

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “ENFRENTAMENTO TERAPÊUTICO DE DOENÇAS CAUSADAS POR PRÍONS: REVISÃO SISTEMÁTICA” realizado pelo aluno Rafaela De Marchi Gherini Mingione está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Frederico Mennucci de Haidar Jorge

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Rafaela De Marchi Gherini Mingione

**ENFRENTAMENTO TERAPÊUTICO DE DOENÇAS CAUSADAS POR
PRÍONS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

SÃO PAULO

2025

Rafaela De Marchi Gherini Mingione

**ENFRENTAMENTO TERAPÊUTICO DE DOENÇAS CAUSADAS POR PRÍONS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro- UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Frederico Mennucci de Haidar Jorge

Co-orientador: Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

SÃO PAULO

2025

M619e

Mingione, Rafaela de Marchi Gherini

Enfrentamento terapêutico de doenças priônicas: revisão sistemática / Rafaela de Marchi Gherini Mingione. - São Paulo, 2025.

21 p. : il; color.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Frederico Mennucci de Haidar Jorge.

Coorientador: Prof. Dr. Jonas Moraes Filho.

Bibliografia incluída

1. Príons. 2. Doença de Creutzfeldt-Jakob. 3. Terapia anti-príon. I. Jorge, Frederico Mennucci de Haidar. II. Moraes Filho, Jonas. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 610

Rafaela De Marchi Gherini Mingione

**ENFRENTAMENTO TERAPÊUTICO DE DOENÇAS CAUSADAS POR
PRÍONS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Frederico Mennucci de Haidar Jorge

Co-orientador: Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

São Paulo, 12 de Dezembro de 2025

Banca Examinadora

Profa. Dra. Arianne Costa Baquião

Prof. Dr. Jorge Senise

Conceito Final

Dedico esse trabalho a todos aqueles, animais e humanos, que nos deixaram ao longo da faculdade de Medicina. Vocês serão sempre lembrados e eu tenho certeza de que estão comemorando comigo, onde quer que estiverem.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais que estiveram ao meu lado em momentos decisivos da minha jornada, e que acima de tudo, me possibilitaram seguir o meu sonho de estudar Medicina.

À minha namorada, que me ensinou muito ao longo desse trabalho e que acreditou em mim em momentos que nem eu acreditei. Cada página desta monografia é resultado de horas de conversa e reflexões sobre o assunto ao seu lado (mesmo que virtualmente).

Aos meus amigos, por transformar os anos da faculdade em algo leve, pelo apoio incondicional e pelas palavras amigas e risadas em momentos difíceis.

Agradeço também aos demais professores que me transmitiram sua sabedoria ao longo do curso e que me permitiram expandir meus horizontes.

E especialmente agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Frederico Mennucci de Haidar Jorge e co-orientador Prof. Dr. Jonas Moraes Filho, que acreditaram em meu trabalho e que me ajudaram quando mais precisei.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.”

- Isaac Newton

Rafaela De Marchi Gherini Mingione, Professor Dr. Frederico Mennucci de Haidar Jorge, Professor Dr. Jonas Moraes Filho. *Enfrentamento Terapêutico de Doenças causadas por Príons: Revisão Sistemática*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2025.

INTRODUÇÃO: As doenças priônicas, como as Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EETs) e a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), são desordens neurodegenerativas raras e fatais causadas pelo acúmulo de proteínas priônicas mal dobradas (PrP^{sc}). Atualmente não possuímos terapias eficazes contra doenças causadas por príons, algo que gera uma necessidade de avaliar o impacto e o possível uso de fármacos já existentes contra essas Encefalopatias. **OBJETIVO:** Este trabalho visa comparar possíveis terapias com medicamentos disponíveis no mercado (Flupirtina, Doxiciclina, Quinacrina, Anticorpo monoclonal PRN100 e Polissulfato de Pentosano). **MÉTODOS:** A pesquisa foi realizada a partir da busca de ensaios clínicos nas bases de dados PUBMED, SCIELO, Cochrane e BVS. **RESULTADOS:** Inicialmente foram encontrados 12395 artigos, porém após aplicação de critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 8 artigos. **DISCUSSÃO:** A Flupirtina demonstrou benefícios cognitivos relevantes (como a melhora no ADAS-Cog e MMSE), enquanto o Anticorpo monoclonal PRN100 mostrou potencial em modular a progressão da doença. A doxiciclina aumentou a sobrevida em um dos estudos. A Quinacrina apresentou resultados inconsistentes e o Polissulfato de Pentosana Sódico (PPS), limitações de segurança. As principais limitações foram amostras pequenas, pacientes em diferentes estágios da doença e falta de biomarcadores precoces. **CONCLUSÃO:** Flupirtina e PRN100 são as abordagens mais promissoras. Pesquisas futuras devem priorizar a intervenção precoce, ensaios controlados randomizados e possivelmente terapia combinatória.

