

Enfermidade Debilitante Crônica

Última Atualização:
Julho de 2016

Importância

Enfermidade Debilitante Crônica (EDC) ou Chronic Wasting Disease (CWD) é uma doença neurodegenerativa causada por um príon que afeta cervídeos, incluindo cervos e alces. Quando descoberta, a EDC era uma doença desconhecida que parecia ocorrer apenas em uma pequena área geográfica no nordeste do Colorado e sudeste do Wyoming. Entretanto, atualmente é encontrada em cervídeos selvagens e/ou de criação em outros estados dos EUA, onde parece estar se espalhando lentamente, e em partes do Canadá. Na Coreia do Sul foram relatados surtos em cervídeos de cativeiros entre 2004 e 2010, após a importação de animais infectados do Canadá, e a Noruega detectou EDC em cervídeos selvagens em 2016.

A doença da debilidade crônica pode ser devastadora em rebanhos de criação. Essa doença é sempre fatal quando os sinais clínicos aparecem e a maioria ou todo o rebanho pode eventualmente se infectar. É uma das doenças priônicas mais difíceis de controlar; os príons da EDC são transmitidos de um animal para outro e também podem ser disseminados pelo ambiente contaminado por até dois anos ou mais. Milhares de cervídeos de cativeiro e cervos e alces selvagens tem sido abatidos nos EUA e Canadá como medida de controle. Além disso, existe uma preocupação sobre o potencial da EDC em afetar outras espécies, incluindo humanos. O cozimento não destrói os príons, e a ingestão de outro destes agentes, que causa a encefalopatia espongiforme bovina (BSE), tem sido relacionada com uma doença humana neurológica fatal. Os príons da EDC são encontrados nos músculos (carne), bem como em outros tecidos de cervídeos, e podem entrar no fornecimento de alimentos. As evidências até agora sugerem que a EDC não afeta humanos, rebanhos pecuários e predadores selvagens de cervídeos; ainda assim, a possibilidade de que ela possa ser zoonótica ainda não foi descartada.

Etiologia

A EDC é membro das encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs), um grupo de desordens neurodegenerativas causadas por príons. Os príons são proteínas infecciosas que podem replicar-se convertendo uma proteína celular normal em cópias dos príons. A proteína celular, que é chamada de PrP^c, é encontrada na superfície dos neurônios. As isoformas patogênicas de PrP^c são designadas PrP^{Sc}; PrP^{CWD} ou PrP^{TSE} são outros nomes para essa proteína. Pode haver mais de uma variante do príon EDC.

Espécies Afetadas

A EDC é conhecida por afetar uma série de espécies de cervídeos. Casos contraídos espontaneamente foram relatados em cervos-mula (*Odocoileus hemionus*), cervos da cauda preta (*O. hemionus columbianus*), cervos da cauda branca (*O. virginianus*), alces das montanhas rochosas (*Cervus elaphus nelsoni*), veado vermelho (*Cervus elaphus elaphus*), alces (*Alces alces*) e renas selvagens (*Rangifer tarandus tarandus*). Existem relatos não publicados de infecções em cervos sika de cativeiro (*Cervus nippon*), e cruzas de sikas e cervos vermelhos da Coreia do Sul. Os caribus, subespécies da *R. tarandus* (ex. *Rangifer tarandus caribu*, *Rangifer tarandus granti*), também são propensos de ser susceptíveis. O cervo muntjac-chinês (*Muntiacus reevesi*) foi infectado por inoculação oral em laboratório; entretanto o cervo-gamo (*Cervus dama dama*) pode ser relativamente resistente a EDC. Embora os príons replicassem nas últimas espécies após a inoculação intracerebral, a deposição de príons no cérebro é rara, e nenhum cervo-gamo infectou-se após seis anos ou mais de exposição a cervídeos infectados e pastagens contaminadas.

Atualmente não existem evidências de que os príons da EDC tenham infectado outros animais que não sejam cervídeos na natureza. Das espécies infectadas experimentalmente até agora, somente o macaco de cheiro (*Saimiri sciureus*) tornou-se infectado após inoculação oral. Macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) injetados por via intracerebral ou oral não demonstraram evidências da infecção. Outros mamíferos, incluindo bovinos, ovinos, caprinos, furões, visons, gatos e vários roedores norte americanos e europeus mostraram susceptibilidade a inoculação intracerebral direta de príons da Enfermidade Debilitante Crônica, uma via que ignora as barreiras normais das espécies. Entretanto, tentativas de infectar bovinos, gatos, furões ou visons



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine



INSTITUTO FEDERAL
Catarinense

alimentando-os com príons de cervídeos falhou. Estudos epidemiológicos também sugerem que é improvável que bovinos sejam suscetíveis; a EDC não foi relatada em nenhum bovino que pastejava em conjunto com cervos ou alces, ou em inquéritos de bovinos em áreas endêmicas. Não foram publicados estudos de contaminação oral em ovinos e caprinos, mas alguns estudos moleculares indicam que as barreiras destas espécies a replicação de príons da EDC podem ser menores em ovinos do que em bovinos.

Até o momento os estudos não encontraram evidências de infecções por EDC em carniceiros selvagens, incluindo coiotes (*Canis latrans*), visons (*Mustela vison*), gambás-da- Virgínia (*Didelphis virginiana*), guaxinins (*Procyon lotor*) e outras espécies em áreas endêmicas. Os guaxinins inoculados por via intracerebral não tiveram evidências de replicação do príon. Os príons de EDC não se replicaram imediatamente na maioria dos roedores de laboratório (incluindo um tipo de rato selvagem), embora os hamsters sejam suscetíveis a inoculação intracerebral até um grau limitado.

Potencial zoonótico

A partir de 2016, o monitoramento e investigação de casos suspeitos de doença neurológica em humanos e estudos epidemiológicos não encontraram nenhuma evidência de que a EDC é zoonótica. Infecções experimentais em saimiris têm aumentado as preocupações; entretanto, a inabilidade dos príons da EDC infectarem macacos cinomolgos, o primata mais próximo relacionado a humanos, pode ser tranquilizador. Estudos de compatibilidade molecular sugerem que existe uma barreira significativa para as espécies e o príon da EDC não é bem adaptado para infectar seres humanos. No entanto, a possibilidade de que seja zoonótica não pode ser excluída neste momento.

Distribuição Geográfica

A doença da debilidade crônica foi originalmente descrita somente em uma área limitada dos EUA, abrangendo o noroeste do Colorado, sudoeste de Nebraska e o sudeste de Wyoming, mas agora se espalhou extensivamente na América do Norte. A partir de 2016, essa doença foi encontrada em populações de cervídeos selvagens e/ou de cativeiro que se estendem desde o leste do foco original até Maryland, Pensilvânia e Virgínia, norte de Wisconsin e sul de Dakota, e em Utah, Novo México e Texas. Sua distribuição, no entanto, é desigual e alguns estados dentro desta área não relataram as infecções. Duas províncias canadenses, Alberta e Saskatchewan, observaram também casos. Alguns estados com surtos limitados em cervídeos selvagens (por exemplo, Nova Iorque) são consideradas áreas erradicadas de EDC; entretanto a presença de cervídeos selvagens infectados em estados vizinhos pode tornar seu status continuamente incerto.

