos de biossegurança inerentes à sua investigação, a Direção do Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado (SVO-RF) elabora o seguinte protocolo de Autópsia Minimamente Invasiva para a investigação desses óbitos.

5.1 Regulação e Indicação de Necropsia

Sempre que o SVO-RF for acionado para investigação de um óbito com suspeita de DCJ, seja um óbito domiciliar ou de unidade de saúde, deverá ser indicada a realização de **AUTÓPSIA MINIMAMENTE INVASIVA (AMI)**.

O médico regulador do SVO-RF deverá desestimular qualquer intenção do médico assistente de emitir a DO sem a devida investigação deste agravo de notificação compulsória, ajudando-o a sensibilizar os familiares acerca da importância de realização do exame para confirmação diagnóstica.

Como forma de facilitar a autorização do procedimento, cabe salientar à família que na AMI não será feita a abertura das cavidades, bem como não será extraído qualquer órgão do falecido. E embora o corpo deva ser armazenado em saco cadavérico impermeável, não haverá contra-indicações ao velório, sepultamento ou cremação.

5.2 Orientações para Transporte do Corpo

O médico regulador deverá informar aos profissionais da unidade de saúde e aos agentes funerários:

- Se, durante o atual internamento, o paciente tiver sido submetido a procedimentos invasivos do Sistema Nervoso Central (como neurocirurgia ou punção lombar), com a possibilidade de extravasamento de material líquido ou cerebral, o corpo deverá ser **OBRIGATORIAMENTE** transportado em saco cadavérico impermeável.
- Caso não tenha sido submetido a tais procedimentos, não há risco considerável de transmissão, e o corpo não é obrigado a ser transportado em saco cadavérico impermeável, mas, ainda assim, **recomenda-se tal ação**.

5.3 Chegada do Corpo ao SVO e Exame Externo

Caso o corpo não tenha sido enviado em saco cadavérico impermeável, ou caso o saco impermeável não seja transparente, o corpo deverá ser deslocado para um saco cadavérico impermeável e transparente apropriado para a realização da AMI, o qual já se encontra disponível no SVO-RF.

O médico clínico deverá fazer um exame externo sucinto. Se possível, o médico clínico deverá evitar a mobilização excessiva e a retirada do corpo de dentro do saco cadavérico, desde que isso não impeça a constatação de morte real e o descarte de lesões suspeitas.

5.4 Realização da Autópsia Minimamente Invasiva (AMI)

Para a realização da AMI, o corpo deverá estar acondicionado em saco cadavérico impermeável e transparente, e as punções deverão ser realizadas por meio de furos neste saco (Figura 1). Tais furos deverão ser selados com fita adesiva após a retirada das agulhas.

O número de pessoas na sala de necropsia deverá ser restrito ao mínimo possível, sendo recomendado um patologista e um técnico de necropsia para a realização da AMI, e um circulante para auxílio com material de fora da AMI.

Enquanto o circulante poderá usar equipamentos de proteção individual (EPIs) padrão para necropsias comuns, o patologista e o técnico de necropsia deverão usar EPIs específicos (Figura 1), que incluem: macacão impermeável; luvas cirúrgicas (no mínimo três pares sobrepostos); máscara N95; protetor facial (*face shield*); opcionalmente, pode-se vestir capote de tecido por cima do macacão.

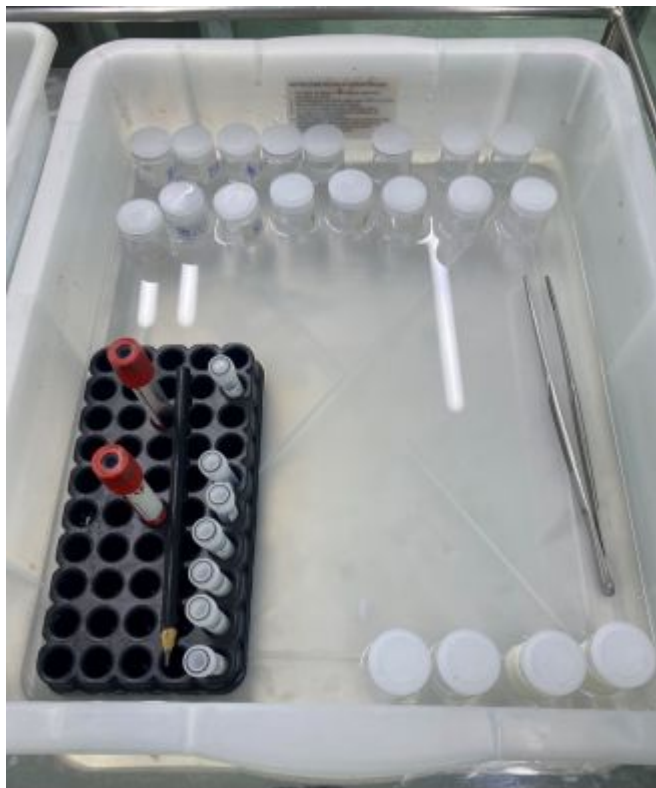
Figura 1. Realização de Autópsia Minimamente Invasiva



Fonte: SVO-RF, 2023.