Palavras Chaves: Príons. Encefalopatia Espongiforme Transmissível. Doença de Creutzfeldt-Jakob. Terapia anti-príon. Ensaios clínicos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Prionic diseases, such as Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs) and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), are rare and fatal neurodegenerative disorders caused by the abnormal buildup of misfolded prion protein (PrP^{sc}). There are no efficient therapies available at the moment when it comes to prionic diseases, which highlights the importance of evaluating the impact and possible repurpose of many available drugs against these Encephalopathies. **OBJECTIVE:** This systematic review intends to compare pharmaceutical possibilities using medication available (such as Flupirtine, Doxycycline, Quinacrine, Monoclonal antibody PRN100 and Pentosan Polysulfate). **METHODOLOGY:** The research consisted of searching through Clinical trials in PUBMED, SCIELO, Cochrane and BVS databases. **RESULTS:** Initially were found 12395 articles, which resulted in 8 articles after the application of inclusion and exclusion criteria. **DISCUSSION:** Flupirtine demonstrated relevant cognitive benefits (improving ADAS-Cog and MMSE scores), while monoclonal antibody PRN100 showed potential in modulating disease progression, despite inevitable advancement. Doxycycline showed a significant increase in survival in one of the studies. Quinacrine had inconsistent results, and Pentosan Polysulfate Sodium was associated with significant safety concerns. Common limitations were small samples, heterogeneous disease stages and the lack of early biomarkers. **CONCLUSION:** Flupirtine and PRN100 emerge as the most promising approaches for managing CJD. Future research must prioritize early intervention, randomized controlled trials along with possible combined therapy.

Keywords: Prions. Transmissible Spongiform Encephalopathies. Creutzfeldt-Jakob disease. Anti-prion therapy. Clinical trials.

TABELA DE FIGURAS

FIGURA 1.....	12
QUADRO 1.....	16

Lista de Abreviaturas

ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale (Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer- Subescala Cognitiva)
CDR-SB	Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes (Escala de Avaliação Clínica da Demência Soma de Caixas)
CI	Confidence Interval (Intervalo de Confiança)
CJD/ DCJ	Creutzfeldt-Jakob disease/ Doença de Creutzfeldt-Jakob
DW-RM	Ressonância magnética ponderada por difusão
EEG	Eletroencefalograma
EET	Encefalopatia Espongiforme Transmissível
GoeCJDDT	Goettingen Creutzfeldt-Jakob Disease Dementia Test (Escala de Demência de Goettingen para doença de Creutzfeldt-Jakob)
HR	Hazard Ratio (razão/ taxa de risco)
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAB	Monoclonal Antibodies
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Exame do Estado Mental)
PPS	Pentosan Polysulfate Sodium (Polissulfato de Pentosana Sódica)
PrPc	Príon celular
PrPSc	Isoforma anormal do príon
PSWC	Periodic Sharp Wave Complexes (Complexos de Ondas Agudas Periódicas)
sCJD	Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (forma esporádica da doença de Creutzfeldt-Jakob)
SNC	Sistema Nervoso Central
TSEs	Transmissible Spongiform Encephalopathies (Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. MÉTODOS	9
2.1. Desenho experimental:	9
2.2. Procedimentos de busca e seleção das evidências	10
2.2.1. Base de dados	10
2.2.2. Descritores	10
2.2.3. Critérios de elegibilidade	10
2.3. Procedimento de análise por pares:	11
2.4. Análise estatística:	11
3. RESULTADOS	11
3.1. Fluxograma	11
3.2. Base de Dados	13
3.2.1. PUBMED:	13
3.2.2. COCHRANE	13
3.2.3. SCIELO:	14
3.2.4. BVS: MEDLINE E LILACS	14
3.3. Estudos selecionados	15
4. DISCUSSÃO	17
5. CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS:	20

ENFRENTAMENTO TERAPÊUTICO DE DOENÇAS CAUSADAS POR PRÍONS: REVISÃO SISTEMÁTICA

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF PRION DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

