

A ação do vírus da cinomose sobre o sistema nervoso de cães: Revisão de literatura

The action of distemper virus on the nervous system of dogs: Literature review

La acción del virus del moquillo sobre el sistema nervioso de los perros: Revisión de la literatura

Recebido: 22/11/2023 | Revisado: 03/12/2023 | Aceitado: 04/12/2023 | Publicado: 07/12/2023

Anna Carolina Nogueira Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9349-4108>

Universidade Santa Úrsula, Brasil

E-mail: anna.ferreira@souusu.com.br

Aguinaldo Francisco Mendes Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2780-9294>

Universidade Santa Úrsula, Brasil

E-mail: aguinaldo_zootec@hotmail.com

Gabriele Barros Mothé

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-5239>

Universidade Federal Fluminense, Brasil

E-mail: gmothe@id.uff.br

Ariana Gayer Ferro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9281-2318>

Universidade Veiga de Almeida, Brasil

E-mail: arianagferro@gmail.com

Resumo

A cinomose é uma enfermidade infectocontagiosa e sistêmica, causada por um vírus da família Paramyxoviridae, do gênero *Morbilivírus*, que acomete principalmente cães. Sua transmissão pode ocorrer por contato direto e indireto, através de alimentos, aerossóis ou objetos contaminados com secreções contendo o vírus. Comumente, a doença acomete cães jovens e adultos, sem uma predileção racial e sexual. O vírus pode afetar concomitantemente os sistemas respiratório, gastrointestinal, cutâneo e neurológico causando sinais clínicos variáveis, sendo observado com frequência: febre, secreção conjuntival, tosse, pústulas abdominais, secreção nasal purulenta, diarreia muco sanguinolenta, podendo deixar sequelas e reduzindo a qualidade de vida ou até, na maioria dos casos, causar a morte dos animais. A manifestação neurológica da doença é considerada a mais grave e preocupante, pois ocorre a replicação do vírus nos neurônios e nas células da glia, podendo causar necrose na substância cinzenta e também desmielinização na substância branca do cérebro. Ainda não existe um tratamento específico contra o vírus da cinomose, apenas protocolos terapêuticos empregados para o tratamento sintomático e de suporte, sendo de extrema importância a realização de medidas de imunoprofilaxia para prevenção. Frente ao exposto, o presente estudo teve o objetivo de realizar um levantamento bibliográfico à respeito da cinomose em cães, enfatizando a ação do vírus sobre o sistema neurológico na espécie.

Palavras-chave: Canino; Doença infecciosa; Sinais neurológicos.

Abstract

Distemper is an infectious and systemic disease, caused by a virus from the Paramyxoviridae family, of the *Morbilivirus* genus, which mainly affects dogs. Its transmission can occur through direct and indirect contact, through food, aerosols or objects contaminated with secretions containing the virus. The disease commonly affects young and adult dogs, without a racial or sexual predilection. The virus can concomitantly affect the respiratory, gastrointestinal, cutaneous and neurological systems, causing variable clinical signs, frequently being observed: fever, conjunctival secretion, cough, abdominal pustules, purulent nasal secretion, bloody mucous diarrhea, which can leave sequelae and reduce the quality of life or even, in most cases, cause the death of animals. The neurological manifestation of the disease is considered the most serious and worrying, as the virus replicates in neurons and glial cells, which can cause necrosis in the gray matter and also demyelination in the white matter of the brain. There is still no specific treatment against the distemper virus, only therapeutic protocols used for symptomatic and supportive treatment, and it is extremely important to carry out immunoprophylaxis measures for prevention. In view of the above, the present study aimed to carry out a bibliographical survey regarding distemper in dogs, emphasizing the action of the virus on the neurological system in the species.

Keywords: Canine; Infectious disease; Neurological signs.

Resumen

El moquillo es una enfermedad infecciosa y sistémica causada por un virus de la familia Paramyxoviridae, del género *Morbilivirus*, que afecta principalmente a los perros. Puede transmitirse por contacto directo e indirecto, a través de alimentos, aerosoles u objetos contaminados con secreciones que contengan el virus. La enfermedad afecta comúnmente

a perros jóvenes y adultos, sin predilección racial o sexual. El virus puede afectar concomitantemente a los sistemas respiratorio, gastrointestinal, cutáneo y neurológico, provocando signos clínicos variables. A menudo se observa fiebre, secreción conjuntival, tos, pústulas abdominales, secreción nasal purulenta y diarrea muco-sanguinolenta, que pueden dejar secuelas y reducir la calidad de vida o incluso, en la mayoría de los casos, provocar la muerte de los animales. La manifestación neurológica de la enfermedad se considera la más grave y preocupante, ya que el virus se replica en neuronas y células gliales, lo que puede provocar necrosis en la sustancia gris y desmielinización en la sustancia blanca del cerebro. Todavía no existe un tratamiento específico contra el virus del moquillo, sólo protocolos terapéuticos utilizados para el tratamiento sintomático y de soporte, y es extremadamente importante llevar a cabo medidas de inmunoprofilaxis para la prevención. Por todo ello, el objetivo de este estudio fue realizar un estudio bibliográfico sobre el moquillo canino, haciendo hincapié en la acción del virus sobre el sistema neurológico de esta especie.

Palabras clave: Canina; Enfermedad infecciosa; Signos neurológicos.

1. Introdução

A cinomose canina é uma doença infectocontagiosa, causada por um *Morbillivirus* da família Paramyxoviridae, com distribuição mundial, acometendo principalmente cães domésticos (*Canis lupus familiaris*) e outros carnívoros, sem predileção por sexo ou raça. A doença apresenta altos índices de morbidade e mortalidade (Nelson, & Couto, 2006; Shering, 1998). Os sinais clínicos causados pela doença são variáveis, com características aguda e subaguda, incluindo alterações gastrointestinais, respiratórias e neurológicas, podendo haver sequelas neurológicas em muitos casos (Crivellentin, & Borin Crevelettin, 2015; Albuquerque, 2013; Martins, 2009).

Em função do alto potencial de morbidade que varia de 25 a 75%, e de mortalidade que pode chegar de 50 a 90%, a cinomose ganha destaque entre as doenças infecciosas que acometem cães (Nascimento, 2009; Swango, 1997; Appel, & Summers, 1995).

A doença tem maior incidência em animais jovens, entre três e seis meses de idade, em função da janela imunológica causada pela queda da imunidade passiva materna, associada a falha no protocolo vacinal do filhote (Green, & Appel, 2006).

No Brasil, milhares de cães ainda morrem todos os anos devido à cinomose, sendo considerado um país endêmico para doença, isso se deve principalmente aos baixos índices de vacinação e as falhas vacinais, à falta de informação e de conhecimento do responsável em relação a gravidade da doença e aos métodos preventivos. Apesar da doença estar mais controlada, ainda existem inúmeros casos relatados em diferentes lugares do mundo, como na Europa, nos EUA e na Oceânia. Independentemente da região, a cinomose preocupa em função da sua alta letalidade, além da capacidade de acometer animais silvestres, dificultando ainda mais o controle (Moreno, 2019; Martins, 2009).

