

DOENÇA DA DEBILIDADE CRÔNICA: A DOENÇA PRIÔNICA DOS CERVÍDEOS

(*CHRONIC WASTING DISEASE: THE PRION DISEASE OF CERVIDS*)

C. B. R. FALCÃO¹, J. E. GARCIA^{1*}

RESUMO

As encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs), ou doenças priônicas, são um grupo de doenças infecciosas neurodegenerativas que conduzem seus portadores à morte. Ainda sem cura e formas de prevenção, as EETs ganham cada vez mais importância à medida que novos estudos têm mostrado sua abrangente disseminação mundial e a grande quantidade de grupos animais susceptíveis ao desenvolvimento das doenças. As EETs mais popularmente conhecidas são a doença de Creutzfeldt-Jacob em humanos, a Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE) e o *scrapie* em ovinos. Outra forma de encefalopatia menos conhecida, mas não menos importante, é a Doença da Debilidade Crônica (CWD) que acomete espécies da família *Cervidae*. A CWD diferencia-se das demais EETs por ser a única forma conhecida da doença que ataca animais selvagens. Estudos nos EUA, Canadá e Coreia do Sul têm mostrado um padrão bastante preciso do desenvolvimento da CWD associado a polimorfismos específicos no gene *Prnp*. Apesar de ser considerada uma epidemia nos Estados Unidos, e diversos programas de vigilância de vida selvagem estarem em curso com intuito de detectar e minimizar a propagação da CWD ao redor do mundo, no Brasil ainda não foram registrados casos da doença e até o momento apenas um grupo de pesquisa vêm se dedicando a estudá-la.

PALAVRAS-CHAVE: Cervídeos. Doença da debilidade crônica. Prions.

SUMMARY

Transmissible spongiform encephalopathy (TSE), or prion diseases, are a group of infectious neurodegenerative diseases, which leads the hosts to death. Without available healing and prevention programs, TSE becomes more important as new researches have shown its comprehensive global spread and the large number of animal groups susceptible to developing TSEs. The most popular TSEs are Creutzfeldt-Jacob disease in humans, Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE), and *scrapie* in ovine. Another prion disease less known, but not less important, it is the Chronic Wasting Disease (CWD) which attacks animals from *Cervidae* family, and is the unique form of TSE that attacks wild animals. Recent researches from the United States, Canada and South Korea have shown a well-established pattern of CWD development associated with specific nucleotide polymorphisms in the *Prnp* gene. Despite being considered an epidemic in the United States and with many programs of wildlife vigilance being developed to detect and reduce the spread of CWD around the world, in Brazil, there are no registered cases of CWD yet, and only one research group is working with this disease at this time.

KEY-WORDS: Chronic wasting disease. Cervids. Prion.

¹ Universidade Federal de Pernambuco. *jegarcia30@gmail.com

INTRODUÇÃO

No final da década de 60, um veado da espécie *Odocoileus hemionus* mantido em um centro de pesquisa de cervídeos nos Estados Unidos apresentou um comportamento que, a princípio, parecia uma reação agressiva ao cativeiro, caracterizado por perda de apetite, emaciação, pneumonia e óbito. Esses sinais se repetiram em outros animais da mesma espécie e tal condição patológica passou a ser denominada “Chronic Wasting Disease” (CWD), em português como “Doença da Debilidade Crônica”. Uma década depois, a CWD foi listada no rol de doenças neurodegenerativas denominadas Encefalopatias Espongiformes (WILLIAMS & YOUNG, 1980) cujos representantes mais comuns são a *Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE), o *scrapie*, em ovinos e a Doença de Creutzfeldt-Jacob em humanos (BOURNE, 2004). Tais doenças são desencadeadas por uma proteína, denominada *prion*, naturalmente presente em vários tecidos e que assume, após a tradução, uma conformação anormal, insolúvel, e que se deposita nos tecidos nervosos causando as encefalopatias (PRUSINER, 1982). Sabidamente a CWD acomete cervídeos norte-americanos (*Odocoileus hemionus*, *Odocoileus virginianus*, *Cervus elaphus* e *Alces alces*) sendo possível a transmissão entre eles por diversas vias, incluindo saliva, fezes e carcaças em decomposição (MILLER et al., 2004; SIGURDSON & AGUZZI, 2007; HALEY et al., 2009). A proteína priônica é codificada pelo gene *Prnp*, e alguns polimorfismos de base única (SNPs) vêm sendo fortemente associados à susceptibilidade destes cervídeos à doença (GOLDMANN et al., 1990; WHITE et al., 2010; JOHNSON et al., 2011). Atualmente a CWD é considerada epidêmica nos Estados Unidos. No Brasil, apesar de ainda não existirem relatos da doença, a possibilidade de ocorrência da CWD não deve ser descartada, uma vez que *O. virginianus*, sabidamente susceptível à doença, ocorre em simpatria com *Mazama sp.* ao norte do Amazonas.

Estado de Conservação dos Cervídeos Brasileiros

O Brasil é rico em espécies de cervídeos, porém ainda não se sabe exatamente quantas espécies existem no País. A classificação mais aceita atualmente indica a ocorrência de oito espécies, ocupando praticamente todos os ecossistemas brasileiros: *Blastocercus dichotomus* (cervo-do-pantanal) no pantanal mato-grossense, em várzeas do rio Paraná e no vale do Guaporé, *Ozotoceros bezoarticus* (veado-campeiro) na região do cerrado, no pantanal e uma população relictual no Paraná, *Mazama gouazoubira* (veado-catingueiro) distribuído por todo o país exceto na região Norte, *Mazama americana* (veado-mateiro) em toda a região Sul, *Mazama nana* (veado-bororó) e *Mazama bororo* (veado-bororó-do-sudeste) no sul/sudeste do país, *Mazama nemorivaga* (veado-amazônico) na região amazônica e *Odocoileus virginianus* (veado-galheiro), sendo que esta última