Na Coreia do Sul, a EDC foi descrita em cervos e alces importados em 2001, nas crias de alces importados em 2004, e em cervos-vermelho, sikas e cruzamentos dessas duas espécies em cativeiro em 2010. A partir de 2016, não houve relatos de infecções em cervídeos nativos na Coreia. Em

2016, a EDC foi documentada pela primeira vez em cervídeos selvagens (renas e alces) na Noruega. A origem do último surto ainda é desconhecida.

Transmissão

A doença da debilidade crônica é transmitida horizontalmente entre cervídeos por contato direto, contaminação do ambiente ou uma combinação de ambas. Príons da EDC foram transmitidos experimentalmente entre cervos pelas vias oral e intranasal, em aerossóis e por transfusão sanguínea. O pastoreio é considerado importante na contaminação por estes príons no meio ambiente. Em cervos, os príons foram detectados na saliva, sangue, urina, fezes e resíduos de chifres, e algumas fontes (por exemplo, saliva, fezes e urina) podem conter esses agentes antes do animal desenvolver os sinais clínicos. Embora a concentração dos príons na urina e fezes seja muito baixa, o volume destas excreções podem contribuir significativamente para a contaminação ambiental ao longo do curso da infecção. Em alces, que podem ter quantidades menores de príons nos tecidos linfóides do que cervos, possivelmente a transmissão da EDC ocorra de modo menos eficaz. No entanto, estes agentes podem ser encontrados em algumas secreções e excreções de alces, incluindo fezes. Príons também foram detectados em músculo esquelético e gordura de cervos, e em músculo cardíaco de cervos-da-cauda-branca, alces e cervos-vermelhos infectados de modo experimental. A ocorrência de príons no sangue e em tecidos linfáticos sugere que nenhum tecido de cervídeos deve ser considerado livre deste agente. Até o momento, a transmissão vertical tem sido documentada em crias de alces selvagens, bem como em cervos muntjac-chineses infectados experimentalmente. Ainda não se sabe se os príons da EDC podem ser excretados pelo leite.

Os príons da EDC podem ser transmitidos por fômites contaminados, mesmo por animais que ainda não apresentem sinais clínicos, e podem persistir por alguns anos no ambiente. Casos foram relatados após a exposição de carcaças infectadas que foram deixadas em decomposição em pastagens, aproximadamente dois anos antes. A infectividade também foi relatada em pastagens que há mais de dois anos cervos infectados foram removidos. Os príons da EDC podem permanecer infectantes após passagem pelo trato digestório de animais carniceiros ou predadores que se alimentam de cervos; isso foi demonstrado em laboratório em coiotes e corvos. Os príons podem se ligar ao solo, e posteriormente infectar os cervídeos. Sua persistência difere entre os tipos de solo. Ciclos repetidos de irrigação e secagem do solo em laboratório são relatados para diminuir, embora não necessariamente elimine a infectividade. Embora haja pelo menos um relato que príons da EDC que foram encontrados em água ambiental, isto ainda precisa ser confirmado, e as concentrações aparentaram ser baixas.

Desinfecção

A descontaminação completa de tecidos, superfície e ambiente por príons é difícil. Esses agentes são bastante

resistentes à maioria dos desinfetantes, incluindo formalina e álcool. Também são resistentes ao calor, radiação ultravioleta, irradiação por microondas e radiação ionizante, particularmente quando são protegidos por matéria orgânica ou preservados com fixadores de aldeído, ou quando o título do príon é alto. Os príons podem aderir fortemente a algumas superfícies, incluindo aço inox e plástico, sem perder a infectividade. Os príons ligados ao metal parecem ser altamente resistentes a descontaminação.

Relativamente poucas técnicas de descontaminação de príons foram publicadas e confirmadas como efetivas para o uso rotineiro. Alguns laboratórios fazem pré-tratamento em tecidos com ácido fórmico para diminuir a infectividade antes de cortá-los em blocos. Solução de hidróxido de sódio (NaOH) à 1-2 N (normal), ou solução de hipoclorito de sódio contendo no mínimo 2% (20.000 ppm) de cloro disponível, é tradicionalmente recomendada para equipamentos e superfícies. As superfícies devem ser tratadas por mais de uma hora a 20°C. A desinfecção durante a noite é recomendada para os equipamentos. A limpeza antes da desinfecção remove o material orgânico que pode proteger os príons. Experimentalmente, alguns tratamentos mais brandos também tem sido eficazes contra certos príons, sob algumas condições. Eles incluem um desinfetante fenólico específico, detergentes alcalinos e enzimáticos (embora a eficácia de agentes específicos variem dentro desta classe), esterilização por gás plasma de peróxido de hidrogênio, gás plasma de radiofrequência e dodecilsulfato de sódio mais ácido acético. Esses agentes podem ser úteis para itens que não podem suportar procedimentos de descontaminação mais severos. Eles foram principalmente testados contra outros príons que não a EDC.

A inativação física dos príons pode ser realizada por autoclave de material poroso a 134°C por 18 minutos a 2,1 kgf/cm² (206843 Pa). Alguns estudos também recomendam 132°C por 1 hora (esterilizador de deslocamento por gravidade). A resistência ao calor pode variar com o príon específico, o grau da contaminação e o tipo de amostra. As películas de tecido podem conter príons mais difíceis de descontaminar pelo vapor depois de secas, e as diretrizes humanas para instrumentos cirúrgicos recomendam que após o uso, eles sejam mantidos úmidos ou molhados até que a descontaminação seja realizada. O agente de limpeza utilizado antes da autoclave deve ser escolhido com cuidado, uma vez que certos agentes (p. ex. alguns tratamentos enzimáticos) podem aumentar a resistência de príons à esterilização ao vapor. O calor seco é menos efetivo do que o calor úmido; alguns príons podem sobreviver ao calor seco a temperaturas maiores que 360°C durante uma hora, e um grupo relatou que a infectividade priônica sobreviveu à inceneração a 600°C. Uma combinação de descontaminação química e física pode ser mais efetiva que qualquer procedimento isolado; foram publicadas combinações eficazes de agentes químicos (ex. NaOH) e autoclavagem. Deve-se notar que mesmo a combinação mais agressiva de desinfetantes químicos e físicos não garante a destruição de todos os príons em todos os tipos de amostras.

Evidências esporádicas e um estudo recente sobre scrapie sugerem que a descontaminação de instalações contaminadas, especialmente locais como as baías dos animais, pode ser muito difícil. Neste último relato, as ovelhas foram infectadas com scrapie após serem colocadas em baías que haviam sido lavadas e descontaminadas com altas concentrações de hipoclorito de sódio (20.000 ppm de solução livre clorada) durante uma hora, seguida de pintura e total re-galvanização ou substituição de materiais metálicos. A descontaminação do solo é atualmente impraticável, embora alguns agentes, incluindo um tratamento enzimático baseado em subtilisina-aquosa (efetiva a temperaturas ambiente), parecem ter resultados promissores experimentalmente. A incineração é comumente usada para carcaças, porém dois estudos descobriram que a compostagem pode reduzir ou eliminar a EDC e outros príons nos tecidos, enquanto outro sugere que os microorganismos do solo podem degradar os príons em carcaças enterradas.