Os principais métodos empregados no diagnóstico da cinomose são: isolamento viral, histopatologia, imunohistoquímica, imunofluorescência direta, e métodos como o ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e moleculares, podendo ser utilizado para tal amostras de urina, sangue, fezes, secreções nasais e oculares. Tais exames devem ser escolhidos pelo médico veterinário de acordo com as vantagens e desvantagens de cada método e, principalmente, considerando o estágio 3 da doença no animal (Freitas-Filho, 2014; Nascimento, 2009; Hirsh, 2003; Appel, & Summers, 1999).

Ainda hoje não existe protocolo terapêutico específico contra o vírus da cinomose canina (VCC), sendo recomendado o tratamento sintomático e de suporte, reforçando ainda mais a importância da vacinação correta dos animais (Brito *et al.*, 2010; Crivellentin, & Borin, 2015).

O presente estudo teve o objetivo de realizar um levantamento bibliográfico à respeito da cinomose em cães, enfatizando a ação do vírus sobre o sistema neurológico na espécie.

2. Metodologia

O estudo ora conduzido refere-se de uma revisão de literatura narrativa (Pereira *et al.*, 2018), baseada em artigos científicos disponíveis em bases de dados como PubMed, Google Acadêmico, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e

livros de referência na literatura médico veterinária, com o intuito de análise do assunto e possibilidade de aplicação em prática. Para critérios de inclusão foram utilizadas cerca de 70 publicações com datas desde 1946 até 2021, nas línguas portuguesa e inglesa, com títulos e resumos voltados à cinomose, utilizando os seguintes descritores: cinomose, cão, sistema nervoso, sintomatologia, tratamento. Os dados foram coletados através da leitura inicial do material selecionado, análise da literatura científica, ressaltando em seguida as informações de maior interesse em cada livro e artigo publicado. Foram excluídos os artigos que não apresentaram o resumo e corpo do texto relacionado ao tema do estudo, bem como artigos de opinião que não estavam apoiados em dados de pesquisa científica, que não apresentaram suporte na coleta de dados e aqueles que não estiveram dentro do período para pesquisa.

A análise ocorreu entre fevereiro e novembro de 2023, definindo as palavras-chaves, busca e seleção das publicações mais pertinentes com o tema. Posteriormente a leitura dos artigos referentes ao assunto proposto, após obter-se um conjunto de informações relacionadas ao objetivo, foi realizado o desenvolvimento do tema.

3. Revisão da Literatura

3.1 Etiologia

O gênero *Morbilivirus*, causador da cinomose canina, é caracterizado por ser um vírus envelopado com glicoproteínas virais H e F (proteína de inserção e fusão, respectivamente), pleomórfico, relativamente grande e com uma alta variedade de tamanho. Apresenta um genoma viral de uma fita de RNA simples com polaridade negativa, não segmentada, com 16000 a 20000 pares de bases de extensão (Kahn, 2008; Silva *et al.*, 2007; Gebara *et al.*, 2004; Murphy *et al.*, 1999; Swango, 1997; Diallo, 1990).

Dentre os agentes virais da cinomose, a estirpe selvagem tipo A75/17, induz a persistente infecção no sistema nervoso central dos cães. As estirpes Onderstepoort e Rockborn, são as mais utilizadas para elaboração das vacinas contra o vírus da cinomose canina (Baldotto, 2019; Green, & Stulberg, 1946). Além dessa variedade, os vírus do gênero *Morbilivirus* possuem uma alta resistência a baixas temperaturas, podendo sobreviver durante meses no meio ambiente e até anos na forma congelada, facilitando assim a sua transmissão (Dias, 2012). Porém, quando submetido ao calor, são facilmente inativados sob temperaturas de em média 56°C (Martella *et al.*, 2008; Catroxo, 2003).

3.2 Transmissão

A transmissão da doença ocorre principalmente por aerossóis e gotículas contaminadas pelo vírus. Devido ao fato de ser um patógeno relativamente lábil, os animais infectados o liberam em suas secreções e excreções, facilitando a transmissão a outros animais, principalmente para cães jovens e suscetíveis, e que são mantidos em grupos. Após o vírus ter contato com o epitélio e ser fagocitado, ocorre a replicação viral nos macrófagos e o vírus se dissemina para o sistema respiratório, gastrointestinal e nervoso, com características sintomáticas bastante específicas, sendo as do sistema nervoso consideradas as mais críticas (Kahn, 2008; Litfalla *et al.*, 2008; Quinn *et al.*, 2005).

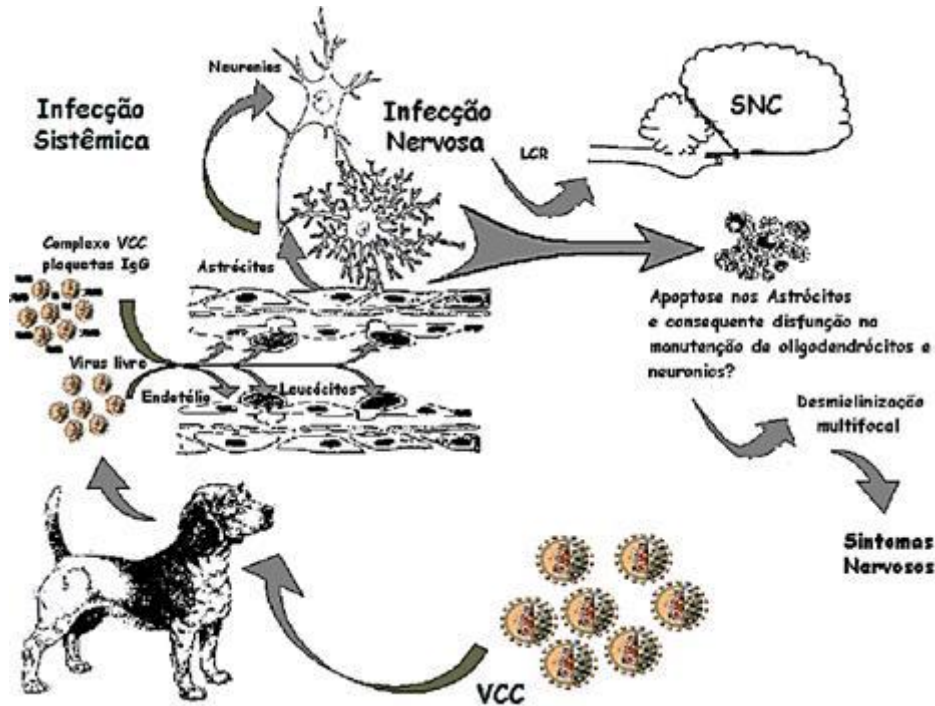
Nos cães com infecção aguda, acontece a liberação do vírus através das fezes, urina e exsudatos nasal e conjuntival (Shell, 1990). Além do contato direto, a transmissão também pode ocorrer de forma indireta, através de alimentos ou objetos contaminados (Baumann, 1999). A eliminação viral se inicia com aproximadamente sete dias após a infecção, podendo se estender por sessenta a noventa dias (Orsini, & Bondan, 2008; Swango, 1997). As falhas vacinais e a queda da imunidade dos animais podem predispor a infecção a transmissão da doença.