ocupa áreas à margem esquerda do Rio Amazonas e estendendo sua ocorrência até o norte dos Estados Unidos (DUARTE et al., 2001). Apesar de sua grande importância ecológica e sua ampla distribuição por praticamente todo o território nacional, a família *Cervidae* é um grupo pouco estudado no Brasil e muitas lacunas ainda persistem, especialmente no que diz respeito à taxonomia e evolução das espécies. Essa falta de conhecimento aumenta ainda mais a ameaça à preservação das espécies na natureza. Outros fatores importantes que contribuem para o declínio no número de indivíduos é a fragmentação de habitat causada pela construção de hidrelétricas e pelas atividades agrícolas (BECCACECI, 1994; DUARTE et al., 2003), além da exposição dos animais silvestres às doenças transmitidas pelos animais domésticos (SZABÓ et al., 2003; TORRES et al., 2003). A soma destes fatores faz com que o Cervo-do-Pantanal e o Veado-Campeiro figurem como Vulnerável (VU) e como Próximo da Ameaça (NT), respectivamente, na Lista Vermelha de Espécies Ameaçadas da *International Union for Conservation of Nature - IUCN* (BAILLIE et al., 2004) e que todas as espécies do gênero *Mazama* sejam atualmente descritas como Dados Deficientes (DD) na mesma lista, o que demonstra que apesar do pouco conhecimento sobre o real estado de conservação dessas espécies, é consenso que todas devam estar em risco.

Os Prions e As Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis

As doenças priônicas correspondem a um grupo de distúrbios neurodegenerativos irremediavelmente fatais, que acometem humanos e outros mamíferos. O termo Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) é comumente utilizado para designar as doenças priônicas, dentre as quais, as mais conhecidas são o *Scrapie*, em ovinos; a Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), Kuru, Insônia Familiar Fatal (FFI) e Síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) em humanos; a Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE) e a *Chronic Wasting Disease* ou Doença da Debilidade Crônica, em cervídeos. A característica patognomônica que agrupa todas as EETs é a presença de vacúolos neurais na análise anátomo-patológica e morte celular do sistema nervoso central (SNC) fazendo com que a massa encefálica assumam característica morfológica semelhante a uma esponja (BOURNE, 2004; AGUZZI et al., 2007).

Estudos histológicos têm mostrado que o acometimento da doença causa vacuolização e degeneração neural no núcleo do trato solitário, hipotálamo, tálamo e no córtex olfatório e também está presente, de forma menos acentuada, no mesencéfalo, metencéfalo e mielencéfalo. Perda neuronal e astrocitose também foram identificadas no tálamo e no hipotálamo, sendo a astrocitose também presente na região óbex da medula oblonga. Os tecidos linfóides apresentaram moderada depleção dos linfócitos foliculares, mas os demais tecidos apresentaram-se livres das lesões histológicas (SPRAKER et al., 2002).

Após a realização de experimentos com radiação que mostraram a inexistência de ácido nucléico nos agentes infecciosos do *scrapie*, Griffith (1967) especulou que uma proteína poderia ser o agente causador das infecções que geravam as encefalopatias espongiiformes transmissíveis. Stanley Prusiner, em 1982, publicou o modelo mais aceito de explicação das doenças priônicas, denominada “*Protein-Only Hypothesis*”, após seus experimentos mostrarem que os agentes das EETs eram resistentes aos procedimentos que inativam as propriedades dos ácidos nucléicos e parcialmente sensíveis aos procedimentos que desnaturam proteínas. Estudos posteriores mostraram que as complicações decorrentes das doenças priônicas provém de uma alteração, da naturalmente produzida, proteína celular priônica: PrP^C (STAHL, 1987).

A proteína priônica é uma glicoproteína da membrana celular de função pouco conhecida que é codificada pelo gene *Prnp*. A forma normal da proteína (PrP^C) é expressa em muitos tecidos mas apresenta significativa expressão no sistema nervoso central e em tecidos linforreticulares. A PrP^C se liga à superfície celular através de uma âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI) (STAHL, 1987; DIAS CORREIA & DIAS CORREIA, 2005) mas ainda não se sabe ao certo que papel esta GPI desempenha nas EETs (CHESEBRO et al., 2005).

O evento central na patogenicidade priônica, é a alteração conformacional da PrP^C em uma isoforma insolúvel e parcialmente resistente à ação de proteases que se propaga “por si própria” segundo Aguzzi & Calella (2009). Portanto, o agente causador das EETs, denominados príons (do inglês, *proteinaceous infectious particle*) são uma isoforma modificada (PrP^{Sc} ou PrP^{res}) que são convertidas através de um mecanismo onde a porção estrutural α -hélice da proteína é transformada em folha- β (PAN et al., 1993). Esta transformação estrutural é acompanhada por alterações nas propriedades físico-químicas da PrP^C (PRUSINER, 1997). Estudos com animais modificados geneticamente mostraram que as isoformas patogênicas (PrP^{Sc}) agem como um molde que continuam reformulando as formas naturais não-patogênicas (PrP^C) em novas moléculas PrP^{Sc}, em um processo contínuo de infecção (PRUSINER, 1998). Essa contínua conversão e agregação de proteínas forma grandes complexos proteicos em forma de placas amiloides. Doenças que, assim como as EETs apresentam formação de placas amiloides são conhecidas por atingirem o sistema nervoso (AGUZZI, 2009).

Entre as doenças atualmente conhecidas, as EETs são tidas como as únicas enfermidades com três possíveis origens: esporádica, genética ou adquirida. Os estudos de Ladogana et al. (2005) em três diferentes continentes mostraram que aproximadamente 85% dos casos de CJD acontecem de forma esporádica, ainda assim, sua etiologia permanece desconhecida. Os demais casos se dão através de mutações no gene *Prnp* em linhagens genéticas familiares ou resultam de alguma forma de exposição a agentes EETs positivos (BÉRINGUE et al., 2008).