MINGIONE, Rafaela De Marchi Gherini¹

JORGE, Frederico Mennucci de Hiadar Jorge²

FILHO, Jonas Moraes³

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças priônicas, como as Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EETs) e a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), são distúrbios neurodegenerativos raros e fatais causados pelo acúmulo de proteínas priônicas mal dobradas (PrP^{sc}). Atualmente não possuímos terapias eficazes contra doenças causadas por príons, algo que gera uma necessidade de avaliar o impacto e o possível uso de fármacos já existentes contra essas Encefalopatias. **OBJETIVO:** Este trabalho visa comparar possíveis terapias com medicamentos disponíveis no mercado (Flupirtina, Doxiciclina, Quinacrina, Anticorpo monoclonal PRN100 e Polissulfato de Pentosano). **MÉTODOS:** A pesquisa foi realizada a partir da busca de ensaios clínicos nas bases de dados PUBMED, SCIELO, Cochrane e BVS. **RESULTADOS:** Inicialmente foram encontrados 12395 artigos, porém após aplicação de critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 8 artigos. **DISCUSSÃO:** A Flupirtina demonstrou benefícios cognitivos relevantes (como a melhora no ADAS-Cog e MMSE), enquanto o Anticorpo monoclonal PRN100 mostrou potencial em modular a progressão da doença. A doxiciclina aumentou a sobrevivência em um dos estudos. A Quinacrina apresentou resultados inconsistentes e o Polissulfato de Pentosana Sódico (PPS), limitações de segurança. As principais limitações foram amostras pequenas, pacientes em diferentes estágios da doença e falta de biomarcadores precoces. **CONCLUSÃO:** Flupirtina e PRN100 são as abordagens mais promissoras. Pesquisas futuras devem priorizar a intervenção precoce, ensaios controlados randomizados e possivelmente terapia combinatória.

Palavras Chaves: Príons. Encefalopatia Espongiforme Transmissível. Doença de Creutzfeldt-Jakob. Terapia anti-príon. Ensaios clínicos.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. rafaelamingione@gmail.com

² Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro - SP. fmhjorge@gmail.com

³ Professor Co-Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro -SP. jmfilho@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Prionic diseases, such as Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs) and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), are rare and fatal neurodegenerative disorders caused by the abnormal buildup of misfolded prion protein (PrP^{Sc}). There are no efficient therapies available at the moment when it comes to prionic diseases, which highlights the importance of evaluating the impact and possible repurpose of many available drugs against these Encephalopathies. **OBJECTIVE:** This systematic review intends to compare pharmaceutical possibilities using medication available (such as Flupirtine, Doxycycline, Quinacrine, Monoclonal antibody PRN100 and Pentosan Polysulfate). **METHODOLOGY:** The research consisted of searching through Clinical trials in PUBMED, SCIELO, Cochrane and BVS databases. **RESULTS:** Initially were found 12395 articles, which resulted in 8 articles after the application of inclusion and exclusion criteria. **DISCUSSION:** Flupirtine demonstrated relevant cognitive benefits (improving ADAS-Cog and MMSE scores), while monoclonal antibody PRN100 showed potential in modulating disease progression, despite inevitable advancement. Doxycycline showed a significant increase in survival in one of the studies. Quinacrine had inconsistent results, and Pentosan Polysulfate Sodium was associated with significant safety concerns. Common limitations were small samples, heterogeneous disease stages and the lack of early biomarkers. **CONCLUSION:** Flupirtine and PRN100 emerge as the most promising approaches for managing CJD. Future research must prioritize early intervention, randomized controlled trials along with possible combined therapy.

Keywords: Prions. Transmissible Spongiform Encephalopathies. Creutzfeldt-Jakob disease. Anti-prion therapy. Clinical trials.

1. INTRODUÇÃO

As doenças priônicas, também conhecidas como Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), representam um grupo raro e fatal de distúrbios neurodegenerativos que afetam tanto humanos quanto animais. Essas condições são caracterizadas pelo acúmulo da isoforma patológica da proteína priônica (também conhecida como PrP^{Sc}), que leva à degeneração progressiva do tecido cerebral. Apesar de sua raridade, as doenças priônicas despertam grande interesse científico devido a sua patogênese única, característica terminal e ao desafio que representam para o desenvolvimento de terapias eficazes. Dentre as prionopatias, a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ ou CJD, em inglês) é a mais comum e pode ser usada como modelo para estudo dessas enfermidades.¹⁻³

Existem duas isoformas da proteína priônica, a fisiológica e a patológica. O Príon celular (PrP^C) é uma glicoproteína ancorada na membrana de diversas células

e é essencial para a proteção de células nervosas, "contribuindo na manutenção da homeostase da mielina, regulando diversos processos do sistema imune e participando em aspectos da progressão cancerígena"⁴. Já o Príon "patológico" (PrPSc) ou partícula proteica infecciosa, é o agente etiológico das doenças priônicas. Diferentemente de outros patógenos, o príon não possui material genético, sendo composto exclusivamente por uma proteína misfolded (PrPSc) com capacidade de converter a forma normal da proteína priônica (PrPC) em sua conformação patológica. Esse processo de conversão resulta na formação de agregados proteicos que causam dano neuronal e, conseqüentemente, morte celular. A natureza única do príon desafia os paradigmas tradicional da biologia molecular, infectologia e neurologia.⁴⁻⁵