3.3 Patogenia no sistema nervoso

Após 24 horas da entrada do vírus pelo trato respiratório cranial do animal, inicia-se a replicação nos macrófagos

teciduais, causando uma infecção com o vírus se instalando nas tonsilas palatinas e nos linfonodos bronquiais, como consta na ilustração da Figura 1 (Freire, 2019; Portela, 2017; Dias, 2012).

Figura 1 - Esquema ilustrativo da progressão da infecção sistêmica para a infecção nervosa na cinomose canina.



Fonte: Moro et al. (2006).

A multiplicação viral, provoca uma imunossupressão severa e prolongada, geralmente entre o segundo e o sétimo dia após a infecção. O vírus então se espalha para outros órgãos linfóides, medula óssea, baço, timo, células de Kupffer, causando leucopenia e aumento da temperatura do animal (Freire, 2019). Com 8 a 10 dias após a infecção, o VCC se desloca para o sistema nervoso central e tecidos epiteliais através das vias hematogênicas e pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), ocasionando o aparecimento então dos sinais clínicos neurológicos (Portela, 2017; Dias, 2012).

A partir do 14º dia, os cães infectados costumam apresentar quadros diferentes da doença de acordo com a resposta imune de cada organismo animal. Os que desenvolvem uma boa resposta celular, geralmente não apresentam sintomas da doença e isso faz com que ocorra a diminuição da replicação viral em outros órgãos, porém, os animais que não possuem anticorpos suficientes, irão desenvolver a doença e o vírus se espalhará em múltiplos órgãos com sinais graves, podendo o animal vir a óbito, dependendo do grau de infecção e tratamento oferecido (Freire, 2019; Nascimento, 2009; Sonne, 2008).

De acordo com Appel e Summers (1999), as estirpes virais que induzem a doença de curso agudo fatal se disseminam na substância cinzenta e determinam a destruição neuronal, resultando em encefalomalácia. E as que induzem a doença crônica, ocasionam lesões que tendem a se localizar na substância branca, promovendo a desmielinização, podendo ser em estágio agudo e outro crônico. A partir da replicação do vírus nos órgãos citados, a doença é então desenvolvida.

3.4 Sinais clínicos

A imunossupressão causada pelo vírus no animal acometido, deixa-o mais suscetível a inúmeras doenças oportunistas, podendo ocasionar a piora do quadro (Nascimento, 2009). Os sinais clínicos da doença dependem do grau de severidade bem como do sistema que foi afetado.

Os primeiros sinais observados geralmente são febre, vômito, diarreia e certa dificuldade respiratória. Existem dois

picos febris, onde o primeiro ocorre entre o 2º e o 6º dia, que também pode ocorrer uma leucopenia e em especial uma linfopenia, e o segundo pico febril ocorre entre o 8º e 9º dia, podendo chegar a 41°C, juntamente com anorexia, apatia e conjuntivite, que são sinais comuns da fase aguda da cinomose. A doença pode seguir 4 estágios de evolução: respiratória, gastrointestinal, nervosa e cutânea (Santos, 2006).

Na fase respiratória o animal apresenta tosse (seca ou produtiva), pneumonia, desconforto e dificuldade respiratória, secreção nasal (originada comumente por infecções secundárias, dentre elas a bactéria *Bordetella bronchiseptica*), febre de até 41°C, secreções oculares, inflamação da faringe, brônquios e aumento das tonsilas (Moreno, 2019; Nascimento, 2009; Jayme, 2004; Nelson, & Couto, 1998; Sherding, 1998; Fenner *et al.*, 1993).

No sistema gastrointestinal, os sinais podem se manifestar através de vômitos, diarreia eventualmente sanguinolenta, frequentemente por consequências de infecções secundárias, anorexia, febre e desidratação (Moreno, 2019; Nascimento, 2009; Jayme, 2004).

O mecanismo da doença no sistema nervoso central ainda deixa alguns pontos em aberto, mas o vírus parece ter uma predileção pelos astrócitos, o que leva, portanto, uma importante desmielinização, causando assim danos, muitas vezes irreversíveis ao animal (Portela, 2017; Dias, 2012).

O enfermo costuma apresentar alterações comportamentais (vocalização, respostas de medo e cegueira), convulsões, contração rítmica persistente e indolor mesmo durante o sono de um ou mais grupo de músculos, devido ao fato da infecção ativar um circuito elétrico semelhante à de um marcapasso na medula espinhal, além de paresia ou paralisia ascendente, frequentemente começando a se tornar evidente como uma ataxia nos membros pélvicos, bexiga, mandíbula e reto. Existe a presença de sintomas cerebelares (mioclonia, hipermetria), sintomas vestibulares (nistagmo, ataxia, cabeça pêndula), movimentos de andar em círculos e pedalagem, entre outros. (Chrisman *et al.*, 2005; Jayme, 2004; Sherding, 1998; Swango, 1997; Fenner *et al.*, 1993).

Nesta fase, a mortalidade varia de 30% a 80%, em que os sinais neurológicos podem variar consideravelmente de acordo com o acometimento do sistema, podendo apresentar convulsões, paralisias e sinais vestibulares, sendo os principais sinais apresentados na forma neurológica da doença, chegando até mesmo a desenvolver neuropatias periféricas e cranianas incluindo neurite óptica (Chrisman *et al.*, 2005; Jayme, 2004; Sherding, 1998; Swango, 1997; Fenner *et al.*, 1993).

O vírus costuma levar a um quadro de polioencefalomielite por acometimento da substância cinzenta e/ou leucoencefalomielite desmielinizante por acometimento da substância branca do cérebro, devido a falha do organismo em eliminá-lo quando invade o sistema nervoso central (Zachary, & McGavin, 2013; Silva *et al.*, 2007; Sherding, 1998). Os cães que chegam a apresentar sinais neurológicos costumam não sobreviver ou os que sobrevivem geralmente apresentam sequelas, podendo desenvolver mais tarde a encefalite do cão velho, principalmente devido a magnitude do envolvimento neurológico ter grande influência no prognóstico do paciente com cinomose (Dias, 2012; Nascimento, 2009; Gama, Nishimori, Sobreira, & Santana, 2007).

Por fim, as manifestações cutâneas podem aparecer como dermatite com pústulas abdominais, hiperqueratose dos coxins podais e focinho, e até mesmo manifestações oculares como a ceratoconjuntivite seca e uveíte, podendo evoluir para uma cegueira quando não tratado. Até mesmo nessa fase da doença, é possível os animais apresentarem sintomas neurológicos (Sykes, 2014; Jayme, 2004; Nelson, & Couto, 1998; Sherding, 1998; Fenner *et al.*, 1993).