Outra característica intrínseca às doenças priônicas, é a grande variabilidade no tempo de incubação e no desenvolvimento da doença entre indivíduos da mesma espécie. Os experimentos de Bartz et al. (1998) mostraram que a inoculação intracerebral de extratos cerebrais de cervídeos CWD-positivos em *ferrets* (*Mustela putorius furo*) levou ao desenvolvimento da patologia. Quando os extratos cerebrais destes *ferrets* infectados foram transferidos para outros *ferrets*, o tempo de incubação diminuiu e o percentual de animais infectados aumentou. Além disto, a inoculação do homogeneizado de *ferrets* CWD-positivos em hamsters (animais sabidamente resistentes às infecções por agentes causadores das EETs, segundo Gibbs et al. 1996) provocou o desenvolvimento da doença nestes animais (BARTZ et al., 1998). Embora se tenha conhecimento de que as distintas conformações da PrP^{Sc} parecem codificar novas variantes da doença, não está claro como é possível a mutação e adaptação dos príons na ausência de ácidos nucléicos (ANGERS et al., 2010). As variantes priônicas (aparentemente causada pelas infecções em grupos animais diferentes e pelas infecções em gerações diferentes) podem resultar em um aumento da abrangência de espécies susceptíveis, um fator que complica ainda mais as avaliações de riscos-potenciais para novas espécies hospedeiras (BARTZ et al., 1998).

Chronic Wasting Disease (CWD)

A *chronic wasting disease* (CWD) ou doença da debilidade crônica é uma enfermidade classificada no grupo das EETs que afeta espécies da família *Cervidae*. Comprovadamente presente nos Estados Unidos (WILLIAMS & MILLER, 2002), Canadá (KAHN et al., 2004) e Coréia do Sul (KIM et al., 2005) a CWD já foi diagnosticada em cervos-mula (*Odocoileus hemionus*), cervos da cauda branca (*O. virginianus*) e alces das montanhas rochosas (*Cervus elaphus nelsoni*), todas espécies do hemisfério norte.

O primeiro registro de caso de CWD data de 1967 acometendo cervos-mula em um centro de pesquisa no estado do Colorado, Estados Unidos. Inicialmente acreditou-se que a patologia pudesse estar relacionada às condições impostas pelo cativeiro, como deficiência nutricional e estresse, mas, somente em 1978, com base nas características lesões neuropatológicas a patologia foi reconhecida como pertencente ao grupo das EETs (WILLIAMS & YOUNG, 1980). O primeiro registro confirmado de CWD em animais selvagens aconteceu no ano de 1981 em um alce das montanhas rochosas também no Colorado/USA, em cervo-mula no ano de 1985 e em cervo-da cauda branca em 1990 (WILLIAMS et al., 2002b).

Atualmente, mais de 40 anos após o primeiro registro de CWD, é sabido que a debilidade ataca animais mantidos em cativeiro, bem como os indivíduos de vida livre. A atual distribuição dos casos diagnosticados inclui *hot spots* (locais de grande incidência da doença) que não necessariamente ocupam áreas contíguas. Os casos registrados de CWD ocorrem em estados americanos em lados opostos do mapa o que implica uma origem independente dos

casos da doença ou, por outro lado, um compartilhamento de origem comum da doença que pode datar de muitas décadas passadas (MILLER et al., 2000). Ainda não se sabe qual o curso inicial da doença, se do meio selvagem para os animais em cativeiro, se dos animais cativos para os animais de vida livre ou ainda se patologia desenvolveu-se separadamente nestes grupos de animais (WILLIAMS & MILLER, 2003).

Embora a origem da debilidade crônica ainda não possa ser determinada, duas teorias vêm ganhando força nesse sentido (WILLIAMS & MILLER, 2003): a primeira teoria remete à possibilidade da doença ter surgido a partir do contato entre animais infectados com o *scrapie* (WILLIAMS & MILLER, 2002). Estudos de Hamir et al. (2004) subsidiam esta teoria mostrando que cervídeos inoculados intracerebralmente com *scrapie* apresentam lesões no sistema nervoso central indistinguíveis dos animais que são afetados pela CWD.

A outra teoria relaciona o surgimento da debilidade a uma mutação espontânea do gene *Prnp* ocorrida em cervos-mula, que conduziu ao surgimento da doença e posterior disseminação pelos demais animais ou ainda devido a uma alteração conformacional, não induzida, da proteína priônica em sua forma natural (PrP^C) para sua forma patogênica (PrP^{Sc}) (SALMAN, 2003).

Entre todas as EETs de mamíferos, a CWD é tida como a mais eficientemente transmitida podendo, em densas populações de vida livre, alcançar 30% de transmissibilidade e, quando em cativeiro, esse índice pode alcançar os 100%. As formas de transmissão da doença ainda não são totalmente esclarecidas, no entanto, acredita-se, e tem sido demonstrado, que as transmissões horizontais acontecem principalmente via contato direto com secreções tais como sangue e/ou saliva (SIGURDSON & AGUZZI, 2007), excretas (urinas e fezes) (HALEY et al., 2009) e até mesmo com carcaças em decomposição (MILLER et al., 2004).

Os estudos de Fox et al. (2006) demonstraram detalhadamente o curso da infecção priônica em animais CWD-positivos inoculados intracerebralmente de forma experimental. Os animais foram acompanhados e alguns sacrificados a determinados períodos de dias entre o 90º e 785º dia após a inoculação. Os resultados mostraram que o acúmulo da PrP^{Sc} acontece de forma relativamente rápida e disseminada nos tecidos linfáticos, seguido pela deposição nos tecidos nervosos centrais e periféricos e esporadicamente em uma variedade de órgãos e tecidos nos estágios finais da doença. Os resultados mostraram, também, que apesar dos locais de deposição serem os mesmos, o tempo de progressão da doença varia de acordo com o genótipo do animal.