Epidemiologicamente, a DCJ é uma doença rara afetando cerca de 1-2 casos por milhão de pessoas por ano⁶. No Brasil, entre os anos de 2005-2010 foram identificados 132 casos da Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD ou em português DCJ). Apesar das doenças Priônicas apresentarem baixa incidência e prevalência (representando apenas 0,07% das doenças infecciosas e parasitárias no território brasileiro entre 2005-2010)⁷. A forma esporádica da DCJ (sDCJ ou sCJD, em inglês) é a mais prevalente correspondendo a cerca de 85% de todos os casos reportados, enquanto as causas genéticas (ou familiares, associadas a mutação de um gene) e adquiridas (como a variante da DCJ associada ao consumo de carne contaminada com o príon da encefalopatia espongiforme bovina) são menos comuns. A DCJ afeta igualmente ambos os sexos e tem uma média de início por volta dos 60 anos tendo o pico de mortalidade entre 75 e 79 anos sendo mais elevado em mulheres mais jovens e homens mais velhos, com um curso clínico rapidamente progressivo que leva ao óbito em média dentro de 6-12 meses após o início dos sintomas.⁸⁻¹⁰

A fisiopatologia da DCJ está intimamente ligada à acumulação de PrPSc no sistema nervoso central (SNC). A conversão de PrPC em PrPSc resulta na formação de placas amiloides e vacuolização do tecido cerebral, conferindo-lhe um aspecto esponjoso. Como mencionado anteriormente, a etiologia da DCJ varia conforme a forma da doença. Na sDCJ, a etiologia permanece desconhecida, não estando associada a mutações genéticas ou exposição a fontes externas de prions. A compreensão destes mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. O início dos sintomas é geralmente caracterizado pela demência de

rápida progressão, acompanhada de mioclonia, tremores, ataxia cerebelar e sintomas extrapiramidais^{11,12}. O melhor prognóstico dessa doença representa cerca de 12 meses de vida após o diagnóstico, sendo a média entre 4-5 meses de sobrevida¹¹⁻¹⁴. O estágio final é caracterizado pelo mutismo acinético (paciente em estado de alerta, porém sem capacidade de fala ou movimento) e morte^{11,12}.

O enfrentamento terapêutico das doenças priônicas permanece um dos maiores desafios da medicina moderna, uma vez que, até o momento, não existem tratamentos capazes de curar ou alterar significativamente o curso fatal dessas enfermidades. A abordagem atual consiste no controle sintomático e no suporte aos pacientes e familiares¹⁵. No entanto, avanços na compreensão biológica dos príons e na identificação de alvos moleculares têm aberto novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias inovadoras¹⁶. Este trabalho busca investigar a eficácia de drogas como a Doxiciclina, Flupirtina, Quinacrina, Anticorpos Monoclonais (MAB) e Polissulfato de Pentosano no controle da progressão da DCJ, com a hipótese de que essas substâncias podem modular a conversão do PrPc em PrPSc, reduzir a neurotoxicidade e prolongar a sobrevida dos pacientes. A revisão destas estratégias terapêuticas busca analisar a viabilidade das terapias contra DCJ, além de interpretar e comparar através da análise descritiva, os resultados encontrados em Estudos clínicos disponíveis, evidenciando as drogas com melhor desempenho em relação às outras opções farmacológicas.

2. MÉTODOS

2.1. Desenho experimental:

Trata-se de uma pesquisa literária do tipo revisão sistemática com levantamento de publicações científicas acerca de intervenções terapêuticas existentes visando o tratamento de doenças priônicas.

2.2. Procedimentos de busca e seleção das evidências

2.2.1. Base de dados

A busca dos ensaios clínicos referentes a temática do estudo foi feita através das bases de dados científicos a seguir: PUBMED (National Library of Medicine dos Estados Unidos); SciELO (Scientific Electronic Library Online); COCHRANE (banco de dados na área da saúde no Reino Unido); além de MEDLINE (Literatura internacional em Ciências da Saúde) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da saúde) através da plataforma BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

2.2.2. Descritores

Na busca foram utilizados os descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subjects Headings), além de operadores booleanos: (((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies))); (((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) e ((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy).

2.2.3. Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade/ inclusão do estudo foram: ensaios clínicos realizados com pacientes humanos, diagnosticados com doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) ou por sua forma esporádica (sCJD) . Foram avaliados estudos que fizeram uso de Quinacrina, Doxiciclina, Flupirtina, Polissulfato de Pentosana e anticorpos monoclonais (PRN100).