Período de Incubação

O período mínimo de incubação é de aproximadamente 16 meses, e o período médio de incubação é de provavelmente 2 a 4 anos. A incidência máxima ocorre entre as idades de 2 a 7 anos. Pode ser possível períodos de incubação mais longos; em rebanhos onde a EDC é endêmica, foram relatados casos em animais que tinham mais de 15 anos de idade.

Sinais Clínicos

A EDC é sempre fatal. Poucos animais aparentemente assintomáticos ou animais com sinais clínicos leves (p. ex. ataxia leve, perda de peso) podem morrer rapidamente após serem manejados. Tais apresentações atípicas foram relatadas como sendo mais comuns em certas populações, como os cervos-mulas com determinados genótipos. Normalmente os cervídeos desenvolvem perda de peso progressiva, apatia e mudanças de comportamento durante algumas semanas a meses, assim muitos animais definham antes de morrer. Ataxia, tremores de cabeça, ranger de dentes, andar em círculos, hiperexcitabilidade durante o manejo e outros sinais neurológicos podem ser vistos; entretanto, sinais neurológicos e mudanças de comportamento são algumas vezes sutis, particularmente no início da doença ou em espécies como o alce. Alguns animais afetados mantêm-se de cabeça baixa e olhar fixo, particularmente em estágios avançados da doença, podendo alternar com estágios de vivacidade normal. Alguns animais podem apresentar disfagia, levando a sialorreia. Os animais podem desenvolver regurgitação e dilatação esofágica ou pneumonia por aspiração que podem levar a morte. Polidipsia, poliúria e síncope podem ocorrer na fase final da doença. Prurido não foi relatado em cervídeos afetados; no entanto os pelos podem se tornar ásperos e secos, com retenção desigual da pelagem de inverno no verão. Perdas reprodutivas, incluindo natimortos e morte dos filhotes logo após o nascimento foram relatadas em infecções

experimentais com cervos muntjac. A maioria dos animais com sinais clínicos morrem dentro de poucos meses, embora alguns possam viver por até um ano ou mais. Ocasionalmente a doença pode durar poucos dias, particularmente em alces.

Outras espécies afetadas

Perda crônica de peso, incluindo debilidade severa, foi o sinal mais evidente em macacos-de-cheiro experimentalmente infectados, embora tremores musculares, sialorreia e ataxia leve tenham ocorrido durante as fases terminais em alguns animais. Ovelhas e cabritos inoculados por via intracerebral, apresentaram sinais clínicos semelhantes ao Scrapie, ao invés da CWD.

Lesões Post Mortem [Clique para ver imagens](#)

As lesões macroscópicas são inespecíficas. Definhamento de carcaça em estágios finais da doença e pelagem áspera e seca, com retenção desigual da pelagem de inverno no verão. Megaesôfago e broncopneumonia aspirativa são verificadas em alguns animais. O conteúdo do rúmen normalmente é aquoso e pode estar espumoso ou conter grande quantidade de areia e cascalho. Úlceras no abomaso ou omaso podem ser encontradas. A urina normalmente é diluída em animais com acesso a água, mas alguns cervídeos selvagens podem apresentar desidratação. Algumas carcaças podem estar em boas condições com nenhuma ou poucas lesões macroscópicas, particularmente nos estágios iniciais da doença.

As características histopatológicas das lesões são limitadas ao sistema nervoso central (SNC). Na EDC as alterações microscópicas são mais notáveis no diencéfalo, córtex olfatório e núcleo da medula oblonga (particularmente na porção caudal do bulbo raquidiano), mas alterações mais discretas podem ser encontradas em outras áreas do cérebro e medula espinhal. Vacuolização neuronal e alterações espongiiformes não-inflamatórias na substância cinzenta são patognômicas. Astrocitose pode ser verificada. As placas amilóides são bastante comuns em cervos, mas a imunohistoquímica é necessária para demonstrar a presença de amiloide em alces. As lesões são geralmente bilateralmente simétricas.

Testes para Diagnóstico

O exame histológico do cérebro pode ser muito útil no diagnóstico, mas alguns animais nos estágios iniciais da EDC apresentam poucas ou nenhuma alterações espongiiformes. Essa doença é usualmente confirmada pela detecção de príons no SNC e ou nos tecidos linfoides, especialmente no linfonodo retrofaringeano, durante a necropsia. Os príons podem ser encontrados nos tecidos linfoides na maioria dos cervos, mesmo nos casos que eles ainda não estejam detectáveis no cérebro; no entanto, amostras linfoides são menos sensíveis em alces, e se utilizado somente este método, pode não serem detectados alguns animais infectados. No cérebro, o local ideal para o diagnóstico é na medula oblonga, na porção caudal do bulbo raquidiano. Os

príons podem ser encontrados em áreas do cérebro em que não há alterações espongiiformes. Em animais vivos, a EDC pode ser diagnosticada através das tonsilas palatinas (cervos) ou na biopsia de linfonodos retais (cervos e alces). Esta biopsia também pode identificar renas infectadas experimentalmente. A sensibilidade destes testes difere de acordo com a espécie animal, genótipo e estágio da doença; além disso, falsos negativos são possíveis. Biopsia da mucosa retal pode ser realizada sem sedação, utilizando somente anestesia local e contenção. Já de tonsilas palatinas requer anestesia.

A imuno-histoquímica é considerada o “teste ouro” para o diagnóstico da EDC. A imunotransferência (Western blot) e testes rápidos incluindo ensaios imunoenzimáticos (ELISAs) e testes rápidos de tira de detecção de antígenos também podem ser usados para avaliar cervídeos. Foram encontrados alguns cervos-mula resistentes geneticamente, com sinais clínicos leves que apresentaram lesões histopatológicas típicas da EDC, porém com pequeno número de príons, resultados negativos ou equivocados em imuno-histoquímica e resultados variáveis de ELISA. Em cérebros autolisados, a EDC pode ser confirmada ocasionalmente pela descoberta de fibrilas priônicas características chamadas de fibrilas associadas ao scrapie em microscópio eletrônico; no entanto, esse teste tem baixa sensibilidade.

Ensaio altamente sensíveis atualmente disponíveis em laboratórios de pesquisa incluem o de proteínas de amplificação cíclica de enovelamento errado (PMCA) e a conversão em tempo real com agitação induzida (RT-QuIC). Essas técnicas detectam quantidades pequenas de príons por sua capacidade de converter PrP^c (a proteína celular normal) em príons *in vitro*. Em alguns momentos podem encontrar príons no sangue, saliva, urina, fezes ou outras amostras de animais infectados na forma subclínica, bem como no liquor de animais com sinais clínicos e que estão sendo investigados para possível uso como testes de diagnóstico antemortem. Em pesquisas, essas técnicas algumas vezes detectaram baixos níveis de príons da EDC em tecidos *extracranianos* (*p. ex. no trato gastrointestinal*) normalmente coletados para diagnóstico desta enfermidade.

A inoculação em animais pode ser usada para detectar príons em circunstâncias especiais, mas essa técnica é lenta e bastante laboriosa. A sorologia não é útil para diagnóstico, pois não há produção de anticorpos contra o agente da EDC.

Tratamento

Não há tratamento para a EDC.

Controle

Notificação da doença

Uma resposta rápida é essencial para conter surtos em regiões livres da doença. Veterinários que encontram ou suspeitam da doença da debilidade crônica devem seguir as normas nacionais e ou locais para a notificação da doença.