A cinomose pode se apresentar em três formas clínicas clássicas, sendo elas: aguda, subaguda e crônica. A duração e a gravidade da enfermidade em cada fase são muito variáveis e estão diretamente atreladas a virulência da cepa, condições do ambiente e perfil imunológico do animal. Na fase aguda, podem ocorrer sinais neurológicos, como mioclonias, tremores, rigidez cervical, convulsões, dentre outras (Nelson, & Couto, 2001). Já a forma subaguda, é caracterizada por febre repentina e morte súbita, muito reconhecida por dois picos febris. Na fase crônica, observa-se também muitas das vezes a mioclonia, relacionada

a hiperexcitabilidade dos neurônios motores inferiores (Nascimento, 2009; Lorenz, & Kornegay, 2006; Hirsh, 2003; Nelson, & Couto, 1998; Sherding, 1998; Fenner *et al.*, 1993).

O desencadeamento dos sinais clínicos da cinomose canina pode estar relacionado a diversos fatores, como as condições ambientais em que o animal vive, a idade e o estado imunológico do hospedeiro, podendo acontecer de maneira sequencial, simultânea ou isolada, onde entende-se que o acometimento neurológico é o período mais grave da doença e o mais recorrente (Appel, & Summers, 1999).

3.5 Diagnóstico

A realização do exame físico detalhado, anamnese e histórico de vacinação são fundamentais, mas não conclusivos para o fechamento do diagnóstico da cinomose canina. Os sinais clínicos podem ser variados e inespecíficos sendo comumente encontrados em diferentes doenças de caráter infeccioso, como: a parvovirose, raiva, leptospirose e toxoplasmose.

Os exames laboratoriais são indispensáveis para um diagnóstico preciso (Portela, 2017; Pozza, 2005). Cada exame laboratorial tem sua particularidade, cabendo ao médico veterinário ter o conhecimento de qual método irá utilizar, de acordo com a fase em que a doença se encontra, para que haja uma interpretação adequada do caso no tempo correto e uma terapêutica aplicada com maior assertividade (Moraes *et al.*, 2013; Pozza, 2005).

Diversas amostras biológicas que podem ser utilizados para detecção do vírus, como amostra da urina, sangue, saliva, fezes e secreções nasais.

Exames complementares, como o hemograma, podem indicar, linfopenia, em função das infecções bacterianas secundárias; leucocitose, muito presente principalmente nos sinais clínicos; trombocitopenia, pelo aumento dos anticorpos plaquetários; e hipoproteinemia, devido a baixa ingestão proteica e comprometimento intestinal (Moraes *et al.*, 2013). A identificação de corpúsculos de inclusão (corpúsculo de Lentz) intracitoplasmáticos ou intranucleares também auxiliam no diagnóstico para a cinomose (Thomson, 1990). Conforme Headley e Graça (2000), corpúsculos de Lentz foram observados em 82% das amostras provenientes de cães com cinomose que apresentaram encefalite desmielinizante.

Esses exames ainda não possibilitam a realização do diagnóstico diferencial conclusivo da infecção do vírus da cinomose em cães, mas podem demonstrar indícios clínicos passíveis de confirmação. Por isso, é importante que haja a realização de métodos diretos como o isolamento viral, histopatologia, imunohistoquímica, imunofluorescência direta, ou métodos indiretos como o ELISA e moleculares como o RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) (Nascimento, 2009; Hirsh, 2003; Appel, & Summers, 1999).

O isolamento viral é executado em cultivo celular específico e pode ser de difícil realização, permitindo a identificação da formação dos sincícios celulares (células gigantes) e a presença de corpúsculos de inclusão, ambos efeitos citopáticos característicos da infecção pelo VCC. A técnica se inicia pela coleta de amostras clínicas (sangue, secreções nasais e oculares), e posteriormente a inoculação do material em células de linhagem conhecida, observando o arredondamento celular, lise da célula, deslocamento da monocamada e formações dos sincícios. Porém, se o animal estiver na fase crônica da doença, essa técnica é demorada e pode resultar em um falso-negativo (Moraes *et al.*, 2013; Nascimento, 2009; Quinn *et al.*, 2005; Shin *et al.*, 1995).

A histopatologia é outro método diagnóstico post-mortem considerado definitivo, devido às lesões causadas pelo vírus da cinomose no sistema nervoso central serem bem características. A avaliação permite observar a presença de corpúsculos de inclusão (Lentz) em diversos tecidos, e quando ausentes não se deve excluir a infecção pelo VCC. Após a coloração de Sellers, conseguimos identificar essas lesões no SNC, com áreas de necrose, desmielinização e inclusões intracelulares, necrose epitelial das vias aéreas e espessamento dos alvéolos nos pulmões (Moraes *et al.*, 2013; Braz, 2009; Jones *et al.*, 2000; Greene, 1998).

O teste de imunofluorescência é muito utilizado para detecção das partículas virais nas células das tonsilas, árvore

respiratória, do trato urinário, conjuntiva e do LCR por 5 a 21 dias após a infecção (Nelson, & Couto, 2006). A técnica consiste na coleta do material isento de contaminação, realizando a raspagem suave da membrana mucosa através da extremidade romba do cabo do bisturi ou swab estéril, que em seguida é transferido para a lâmina de vidro. Ao realizar o teste adequadamente, em casos de cinomose, são detectadas células positivas para o VCC, geralmente durante os primeiros dias dos sinais agudos da cinomose canina (Hirsh, 2003; Swango, 1997). Greene e Vandeveld (2015) apontam que a imunofluorescência tem melhor resultado em casos agudos, pois em fase crônica a titulação do anticorpo ou a eliminação do antígeno podem resultar em equívocos.

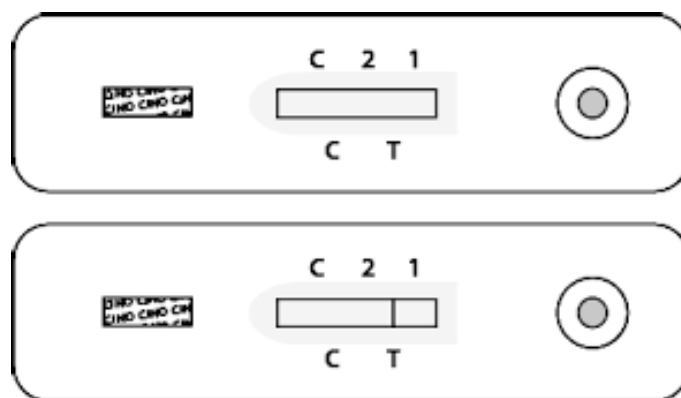
Para exames sorológicos, pode-se utilizar a técnica de ELISA, que visa a pesquisa tanto do antígeno como do anticorpo contra o vírus da cinomose em secreções da mucosa nasal, saliva, conjuntiva, urina, soro e plasma (Braz, 2009). Porém, não é uma técnica quantitativa, o que dificulta definir se o IgM produzido confere uma doença em curso, resposta vacinal ou se é devido a exposição ao vírus. Está disponível também o teste ELISA com nucleoproteína recombinante, desenvolvido para identificar a infecção pelo VCC na fase inicial nas células do hospedeiro, técnica que demonstrou ser mais eficaz que o outro teste sorológico, devido a fácil realização, falta de reações cruzadas e fácil reprodução (Nelson & Couto, 2006; Sherding, 2003). Os métodos sorológicos apresentam um valor diagnóstico limitado, devido ao fato dos animais que morrem por cinomose, podem ou não apresentar títulos mensuráveis de anticorpos (Hirsh, 2003; Appel, & Summers, 1999; Frisk et al., 1999).