Por ser um assunto recente e em andamento, não foi delimitado um período para o levantamento das evidências científicas. Verificou-se artigos em português e inglês que abordaram os descritores MeSH referentes à temática deste estudo.

Os critérios de exclusão incluíram: outros tipos de estudo, estudos fora do contexto avaliado, estudos relacionados a Alzheimer e Parkinson ou que fizeram uso de outras terapias.

2.3. Procedimento de análise por pares:

A revisão por pares ou “referee system/ peer review” foi realizada através da busca dos descritores e aplicação dos critérios de inclusão/exclusão por dois indivíduos diferentes e não associados a pesquisa, que verificaram os números e artigos encontrados pelo método definido.

2.4. Análise estatística:

A análise dos dados foi realizada somente através da análise descritiva dos estudos selecionados.

3. RESULTADOS

3.1. Fluxograma

3.2. Base de Dados

3.2.1. PUBMED:

A partir dos descritores MeSH ((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) foram encontrados 4.958 resultados reduzidos para 29 resultados quando aplicado o filtro “Clinical trials”. Após leitura, foram selecionados apenas 7 resultados de acordo com os critérios de elegibilidade.

A partir dos descritores MeSH (((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies))) foram encontrados 2.560 resultados reduzidos a 19 a partir da utilização do filtro “Clinical trials”. Após análise dos ensaios, apenas 6 estavam dentro da proposta, e todos eram iguais aos que apareceram na primeira fase da pesquisa.

A partir dos descritores MeSH (((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) foram encontrados 24 resultados. O filtro “Clinical trials” não resultou em nenhum artigo, apesar de existir um ensaio clínico entre os 24 resultados, fazendo uso do anticorpo monoclonal PRN100.

3.2.2. COCHRANE

((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) indicou 19 resultados, todos ensaios clínicos. Quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultou em 5 ensaios clínicos iguais aos encontrados no PUBMED.

(((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies))) também resultou em 19 ensaios clínicos, que após critérios de exclusão resultaram nos mesmos 5 ensaios clínicos.

(((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) não obteve resultado.

É importante observar que esta base de dados científicos permite a pesquisa de sinônimos, explicando o porquê dos dois primeiros resultados serem iguais.

3.2.3. SCIELO:

((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) apresentou apenas um resultado, que fora excluído diante dos critérios de elegibilidade.

((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies)) resultou em 5 resultados, todos excluídos por não apresentarem os critérios necessários.

Já (((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) não apresentou resultados.

3.2.4. BVS: MEDLINE E LILACS

Através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) escolhi as bases de dados MEDLINE e LILACS, e em outra etapa, filtrei o tipo de estudo para “ensaio clínico” e o idioma para inglês e português.

((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) correspondeu inicialmente a 2632 resultados, reduzidos a 45 resultados exclusivamente da base de dados MEDLINE, através da aplicação do filtro. Ao aplicar-se os critérios de exclusão, restaram 5 ensaios clínicos condizentes com os encontrados nas outras plataformas.

((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies)) inicialmente apresentou 2163 resultados, reduzidos à 44 resultados após aplicação do filtro, todos pertencentes à base de dados MEDLINE. Após seleção, restaram os mesmos 5 ensaios.

((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob) apresentou 14 resultados, porém não obteve resultados quando aplicado o filtro de “Ensaio clínicos”. No entanto, dentre os 14 resultados iniciais, existia um ensaio clínico fazendo uso do anticorpo monoclonal PRN100.

3.3. Estudos selecionados

A partir da aplicação e uso dos critérios de inclusão e exclusão selecionamos os estudos pertinentes ao escopo proposto pela pesquisa, totalizando 10 ensaios clínicos, sendo: 3 estudos referentes ao fármaco Quinacrina, 2 referentes à Doxiciclina, 1 referente à Flupirtina, 1 referente ao Polissulfato de Pentosana e 1 referente ao anticorpo monoclonal PRN100.