No Brasil a enfermidade nunca foi notificada e é considerada exótica. A sua introdução deve ser evitada em virtude do considerável número de cervídeos autóctones presentes no país. Qualquer caso suspeito deve ser imediatamente notificado às autoridades sanitárias competentes. Embora a EDC seja endêmica nos EUA, é uma doença de notificação obrigatória em muitos de seus estados. Todas as mortes em rebanhos de produção de cervídeos que participam do programa de certificação de rebanhos nos EUA devem ser reportadas, e as amostras coletadas destes animais devem ser enviadas por veterinários certificados para a EDC ou outros indivíduos autorizados. Alguns estados também possuem a necessidade de testes em rebanhos de cervídeos que não participam do programa federal. Agências locais de controle da vida selvagem muitas vezes são responsáveis por programas de vigilância de cervídeos de vida livre.

Prevenção

O risco de introdução da enfermidade pode ser reduzido mantendo os rebanhos fechados ou minimizando compras externas de animais. Se houver reposição de animais, estes devem ser oriundos de rebanhos reconhecidos como negativos para essa doença. Foram estabelecidos programas voluntários e/ou obrigatórios de controle ou manejo da EDC em fazendas de cervídeos nos EUA e Canadá, com erradicação de populações em cativeiro como objetivo final. Os programas de controle são baseados na identificação individual de animais, barreiras, restrições na aquisição de novos animais no rebanho e testes para EDC em cervídeos mortos ou abatidos nas fazendas. Mais detalhes sobre estes programas estão disponíveis online em sites federais (ver fontes da internet), bem como sites dos estados e províncias. Ainda não está claro se seria possível criar cervídeos em cativeiro com genótipos mais resistentes à EDC sem aumentar o risco de disseminar o prion assintomático (e consequentemente a contaminação ambiental).

Quando a EDC é encontrada em cervídeos de cativeiro, geralmente é realizada quarentena no rebanho. Projetos de instalações e de rebanhos são desenvolvidos, e em alguns casos, o rebanho é despovoado. Carcaças de animais infectados com EDC não podem ser usadas para alimentação humana ou animal e devem ser destruídas. Autoridades coreanas tentaram erradicar a EDC ao abater todos os cervídeos importados, bem como os nativos que estiveram em contato com esses ou que nasceram deles.

Controlar a EDC é bastante difícil em cervídeos silvestres. Alguns estados proibiram práticas que incentivem cervídeos de agrupar-se em certas áreas (p. ex. alimentação ou isca) na tentativa de diminuir as taxas de transmissão entre animais em contato próximo. Alguns estados também têm abatido seus rebanhos para reduzir a densidade populacional e diminuir a disseminação da doença. A eficácia destes programas de abate varia, embora estudos indiquem que foram benéficos em alguns casos. Programas de abate podem ser capazes de erradicar a EDC de uma área limitada se a doença foi introduzida recentemente. Cervídeos em cativeiro

infectados devem ser mantidos isolados de cervídeos silvestres. Muitos estados e províncias têm restrições no transporte de tecidos de cervídeos mortos por caçadores em áreas endêmicas da EDC. Essas normas estão disponíveis no site da Chronic Wasting Disease Alliance (ver fontes da internet), sites estaduais e outras fontes.

Morbidade e Mortalidade

A maioria dos casos da EDC em cervídeos de cativeiro ocorrem entre os 2 a 7 anos de idade. O genótipo de um animal pode influenciar em fatores como sua susceptibilidade à infecção, a duração do período de incubação e/ou o progresso dos sinais clínicos, mas nenhum genótipo de cervídeo parece ser completamente resistente a esta doença. Em rebanhos de cervídeos de criação infectados recentemente, a prevalência da EDC pode ser menor que 1%. Entretanto, uma vez que a doença se estabeleça, 50% ou mais do rebanho se torna infectado. Em alguns casos, a incidência pode chegar a 100%. Apesar da elevada taxa de infecção, geralmente poucos animais apresentam os sinais da doença por vez. A EDC é sempre fatal uma vez que o animal torna-se sintomático.

Na América do Norte, a prevalência da EDC em cervídeos silvestres relatada é de < 5% em cervos e de < 2,5% em alces na maioria das áreas afetadas. Entretanto, isso difere entre as regiões, podendo ser maior (ex. < 15% em cervos em partes do Colorado e Wisconsin). Em alguns locais críticos, a EDC foi detectada em até 10-12% de alces e até 50% de cervos silvestres. Técnicas altamente sensíveis de detecção de príons sugerem que alguns destes números podem ser ainda mais altos. A grande maioria dos casos encontrados durante a vigilância de cervos e alces silvestres são subclínicos. Alces tendem a ser solitários, o que provavelmente reduz o risco de transmissão, e poucos casos clínicos foram relatados (menos de 12 casos na América do Norte e Europa desde 2016).

Saúde Pública

O surgimento da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob em humanos infectados com o prion da encefalopatia espongiforme bovina (EEB) tem aumentado as preocupações sobre o potencial zoonótico de outras EETs, incluindo a EDC. Embora atualmente não hajam evidências que indiquem que humanos sejam suscetíveis à EDC, a possibilidade não pode ser descartada até o momento. Tecidos linfáticos e SNC são as fontes de exposição mais prováveis, mas os príons da EDC também foram encontrados em carne, gordura, sangue e vários outros tecidos de cervídeos, portanto, nenhum tecido de cervídeos infectados pode ser considerado seguro.

Os caçadores devem verificar com suas agências estaduais de vida selvagem as precauções a serem tomadas e informações sobre as áreas endêmicas. Os caçadores devem considerar testar as carcaças para EDC; informações sobre isto estão disponíveis na maioria das instituições estaduais de vida selvagem. A carne de cervídeos que aparentarem estar doentes, bem como a carne de animais aparentemente

Enfermidade Debilitante Crônica

saudáveis que tenham o teste positivo para EDC, não deve ser consumida ou alimentar quaisquer animal. Luvas devem ser usadas quando ocorrer manipulação de carcaças. Desossar a carne e minimizar o manuseio do cérebro, da medula espinhal e tecidos linfóides associados com o trato gastrointestinal (p. ex. tonsilas) pode reduzir o risco de exposição, mas não necessariamente removerá todos os príons. É prudente evitar comer qualquer tecido de cervídeos não testados em áreas endêmicas.

Veterinários e pessoas que trabalham em laboratórios devem tomar as devidas precauções ao realizar necropsias em suspeitos de EDC ou ao manusear tecidos; nível de biossegurança 2 (NB-2) é o recomendado. As normas de precaução incluem o uso de roupas de proteção e prevenção de ferimentos cortantes, contaminação de soluções de continuidade e ingestão. Capela de fluxo laminar de pressão negativa pode ser considerada para a manipulação de alguns tecidos. Devido ao poder dos príons em sobreviver no ambiente por anos e ser de difícil desinfecção, devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação de superfícies e equipamentos. Revestimentos plásticos descartáveis podem ser utilizados como proteção de mesas e outras superfícies. Instrumentos e roupas de trabalho descartáveis também podem ser usados. Não existe vacina disponível.