Recentemente foi demonstrado o acúmulo de proteína priônica modificada (PrP^{Sc}) em folículos linfóides ectópicos nos rins de cervos da cauda branca inoculados experimentalmente. Estes acúmulos de proteínas priônicas em vias excretoras aumentam a disseminação da doença e fornecem subsídios para o entendimento das formas de contaminação (HAMIR et al., 2006).

Os riscos de transmissão da CWD para outros animais ainda é alvo de grande discussão. No entanto, as pesquisas não têm obtido sucesso na tentativa de transmissão via oral para outras espécies além dos cervídeos (SIGURDSON, 2008). Os estudos de Kong et al. (2005) com camundongos geneticamente modificados que expressavam a PrP^C dos cervídeos apresentaram sucesso na transmissão da CWD para os camundongos. No entanto, quando estes animais modificados geneticamente expressavam a PrP^C de humanos, a transmissão da doença não obteve sucesso, isto sugere a existência de uma barreira genética que impede a contaminação dos seres humanos a partir de animais CWD-positivos.

Os animais acometidos pela CWD apresentam sinais característicos como perda de peso, isolamento social, hipersalivação, regurgitação frequente, distensão esofágica e raramente ataxia (SIGURDSON & AGUZZI, 2007).

Nos experimentos de Fox et al. (2006) seis animais foram observados e os sinais clínicos da CWD incluíram opacidade dos olhos, estado de alerta diminuído e alteração de comportamento nos indivíduos entre o 442º e 572º dias após inoculação intracerebral experimental. Os sinais clínicos iniciais foram sutis e inconsistentes e, à medida que a doença progrediu, alterações comportamentais e perda de peso tornaram-se mais pronunciados e consistentes. Alguns sintomas tardios na infecção foram ptialismo, polidipsia e poliúria, que não estavam presentes em todos os casos.

Segundo Williams & Miller (2002) os animais cativos acometidos pela CWD apresentam ainda, comportamento repetitivo, ficam constantemente com a cabeça e orelhas abaixadas, e também demonstram períodos de sonolência e depressão. A diminuição de peso, comumente relatada, parece estar associada com a menor quantidade de alimento ingerido.

Apesar da utilização dos sinais clínicos da doença, diagnósticos definitivos só podem ser afirmados com a realização de exames histopatológicos de detecção das lesões espongiiformes ou com a utilização de imunohistoquímica para detecção do acúmulo da PrP^{Sc}. Além dos tradicionais exames histopatológicos e imunohistoquímicos, outros métodos comumente usados na comprovação da infecção por agentes priônicos são ELISA e Western Blotting (BOURNE, 2004; WILLIAMS & YOUNG, 1992).

Susceptibilidade Genética à CWD

Os polimorfismos nucleotídicos associados ao gene *Prnp* são comuns nas espécies sujeitas ao desenvolvimento das EETs e estes polimorfismos, por sua vez, são determinantes no que diz respeito ao tempo de incubação e susceptibilidade às doenças priônicas tais como o *scrapie* e a CWD. Susceptibilidade e resistência às doenças seguem padrões genéticos baseados nas diferentes formas alélicas codificadas pelo *Prnp* (GOLDMANN et al., 1990).

O grau de similaridade da sequência de aminoácidos do gene *Prnp* entre espécies distintas

implicará em consequências na transmissibilidade das EETs entre estas espécies. Frequentemente ocorre de os mesmos polimorfismos em duas espécies propiciarem efeitos similares quanto à susceptibilidade às doenças priônicas (GOLDMANN, 2008).

Os estudos de O'Rourke et al. (1998) descreveram um polimorfismo no códon 132 do gene *Prnp* em alces das montanhas rochosas. A sequência de nucleotídeos deste códon pode, em hetero ou homozigose, codificar Metionina (M) ou Leucina (L). No ano seguinte, foi determinado o genótipo do gene *Prnp* em animais CWD-positivos e CWD-negativos para determinar se este polimorfismo influenciaria na susceptibilidade à CWD. Os resultados mostraram que 100% (para animais de vida livre) e 74% (para animais de cativeiro) dos CWD-positivos, apresentavam homozigose para 132MM. Os casos de heterozigose para 132ML não foram significativos em população em cativeiro e não se apresentaram em animais de vida livre com CWD-positivo. Nenhum indivíduo codificado como 132LL apresentou-se como CWD-positivo (O'ROURKE et al., 1999).

Outro polimorfismo bastante estudado com aparente relação com a susceptibilidade ao desenvolvimento da CWD é do códon 225. Cervos-mula que apresentam heterozigose para Serina (S) e Fenilalanina (F) (225SF) ou homozigose para Fenilalanina (225FF) estão geralmente minimamente representados nos casos de CWD-positivos. Por outro lado, os casos de CWD-positivos para indivíduos que apresentam homozigose para Serina (225SS) são 30 vezes mais frequentes quando comparados aos 225SF. No entanto, apesar de os dados mostrarem que o alelo 225F apresenta ínfima presença nos casos confirmados de CWD, a baixa frequência deste alelo nas amostras (0.033%) não possibilitou uma conclusão concreta (JEWELL et al., 2005).

Na mesma linha, análises genéticas também mostraram que a susceptibilidade ao desenvolvimento da CWD em cervos da cauda branca é influenciada por polimorfismos nos códons 95 (que pode codificar Glutamina ou Histidina) e 96 (que pode codificar Glicina ou Serina) (JOHNSON et al., 2003; O'ROURKE et al., 2004). A análise baseada apenas no códon 96 mostrou que a heterozigose neste códon (96GS) aparece com menor frequência em indivíduos CWD-positivos sugerindo redução da susceptibilidade à CWD ou desaceleração no progresso da doença. Quando analisados conjuntamente, a heterozigose do códon 95 (95QH) mostrou-se ausente nos animais infectados, independente de homozigose ou heterozigose do códon 96 (JOHNSON et al., 2006).