Os instrumentos cirúrgicos a serem utilizados na AMI, bem como os frascos que receberão as amostras biológicas, deverão ficar acondicionados em recipiente contendo hipoclorito de sódio com cerca de um centímetro de altura (Figura 2).

Figura 2. Instrumentos cirúrgicos e frascos para as amostras



Fonte: SVO-RF, 2023.

As amostras biológicas deverão ser colocadas nos frascos apropriados (Figura 3) contendo a identificação do material colhido. Estes frascos serão acondicionados em um pote maior e transparente (Figura 4), que deverá conter a identificação completa requisitada pelo Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN (incluindo número do prontuário, nome e data de nascimento do paciente, nome do médico da coleta, data e hora da coleta, e material coletado). Este pote, por sua vez, será colocado em um saco branco leitoso com sinalização de infectante e que também deverá ter a mesma identificação completa (Figura 5).



Figura 3. Frascos para amostras biológicas

- Vacutainer (tampa vermelha): para amostras a fresco (incluindo líquor);
- Frasco com formol (tampa branca): para amostras a serem fixadas.

Nestes frascos basta a identificação do material (p. ex: cérebro ou líquor)

Deverão ser manipulados pelos participantes da AMI (patologista e técnico de necropsia).



Figura 4. Pote onde serão colocados os frascos com amostras biológicas da figura anterior.

Deve conter identificação completa (ausente nesta foto)

Deverão ser manipulados pelo circulante ou outros auxiliares não participantes da AMI.



Figura 5. Visão final do material a ser enviado ao LACEN.

Observar identificação completa, tanto no saco como no pote em seu interior.

Deverão ser manipulados pelo circulante ou outros auxiliares não participantes da AMI.

5.5 Material a Ser Coletado e Enviado ao LACEN

No momento da elaboração deste protocolo, os exames que são realizados para investigação de DCJ são:

- Pesquisa da proteína 14-3-3 em **líquor**;
- Histopatológico e imunohistoquímico em **amostras de cérebro fixados em formol**.

Estas devem ser armazenadas e transportadas em duas embalagens separadas.

Outras amostras biológicas (como, por exemplo, sangue ou biópsias dos outros órgãos, fixados ou a fresco) podem ser coletadas, desde que haja a confirmação prévia de recebimento e processamento destas amostras pelo LACEN ou outro laboratório conveniado.

Por fim, lembramos que as amostras deverão ser encaminhadas ao LACEN junto da ficha de notificação do Sinan.

5.6 Descarte de Material Usado na Necropsia

Utensílios plásticos descartáveis deverão ser descartados em sacos plásticos brancos de material infectante, se necessário com vários sacos dentro de outros sacos, sendo identificados como usados na DCJ.

O instrumental cirúrgico (pinças, tesouras, etc.), agulhas e fios-guia da AMI e demais equipamentos não descartáveis deverão ficar imersos em hipoclorito por uma hora; depois, enxaguado com água, seguido da limpeza padrão.

A limpeza da sala de necropsia, das macas e mesas de apoio deverá ser feita com abundante hipoclorito de sódio, seguido de limpeza de rotina.

O próprio saco cadavérico deverá ter sua superfície externa lavada com hipoclorito de sódio antes de ser entregue à família.

5.7 Orientações Familiares Após Necropsia

Quando o crânio é aberto ou há vazamento de LCR, e as suturas não são suficientes para controlar completamente o vazamento, o saco para o transporte do cadáver deve ser forrado com materiais para absorver qualquer fluido e, só depois, o corpo deve ser removido. Por garantia, a urna fúnebre deve ser revestida por material impermeável.

Não deve ser proibida a abertura do caixão para visualização. No entanto, se uma necropsia for realizada, os familiares devem ser aconselhados a evitar o contato com o corpo.

Não há requisitos especiais para a cremação ou sepultamento dos pacientes que evoluíram ao óbito com suspeita de DCJ.

5.8 Processamento do Material de Laboratório SVO

Os tecidos fixados em formaldeídos e embebidos em parafina, especialmente os tecidos cerebrais, permanecem infecciosos. Alguns pesquisadores recomendam que tecidos de casos suspeitos de doenças priônicas fixados em formaldeídos sejam imersos, durante 30 minutos, em ácido fórmico a 96% ou em fenol, antes de serem processados histopatologicamente, mas esse tratamento pode distorcer a neuropatologia microscópica.





CEARÁ

GOVERNO DO ESTADO

SECRETARIA DA SAÚDE