Fontes da Internet

[Agência Canadense de Inspeção de Alimentos. Doença da Debilidade Crônica \(CWD\) de cervo e alce](#) (incluindo informações sobre o programa de certificação de rebanho)

[Centros de Controle e Prevenção da Doença \(CDC\). Doença da Debilidade Crônica](#)

[Associação da Doença da Debilidade Crônica Chronic \(CWDA\)](#)

[Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos. Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis](#)

[Autoridade Norueguesa para a Segurança dos Alimentos](#) (casos na Noruega)

[Pesquisa Geológica dos EUA \(USGS\). Doença da Debilidade Crônica](#)

[Departamento da Agricultura dos EUA. Doença da Debilidade Crônica](#) (incluindo informação sobre os programas de certificação e monitoramento de rebanhos para CWD).

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária, Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de

acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2016. *Enfermidade Debilitante Crônica*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets-pt/>.

Referências

- Acquatella-Tran Van Ba I, Imberdis T, Perrier V. From prion diseases to prion-like propagation mechanisms of neurodegenerative diseases. *Int J Cell Biol*. 2013;2013:975832.
- Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest*. 2004;114:153-60.
- Anderson CA, Bosque P, Filley CM, Arciniegas DB, Kleinschmidt-Demasters BK, Pape WJ, Tyler KL. Colorado surveillance program for chronic wasting disease transmission to humans: lessons from 2 highly suspicious but negative cases. *Arch Neurol*. 2007;64:439-41.
- Angers RC, Browning SR, Seward TS, Sigurdson CJ, Miller MW, Hoover EA, Telling GC. Prions in skeletal muscles of deer with chronic wasting disease. *Science*. 2006;311:1117.
- Angers RC, Seward TS, Napier D, Green M, Hoover E, Spraker T, O'Rourke K, Balachandran A, Telling GC. Chronic wasting disease prions in elk antler velvet. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(5):696-703.
- Baeten LA, Powers BE, Jewell JE, Spraker TR, Miller MW. A natural case of chronic wasting disease in a free-ranging moose (*Alces alces shirasi*). *J Wildl Dis*. 2007;43:309-14.
- Balachandran A, Harrington NP, Algire J, Soutyrine A, Spraker TR, Jeffrey M, González L, O'Rourke KI. Experimental oral transmission of chronic wasting disease to red deer (*Cervus elaphus elaphus*): early detection and late stage distribution of protease-resistant prion protein. *Can Vet J*. 2010;51(2):169-78.
- Barria MA, Ironside JW, Head MW. Exploring the zoonotic potential of animal prion diseases: in vivo and in vitro approaches. *Prion*. 2014;8(1):85-91.
- Belay ED, Maddox RA, Williams ES, Miller MW, Gambetti P, Schonberger LB. Chronic wasting disease and potential transmission to humans. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:977-84.
- Brandt AL, Kelly AC, Green ML, Shelton P, Novakofski J, Mateus-Pinilla NE. Prion protein gene sequence and chronic wasting disease susceptibility in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *Prion*. 2015;9(6):449-62.
- Brown P, Abee CR. Working with transmissible spongiform encephalopathy agents. *ILAR J*. 2005;46:44-52.
- Brown P, Rau EH, Johnson BK, Bacote AE, Gibbs CJ, Jr., Gajdusek DC. New studies on the heat resistance of hamster-adapted scrapie agent: threshold survival after ashing at 600 degrees C suggests an inorganic template of replication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:3418-21.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic wasting disease [online]. CDC; 2007 Jan. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cwd/>. * Accessed 19 Sept. 2008.
- Chang B, Cheng X, Yin S, Pan T, Zhang H, Wong P, Kang SC, Xiao F, Yan H, Li C, Wolfe LL, Miller MW, Wisniewski T, Greene MI, Sy MS. Test for detection of disease-associated prion aggregate in the blood of infected but asymptomatic animals. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:36-43.
- Chesney AR, Booth CJ, Lietz CB, Li L, Pedersen JA. Peroxymonosulfate rapidly inactivates the disease-associated prion protein. *Environ Sci Technol*. 2016;50(13):7095-105.
- Chronic Wasting Disease Alliance. Carcass transportation regulations in the United States and Canada [online]. Available at: <http://www.cwd-info.org/index.php/fuseaction/policy.main>. * Accessed 19 Sept 2008.
- Chronic Wasting Disease Alliance. Chronic wasting disease (CWD) outbreaks and surveillance program in the Republic of Korea. 2011. Available at: <http://www.cwd-info.org/chronic-wasting-disease-cwd-outbreaks-and-surveillance-program-in-the-republic-of-korea/>. Accessed 28 July 2016.
- Chronic Wasting Disease Alliance. The first detection of chronic wasting disease (CWD) in Europe. 2016. Available at: <http://www.cwd-info.org/the-first-detection-of-chronic-wasting-disease-cwd-in-europe/>. Accessed 29 Jul 2016.
- Colorado Division of Wildlife. Chronic wasting disease in Colorado, 2006–2008. Colorado Division of Wildlife Report. Fort Collins, Colorado; 2009. 5 p.
- Daus ML, Breyer J, Wagenfuehr K, Wemheuer WM, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Beekes M. presence and seeding activity of pathological prion protein (PrP(TSE)) in skeletal muscles of white-tailed deer infected with chronic wasting disease. *PLoS One*. 2011;6(4):e18345.
- Elder AM, Henderson DM, Nalls AV, Wilham JM, Caughey BW, Hoover EA, Kincaid AE, Bartz JC, Mathiason CK. *In vitro* detection of prionemia in TSE-infected cervids and hamsters. *PLoS One*. 2013;8(11):e82023.
- Fichet G, Comoy E, Dehen C, Challier L, Antloga K, Deslys JP, McDonnell G. Investigations of a prion infectivity assay to evaluate methods of decontamination. *J Microbiol Methods*. 2007;70:511-8.
- Fichet G, Comoy E, Duval C, Antloga K, Dehen C, Charbonnier A, McDonnell G, Brown P, Lasmézas CI, Deslys JP. Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet*. 2004;364:521-6.
- Fischer JR, Nettles VF (College of Veterinary Medicine, The University of Georgia). National chronic wasting disease surveillance in free-ranging cervids: accomplishments and needs [online]. In: USAHA 2002 Proceedings; 2002 Oct 20-23; St. Louis, MO. Available at: <http://www.usaha.org/speeches/speech02/s02cwds.html>. * Accessed 2 Dec 2003.
- Gavier-Widén D, Stack MJ, Baron T, Balachandran A, Simmons M. Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review. *J Vet Diagn Invest*. 2005;17:509-27.
- Gilch S. Overview of chronic wasting disease. In: Kahn CM, Line S, Aiello SE, editors.. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2013. Available at: http://www.merckvetmanual.com/mvm/nervous_system/chronic_wasting_disease/overview_of_chronic_wasting_disease.html. Accessed 25 Jul 2016.
- Gilch S. Overview of chronic wasting disease. In: Kahn CM, Line S, Aiello SE, editors.. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2013. Available at: http://www.merckvetmanual.com/mvm/nervous_system/chronic_wasting_disease/overview_of_chronic_wasting_disease.html. Accessed 20 Jul 2016.
- Gilch S, Chittoor N, Taguchi Y, Stuart M, Jewell JE, Schätzl HM. Chronic wasting disease. *Top Curr Chem*. 2011;305:51-77.
- Goldmann W. PrP genetics in ruminant transmissible spongiform encephalopathies. *Vet Res*. 2008;39:30.
- Gould DH, Voss JL, Miller MW, Bachand AM, Cummings BA, Frank AA. Survey of cattle in northeast Colorado for evidence of chronic wasting disease: geographical and high-risk targeted sample. *J Vet Diagn Invest*. 2003;15:274-7.
- Greenlee JJ, Nicholson EM, Smith JD, Kunkle RA, Hamir AN. Susceptibility of cattle to the agent of chronic wasting disease from elk after intracranial inoculation. *J Vet Diagn Invest*. 2012;24(6):1087-93.
- Haley NJ, Hoover EA. Chronic wasting disease of cervids: current knowledge and future perspectives. *Annu Rev Anim Biosci*. 2015;3:305-25.
- Haley NJ, Mathiason CK, Carver S, Zabel M, Telling GC, Hoover EA. Detection of chronic wasting disease prions in salivary, urinary, and intestinal tissues of deer: potential mechanisms of prion shedding and transmission. *J Virol*. 2011;85(13):6309-18.
- Haley NJ, Mathiason CK, Zabel MD, Telling GC, Hoover EA. Detection of sub-clinical CWD infection in conventional test-negative deer long after oral exposure to urine and feces from CWD+ deer. *PLoS One*. 2009;4(11):e7990.
- Haley NJ, Seelig DM, Zabel MD, Telling GC, Hoover EA. Detection of CWD prions in urine and saliva of deer by transgenic mouse bioassay. *PLoS One*. 2009;4(3):e4848.
- Haley NJ, Van de Motter a, Carver S, Henderson D, Davenport K, Seelig DM, Mathiason C, Hoover E. Prion-seeding activity in cerebrospinal fluid of deer with chronic wasting disease. *PLoS One*. 2013;8(11):e81488.
- Hamir AN, Greenlee JJ, Nicholson EM, Kunkle RA, Richt JA, Miller JM, Hall M. Experimental transmission of chronic wasting disease (CWD) from elk and white-tailed deer to fallow deer by intracerebral route: final report. *Can J Vet Res*. 2011;75(2):152-6.
- Hamir AN, Kehrli ME Jr, Kunkle RA, Greenlee JJ, Nicholson EM, Richt JA, Miller JM, Cutlip RC. Experimental interspecies transmission studies of the transmissible spongiform encephalopathies to cattle: comparison to bovine spongiform encephalopathy in cattle. *J Vet Diagn Invest*. 2011;23(3):407-20.
- Hamir AN, Kunkle RA, Miller JM, Cutlip RC, Richt JA, Kehrli ME Jr, Williams ES. Age-related lesions in laboratory-confined raccoons (*Procyon lotor*) inoculated with the agent of chronic wasting disease of mule deer. *J Vet Diagn Invest*. 2007;19(6):680-6.
- Hamir AN, Kunkle RA, Nicholson EM, Miller JM, Hall SM, Schoenenbruecher H, Brunelle BW, Richt JA. Preliminary observations on the experimental transmission of chronic wasting disease (CWD) from elk and white-tailed deer to fallow deer. *J Comp Pathol*. 2008;138(2-3):121-30.