Extrapolando as fronteiras norte-americanas, um estudo com *Cervus nippon* foi realizado no Japão. O gene *Prnp* foi examinado para determinação dos genótipos dos animais estudados. Com exceção de 3 mutações silenciosas nos códons 63, 255 e 408, a sequência do gene foi idêntica à sequência já conhecida de *O. hemionus*. Os já bem conhecidos códons que apresentam maior susceptibilidade à CWD em cervos de cauda branca (95Q, 96G) e em alces de montanhas rochosas (132M) foram observados nas espécies selvagens de *C. nippon*. No entanto, não é sabido se os

polimorfismos do gene *Prnp* estão associados com a ocorrência natural de CWD fora dos limites da América do Norte visto que não houve nenhuma indicação de casos CWD-positivos em nenhum dos animais testados (KATAOKA et al., 2005). Além da América do Norte, os únicos casos relatados de CWD aconteceram na Coreia do Sul, no entanto, os animais que apresentaram o desenvolvimento da doença foram importados do Canadá (KIM et al., 2005).

No Brasil, bem como em toda a região neotropical, não existem evidências nem caso relatados de cervídeos acometidos pela CWD. Também não há pesquisas realizadas que indiquem susceptibilidade ao desenvolvimento da doença. Pesquisas de doenças que acometem vida selvagem e estudos descritivos de forma geral são ainda raros, porém extremamente necessários em países neotropicais. Ações de vigilância epidemiológica são de extrema importância para que seja possível lidar com possíveis consequências na saúde humana e animal (GORTÁZAR et al., 2007).

Saúde Pública x CWD

Embora algumas pesquisas objetivando estudar a possibilidade de transmissão das doenças priônicas para humanos venham sendo realizadas, pouco se sabe a esse respeito. Os estudos têm mostrado um risco potencial reduzido no que diz respeito à transmissão de CWD para humanos (BELAY et al., 2004) através do consumo da carne do veado (BELAY et al., 2001). As pesquisas têm frisado uma possível barreira genética entre as espécies – humanos e cervídeos – como um entrave que estabelece a segurança da população consumidora da carne de veado (RAYMOND et al., 2000).

Mesmo considerando que no Brasil o consumo deste tipo de carne seja limitado a caçadores e aventureiros esporádicos, é importante ressaltar que o conhecimento é ainda mais restrito quando se trata de transmissão para humanos por outras vias diferentes da ingestão oral. É importante também frisar que no Brasil, o histórico de destruição de florestas e campos para expansão de fazendas pecuaristas, restringe o habitat natural dos cervídeos bem como aproxima a população humana, o gado e demais animais domésticos às áreas dantes habitadas por cervídeos. Esta aproximação aumentaria a exposição humana ao agente causador da CWD. Não existem registros acerca da transmissibilidade da CWD pelo contato humano com materiais – urina, fezes, sangue, placenta – de animais infectados, contudo a transmissão experimental da CWD para primatas não humanos já ocorreu como relatado por Marsh et al. (2005). A transmissão da CWD para animais domésticos – ovinos, caprinos, suínos – é uma área de grande interesse e conhecimento crescente (SIGURDSON, 2007).

O conhecimento e a informação fazem-se, portanto, indispensáveis para que a população esteja segura quanto ao risco potencial de infecções priônicas. Além disto, é necessário que se conheçam as possibilidades de infecção dos animais brasileiros a fim de municiar os órgãos competentes para o manejo e conservação

das – já tão ameaçadas – espécies de cervídeos brasileiros e, se necessário, a definição de um plano de ação que dificulte ou mesmo impeça a entrada da doença no Brasil.

Na ausência de informações precisas, e considerando os possíveis riscos ligados ao consumo de carne de veado, recomendam-se alguns procedimentos básicos de segurança para caçadores e até mesmo taxidermistas, para que se evite a exposição desnecessária à CWD. O consumo da carne de animais que apresentem características das infecções priônicas, bem como das partes mais agudamente afetadas – cérebro, nódulos linfáticos, baço, tonsilas e olhos – mesmo em animais sadios deve ser evitada. O uso de luvas de látex e a profilaxia do material de trabalho – facas, roupas, panelas etc. – também é fortemente recomendado (WILLIAMS & MILLER, 2002).

Implicações de Manejo

A ausência de cura para os animais infectados com CWD faz com que o aparecimento dos sinais clínicos da doença sejam inevitavelmente fatais. O longo período de incubação, a inexistência de diagnósticos *ante-mortem* precisos, a resistência reforçada do agente infeccioso, a contaminação *in natura* e a falta de conhecimentos da doença, aumentam a dificuldade de controlar ou erradicar a CWD (WILLIAMS et al., 2002b)

Alguns programas de erradicação da CWD foram elaborados, mas não obtiveram sucesso e embora seus fatores de insucesso não tenham sido devidamente relatados, acredita-se que contaminação residual do ambiente e falha na esterilização dos locais de estudo foram os principais deles (WILLIAMS & YOUNG, 1992; MILLER et al., 1998). No entanto alguns zoológicos aonde a CWD foi detectada conseguiram controlar as infecções em suas instalações. Alguns cuidados básicos podem ajudar na prevenção: evitar a introdução de novos animais em ambientes sabidamente ocupados por animais CWD-positivos, realizar exames prévios em animais recentemente adquiridos, colocar os novos indivíduos em quarentena e eliminar rebanhos afetados pela CWD contribuem para a erradicação da doença em populações de cativeiro (WILLIAMS et al., 2002).

O controle da CWD em animais de vida livre é ainda mais complexo do que naqueles criados em cativeiro. No entanto, nas áreas endêmicas de desenvolvimento da doença, são necessários programas de vigilância para monitorar a distribuição e prevalência da CWD além de atualizar a extensão das áreas endêmicas (MILLER & KAHN, 1999).