A realização do RT-PCR tem como principal objetivo revelar as partículas virais do VCC presentes nas células epiteliais intactas, através das fluorescências nas amostras coletadas (Moreno, 2019; Moraes *et al.*, 2013; Braz, 2009; Pozza, 2005). Atualmente, é a técnica que melhor auxilia o médico veterinário no diagnóstico da cinomose, possuindo alta especificidade e sensibilidade, rapidez na obtenção dos resultados, e capacidade de informar se o vírus está presente ou não na amostra analisada. Para realização do exame pode-se utilizar amostras como: sangue, urina, secreções nasais e oculares, soro e fragmentos de órgãos (Gebara *et al.*, 2004; Hirsh, 2003). A realização do teste em cães que receberam a vacina com vírus vivo modificado pode causar resultado falso-positivo, devendo-se esperar um intervalo de seis semanas entre a vacinação e a coleta para o exame (Sykes, 2014; Moraes *et al.*, 2013; Braz, 2009; Pozza, 2005).

A técnica de análise do LCR pode auxiliar no diagnóstico da infecção pelo vírus da cinomose, pois mesmo que alguns cães com a infecção no SNC apresentem análise normal do LCR, a maioria apresenta pleocitose das células mononucleares e aumento da concentração de proteínas (Nelson, & Couto, 2006). O líquido apresenta características particulares que quando se encontram alteradas, podem indicar essa infecção pelo VCC. A amostra é coletada então através da punção do LCR da cisterna magna, sendo enviada em seguida ao laboratório para análise minuciosa. Nos casos de encefalite, pode ocorrer o aumento dos anticorpos contra o vírus da cinomose no LCR, evidenciando essa encefalite pela cinomose, já que os anticorpos são produzidos no local e o aumento não é encontrado em animais vacinados ou em casos de cinomose sistêmica sem alteração neurológica, sendo importante a coleta de uma amostra sem contaminação para um diagnóstico seguro (Mangia, & Paes, 2008; Nelson, & Couto, 2006; Sherding, 1998).

Já o teste rápido, Alere Cinomose Ag Test Kit®, para detecção do antígeno do vírus da cinomose, utilizando secreção ocular (conjuntiva) ou descarga nasal, é também um meio de diagnóstico, detectando o antígeno (AG) diretamente, mostrando a reação antígeno-anticorpo, com alta sensibilidade para o VCC. Para realização do teste, a amostra é coletada com o auxílio de swab, podendo ser em secreções oculares e nasais, e em seguida realiza-se o exame, aguardando em poucos minutos o resultado. Para interpretação, deve-se observar as linhas rosas que irão se formar, quando presente apenas a linha rosa na janela C, significa que o teste deu negativo, quando presente duas linhas, uma na janela C e outra na janela T, como consta na Figura 2, o resultado é positivo para o VCC. É um teste de fácil manuseio e interpretação, com baixo custo, sendo muito utilizado nas clínicas veterinárias (Ranno, 2018).

Figura 2 – Ilustração de interpretação do teste rápido para cinomose.



Fonte: Eckstein (2021).

Na imagem acima, é possível observar uma ilustração de um teste rápido para diagnóstico da cinomose, onde o C diz respeito da região de controle e o T da região de teste. Após a coleta da amostra e realização do exame, ocorre o aparecimento dessa linha na região de acordo com o resultado do teste. Quando presente apenas na região C (controle), o teste deu negativo, e quando aparecer as duas linhas, uma na região C e a outra na T, o animal é positivo. A imagem consta apenas como uma ilustração, o resultado da linha que aparece é inválido.

3.6 Tratamento

Até o momento não existe um medicamento antiviral. Desta forma, o tratamento indicado para os cães acometidos pela cinomose é sintomático e suporte terapêutico (Kahn, 2008; Nelson, & Couto, 2006; Sherding, 1998; Swango, 1997).

Recomenda-se isolar o animal acometido para impedir que este adquira outras infecções oportunistas e principalmente não transmita o vírus para outros cães (Dornelles *et al.*, 2015).

No decorrer da abordagem clínica, a terapêutica de suporte pode incluir fluidoterapia, antibioticoterapia em casos de infecções bacterianas secundárias do trato gastrointestinal e respiratório, vitaminas, imunostimulantes, anticonvulsivantes, antiemético, analgésicos e complementos nutricionais (Crivellentin & Crivellentin, 2015; Greene & Vandeveld, 2015; Nelson, & Couto, 2006; Sherding 1998).

No tratamento do animal com sinais neurológicos, apresentando convulsões, é indicado o uso de anticonvulsivantes, como por exemplo, o fenobarbital através das vias intravenosa (IV), retal (VR), intramuscular (IM) e oral (VO). Em situações em que as crises são muito frequentes, o animal deve ser internado para suporte com Diazepam (IV ou retal). Ainda não existe um tratamento efetivo para a mioclonia (Dornelles *et al.*, 2015; Sykes, 2014).

A administração de anti-inflamatórios esteroideais, de acordo com estudos atuais, possui um alto valor em cães com a doença no SNC por infecção crônica pelo vírus da cinomose, onde os sinais neurológicos precisam estar presentes de 24 a 48 horas (Nelson & Couto, 2006; Sherding, 1998).

Segundo Torres e Ribeiro (2012), a sinvastatina, inibidor da HMG-CoA redutase, também pode ser utilizada e agir em substituição aos corticóides após o tratamento e controle da doença, pois acredita-se que seu efeito diminui a carga inflamatória mediada no sistema nervoso e, conseqüentemente, a desmielinização.

A utilização do soro hiperimune pode ser considerada nessa fase, devido a sua capacidade de levar a soro neutralização do vírus livre e aumentar a resposta imunológica do animal.

A Ribavirina é um antiviral considerada uma alternativa no tratamento de infecções causadas por algumas famílias de vírus. Este fármaco é um análogo da guanossina capaz de inibir a replicação *in vitro* de alguns RNA e DNA vírus, como o

Herpesvírus, Poxvirus, Influenza vírus, Parainfluenza vírus, Reovírus, Togavírus, Paramyxovírus e Tumor RNA-vírus.

Em estudos in vivo o poder de ação antiviral é restrito, com ação contra Herpesvírus, Influenza, Parainfluenza, Paramyxovirus e Adenovírus (Mangia *et al.*, 2014).

Porém no tratamento da cinomose, a ribavirina foi capaz de gerar mutações causando alterações nas terminações nervosas do vírus afetando sua ação ainda no meio extracelular impedindo assim que ele se replique (Sanches, 2012). Seu uso geralmente é associado ao Dimetil-Sulfóxido (DMSO), que atua removendo os radicais livres que destroem o SNC. Porém, seu poder antiinflamatório é considerado baixo e não é recomendado sua utilização em animais que estejam com o quadro de desidratação (Baldotto, 2019).