- Hamir AN, Miller JM, Cutlip RC, Stack MJ, Chaplin MJ, Jenny AL, Williams ES. Experimental inoculation of scrapie and chronic wasting disease agents in raccoons (*Procyon lotor*). *Vet Rec.* 2003;153:121-3.
- Happ GM, Huson HJ, Beckmen KB, Kennedy LJ. Prion protein genes in caribou from Alaska. *J Wildl Dis.* 2007;43:224-8.
- Harrington RD, Baszler TV, O'Rourke KI, Schneider DA, Spraker TR, Liggitt HD, Knowles DP. A species barrier limits transmission of chronic wasting disease to mink (*Mustela vison*). *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 4):1086-96.
- Hawkins SA, Simmons HA, Gough KC, Maddison BC. Persistence of ovine scrapie infectivity in a farm environment following cleaning and decontamination. *Vet Rec.* 2015;176(4):99.
- Heisey DM, Mickelsen NA, Schneider JR, Johnson CJ, Johnson CJ, Langenberg JA, Bochsler PN, Keane DP, Barr DJ. Chronic wasting disease (CWD) susceptibility of several North American rodents that are sympatric with cervid CWD epidemics. *J Virol.* 2010;84(1):210-5.
- Henderson DM, Davenport KA, Haley NJ, Denkers ND, Mathiason CK, Hoover EA. Quantitative assessment of prion infectivity in tissues and body fluids by real-time quaking-induced conversion. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 1):210-9.
- Henderson DM, Denkers ND, Hoover CE, Garbino N, Mathiason CK, Hoover EA. Longitudinal detection of prion shedding in saliva and urine by chronic wasting disease-infected deer by real-time quaking-induced conversion. *J Virol.* 2015;89(18):9338-47.
- Henderson DM, Manca M, Haley NJ, Denkers ND, Nalls AV, Mathiason CK, Caughey B, Hoover EA. Rapid antemortem detection of CWD prions in deer saliva. *PLoS One.* 2013;8(9):e74377.
- Jacques CN, Jenks JA, Jenny AL, Griffin SL. Prevalence of chronic wasting disease and bovine tuberculosis in free-ranging deer and elk in South Dakota. *J Wildl Dis.* 2003;39:29-34.
- Jennelle CS, Samuel MD, Nolden CA, Keane DP, Barr DJ, Johnson C, Vanderloo JP, Aiken JM, Hamir AN, Hoover EA. Surveillance for transmissible spongiform encephalopathy in scavengers of white-tailed deer carcasses in the chronic wasting disease area of Wisconsin. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(17-18):1018-24.
- Jewell JE, Brown J, Kreeger T, Williams ES. Prion protein in cardiac muscle of elk (*Cervus elaphus nelsoni*) and white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) infected with chronic wasting disease. *J Gen Virol.* 2006;87:3443-50.
- Keane D, Barr D, Osborn R, Langenberg J, O'Rourke K, Schneider D, Bochsler P. Validation of use of rectoanal mucosa-associated lymphoid tissue for immunohistochemical diagnosis of chronic wasting disease in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Clin Microbiol.* 2009;47(5):1412-7.
- Kim TY, Shon HJ, Joo YS, Mun UK, Kang KS, Lee YS. Additional cases of chronic wasting disease in imported deer in Korea. *J Vet Med Sci.* 2005;67:753-9.
- Kong Q, Huang S, Zou W, Vanegas D, Wang M, Wu D, Yuan J, Zheng M, Bai H, Deng H, Chen K, Jenny AL, O'Rourke K, Belay ED, Schonberger LB, Petersen RB, Sy MS, Chen SG, Gambetti P. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. *J Neurosci.* 2005;25:7944-9.
- Kreeger T. Distribution and status of chronic wasting disease in Wyoming [abstract]. In: National chronic wasting disease symposium [online]. 2002 Aug 6-7; Denver, CO. Available at: <http://www.cwd-info.org/index.php/fuseaction/resources.symposiumAbstracts/#23>. * Accessed 22 Nov 2003.
- Kreeger TJ, Montgomery DL, Jewell JE, Schultz W, Williams ES. Oral transmission of chronic wasting disease in captive Shira's moose. *J Wildl Dis.* 2006;42:640-5.
- Kurt TD, Sigurdson CJ. Cross-species transmission of CWD prions. *Prion.* 2016;10(1):83-91.
- Lee YH, Sohn HJ, Kim MJ, Kim HJ, Park KJ, Lee WY, Yun EI, Tark DS, Choi YP, Cho IS, Balachandran A. Experimental chronic wasting disease in wild type VM mice. *J Vet Med Sci.* 2013;75(8):1107-10.
- Maddison BC, Owen JP, Bishop K, Shaw G, Rees HC, Gough KC. The interaction of ruminant PrP(Sc) with soils is influenced by prion source and soil type. *Environ Sci Technol.* 2010;44(22):8503-8.
- Manjerovic MB, Green ML, Mateus-Pinilla N, Novakofski J. The importance of localized culling in stabilizing chronic wasting disease prevalence in white-tailed deer populations. *Prev Vet Med.* 2014;113(1):139-45.
- Marsh RF, Kincaid AE, Bessen RA, Bartz JC. Interspecies transmission of chronic wasting disease prions to squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Virol.* 2005;79:13794-6.
- Martin S, Jeffrey M, González L, Sisó S, Reid HW, Steele P, Dagleish MP, Stack MJ, Chaplin MJ, Balachandran A. Immunohistochemical and biochemical characteristics of BSE and CWD in experimentally infected European red deer (*Cervus elaphus elaphus*). *BMC Vet Res.* 2009;5:26.
- Mathiason CK, Hays SA, Powers J, Hayes-Klug J, Langenberg J, Dahmes SJ, Osborn DA, Miller KV, Warren RJ, Mason GL, Hoover EA. Infectious prions in pre-clinical deer and transmission of chronic wasting disease solely by environmental exposure. *PLoS One.* 2009;4(6):e5916.
- Mathiason CK, Powers JG, Dahmes SJ, Osborn DA, Miller KV, Warren RJ, Mason GL, Hays SA, Hayes-Klug J, Seeligm DM, Wild MA, Wolfe LL, Spraker TR, Miller MW, Sigurdson CJ, Telling GC, Hoover EA. Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease. *Science.* 2006;314:133-6.
- Matsuura Y, Ishikawa Y, Bo X, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Quantitative analysis of wet-heat inactivation in bovine spongiform encephalopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;432(1):86-91.
- McDonnell G, Dehen C, Perrin A, Thomas V, Igel-Egalon A, Burke PA, Deslys JP, Comoy E. Cleaning, disinfection and sterilization of surface prion contamination. *J Hosp Infect.* 2013;85(4):268-73.
- Miller MW, Wild MA. Epidemiology of chronic wasting disease in captive white-tailed and mule deer. *J Wildl Dis.* 2004;40:320-7.
- Miller MW, Williams ES, Hobbs NT, Wolfe LL. Environmental sources of prion transmission in mule deer. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1003-6.