CONCLUSÃO

Apesar de bem conhecida em cervídeos do hemisfério norte, a CWD ainda é praticamente desconhecida no Brasil. Até a conclusão desse trabalho, apenas o nosso grupo de pesquisa foi identificado realizando estudos a respeito da doença em cervídeos neotropicais. Tal desconhecimento pode

levar a diagnósticos imprecisos e a não notificação da doença aos órgãos competentes, o que pode, em última instância, trazer sérias consequências para a saúde da população humana e para a sanidade de populações de cervídeos mantidas em cativeiro ou de vida livre.

REFERÊNCIAS

AGUZZI, A. Beyond the prion principle. **Nature**, v.459, n.7249, p.924-9255, 2009.

AGUZZI, A.; CALELLA, A. M. Prions: protein aggregation and infectious diseases. **Physiological Reviews**, v.89, n.4, p.1105-1152, 2009.

AGUZZI, A.; HEIKENWALDER, M.; POLYMENIDOU, M. Insights into prion strains and neurotoxicity. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v.8, n.7, p.552-561, 2007.

ANDREOLETTI, O.; BERTHON, P.; MARC, D.; SARRADIN, P.; GROSCLAUDE, J.; VAN KEULEN, L.; SCHELCHER, F.; ELSEN, J-M.; LANTIER, F. Early accumulation of PrP^{Sc} in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. **Journal of General Virology**, v.81, n.12, p.3115-3126, 2000.

ANGERS, R. C.; KANG, H-E.; NAPIER, D.; BROWNING, S.; SEWARD, T.; MATHIASON, C.; BALACHANDRAN, A.; MCKENZIE, D.; CASTILLA, J.; SOTO, C.; JEWEL, J.; GRAHAM, C.; HOOVER, E. A; TELLING, G. C. Prion strain mutation determined by prion protein conformational compatibility and primary structure. **Science**, v.328, n.5982, p.1154-1158, 2010.

BAILLIE, J. E. M.; HILTON-TAYLOR, C.; STUART, S. N. (Eds). 2004 IUCN red list of threatened species: a global species assessment. **IUCN The World Conservation Union, Gland**. BARTZ, J. C.; MARSH, R. F.; MCKENZIE, D. I.; AIKEN, J. M. The host range of chronic wasting disease is altered on passage in ferrets. **Virology**, v.251, n.2, p.297-301, 1998.

BECCACECI, M. D. A census of marsh deer in Iberia Natural Reserve, its Argentine stronghold. **Oryx**, v.28, p.131-134, 1994.

BELAY, E. D.; GAMBETTI, P.; SCHONBERGER, L. B.; PARCHI, P.; LYON, D. R.; CAPELLARI, S.; MCQUISTON, J. H.; BRADLEY, K.; DOWDLE, G.; CRUTCHER, M.; NICHOLS, C. R. Creutzfeldt-Jakob disease in unusually young patients who consumed venison. **Archives of Neurology**, v.58, n.10, p.1673-1678, 2001.

BELAY, E. D.; MADDOX, R. A.; WILLIAMS, E. S.; MILLER, M. W.; GAMBETTI, P.; SCHONBERGER, L. B. Chronic wasting disease and potential transmission to humans. **Emerging Infectious Diseases**, v.10, n.6, p.977-984, 2004.