Como um tratamento complementar, a acupuntura vem sendo muito utilizada com o objetivo de estimular os pontos cutâneos locais específicos por onde percorrem os meridianos que estão em desarmonia, promovendo um equilíbrio do organismo e recuperação do paciente com encefalite instalada e paralisia dos membros, após a regressão dos sintomas agudos (Portela, 2017).

A utilização de cada fármaco deve ser avaliada pelo profissional médico veterinário quanto ao risco/benefício, pois podem causar efeitos colaterais significativos, tais como a anemia hemolítica, toxicidade do fígado, supressão da medula óssea e trombocitopenia (Portela, 2017; Viana, 2015, Mangia, 2008).

3.7 Prognóstico

O prognóstico é reservado e varia conforme a evolução das fases da doença, onde as chances de sobrevivência diminuem quando ocorrem casos agudos e sinais neurológicos (Sherding, 1998). Mesmo com o tratamento de suporte e sintomático, o sucesso da recuperação e sobrevivência do animal dependem diretamente da resposta imune para combater o vírus. Em casos de progressão irreversível, piora clínica e sinais neurológicos graves, a eutanásia deve ser considerada. A taxa de mortalidade é demasiadamente mais alta em cães jovens (Moraes *et al.*, 2013; Torres & Ribeiro, 2012; Nascimento, 2009; Nelson & Couto, 2006; Sherding, 2003).

3.8 Profilaxia

As medidas de controle para evitar a infecção pela cinomose são realizadas através da vacinação, desinfecção do local onde o animal infectado esteve e isolamento do animal (Monteiro *et al.*, 2010; Martins, 2009; Mangia, 2008).

A vacinação contra a cinomose canina é o método mais eficiente para redução dos riscos de aparecimento da doença, uma vez que a ausência da vacinação pode aumentar em aproximadamente em cem vezes a ocorrência, devendo-se atentar às condições imunológicas do paciente, como em casos de existência de anticorpos maternos presentes ou protocolo vacinal inadequado, fazendo com que a vacinação não tenha resultado (Gutiérrez *et al.*, 2015; Martins *et al.*, 2009).

Os filhotes podem ser vacinados com vacinas com vírus vivo modificado (atenuada) no período de 6 a 8 semanas de idade, com intervalo a cada 3 a 4 semanas até completarem 14 a 16 semanas de idade (Nelson, & Couto, 2006; Biazono, Hagiwara, & Corrêa, 2001). Devendo ser reforçadas com um ano de idade, já que alguns cães se tornam suscetíveis neste período (Kahn, 2008; Nelson, & Couto, 2006; Quinn *et al.*, 2005).

Existe uma diversidade nos tipos de vacinas. A vacina com vírus vivo modificado (atenuada) é caracterizada por manter o organismo causador da doença, sem ser de forma patogênica, permitindo que haja resposta imunológica e consequente proteção em animais hígidos. É necessária uma maior atenção na aplicação em casos de animais muito jovens, severamente doentes, estressados ou imunocomprometidos, devido a possibilidade de ocorrência de uma inflamação cerebral pelo uso da vacina no período de sete a quinze dias após o início do protocolo (Day *et al.*, 2016; Sherding, 2003).

Já a vacina inativada, possui um antígeno inativo, incapaz de provocar doença, necessitando de múltiplas doses para

atingir o objetivo imune (Day *et al.*, 2016). As diferenças individuais dos animais que serão vacinados, tais como genética, idade, nutrição, estado de saúde, meio ambiente e situações de estresse, além do manuseio e refrigeração das vacinas estocadas, devem ser considerados como fatores que podem afetar a eficácia da vacinação, devendo-se ter atenção redobrada (Greene, & Appel, 1998; Tizard, & Ni, 1998).

4. Considerações Finais

Em função da alta morbidade e mortalidade, a cinomose é considerada uma das mais doenças infectocontagiosas de maior importância nos cães. O acometimento neurológico pelo vírus, faz com que o animal, manifeste sintomatologia grave, sendo está uma das fases mais críticas da doença, podendo evoluir em muitos casos para lesões permanentes que comprometerão a qualidade de vida, e não raramente causar o óbito do animal.

A realização correta do protocolo vacinal nos cães, é imprescindível para reduzir a transmissão e incidência visando o controle da doença.

O diagnóstico deve ser realizado o mais precocemente possível, para instituição correta do tratamento, sendo este inespecífico baseado nos sintomas e oferecer suporte ao paciente.

O prognóstico da cinomose é considerado reservado para a maioria dos casos da fase aguda, especialmente na presença dos sinais neurológicos, tornando-se ainda mais importante a atenção dos médicos veterinários.

Mais estudos são necessários a fim de buscar um tratamento efetivo para a doença, assim como a realização de campanha informativas para a população visando reforçar o hábito de imunização correta dos cães.

Referências

- Albuquerque, A. R., Drehmer, C. L., & Silva, V. G. (2013). Cinomose canina: revisão de literatura. *Encontro Científico Cultural Interinstitucional*, 223-226. <https://www.fag.edu.br/upload/ecci/anais/55952ae3c33d9.pdf>.
- Appel, M. J. G., & Summers, B. A. (1999). *Canine distemper: current status*. Ithaca.
- Baldotto, S. B. (2019). *Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomielite pelo vírus da cinomose*. Tese (Doutorado) defendida na Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho (Botucatu).
- Baumann, G. (1999). *Cinomose canina*. Ed. Roca.
- Biazzono, L., Hagiwara, M. K., & Corrêa, A. R. (2001). Avaliação da resposta imune humoral em cães jovens imunizados contra a cinomose com vacina de vírus atenuado. *Brazilian journal of veterinary research and animal science*, 38 (5), 245-250. <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/63a4b24c-552d-4597-8285-18dd81abd386/content>.
- Braz, G. F. (2009). *Padronização e teste da técnica de imunofluorescência direta para o diagnóstico da cinomose canina*. Dissertação (Mestrado) defendida na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
- Brito, H. F. V., Corat, M. A. F., Santos, M. R., Gilioli, R., Passos, L. A. C., Lancellotti, M., & Min, L. L. (2010). Tratamento de sequelas neurológicas em cães, causadas por infecção pelo vírus da cinomose, através do transplante alogênico de células mononucleares de medula óssea. *MedVet-Revista Científica de Medicina Veterinária-Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 8(24), 26-29. https://www.researchgate.net/profile/Harald-Brito/publication/265250963_Tratamento_de_sequelas_neurológicas_em_caes_causadas_por_infeccao_pelo_virus_da_cinomose_atraves_do_transplante_alogenico_de_celulas_mononucleares_de_medula_ossea/links/5cdd8c12458515712eafe3c6/Tratamento-de-sequelas-neurológicas-em-caes-causadas-por-infeccao-pelo-virus-da-cinomose-atraves-do-transplante-alogenico-de-celulas-mononucleares-de-medula-ossea.pdf.
- Catroxó, M. H. B. (2003). Cinomose canina. *Instituto biológico, centro de pesquisa e desenvolvimento de sanidade animal*, 65(1), 1-2. http://www.biologico.sp.gov.br/uploads/docs/bio/v65_1_2/catroxo.pdf.
- Chrisman, C., Mariani, C. Platt, S. & Clemmons, R. (2005). *Neurologia para o clínico de pequenos animais*. Ed. Roca.
- Crivellenti, L. Z. & Crivellenti, S. B. (2015). *Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais*. (2a ed.), Ed. Medvet.
- Day, M. J., Horzinek, M. C., Schultz, R. D., & Squires, R. A. (2016). Diretrizes para a vacinação de cães e gatos. *Journal of Small Animal Practice*, 57(3), 699-706. Retrieved from <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/WSAVA-vaccination-guidelines-2015-Portuguese.pdf>.
- Diallo, A. (1990). Morbillivirus group: genome organisation and proteins. *Veterinary Microbiology*, 23(1-4), 155-163. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/037811359090145L>. 10.1016/0378-1135(90)90145-L.
- Dias, M. B. M. C. (2012). Cinomose canina: revisão de literatura. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 6(4), 32-40. <https://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/610/489>.