Quadro 1

N° do estudo (referência)	Droga (Dose)	Nome	Autores	Ano	Resultados encontrados	Conclusões
1 (18)	Quinacrina - 300mg/dia	Quinacrine treatment trial for sporadic Creutz	Michael D Geschwind e	2013	Modelo de regressão de Cox HR= 1.43 na comparação entre quinacrina e placebo (95% CI= 0.58-3.53, p=0.43). Declínio médio final na escala Rankin: Quinacrina= +0.3 e placebo +0.8 (p=0.03); Declínio médio CDR-SB: Quinacrina= +0.3 e placebo= +3.2 (p=0.01)	Nenhuma diferença significativa na sobrevivência em 2 meses entre o grupo de intervenção e grupo controle. O grupo tratado com quinacrina teve um declínio menor em 2 de 3 escalas funcionais (Escala Rankin e CDR-SB)
2 (19)	Quinacrina - 300mg/dia	Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial	John Collinge et al	2009	Inicialmente encontraram "mortalidade" mais baixa nos pacientes que escolheram a quinacrina, que, após ajustar os parâmetros, não demonstrou diferença significativa: sobrevivência estratificada pela escala de Rankin inicial: HR=0.87 (95% CI 0.49-1.52, p=0.62); sobrevivência reportada desde primeiros sintomas estratificada por tipo de doença priônica: HR= 1.14 (CI 0.69-1.89, p=0.61);	Não afetou significativamente o curso clínico da doença no grupo de intervenção
3 (20)	Quinacrina - 300mg/dia	Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease	Masashi Nakajima et al	2004	Mudanças de humor e cognitivas: duração de 2-8 semanas durante o período de administração da quinacrina, com regressão gradual após término do tratamento possivelmente sustentados por achados nos exames de EEG e DW-RM.	Melhora clínica transitória, durante 1-2 meses durante tratamento
4 (22)	Doxiciclina - 100mg/dia	Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Stéphane Haïk et al	2014	Resultados similares com em relação à progressão da doença entre os dois grupos com HR=1.1 (95% CI 0.8-1.7) e (p=0.50)	Não afetou significativamente o curso clínico da CJD
5 (23)	Doxiciclina - 100mg/dia	Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study	Daniela Varges et al	2016	Combinando os dois tipos de estudo: HR= 0.63 (95% CI 0.402-0.999, p=0.049), demonstrando superioridade estatística do grupo de intervenção em relação ao controle	Aumento observado no tempo de sobrevivência no grupo tratado com Doxiciclina.
6 (26)	Flupirtina - 300 a 400mg/dia	Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study	M Otto et al	2004	ADAS-Cog: mudança média de +8.4 no grupo FLU e +20.6 no grupo PLA (p=0.02); Tempo de sobrevivência: Grupo FLU média= 141 dias, mediana= 107 dias; Grupo PLA média=97 dias e mediana= 106 dias (porém p=0.19)	Diminuição significativa da deterioração neurológica nos testes de demência em pacientes tratados com Flupirtina. FLU possui efeitos benéficos na função cognitiva de pacientes com CJD.
7 (28)	Polissulfato de Pentosana - 120mcg/kg/dia	Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases	Yoshio Tsuboi et al	2009	4 pacientes recebendo infusão diária apresentaram períodos de sobrevivência maiores que os relatados, com média de 24.2 meses. Já o Rankin score modificado no começo do tratamento era em média de 3.5 subindo para uma média de 5.2 após final da pesquisa.	Polissulfato de Pentosano (PPS) na dose administrada não é capaz de reverter o curso clínico na doença avançada ou recuperar déficits neurológicos, porém apresenta indícios de efeito neuroprotetor e maior tempo de sobrevivência.
8 (29)	MAB (PRN100)- 80 a 120mg/Kg a cada 2 semanas	Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme	Simon Mead et al	2022	Pacientes apresentaram declínio neurológico progressivo apresentado pela escala MRC Prion Disease Rating Scale. Paciente 2 apresentou maior duração clínica de CJD iatrogênica já documentada (16 meses) além de padrão atenuado de PrP no córtex parietal e occipital, sugerindo possível remoção de PrP patológica. Paciente 3 apresentou uma marcação sináptica fraca de PrP em regiões periventriculares, diferentemente dos controles.	Estabilização temporária em alguns pacientes e sobrevida prolongada em um caso de CJD iatrogênica, apesar de não ter interrompido degeneração neurológica. Apresentou evidências de redução da deposição de PrP e ausência de neurotoxicidade, além d estabilização temporária de 3 pacientes quando atingido concentração alvo.

Fonte: Autoria própria com base nos artigos selecionados

4. DISCUSSÃO

A partir da revisão sistemática dos agentes terapêuticos investigados para a DCJ, observou-se um cenário heterogêneo, com resultados clínicos que variam desde benefícios modestos até ausência de eficácia significativa.