- BÉRINGUE, V.; VILOTTE, J. L.; LAUDE, H. Prion agent diversity and species barrier. **Veterinary Research**, v.39, n.4, p.47, 2008.
- BOURNE, D. Chronic wasting disease review. **Wildlife information network**, United Kingdom. 66p. 2004.
- CHESEBRO, B.; TRIFILO, M.; RACE, R.; MEADE-WHITE, K.; TENG, C.; LACASSE, R.; RAYMOND, L.; FAVARA, C.; BARON, G.; PRIOLA, S.; CAUGHEY, B.; MASLIAH, E.; OLDSTONE, M. Anchorless prion protein results in infectious amyloid disease without clinical scrapie. **Science**, v.308, n.5727, p.1435-9, 2005.
- DIAS CORREIA, J. H. R.; DIAS CORREIA, A. A. **Etiopatogenia das Prionoses Animais e suas Bases**. Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, Lisboa. 150p. 2004-2005.
- DUARTE, J. M. B.; RAMOS, H. G. C.; TORRES, H. A.; LEMES, M. R. S. Efeito da Usina Hidrelétrica de Porto Primavera sobre a mortalidade de cervos do pantanal (*Blastocerus dichotomus*) em diferentes áreas da bacia, p.282-283, 2003. In: **II Congresso Brasileiro de Mastozoologia**, Sociedade Brasileira de Mastozoologia, Belo Horizonte.
- DUARTE, J. M. B.; MERINO, M. L.; GONZÁLES, S.; NUNES, A. L. V.; GARCIA, J. M.; SZABÓ, M. P. J.; PANDOLFI, J. R.; ARANTES, I. G.; NASCIMENTO, A. A.; MACHADO, R. Z.; ARAÚJO JR, J. P.; CATÃO-DIAS, J. L.; WERTHER, K.; GARCIA, J. E.; GÍRIO, R. J. S.; MATUSHIMA, E. R. Order Artiodactyla, family *Cervidae* (deer), p.402-422, 2001. In: FOWLER, M.E. & CUBAS, Z.S. (Ed.), **Biology, Medicine, and Surgery of South American Wild Animals**. Iowa State University Press, Ames.
- FOX, K. A.; JEWELL, J. E.; WILLIAMS, E. S.; MILLER, M. W. Patterns of PrPCWD accumulation during the course of chronic wasting disease infection in orally inoculated mule deer (*Odocoileus hemionus*). **Journal of General Virology**, v.87, p.3451-3461, 2006.
- GIBBS JR, C. J.; SAFAR, J.; SULIMA, M. P.; BACOTE, A. E.; SAN MARTIN, R. A. Transmission of sheep and goat strains of scrapie from experimentally infected cattle to hamsters and mice, p.84-91, 1996. In: **Bovine spongiform encephalopathy: the BSE dilemma**. Springer, New York, N.Y.
- GOLDMANN, W. PrP genetics in ruminant transmissible spongiform encephalopathies. **Veterinary Research**, v.39, n.4, p.30, 2008.
- GOLDMANN, W.; HUNTER, N.; FOSTER, J. D.; SALBAUM, J. M.; BEYREUTHER, K.; HOPE, J. Two alleles of a neural protein gene linked to scrapie in sheep. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v.87, n.7, p.2476-2480, 1990.
- GORTÁZAR, C.; FERROGLIO, E.; HÖFLE, U.; FRÖLICH, K.; VICENTE, J. Diseases shared between wildlife and livestock: a European perspective. **European Journal of Wildlife Research**, v.53, p.241-256, 2007.
- GRIFFITH, J. S. Self-replication and scrapie. **Nature**, v.215, n.5105, p.1043-1044, 1967.
- HALEY, N. J.; SEELIG, D. M.; ZABEL, M. D.; TELLING, G. C.; HOOVER, E. A. Detection of CWD prions in urine and saliva of deer by transgenic mouse bioassay. **Public Library of Science One**, v.4, n.3, p.4848, 2009.
- HAMIR, A. N.; MILLER, J. M.; CUTLIP, R. C.; KUNKLE, R. A.; JENNY, A. L.; STACK, M. J.; CHAPLIN, M. J.; RICHT, J. A. Transmission of sheep scrapie to elk (*Cervus elaphus nelsoni*) by intracerebral inoculation: final outcome of the experiment. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.16, n.4, p.316-321, 2004.
- HAMIR, A. N.; KUNKLE, R. A.; MILLER, J. M.; HALL, S. M. Abnormal prion protein in ectopic lymphoid tissue in a kidney of an asymptomatic white-tailed deer experimentally inoculated with the agent of chronic wasting disease. **Veterinary Pathology**, v.43, n.3, p.367-369, 2006.
- JEWELL, J. E.; CONNER, M. M.; WOLFE, L. L.; MILLER, M. W.; WILLIAMS, E. S. Low frequency of PrP genotype 225SF among free-ranging mule deer (*Odocoileus hemionus*) with chronic wasting disease. **Journal of General Virology**, v.86, p.2127-2134, 2005.
- JOHNSON, C.; JOHNSON, J.; CLAYTON, M.; MCKENZIE, D.; AIKEN, J. Prion protein gene heterogeneity in free-ranging white-tailed deer within the chronic wasting disease affected region of Wisconsin. **Journal of Wildlife Disease**, v.39, n.3, p.576-81, 2003.
- JOHNSON, C.; JOHNSON, J.; VANDERLOO, J. P.; KEANE, D.; AIKEN, J. M.; MCKENZIE, D. Prion protein polymorphisms in white-tailed deer influence susceptibility to chronic wasting disease. **Journal of General Virology**, v.87, p.2109-2114, 2006.
- JOHNSON, C. J.; HERBST, A.; DUQUEVELASQUEZ, C.; VANDERLOO, J. P.; BOCHSLER, P.; CHAPPELL, R.; MCKENZIE, D. Prion protein polymorphisms affect chronic wasting disease progression. **Public Library of Science One**, v.6, n.3, p.e17450, 2011.
- KAHN, S.; DUBÉ, C.; BATES, L.; BALACHANDRAN, A. Chronic wasting disease in