- Dornelles, D. Z., Pezzutti, P., Panizzon, A., Spering, R. R., dos Santos, I. R., Estrai, A. F., ... & de Oliveira, F. (2015). Protocolos terapêuticos utilizados no tratamento da cinomose canina no alto uruguaí gaúcho e oeste catarinense. *RAMVI - Revista de Agronomia e Medicina Veterinária*, 2(3), 1-22. https://www.getulio.ideau.com.br/wp-content/files_mf/aa4220c469352f006aae04f05681037a264_1.pdf.
- Eckstein, C. (2021). Cinomose Ag Vet Fast. https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/VET%20FAST%20CINOMOSE%20Ag_TRILINGUE%20-Sitehomologada.pdf.
- Fenner, F. J., Gibbs, E. P. J., Murphy, F. A., Rott, R., Studdert, M. J., & White, D. O. (1993). *Veterinary Virology*. (2a ed.), Academia Press Limited.
- Freire, C. G. V., & Moraes, M. E. (2019). Cinomose canina: aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e vacinação. *Pubvet*, 13(2), 1-8. <https://www.pubvet.com.br/uploads/895e17195b0d222d40ce8826dd81b807.pdf>. 10.31533/pubvet.v13n2a263.1-8.
- Freitas-Filho, E., Ferreira, M. R., Dias, M., & Moreira, C. (2014). Prevalência, fatores de risco e associações laboratoriais para Cinomose canina em JataíGO. *Enciclopédia Biosfera*, 10(18), 2356-2365. <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2014a/AGRARIAS/prevalencia.pdf>.
- Frisk, A. L., Konig, M., Moritz, A., & Baumgartner, W. (1999). Detection of canine distemper virus nucleoprotein RNA by reverse transcription-PCR using serum, whole blood, and cerebrospinal fluid from dogs with distemper. *Journal of clinical microbiology*, 37(11), 3634-3643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC85712/pdf/jm003634.pdf>.
- Gama, F. G. V., Nishimori, C. T., Sobreira, M. R., & Santana, A. E. (2007). Evaluation of electrophoretic profile and albumin quota in the cerebrospinal fluid of dogs with distemper showing or not nervous signs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 59(1), 77-80. <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/c4zBgC3zjFBzWHRN7zLZzXq/?format=pdf&lang=en>.
- Gebara, C. M. S., Wosiacki, S. R., Negrão, F. J., De Oliveira, D. B., Beloni, S. N. E., Alfieri, A. A., & Alfieri, A. F. (2004). Detecção do gene da nucleoproteína do vírus da cinomose canina por RT-PCR em urina de cães com sinais clínicos de cinomose. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 56(4), 480-487. Retrieved from <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/YZHqHncgzYFgHccCh3R6KXH/?format=pdf&lang=pt>.
- Green, R. G., & Stulberg, C. S. (1946). Distemperoid virus interference in canine distemper. *Science*, 103(2678), 497-498. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.103.2678.497>. 10.1126/science.103.2678.497.
- Greene, C. E. (2006). Infectious diseases of the dog and cat. In: Greene (3a ed.), (pp. 25-41). Elsevier Science.
- Greene, C. E. (1998). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Saunders.
- Gutiérrez, M. M. B., Gutiérrez, J. A. O., Simón, M. T. C., Gómez, A. D., Bernal, G. D., Prieto, A. G., & Fernández, I. S. (2015). *Manual gráfico de imunologia e enfermidades infecciosas do cão e do gato*. Ed. MedVet.
- Headley, S. A., & Graça, D. L. (2000). Canine distemper: epidemiological findings of 250 cases. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 37(2), 136-140. <https://www.scielo.br/j/bjvras/a/k9gc3XNB3jt7sFGc3Q5dDhx/?lang=en&format=html>. 10.1590/S1413-9596200000200009.
- Hirsh, D. C., & Zee, Y. C. (2003). Paramyxoviridae. In: Hirsh, D.C, Zee, Y.C. (pp. 375-382). Guanabara-Koogan.
- Jayne, V. S. (Cong.). (2004). *Doenças infecciosas com manifestações gastroentéricas em cães e gatos*. Ciência Animal Brasileira.
- Jones, C. T., Hunt, D. H., & King, N. W. (2000). *Patologia Veterinária*. (6a ed.). Manole.
- Kahn, C. M. (2008). Manual Merck de veterinária. (9a ed.) Roca, 563-680.
- Litfalla, F., Hamzé, A. L., Pacheco, A. M., Souza, C. C., Rodrigues, C. A. L. S., Filadelpho, A. L., & Bariani, M. H. (2008). Cinomose e o processo de desmielinização. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 11, 1-7. https://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Zf2Nc2Y4x0zZzTO_2013-6-14-14-40-31.pdf.
- Lorenz, M. D., & Kornegay, J. N. (2006). *Neurologia Veterinária*. (4a ed.). Manole.
- Mangia, S. H., Moraes, L. F., Takahira, R. K., Motta, R. G., Franco, M. M., Megid, J., & Paes, A. C. (2014). Efeitos colaterais do uso da ribavirina, prednisona e DMSO em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(5), 449-454. <https://www.scielo.br/j/pvb/a/BFVxnhBBLFBYhThkhfFQHnn/?format=pdf&lang=pt>. doi: 10.1590/S0100-736X2014000500011.
- Mangia, S. H., & Paes, A. C. (2008). Neuropatologia da cinomose. *Veterinária e Zootecnia*, 15(3), 416-427. <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/392/209>.
- Martella, V., Elia, G., & Buonavoglia, C. (2008). Canine distemper virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 787-797. https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5598617/mod_resource/content/1/review%20-%20canine%20distemper%20virus.pdf. 10.1016/j.cvsm.2008.02.007.
- Martins, D. B., dos Anjos Lopes, S. T., & França, R. T. (2009). Cinomose canina-Revisão de literatura. *Acta Veterinaria Brasilica*, 3(2), 68-76.
- Monteiro, M. V. B., dos Santos, M. P., Costa, C. T. C., Whiteman, C. W., & Monteiro, F. O. B. (2010). Cinomose canina nos animais domésticos e silvestres. *Revista de Ciências Agrárias - Amazonian Journal of Agricultural and Environmental Sciences*, 53(2), 216-223. <https://ajaes.ufra.edu.br/index.php/ajaes/article/view/48/129>.
- Monti, F. D. S. (2004). *Anticorpos contra o vírus da cinomose em cães vacinados em diferentes estabelecimentos da área urbana do município de Viçosa/MG*. Dissertação (Mestrado) defendida na Unversidade Federal de Viçosa (UFV).
- Moraes, F. C., Alvarenga, C., Meirelles, R. B., & Sousa, D. B. (2013). Diagnóstico e controle da cinomose canina. *Pubvet*, 7(14), 1-31. <https://www.pubvet.com.br/uploads/137660df132d27709c2f669bb2addecc.pdf>.