- Mitchell GB, Sigurdson CJ, O'Rourke KI, Algire J, Harrington NP, Walther I, Spraker TR, Balachandran A. Experimental oral transmission of chronic wasting disease to reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). PLoS One. 2012;7(6):e39055.
- Monello RJ, Powers JG, Hobbs NT, Spraker TR, O'Rourke KI, Wild MA. Efficacy of antemortem rectal biopsies to diagnose and estimate prevalence of chronic wasting disease in free-ranging cow elk (*Cervus elaphus nelsoni*). Wildl Dis. 2013 Apr;49(2):270-8. doi: 10.7589/2011-12-362.
- Nalls AV, McNulty E, Powers J, Seelig DM, Hoover C, Haley NJ, Hayes-Klug J, Anderson K, Stewart P, Goldmann W, Hoover EA, Mathiason CK. Mother to offspring transmission of chronic wasting disease in reeves' muntjac deer. PLoS One. 2013;8(8):e71844.
- Nichols TA, Fischer JW, Spraker TR, Kong Q, VerCauteren KC. CWD prions remain infectious after passage through the digestive system of coyotes (*Canis latrans*). Prion. 2015;9(5):367-75.
- Nichols TA, Pulford B, Wyckoff AC, Meyerett C, Michel B, Gertig K, Hoover EA, Jewell JE, Telling GC, Zabel MD. Detection of protease-resistant cervid prion protein in water from a CWD-endemic area. Prion. 2009;3(3):171-83.
- Nichols TA, Spraker TR, Gidlewski T, Powers JG, Telling GC, VerCauteren KC, Zabel MD. Detection of prion protein in the cerebrospinal fluid of elk (*Cervus canadensis nelsoni*) with chronic wasting disease using protein misfolding cyclic amplification. J Vet Diagn Invest. 2012;24(4):746-9.
- Nichols TA, Spraker TR, Rigg TD, Meyerett-Reid C, Hoover C, Michel B, Bian J, Hoover E, Gidlewski T, Balachandran A, O'Rourke K, Telling GC, Bowen R, Zabel MD, VerCauteren KC. Intranasal inoculation of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) with lyophilized chronic wasting disease prion particulate complexed to montmorillonite clay. PLoS One. 2013;8(5):e62455.
- Norwegian Food Safety Authority. Chronic wasting disease in Norway. 2016. Available at: http://www.mattilsynet.no/language/english/animals/chronic_wasting_disease_in_norway.23274. Accessed 28 Jul 2016.
- Olszowy KM, Lavelle J, Rachfal K, Hempstead S, Drouin K, Darcy JM 2nd, Reiber C, Garruto RM. Six-year follow-up of a point-source exposure to CWD contaminated venison in an Upstate New York community: risk behaviours and health outcomes 2005-2011. Public Health. 2014;128(9):860-8.
- Promed Mail. Chronic wasting disease, elk - South Korea (Kyungsang). Nov 25, 2004. Archive Number 20041125.3155. Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Sept 2008.
- Promed Mail. Chronic wasting disease, cervid - Europe (02): (Norway) moose. Archive Number: 20160614.4276448 Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 28 Jul 2016.
- Pulford B, Spraker TR, Wyckoff AC, Meyerett C, Bender H, Ferguson A, Wyatt B, Lockwood K, Powers J, Telling GC, Wild MA, Zabel MD. Detection of PrPCWD in feces from naturally exposed Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) using protein misfolding cyclic amplification. J Wildl Dis. 2012;48(2):425-34.
- Race B, Meade-White KD, Miller MW, Barbian KD, Rubenstein R, et al. Susceptibilities of nonhuman primates to chronic wasting disease. Emerg Infect Dis. 2009;15(9):1366-76.
- Race B, Meade-White KD, Phillips K, Striebel J, Race R, Chesebro B. Chronic wasting disease agents in nonhuman primates. Emerg Infect Dis. 2014;20(5):833-7.
- Race B, Meade-White K, Race R, Chesebro B. Prion infectivity in fat of deer with chronic wasting disease. J Virol. 2009;83(18):9608-10.
- Race BL, Meade-White KD, Ward A, Jewell J, Miller MW, Williams ES, Chesebro B, Race RE. Levels of abnormal prion protein in deer and elk with chronic wasting disease. Emerg Infect Dis. 2007;13:824-30.
- Raymond GJ, Raymond LD, Meade-White KD, Hughson AG, Favara C, Gardner D, Williams ES, Miller MW, Race RE, Caughey B. Transmission and adaptation of chronic wasting disease to hamsters and transgenic mice: evidence for strains. J Virol. 2007;81:4305-14.
- Rhyan JC, Miller MW, Spraker TR, McCollum M, Nol P, Wolfe LL, Davis TR, Creekmore L, O'Rourke KI. Failure of fallow deer (*Dama dama*) to develop chronic wasting disease when exposed to a contaminated environment and infected mule deer (*Odocoileus hemionus*). J Wildl Dis. 2011;47(3):739-44.
- Robinson SJ, Samuel MD, O'Rourke KI, Johnson CJ. The role of genetics in chronic wasting disease of North American cervids. Prion. 2012;6(2):153-62.
- Rogez-Kreuz C, Yousfi R, Soufflet C, Quadrio I, Yan ZX, Huyot V, Aubenque C, Destrez P, Roth K, Roberts C, Favero M, Clayette P. Inactivation of animal and human prions by hydrogen peroxide gas plasma sterilization. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(8):769-77.
- Rubenstein R, Chang B, Gray P, Piltch M, Bulgin MS, Sorensen-Melson S, Miller MW. Prion disease detection, PMCA kinetics, and IgG in urine from sheep naturally/experimentally infected with scrapie and deer with preclinical/clinical chronic wasting disease. J Virol. 2011;85(17):9031-8.
- Rutala WA, Weber DJ; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guideline for disinfection and sterilization of prion-contaminated medical instruments. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(2):107-17.
- Saunders SE, Bartelt-Hunt SL, Bartz JC. Occurrence, transmission, and zoonotic potential of chronic wasting disease. Emerg Infect Dis. 2012;18(3):369-76.
- Saunders SE, Bartz JC, Telling GC, Bartelt-Hunt SL. Environmentally-relevant forms of the prion protein. Environ Sci Technol. 2008;42(17):6573-9.
- Saunders SE, Bartz JC, Vercauteren KC, Bartelt-Hunt SL. An enzymatic treatment of soil-bound prions effectively inhibits replication. Appl Environ Microbiol. 2011;77(13):4313-7.
- Schuler KL, Jenks JA, DePerno CS, Wild MA, Swanson CC. Tonsillar biopsy test for chronic wasting disease: Two sampling approaches in mule deer and white-tailed deer. J Wildl Dis. 2005;41:820-4.
- Schwabenlander MD, Culhane MR, Hall SM, Goyal SM, Anderson PL, Carstensen M, Wells SJ, Slade WB, Armien AG. A case of chronic wasting disease in a captive red deer (*Cervus elaphus*). J Vet Diagn Invest. 2013;25(5):573-6.
- Seelig DM, Nalls AV, Flasiak M, Frank V, Eaton S, Mathiason CK, Hoover EA. Lesion profiling and subcellular prion localization of cervid chronic wasting disease in domestic cats. Vet Pathol. 2015;52(1):107-19.