- Canada: Part 1, **Canadian Veterinary Journal**, v.45, p.397-404, 2004.
- KATAOKA, N.; NISHIMURA, M.; HORIUCHI, M.; ISHIGURO, N. Surveillance of chronic wasting disease in sika deer, *Cervus nippon*, from Tokachi district in Hokkaido. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.67, n.3, p.349-351, 2005.
- KIM, T-Y.; SHON, H-J.; JOO, Y-S.; MUN, U-K.; KANG, K-S.; LEE, Y-S. Additional cases of Chronic Wasting Disease in imported deer in Korea. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.67, n.8, p.753-759, 2005.
- KONG, Q.; HUANG, S.; ZOU, W.; VANEGAS, D.; WANG, M.; WU, D.; YUAN, J.; ZHENG, M.; BAI, H.; DENG, H.; CHEN, K.; JENNY, A. L.; O'ROURKE, K.; BELAY, E. D.; SCHONBERGER, L. B.; PETERSEN, R. B.; SY, M-S.; CHEN, S. G.; GAMBETTI, P. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. **The Journal of Neuroscience**, v.25, n.35, p.7944-7949, 2005.
- LADOGANA, A.; PUOPOLO, M.; CROES, E. A.; BUDKA, H.; JARIUS, C.; COLLINS, S.; KLUG, G. M.; SUTCLIFFE, T.; GIULIVI, A.; ALPEROVITCH, A.; DELASNERIE-LAUPRETRE, N.; BRANDEL, J. P.; KRTEZSCHMAR, H.; RIETVELD, I.; MITROVA, E.; CUESTA, J. P.; MATINEZ-MARTIN, P.; GLATZEL, M.; AGUZZI, A.; KNIGHT, R.; WARD, H.; POCCHIARI, M.; VAN DUIJN, C. M.; WILL, R. G.; ZERR, I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. **Neurology**, v.64, n.9, p.1586-1591, 2005.
- MARSH, R. F.; KINCAID, A. E.; BESSEN, R. A.; BARTZ, J. C. Interspecies transmission of chronic wasting disease prions to squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). **Journal of Virology**, v.79, n.21, p.13794-13796, 2005.
- MILLER, M. W.; WILD, M. A.; WILLIAMS, E. S. Epidemiology of chronic wasting disease in captive Rocky Mountain elk. **Journal of Wildlife Disease**, v.34, n.3, p.532-538, 1998.
- MILLER, M. W.; KAHN, R. Chronic wasting disease in Colorado deer and elk: recommendations for statewide monitoring and experimental management planning. Unpublished report, **Colorado Division of Wildlife**, Denver, USA. 1999. (Apud WILLIAMS et al., 2002).
- MILLER, M. W.; WILLIAMS, E. S.; MCCARTY, C. W.; SPRAKER, T. R.; KREEGER, T. J.; LARSEN, C. T.; THORNE, E. T. Epizootiology of chronic wasting disease in free-ranging cervids in Colorado and Wyoming. **Journal of Wildlife Disease**, v.36, n.4, p.676-690, 2000.
- MILLER, M. W.; WILLIAMS, E. S.; HOBBS, N. T.; WOLFE, L. L. Environmental sources of prion transmission in mule deer. **Emerging Infectious Diseases**, v.10, n.6, p.1003-1006, 2004.
- O'ROURKE, K. I.; BESSER, T. E.; MILLER, M. W.; CLINE, T. F.; SPRAKER, T. R.; JENNY, A. L.; WILD, M. A.; ZEBARTH, G. L.; WILLIAMS, E. S. PrP genotypes of captive and free-ranging Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) with chronic wasting disease. **Journal of General Virology**, v.80, p.2765-2769, 1999.
- O'ROURKE, K. I.; SPRAKER, T. R.; HAMBURG, L. K.; BESSER, T. E.; BRAYTON, K. A.; KNOWLES, D. P. Polymorphisms in the prion precursor functional gene but not the pseudogene are associated with susceptibility to chronic wasting disease in white-tailed deer. **Journal of General Virology**, v.85, p.1339-1346, 2004.
- PAN, K-M.; BALDWIN, M.; NGUYEN, J.; GASSET, M.; SERBAN, A.; GROTH, D.; MEHLHORN, I.; HUANG, Z.; FLETTERICK, R. J.; COHEN, F. E.; PRUSINER, S. B. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, v.90, n.23, p.10962-10966, 1993.
- PRUSINER, S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. **Science**, v.216, n.4542, p.136-44, 1982.
- PRUSINER, S. B. 1998. Prions. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v.95, n.23, p.13363-13383, 1998.
- PRUSINER, S. B.; SCOTT, M. R. Genetics of prions. **Annual Review of Genetics**, v.31, n.139-175, 1997.
- RAYMOND, G. J.; BOSSERS, A.; RAYMOND, L. D.; O'ROURKE, K. I.; MCHOLLAND, L. E.; BRYANT III, P. K.; MILLER, M. W.; WILLIAMS, E. S.; SMITS, M.; CAUGHEY, B. Evidence of a molecular barrier limiting susceptibility of humans, cattle and sheep to chronic wasting disease. **The EMBO Journal**, v.19, n.17, p. 4425-4430, 2000.
- SALMAN, M. D. Chronic wasting disease in deer and elk: scientific facts and findings. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, n. 7, p. 761-768, 2003.
- SIGURDSON, C. J.; AGUZZI, A. Chronic wasting disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1772, n.6, p.610-618, 2007.
- SIGURDSON, C. J. A prion disease of cervids: chronic wasting disease. **Veterinary Research**, v.3, n.4, p.41, 2008.
- SPRAKER, T. R.; ZINK, R. R.; CUMMINGS, B. A.; WILD, M. A.; MILLER, M. W.; O'ROURKE, K. I.

Comparison of histological lesions and immunohistochemical staining of proteinase-resistant prion protein in a naturally occurring spongiform encephalopathy of free-ranging mule deer (*Odocoileus hemionus*) with those of chronic wasting disease of captive mule deer. **Veterinary Pathology**, v.39, n.1, p.110-119, 2002.

STAHL, N.; BORCHELT, D. R.; HSIAO, K.; PRUSINER, S. B. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. **Cell**, v.51, n.2, p.229-40, 1987.

SZABÓ, M. P. J.; LABRUNA, M. B.; PEREIRA, M. C.; DUARTE, J. M. B. Ticks (Acari: *Ixodidae*) on wild marsh deer (*Blastocerus dichotomus*) from southeast Brazil: Infestations before and after habitat loss. **Journal of Medical Entomology**, v.40, p.268-274, 2003.

TORRES, H. A.; RAMOS, H. G. C.; LEMES, M. R. S.; DUARTE, J. M. B. Pressão de caa sobre o cervo-do-pantanal (*Blastocerus dichotomus*) no entorno da Usina Hidrelétrica Sérgio Motta, Rio Paraná, p. 288. In: **II Congresso Brasileiro de Mastozoologia**, Sociedade Brasileira de Mastozoologia, Belo Horizonte, 2003.

WHITE, S. N.; SPRAKER, T. R.; REYNOLDS, J. O.; O'ROURKE, K. I. Association analysis of *PRNP* gene region with chronic wasting disease in Rocky Mountain elk. **BMC Research Notes**, v.3, n.1, p.314, 2010.

WILLIAMS, E. S.; YOUNG, S. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. **Journal of Wildlife Diseases**, v.16, n.1, p.89-98, 1980.

WILLIAMS, E. S.; YOUNG, S. Spongiform encephalopathies in *Cervidae*. **Revue Scientifique et Technique**, v.11, n.2, p.551-67, 1992.

WILLIAMS, E. S., MILLER, M. W., KREEGER, T. J., KAHN, R. H.; THORNE, E. T. Chronic wasting disease of deer and elk: a review with recommendations for management. **Journal of Wildlife Management**, v.66, n.3, p.551-63, 2002.

WILLIAMS, E. S.; MILLER, M. W. Chronic wasting disease in deer and elk in North America. **Revue Scientifique et Technique**, v.21, n.2, p.305-316, 2002.

WILLIAMS, E. S.; MILLER, M. W.; THORNE, E. T. Chronic wasting disease: Implications and challenges for wildlife managers. **Transactions of the Sixty-seventh North American Wildlife and Natural Resources Conference**, v.67, p.87-103, 2002b.

WILLIAMS, E. S.; MILLER, M. W. Transmissible spongiform encephalopathies in non-domestic animals: origin, transmission and risk factors. **Revue Scientifique et Technique**, v.22, n.1, p.145-156, 2003.