- Moreno, A. P., & Weber, L. D. (2019). Revisão bibliográfica: cinomose canina. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG*, 2(1), 8-21. <https://themaetscientia.fag.edu.br/index.php/ABMVFAG/article/view/297/388>.
- Moro, L., de Moraes Alves, C., de Araújo Santos, F. G., de Sousa Martins, A., & Vasconcelos, A. C. (2006). Apoptose na desmielinização da cinomose canina (revisão de literatura). *Bioscience Journal*, 20(2), 171-178. https://www.researchgate.net/publication/277049914_Apoptose_na_desmielinizacao_da_cinomose_canina_Revisao_de_literatura.
- Mochizuki, M., Hashimoto, M., Hagiwara, S., Yoshida, Y., & Ishiguro, S. (1999). Genotypes of canine distemper virus determined by analysis of the hemagglutinin genes of recent isolates from dogs in Japan. *Journal of clinical microbiology*, 37(9), 2936-2942. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC85418/>. doi: 10.1128/jcm.37.9.2936-2942.1999.
- Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., & Studdert, M. J. (1999). *Veterinary virology*. (3a ed.). Academia Press.
- Nascimento, D. N. S. (2009). *Cinomose canina—revisão de literatura*. Monografia (Mestrado) defendida na Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).
- Nelson, R., & Couto, C. G. (2006). *Medicina interna de pequenos animais*. (3a ed.). Elsevier.
- Orsini, H., & Bondand, E. F. (2008). Patogenia das lesões no sistema nervoso central (SNC) na cinomose canina. *Clínica Veterinária*, 74, 28-34.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.
- Portela, V. A. B., Lima, T. M., Maia, R. C. C. (2017). Cinomose canina: revisão de literatura. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 11(3), 162-171. <https://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/1776/1578>.
- Portela, V. A. B., Souza, H. C. V., Guerrero, M. U., Lima, T. M., Lima, F. C. S., Cavalcanti, J. M. W. M. U., & Maia, R. C. C. (2017). Avaliação da resposta imune de cães submetidos à vacinação contra cinomose associada ao estímulo pela acupuntura. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 11(1), 1-7. <https://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/1591/1491>.
- Pozza, M. (2005). *Deteção e análise molecular do vírus da cinomose canina*. Dissertação (Mestrado) defendida na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Carter, M. E., Donnelly, W. J., & Leonard, F. C. (2005). *Microbiologia veterinária e doenças infecciosas*. Artmed.
- Ranno, I. L., & de Alencar, C. L. M. (2018). *Diagnóstico de cinomose canina por teste rápido no hospital veterinário fag*. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) defendida no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG).
- Sanches, C. D. D. C. (2012). *Análise Histopatológica e Imunoistoquímica de Encéfalo de cães com cinomose tratados com Ribavirina*. Dissertação (Mestrado) defendida na Universidade Estadual Paulista (UNESP).
- Santos, B. M. (2006). *Cinomose canina - revisão de literatura*. Monografia (Mestrado) defendida na Universidade Castelo Branco (UCB).
- Shell, G. (1990). Canine distemper compendium on continuing education for the practicing veterinarian. *Cats & Blood Chemistry*, 12(2), 173-179.
- Sherding, R. G., & Birchard, S. J. (1998). *Manual Saunders: clínica de pequenos animais*. (2a ed.). Roca.
- Shin, Y. S., Mori, T., Okita, M., Gemma, T., Kai, C., & Mikami, T. (1995). Detection of canine distemper virus nucleocapsid protein gene in canine peripheral blood mononuclear cells by RT-PCR. *Journal of Veterinary Medical Science*, 57(3), 439-445. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms1991/57/3/57_3_439/_pdf/_char/en.
- Silva, M. C., Figuera, R. A., Juliana S. B., Graça, D. L., Kommers, G. D., Irigoyen, L. F., & Barros, C. S. (2007). Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães: Clinicopathological features in 620 neurological cases of canine distemper. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 27(5), 215-220. <https://www.scielo.br/j/pvb/a/bNsVZDprTCdkVVVBjwCmKx/?format=pdf&lang=pt>.
- Silva, G. A., Araújo, E. K. D., Leite, A. G. P. M., Alencar, D. F., do Prado, A. C., de Oliveira, W. A., & Cardoso, J. D. F. S. (2017). Parâmetros hematológicos de cães apresentando corpúsculos de Lentz em esfregaço sanguíneo. *Pubvet*, 11(10), 1022-1027. <https://www.pubvet.com.br/uploads/40e97d65d500648748f08c459901e929.pdf>. 10.22256/pubvet.v11n10.1022-1027.
- Sonne, L. (2008). *Achados patológicos e imunoistoquímicos de cães infectados pelo vírus da cinomose canina*. Dissertação (Mestrado) defendida na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- Swango, L. J. (1997). Moléstias virais caninas. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C (4a ed.), (pp. 576-580). Manole.
- Sykes, J. E. (2014). *Canine and feline infectious diseases*. Elsevier Health Sciences.
- Tizard, I., & Ni, Y. (1998). Use of serologic testing to assess immune status of companion animals. *PubMed*, 213(1), 54-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9656025/>.
- Thomson, R. G. (1990). *Patologia Veterinária Especial*. Manole.
- Torres, B. B. J., & Ribeiro, V. M. (2012). Cinomose nervosa canina: patogenia, diagnóstico, tratamento e prevenção. *Revista de Cães e Gatos*, 1(161), 1-6. https://www.researchgate.net/publication/290433517_Cinomose_nervosa_canina_patogenia_diagnostico_tratamento_e_prevencao.
- Viana, K. F., & Teixeira, N. S. (2015). Ribavirina e fase nervosa da cinomose: cura clínica, mas não esterilizante-Relato de dois casos. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 37(1), 29-32. <https://bjvm.org.br/BJVM/article/view/363/258>.
- Zachary, J. F., & McGavin, M. D. (2013). *Bases da Patologia em Veterinária*. (5a ed.). Elsevier Brasil.