- Seidel B, Thomzig A, Buschmann A, Groschup MH, Peters R, Beekes M, Terytze K. Scrapie Agent (Strain 263K) can transmit disease via the oral route after persistence in soil over years. *PLoS ONE*. 2007;2(5):e435.
- Selariu A, Powers JG, Nalls A, Brandhuber M, Mayfield A, Fullaway S, Wyckoff CA, Goldmann W, Zabel MM, Wild MA, Hoover EA, Mathiason CK. *In utero* transmission and tissue distribution of chronic wasting disease-associated prions in free-ranging Rocky Mountain elk. *J Gen Virol*. 2015;96(11):3444-55.
- Sigurdson CJ, Aguzzi A. Chronic wasting disease. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772:610-8.
- Sigurdson CJ, Mathiason CK, Perrott MR, Eliason GA, Spraker TR, Glatzel M, Manco G, Bartz JC, Miller MW, Hoover EA. Experimental chronic wasting disease (CWD) in the ferret. *J Comp Pathol*. 2008;138(4):189-96.
- Smith CB, Booth CJ, Pedersen JA. Fate of prions in soil: a review. *J Environ Qual*. 2011;40(2):449-61.
- Smith JD, Nicholson EM, Greenlee JJ. Evaluation of a combinatorial approach to prion inactivation using an oxidizing agent, SDS, and proteinase K. *BMC Vet Res*. 2013;9:151.
- Sohn HJ, Kim JH, Choi KS, Nah JJ, Joo YS, Jean YH, Ahn SW, Kim OK, Kim DY, Balachandran A. A case of chronic wasting disease in an elk imported to Korea from Canada. *J Vet Med Sci*. 2002;64:855-8.
- Somerville RA, Gentles N. Characterization of the effect of heat on agent strains of the transmissible spongiform encephalopathies. *J Gen Virol*. 2011;92(Pt 7):1738-48.
- Spraker TR, Gidlewski TL, Balachandran A, VerCauteren KC, Creekmore L, Munger RD. Detection of PrP(CWD) in postmortem rectal lymphoid tissues in Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) infected with chronic wasting disease. *J Vet Diagn Invest*. 2006;18:553-7.
- Spraker TR, VerCauteren KC, Gidlewski T, Schneider DA, Munger R, Balachandran A, O'Rourke KI. Antemortem detection of PrPCWD in preclinical, ranch-raised Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) by biopsy of the rectal mucosa. *J Vet Diagn Invest*. 2009;21(1):15-24.
- Tamgüney G, Miller MW, Wolfe LL, Sirochman TM, Glidden DV, Palmer C, Lemus A, DeArmond SJ, Prusiner SB. Asymptomatic deer excrete infectious prions in faeces. *Nature*. 2009;461(7263):529-32.
- Thomsen BV, Schneider DA, O'Rourke KI, Gidlewski T, McLane J, Allen RW, McIsaac AA, Mitchell GB, Keane DP, Spraker TR, Balachandran A. Diagnostic accuracy of rectal mucosa biopsy testing for chronic wasting disease within white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) herds in North America: effects of age, sex, polymorphism at PRNP codon 96, and disease progression. *J Vet Diagn Invest*. 2012;24(5):878-87.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Transmissible spongiform encephalopathies [online]. USDA APHIS; 2000 July. Available at: <http://www.aphis.usda.gov/oa/pubs/fstse.html>. * Accessed 7 Nov 2001.
- VerCauteren KC, Pilon JL, Nash PB, Phillips GE, Fischer JW. Prion remains infectious after passage through digestive system of American crows (*Corvus brachyrhynchos*). *PLoS One*. 2012;7(10):e45774.
- Williams ES. Chronic wasting disease. *Vet Pathol*. 2005;42:530-49.
- Wolfe LL, Fox KA, Miller MW. "Atypical" chronic wasting disease in PRNP genotype 225FF mule deer. *J Wildl Dis*. 2014;50(3):660-5.
- Yuan Q, Eckland T, Telling G, Bartz J, Bartelt-Hunt S. Mitigation of prion infectivity and conversion capacity by a simulated natural process--repeated cycles of drying and wetting. *PLoS Pathog*. 2015 Feb 9;11(2):e1004638.
- Xu S, Reuter T, Gilroyed BH, Mitchell GB, Price LM, Dudas S, Braithwaite SL, Graham C, Czub S, Leonard JJ, Balachandran A, Neumann NF, Belosevic M, McAllister TA. Biodegradation of prions in compost. *Environ Sci Technol*. 2014;48(12):6909-18.

*Link extinto desde 2016