A Quinacrina, apesar do seu efeito antipriônico *in vitro*, apresentou inconsistências nos ensaios clínicos, com o estudo mais promissor demonstrando melhora neurológica transitória, correlacionada a alterações no eletroencefalograma (EEG) e na ressonância magnética ponderada por difusão (DW-RM)²⁰. Enquanto isso, o estudo realizado por Michael D Geschwind et al.¹⁸ indicou um declínio cognitivo menor em duas escalas (Rankin e CDR-SB) quando comparados ao grupo placebo. Esses achados sugerem um possível efeito sintomático ou modulador da progressão, embora sem impacto na sobrevida global. A variabilidade observada pode estar relacionada a desafios farmacocinéticos como a baixa penetração no Sistema Nervoso Central (SNC) devido à barreira hematoencefálica, neurotoxicidade em uso prolongado, heterogeneidade fenotípica da doença e início tardio da intervenção.¹⁸⁻²⁰

A Doxiciclina, por sua vez, apresentou resultados divergentes em dois ensaios clínicos. Enquanto um estudo não evidenciou diferença na sobrevida ou na progressão da doença²², outro demonstrou um aumento significativo no tempo de sobrevida, sugerindo que o momento da intervenção terapêutica possa ser determinante²³. A seleção dos pacientes com progressão mais lenta e o atraso no início do tratamento podem ter enviesado os resultados, reforçando a necessidade de biomarcadores precoces para identificar candidatos ideais à terapia. Além disso, a possível resistência priônica *in vivo* e as limitações na concentração da droga no SNC destacam a importância de estratégias combinatórias ou de otimização posológica.^{22,23}

A Flupirtina emergiu como uma opção com efeitos neuroprotetores relevantes, demonstrando benefícios cognitivos em pacientes com DCJ, conforme evidenciado pela melhora no ADAS-Cog e MMSE. Embora não tenha impactado a sobrevida, sua ação estabilizadora na função cognitiva sugere um papel potencial em retardar o declínio neurológico, especialmente em estágios iniciais ou em pacientes de alto risco. Além disso, a adaptação da escala ADAS-Cog (originalmente desenvolvida para outras demências) mostrou-se viável para monitorar a progressão da DCJ,

possibilitando que futuros estudos explorem sua aplicação em outros contextos clínicos.²⁶

O Polissulfato de pentosana sódica (PPS) apresentou resultados promissores em modelos animais, com prolongamento do tempo de incubação do PrPSc²⁸, mas seu uso em humanos foi marcado por desafios significativos. A administração intraventricular contínua associou-se a complicações como coleções subdurais e espasmos mioclônicos, limitando sua viabilidade clínica. Apesar disso, a sobrevida prolongada em alguns pacientes e a redução quantitativa do PrPSc resistente à protease em análises *post mortem* sugerem um mecanismo de ação potencialmente relevante, o qual se beneficiaria com estudos futuros com ajustes de dose e vias de administração.²⁸

O Anticorpo monoclonal PRN100 representou um avanço conceitual no tratamento da DCJ, com demonstração de segurança e alcance de concentrações terapêuticas no Líquido cefalorraquidiano (LCR). A estabilização clínica temporária observada em alguns pacientes e a redução na deposição de PrPSc em análises neuropatológicas reforçam seu potencial mecanismo de ação. No entanto, a progressão inexorável da doença em todos os casos tratados destacou a importância da intervenção precoce, idealmente em estágios pré-sintomáticos, além da necessidade de protocolos posológicos mais intensivos. A observação de um caso de angiopatia amilóide por PrP levantou questões sobre possíveis efeitos colaterais relacionados a deposição priônica modificada, exigindo cautela em estudos futuros.²⁹

5. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática identificou que a Flupirtina e o Anticorpo monoclonal PRN100 emergem como as abordagens mais promissoras no manejo da DCJ, com evidências de benefícios cognitivos e modulação da progressão da doença, respectivamente. A doxiciclina também demonstrou potencial em aumentar a sobrevida em um estudo, enquanto a quinacrina e o PPS apresentaram resultados inconsistentes ou limitações significativas de segurança. As principais limitações incluem amostras pequenas, heterogeneidade nos estágios da doença e falta de biomarcadores precoces, resultando na perda do melhor momento de intervenção.

Sugere-se que estudos futuros devem priorizar ensaios clínicos padronizados, randomizados e controlados, acompanhado de intervenções precoces e possivelmente terapias combinatórias, além da validação de biomarcadores para melhor seleção de pacientes e monitoramento terapêutico.

REFERÊNCIAS:

1. Whitechurch BC, Welton JM, Collins SJ, Lawson VA. Prion Diseases. *Adv Neurobiol.* 2017;15:335-364. doi: 10.1007/978-3-319-57193-5_13.
2. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:519-50. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.519.
3. Manni G, Lewis V, Senesi M, Spagnolli G, Fallarino F, Collins SJ, Mouillet-Richard S, Biasini E. The cellular prion protein beyond prion diseases. *Swiss Med Wkly.* 2020 Apr 24;150:w20222. doi: 10.4414/smw.2020.20222.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982 Apr 9;216(4542):136-44. doi: 10.1126/science.6801762.
5. Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev.* 2009 Oct;89(4):1105-52. doi: 10.1152/physrev.00006.2009.
6. Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network. CJD surveillance data. "All CJD (excluding vCJD): annual mortality rates per million" and "Sporadic CJD: Annual Mortality rates per Million". Disponível em: https://www.eurocjd.ed.ac.uk/data_tables
7. Cardoso CA de O, Navarro MBM de A, Soares BEC, Cardoso TA de O. Avaliação epidemiológica dos óbitos por doenças priônicas no Brasil sob o enfoque da biossegurança. *Cadernos Saúde Coletiva [Internet].* 2015 Mar;23(1):2–10. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cadsc/v23n1/1414-462X-cadsc-23-01-00002.pdf>
8. Abrahantes JC, Aerts M, van Everbroeck B, Saegerman C, Berkvens D, Geys H, Mintiens K, Roels S, Cras P. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on clinical and neuropathological characteristics. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(7):457-65. doi: 10.1007/s10654-007-9146-x.
9. Denouel A, Brandel JP, Seilhean D, Laplanche JL, Elbaz A, Haik S. The role of environmental factors on sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mortality: evidence from an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol.* 2023 Jul;38(7):757-764. doi: 10.1007/s10654-023-01004-5.
10. Klug GM, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, Matěj R, Howley R, Farrell M, Breithaupt M, Zerr I, van Duijn C, Ibrahim-Verbaas C, Mackenzie J, Will RG, Brandel JP, Alperovitch A, Budka H, Kovacs GG, Jansen GH, Coulthard M, Collins SJ. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Dec;84(12):1372-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-304820.
11. Salehi P, Clark M, Pinzon J, Patil A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Emerg Med.* 2022 Feb;52:267.e1-267.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.038.
12. Ironside JW, Ritchie DL, Head MW. Prion diseases. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:393-403. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00028-6.
13. Kojima G, Tatsuno BK, Inaba M, Velligas S, Masaki K, Liow KK. Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and differential diagnoses. *Hawaii J Med Public Health.* 2013 Apr;72(4):136-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3689509/>
14. CDC. Classic Creutzfeldt-Jakob Disease [Internet]. Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD). 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/creutzfeldt-jakob/about/>
15. NHS. Treatment - Creutzfeldt-Jakob disease [Internet]. NHS. 2019. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/creutzfeldt-jakob-disease-cjd/treatment/>
16. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol.* 2012 Jul;11(7):618-28. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70063-7. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2012 Oct;11(10):841.
17. PubChem. Quinacrine [Internet]. [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quinacrine). 2004. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quinacrine>
18. Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, Johnson DY, Torres-Chae CC, Finley R, Garcia P, Thai JN, Cheng HQ, Neuhaus JM, Forner SA, Duncan JL, Possin KL, Dearmond SJ, Prusiner SB, Miller BL. Quinacrine treatment

- trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2013 Dec 3;81(23):2015-23. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f3b4.
19. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, Rossor M, Rudge P, Siddique D, Spyer M, Thomas D, Walker S, Webb T, Wroe S, Darbyshire J. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):334-44. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70049-3.
 20. Nakajima M, Yamada T, Kusuhara T, Furukawa H, Takahashi M, Yamauchi A, Kataoka Y. Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(3):158-63. doi: 10.1159/000076350.
 21. PubChem. Doxycycline [Internet]. PubChem. PubChem; 2019. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxycycline>
 22. Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):150-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70307-7.
 23. Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, Krasnianski A, Breithaupt M, Fincke F, Kramer K, Friede T, Zerr I. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Feb;88(2):119-125. doi: 10.1136/jnnp-2016-313541.
 24. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 53276, Flupirtine; [cited 2025 Apr 12]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Flupirtine>
 25. Perovic S, Schröder HC, Pergande G, Ushijima H, Müller WE. Effect of flupirtine on Bcl-2 and glutathione level in neuronal cells treated in vitro with the prion protein fragment (PrP106-126). *Exp Neurol*. 1997 Oct;147(2):518-24. doi: 10.1006/exnr.1997.6559.
 26. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, Irle E, Pergande G, Ellers-Lenz B, Windl O, Kretzschmar HA, Poser S, Prange H. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):714-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000113764.35026.ef.
 27. Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol*. 2004 May;78(10):4999-5006. doi: 10.1128/jvi.78.10.4999-5006.2004.
 28. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology*. 2009 Oct;29(5):632-6. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01058.x.
 29. Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, Mok T, Nihat A, Hyare H, Canning S, Schmidt C, Campbell T, Darwent L, Muirhead N, Ebsworth N, Hextall P, Wakeling M, Linehan J, Libri V, Williams B, Jaunmuktane Z, Brandner S, Rudge P, Collinge J. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. *Lancet Neurol*. 2022 Apr;21(4):342-354. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5.